

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

REPUBLIQUE DU MALI

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Un Peuple – Un But – Une Foi

Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako



(USTTB)



Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS)

FMOS

Année universitaire 2022 – 2023

THESE N° : /

THEME

**ÉTUDE DE LA DUPLICATION DE *PIN3* (16 PB) DU GENE
TP53 CHEZ LES FEMMES ATTEINTES DU CANCER DU
SEIN AU MALI**

Présentée et Soutenue publiquement le 03/10/2023 devant le jury de la Faculté de Médecine et
d'Odontostomatologie par

M. Etchri Yao Paul KOUDADJE

Pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

JURY

Président : Professeur Guimogo DOLO
Membre : Docteur Madani LY
Co-directeur : Professeur Bréhima DIAKITÉ
Directeur : Professeur Yaya KASSOGUÉ

DÉDICACES

Je dédie cette thèse :

- À Dieu le tout-puissant

Ne crains rien, car je suis avec toi ; ne promène pas des regards inquiets, car je suis ton Dieu ; je te fortifie, je viens à ton secours, je te soutiens de ma droite triomphante.

- À mon père, Agbedoumassi Kodjo Dosseh KOUDADJE

J'ai tellement de respect pour toi, malgré notre nombre, tu as su nous inculquer la meilleure des éducations. Avoir accepté de m'envoyer au Mali a été l'une des meilleures décisions que tu as prises à mon égard, c'est le pourquoi je crois que ce document est aussi le fruit de ton travail. Que Dieu puisse te donner plus de force et une bonne santé pour voir jusqu'où ton travail me conduira.

- À ma mère, Akou Marie-Jeanne GBEKOU

Ô toi ma mère, je pense à toi...Ô Daman, ô ma Mère, Toi qui me portas sur le dos, Toi qui m'allaitas, toi que gouvernas mes premiers pas, Toi qui la première m'ouvris les yeux aux prodiges de la terre. Je pense à toi.....

Même ce poème très profond de Camara Laye ne pourrait être à la hauteur de l'amour, la considération et le respect que j'éprouve à ton égard. Femme battante et accomplie, tu as toujours été ma force, mon inspiration, mes yeux sont remplis de joie et d'admiration quand je pense à toi, Ô Daman, te rendre fière est mon grand but dans la vie. J'espère que ce travail te permettra d'être fier de moi et te donnera plein de joie. Que le très haut te donne force et bonne santé.

- À ma défunte petite sœur Marie KOUDADJE

Ta mort a été un grand choc pour moi, te voir allonger là à cause d'une simple maladie soignable comme le paludisme ma tellement touché et anéanti. Aussi loin que je me rappelle, c'était avec toi, j'avais la meilleure relation. Déjà dix-huit ans que j'ai vu ton sourire, parfois, je m'assoie et j'imagine si tout ça n'avait pas eu lieu, comment serait notre vie, comment serait notre relation.

Je te dédie ce travail et j'espère que de là où tu es tu me vois et tu es fier de ton frère.

REMERCIEMENTS

À la **nation Malienne**

Terre de DIATIGUIYA, ici, je me suis toujours senti chez moi. Je suis infiniment reconnaissant pour la qualité de la formation reçue, pour la gentillesse du peuple malien et surtout de m'avoir permis d'avoir ce diplôme. « Aw ni ché, N'bé Mali fè kodjoukou »

- À tout le corps professoral de la **Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie (FMOS)**

Pour la qualité et la rigueur dans la dispensation des enseignements donnés tout au long de la formation

- À toute la **12^e promotion Excellence du Professeur Mamadou DEMBÉLÉ**

Pour les épreuves passées ensemble, ma pensée va à l'endroit de nos camarades décédés que Dieu puisse vous accorder le repos éternel.

À tout le personnel du centre de recherche et de formation sur les pathologies moléculaires (**CREFPAM**)

- À mes chefs : Pr Cheick Bougadari TRAORE, Pr Bakarou KAMATE, Pr Mamoudou MAIGA, Pr Brehima DIAKITE, Pr Yaya KASSOGUE, Dr Aissata COULIBALY

- À mes chers aînés : Dr Oumar KASSOGUE, Dr Modibo DIARRA, Dr Fousseyni DIARRA, Dr Haby KONATE, Dr Soungou BORE, Dr Aissata COULIBALY, Dr Aissata MAIGA, Dr Idriss DJONOUMA, Mahamane Talphi DIAKITE, Ban TRAORE, Kadidiatou CISSE, Assitan KONE

- A mes collègues : Mamadou BOLLY, Seydou SOUMOUNOU, Amadou Djadje GARIKO, Elvire BOTOKOU, Herve KOUMBEDJE, Legrand AKPADJA

- Aux personnels du CREFPAM : Mariam DIALLO, Lalla Fatima DIALLO, Mohamed DIALLO, Ismaël SISSOKO

Vous avez éduqué chacun de nous avec la même énergie sans faire de distinction entre nous les enfants, je vous dis merci pour les prières, les conseils et tout l'amour que vous me portez, les paroles ne seront pas aussi profondes que ce que je ressens à votre égard, je vous dédie ce travail.

- A ma sœur **Fifine KOUDADJE** et son époux **Ruben ABOKI**

Je vous dédie ce travail, je vous suis reconnaissant pour m'avoir accueilli au Mali. Sans votre présence dans ce beau pays le Mali mon avenir devrait être autrement. Je vous remercie pour votre soutien moral, financier et surtout psychologique. Au fil des années, je vous ai vue traverser tellement d'obstacles qu'en retour, cela me fortifier et me pousse à aller de l'avant.

- A mes frères **Romeo KOUDADJE, Adolphe KOUDADJE, Sylvio KOUDADJE, Emile KOUDADJE**

Je vous dédie ce travail parce que, pour ma part, vous l'avez fait aussi grâce à vos soutiens, votre encouragement et l'amour inconditionnel que vous m'aviez témoigné durant ces années où même étant au Mali, je me sentais toujours proche de vous. Je vous suis reconnaissant pour m'avoir toujours soutenu, au sens élevé de la responsabilité, j'ai vu et j'ai appris de vous comment vous gérez vos activités, vos études et votre vie. Vous avez toujours été de très bons grands frères. Je vous remercie et je vous suis très reconnaissant. Je vous souhaite tout le bonheur du monde.

- A mes petits frères et sœur **Martin KOUDADJE, Florentine KOUDADJE, Jonas KOUDADJE, Pierre KOUDADJE**

Vous êtes l'une des raisons pour lesquelles, j'ai tellement tenu bon malgré les difficultés rencontrées. J'ai toujours voulu être un exemple pour vous et vous poussez à faire plus que moi. J'espère que se travaille vous donnerait la force d'aller plus loin dans vos différents domaines.

- A mes amis **Dr marie-Frédéric ARRA et Dr Rébecca Alica Esther MEA**

J'associe vos noms car je vous ai toujours vue ensemble jusqu'à la fin, j'aime votre complicité, votre amour et surtout votre relation avec Dieu. Merci Freddy pour tes conseils, tu as été un ami, un associé et un grand frère et à Rebecca ma meilleure amie depuis des années, toujours là pour moi lors de mes déceptions et aussi les moments de bonheur. Je prie Dieu qu'il vous donne un bon foyer et vous rende heureux.

- A mes amis **Dr Yaovi Amétohou ATSOU et Dr Johanna Thècle Sènan GANSOU**

Merci infiniment pour votre présence tous le long de cette aventure estudiantine. Nous avons appris nos leçons et préparé nos examens ensemble surtout toi David. Tes qualités de frère, d'ami, de père m'ont toujours impressionné. Votre bonne humeur ne devrait jamais vous laisser, je vous souhaite une bonne carrière médicale et pharmaceutique et une bonne vie de couple.

- A mon amie **Dr Hilda Emmanuela Awo AMEGONOU**

Je ne me rappelle plus trop à quel moment notre relation a pris de l'envol, mais je sais un truc, je ne vois plus ma vie sans ta présence, tu es une amie, une sœur, une confidente. Je me rappelle les nuits blanches de travail sur nos thèses, nos premières expériences pas trop catholiques à partager en public. Malgré nos différences parfois, je suis très content de t'avoir dans ma vie et je ne changerai ça pour rien au monde. Que Dieu t'accorde une bonne carrière.

- A mes amis **Dr Idriss DJONOUA** et **Dr Ismaël DIAKITE**

On traîne ensemble seulement depuis quelque année, mais on a traversé des trucs qui représente beaucoup pour moi. Vous aviez été présent pendant les moments sombres et les moments de bonheur et j'espère que vous serez là encore pour des années. Que Dieu vous donne une bonne carrière et longue vie.

- **Dr Brice AMEGONOU** merci énormément pour les conseils et le soutien dans les activités

- A mes frères **Marc AGBATI, Legrand AKPADJA, Faruq SASSA, Jordan FIANYOH** et **Jonathan ATSOU**

Votre présence à mes côtés ces dernières années me réchauffe le cœur, j'espère qu'on gardera aussi longtemps que possible cette relation que nous entretenons. A vous Marc et Legrand, merci de m'avoir fait découvrir le basket, ce fut vraiment un bon passe-temps durant ces dernières années. Que le seigneur puisse vous accorder la santé et succès.

- A mes sœurs **Dr Mariam SIDIBE, Clémence KPOKOU, Colombe DEGBEY, Sika AFANOU, Sandrine AISSAH, Aisha TRAORE** et **Faddy TRAORE**

L'une comme l'autre a une place très importante dans ma vie grâce à votre impact positive sur ma vie et mon comportement. Je vous souhaite le meilleur des sept mondes.

- A toi **Elvire BOTOKOU**

Je te remercie pour tout ce que tu as fait pour moi, en commençant par me pousser, voire m'obliger à renouer avec Dieu et surtout ton soutien inconditionnel durant ces dernières années. J'ai toujours apprécié ta façon simple de voir le monde. Que Dieu puisse t'accorder tout ce que ton cœur désire.

- A toi mon grand frère **Dr Kueshivi Midodji ATSOU**

Je te dédie ce travail, je te suis reconnaissant pour m'avoir accueilli au Mali, au sens élevé de la responsabilité, j'ai vu et j'ai appris de toi comment tu gères tes activités et tes études. Tu as toujours été un bon grand frère. Je te remercie et je te suis très reconnaissant. Je te souhaite tout le bonheur du monde.

- A mes amis **Dr Oumar CAMARA, Dr Sory MAIGA, Dr Sauti KONATE**

Merci pour le soutien inconditionnel durant ces temps passé ensemble. Que Dieu vous accorde bonne carrière.

- Aux membres de ma cour **Moscou City** merci pour tout **Sarah SANGARE, Alpha TRAORE, Falcao TRAORE, Djeneba COULIBALY, Ali TIMBINE.....**

- A l'Union des Étudiants et Stagiaires Togolais au Mali (UESTM)

Avec vous, j'ai appris les bases du leadership, le savoir vivre en association. Cette famille a été d'une grande aide à Bamako durant cette vie estudiantine.

- Aux aînés de l'Union des Étudiants et Stagiaires Togolais au Mali (UESTM)

Dr kossi ATSOU, Dr Nicolas T'BAH, Dr KADANSAOU, Dr Nathan GOZO, Dr Brice AMEGONOU, Dr Espoir N'ZONOU, Dr Roger FAGBEMI, Dr Christelle, Dr Issa TOURE, Dr Nolan SEGNAGBETO.....

Pour l'encadrement, les conseils et le bon exemple donné.

- A toute la promotion choco ;

Dr David ATSOU, Dr Richard DANGUI, Dr David KOUAMENOU, Dr Ismaël, Dr Fortuné, Dr Daouda

- A mes cadets ;

Jordan FIANYO, Calvin LAWSON, Serge KPETIGO.....

- Aux amis du club de basketball de la faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie

- A la communauté tchadienne par le biais de ses quelques membres **Herve KOUMBEDJE, Chadrel Benam BENODJI, Felix, Lucien KABO, Pofinet KEBKABA**

- A la communauté béninoise par le biais de ses quelques membres **Dalilath Morayo Adeyosola DAOUDA, Djelika DIARRA, Sedami Colombe Bienheureuse DEGBEY**

- A la communauté ivoirienne par le biais de ses quelques membres **Manuella BOSSE, Dr Awa DOUMBIA, Dr Oumou, Dr Mariam SIDIBE**

- A Lalla Fatima DIALLO (LFD)

Je te remercie pour tout, comme tu aime le dire avant ton arrivé dans ma vie j'étais perdue et tu es venu me redonner le sourire même si ça ma toujours fait rire je suis hyper content de t'avoir rencontre soit mille fois bénis et j'espère maintenir cette relation jusqu'à ma mort.

Ma maman prime

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DU JURY

Professeur Guimogo DOLO

- PhD en Entomologie-Parasitologie Médicale ;
- Responsable de l'enseignement de la génétique à la FMOS,
- Chef de l'unité de la biologie moléculaire du MRTC ;
- Membre du Comité Sahélien des Pesticides ;
- Membre du Comité « Vector Control Working Group » (VCWG) de Roll Back Malaria ;
- Consultant du Programme Santé de « Earth Institut » de 'Université de Columbia ;
- Assistant technique des PNLP en Afrique de l'Ouest et du Centre ;
- Consultant du ministère de la Santé du Mali ;
- Expert du paludisme avec les PNLP et les villages du millénaire en Afrique de l'Ouest et du Centre.

Cher Maître, vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce travail malgré vos nombreuses occupations. Votre parcours, votre simplicité et vos qualités pédagogiques imposent respect et admiration. Cher Maître, trouvez en ces mots, l'expression de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Docteur Madani LY

- Médecin spécialiste en Oncologie médicale ;
- Ancien praticien hospitalier au service d'hématologie et oncologie médical du CHU Point G ;
- Chef du service d'oncologie médicale du CHME le Luxembourg ;
- Secrétaire administratif de la Société Malienne d'Hématologie et d'Oncologie (SOMAHO) ;
- Vice-Président de l'association ONCOMALI ;
- Chercheur au Centre de recherche et de formation sur les pathologies moléculaires (CREFPAM).

Cher Maître, nous sommes honorés par votre présence dans ce jury. Votre rigueur dans le travail et vos qualités d'homme de science font de vous un maître apprécié de tous. Permettez-nous, Cher Maître, de vous adresser l'expression de nos sentiments les plus distingués.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THÈSE

Professeur Bréhima DIAKITÉ

- PhD en Génétique et Pathologie Moléculaire
- Membre du comité scientifique de l'organisation africaine pour la recherche et la formation sur le cancer (AORTIC) ;
- Lauréat de Harvard, Boston University, and University of New Mexico (HBNU) ;
- Lauréat 2019 Catalyser project of Northwestern university de la recherché génétique et épigénétique sur le cancer du sein au Mali ;
- Maître de conférences en Génétique et Pathologie Moléculaire à la FMOS ;
- Chercheur au Centre de recherche et de formation sur les pathologies moléculaires (CREFPAM).

Cher Maître, Ce travail est le fruit de votre abnégation et de votre patience, nous vous remercions pour cet immense honneur que vous nous avez fait en nous acceptant dans votre centre de recherche tout au long de cette aventure, votre sagesse, vos qualités pédagogiques et intellectuelles font de vous un exemple à suivre. Trouvez en ces quelques mots, l'expression de notre grand respect.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE :

Professeur Yaya KASSOGUÉ

- Maître de conférences en Génétique et Pathologie Moléculaire à la FMOS ;
- PhD en Génétique et Pathologie Moléculaire ;
- Lauréat du prix de thèse Pharo 2009, Marseille, France ;
- Investigateur principal du projet « Etude de la pharmacogénétique des ARVs au Mali, Afrique de l'Ouest » ;
- Chercheur au Centre de recherche et de formation sur les pathologies moléculaires (CREFPAM).

Cher Maître, C'est un honneur de vous avoir comme enseignant et formateur durant ce travail que vous nous avez confié. Vous n'avez ménagé aucun effort pour que ce travail soit réalisé. Nous avons été fascinés par votre sociabilité, votre leadership, votre humilité et votre rigueur scientifique.

Merci encore pour votre patience envers moi.

Veillez accepter, cher Maître, tous nos remerciements et notre profonde reconnaissance.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- % : Pourcentage ;
- **16 pb** : 16 paires de base ;
- **2000T/mn** : 2000 Tours par minute ;
- **ACE** : Antigène Carcinoembryonnaire ;
- **ADN** : Acide Désoxyribonucléique ;
- **ARNm** : Acide ribonucléique messenger ;
- **BE** : Bromure d’Ethidium ;
- **“BRCA 1”**: *Breast cancer 1* ;
- **“BRCA 2”**: *Breast cancer 2* ;
- **CA 15.3** : L’antigène tumoral 15-3 ;
- **CCI** : Carcinome Canalaire Infiltrant ;
- **CCIS** : Carcinome non infiltrants ou carcinome in situ ;
- **CHEK 2** : La Kinase de point de Contrôle 2 ;
- **CHU** : Centre Hospitalier Universitaire ;
- **CLIS** : Carcinome Lobulaire In-situ ;
- **“CLS”**: *Cell Lysis* ;
- **CREFPAM** : Centre de Recherche et de Formation sur les Pathologies Moléculaires ;
- **EDTA** : acide éthylène, diamine tétracétique ;
- **FGFR 2** : Le Récepteur 2 du Facteur de Croissance des Fibroblastes ;
- **FMPOS** : Faculté de Médecine, de pharmacie et d’odontostomatologie ;
- **FSH** : Follicule Stimulation hormone ;
- **“Gene HER 2”**: *Human Epidermal growth factor Receptor 2*.
- **“GLOBOCAN”**: *Global Observatory Cancer* ;
- **GSTM 1** : La Glutathion S-Transférase Mu 1 ;
- **HCl** : Chlorure d’Hydrogène ;
- **HTA** : Hypertension Artérielle ;

- **LH** : Lutéinique hormone ;
- **Mg Cl₂** : Chlorure de *Magnésium* ;
- **MTHFR** : La Methylenetetrahydro Folate Réductase ;
- **NaCl** : chlorure de sodium ;
- **OMS** : Organisation Mondiale de la santé ;
- **P. Arg72Pro** : Remplacement d'arginine par la proline à l'emplacement 72 au niveau nucléotidique ;
- **P. Pro47Ser** : Remplacement de la proline par la serine à l'emplacement 47 au niveau nucléotidique ;
- **"PCR"**: *Polymerase Chain Reaction* ;
- **PIN3** : Polymorphisme de l'intron 3 ;
- **"RBC"**: *Red Blood Cell* ;
- **SBR** : Scarff Bloom et Richardson ;
- **TNM** : Tumeur primitive, Adénopathie régionales, métastases à distance ;
- **TP53** : « Protéine tumorale 53 » ;
- **UV** : Ultra-violet ;
- **XIX** : 19 siècles ;
- **µg** : Microgramme.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

Table des matières

DÉDICACES
REMERCIEMENTS.....	II
HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY.....	VII
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	XII
TABLE DES MATIERES.....	XVI
LISTE DES FIGURES.....	XIX
LISTE DES TABLEAUX.....	XXI
1- INTRODUCTION.....	1
2- OBJECTIFS	4
2.1 Objectif général :.....	4
2.2 Objectifs spécifiques	4
GÉNÉRALITÉS.....	5
3- Généralités :.....	6
3.1 Le gène TP53 [39, 40].....	6
3.2 Généralité sur le sein et le cancer du sein.....	8
3.2.1 Définition	8
3.2.2 Rappels.....	8
3.2.2.2.3 Poids et consistance	9
3.2.3 Rappels physiologiques.....	13
3.2.4 Rappels histologiques :	16
3.3 Épidémiologie du cancer du sein	18
3.3.2 Etiopathogénie :.....	18
3.3.3 Dépistage	21
3.3.4 Étude clinique et paraclinique :	21
3.3.5 Anatomie Pathologique :	27
3.4 Évolution et pronostic : [86–88].....	36
3.4.1 Évolution :	36
3.4.2 Pronostic :	36
4- MATÉRIEL ET MÉTHODES :.....	44
4.1 Cadre et lieu d'étude :	44
4.2 Type et Période d'étude :	46
4.3 Population d'étude :.....	46
4.4 Échantillonnage :.....	46
4.4.1 Critère d'inclusion :	46
4.4.2 Critères de non-inclusion :	46
4.4.3 Prélèvement sanguin.....	47
4.5 Collecte des données :	47
4.6 Analyse moléculaire	47

4.6.1	Extraction de l'ADN génomique à partir du sang total	47
4.6.2	Détermination de la qualité et de la concentration d'ADN	49
4.6.3	Identification du polymorphisme du gène TP53	49
4.6.4	Conditions d'amplification :	51
4.7	Gestion des données :	51
5-	RÉSULTATS.....	54
5.1	Technique	54
5.2	Résultats descriptifs	55
5.2.1	Caractéristiques sociodémographiques	55
5.2.2	Localisations du cancer	57
5.2.3	Facteurs de risque	57
5.2.4	Aspects Histologiques :	61
5.3	Résultats analytiques.....	62
5.3.1	Prévalence des génotypes et des allèles.....	62
5.3.2	Age et aspect génétique des cas.....	62
5.3.3	Type histologique et le génotype.....	63
5.3.4	Tableaux croisés.....	63
6-	COMMENTAIRES ET DISCUSSION :	68
6.1	Caractéristiques sociodémographiques :.....	68
6.2	Localisations du cancer	68
6.3	Les facteurs de risques	69
6.4	Les types histologiques	69
6.5	Fréquence génotypique du gène dans la population.....	69
6.5.1	En fonction du type histologique	69
6.5.2	En fonction de l'âge	70
6.5.3	En fonction du statut ménopausique	70
6.5.4	En fonction des antécédents familiaux.....	70
7-	CONCLUSION :.....	73
8-	RECOMMANDATIONS :.....	75
8.1	Aux autorités politiques :.....	75
8.2	Aux ONG et associations de lutte contre le cancer	75
8.3	Aux chercheurs.....	75
8.4	Aux autres professionnels de santé :.....	75
8.5	Aux femmes :	75
9-	BIBLIOGRAPHIE :	79
10-	ANNEXE.....	87
	FICHE SIGNALÉTIQUE (Français et Anglais)	87
	PERSONAL DETAIL CARD	88
	SERMENT D'HIPPOCRATE.....	89

LISTE DES FIGURES

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Configuration interne du sein [50]..... 11

Figure 2: Coupe histologique d'un carcinome canalaire in situ (CCIS).....29

Figure 3: Coupe histologique d'un carcinome lobulaire in situ (CLIS)30

Figure 4: Coupe histologique d'un carcinome canalaire infiltrant (CCI).....31

Figure 5: Histologie d'une biopsie d'un carcinome intra-kystique avec des excroissances papillaires, des noyaux atypiques, des chromatines agglutinées, et un pléomorphisme sévère33

Figure 6: Aspect histologique du carcinome colloïdal.....34

Figure 7: Répartition du cancer en fonction de l'Age55

Figure 8: Répartition des patients en fonction du statut ménopausique56

Figure 9: Localisation du cancer57

Figure 10 : Répartition des patientes en fonction de la prise de contraceptif.....58

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Le grade du CCIS	28
Tableau II : Classification de Scarff Bloom et Richardson. [85].....	37
Tableau III: Classification pT.N.M. (A.J.C.C., 7^e édition). [86]	38
Tableau IV: Amorces utilisées pour l’amplification du gène TP53	50
Tableau V: Distribution des patientes en fonction de la parité	57
Tableau VI: Répartition des femmes en fonction de l’allaitement maternel	58
Tableau VII: Distribution des patientes en fonction des antécédents familiaux de cancer du sein	59
Tableau VIII: Distribution des cas en fonction des antécédents personnels	59
Tableau IX: Distribution des patients en fonction de leurs poids corporels	60
Tableau X: Répartition des cas selon la consommation de tabac.....	60
Tableau XI: Distribution des patientes en fonction du type histologique	61
Tableau XII: Distribution des cas en fonction de la classification TNM.....	61
Tableau XIII: Distribution génotypique et allélique du gène dans la population d’étude	62
Tableau XIV: Distribution de l’âge selon le génotype des participantes.....	62
Tableau XV: Distribution du type histologique selon le génotype des participantes	63
➤ Tableau XVI: Distribution du statut ménopausique selon le génotypique des participantes	63
➤ Tableau XII: Distribution de l’utilisation de contraceptifs selon le génotypique des participantes.....	64
➤ Tableau XVIII: Distribution des antécédents familiaux de cancer du sein selon le génotypique des participantes	64
➤ Tableau XIX: Distribution des antécédents personnels de maladie mammaire bénigne selon le génotypique des participantes	65
➤ Tableau XX: Distribution de la parité selon le génotype des participantes.....	65
Tableau XXI : Distribution de l’obésité et du tabagisme selon le génotype des participantes	66

INTRODUCTION

1- INTRODUCTION

Le cancer du sein se définit comme une tumeur liée à la prolifération anarchique et incontrôlée des cellules épithéliales au niveau des glandes mammaires. Le cancer encore appelé tumeur maligne ou néoplasme est un terme générique désignant un large groupe de maladies pouvant toucher n'importe quelle partie de l'organisme selon l'organisation mondiale de la santé [1] (OMS (Organisation Mondiale de la Santé)) [2].

Dans le monde, le cancer du sein est à la fois le cancer le plus fréquent et la cause la plus fréquente de décès par cancer chez les femmes [3] l'OMS, en 2020 il y a eu environ 2,3 millions de nouveaux cas dans le monde avec 685 000 décès. Au Mali, le cancer du sein représente un véritable problème de santé publique, avec 2 448 nouveaux cas et 1 425 décès enregistré en 2020 [4].

Bien que cette incidence semble être plus élevée par rapport à l'année précédente, mais elle reste faible par rapport au pays développés [5, 6].

A l'instar des autres cancers, le cancer du sein est une maladie dont la cause exacte n'est pas connue. Cependant, plusieurs facteurs de risque peuvent contribuer au développement du cancer du sein, notamment cliniques (surpoids, le tabac, l'alcool, l'âge) les facteurs environnementaux (la pollution, exposition aux radiations) [7, 8].

Des études ont montré qu'en plus de ces facteurs, la prédisposition génétique joue un rôle dans le cancer du sein, ce qui a entraîné plusieurs recherches. Ainsi, de nombreux gènes ont été associés à un risque accru de cancer du sein, comme les gènes suppresseurs de tumeurs, notamment *BRCA1* et *BRCA2* qui se rapportent aussi bien aux cancers du sein et à celui de l'ovaire (les gènes de réparation de l'ADN endommagé) [8–11].

Toutefois, les mutations au niveau de ces gènes ne sont pas seules capables de provoquer le cancer du sein, d'autres gènes impliqués dans le métabolisme des xénobiotiques ont été cités comme étant des gènes de prédisposition au cancer du sein. Parmi lesquels, la glutathion S-transférase mu 1 (*GSTM1*), la kinase de point de contrôle 2 (*CHEK2*), la méthylentetrahydrofolate réductase (*MTHFR*) et le récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (*FGFR2*) et la protéine tumorale 53 ou TP53 etc. [12–14].

La TP53, présente en deux copies est localisée sur le chromosome 17, les mutations de ce gène augmentent la probabilité de développer des cancers du sein et d'autres cancers humains [15, 16].

Ce gène joue un rôle d'anti-oncogène, de ce fait la TP53 est une protéine suppresseur de tumeur sur le plan physiologique, Compte tenu de son implication dans la régularisation positive ou négative de

la division cellulaire en fonction des besoins de l'organisme, la TP53 intervient dans la réparation de l'ADN, induit l'apoptose et la sénescence en éliminant les cellules endommagées. De ce fait elle maintient la stabilité cellulaire et génétique d'où son nom de gardien du génome humain. En cas de mutation du gène, la protéine TP53 sera inactive, induisant ainsi une division anarchique des cellules favorisant ainsi l'apparition du cancer [17–19].

Plusieurs types de polymorphisme sont localisés sur ce gène à la fois dans les régions introniques et exoniques. Parmi ceux-ci, le polymorphisme p. Arg72Pro [20, 21], le polymorphisme p. Pro47Ser et PIN3 (polymorphisme de l'intron 3) duplication de 16-pb de TP53 sont les plus étudiés en raison de leurs rôles critiques dans la modification de la fonction ou de l'expression de TP53 [19, 22].

Cette duplication de 16 paires de base (16 pb) du polymorphisme de l'intron 3 (PIN3) de TP53 affecte la transcription du gène en ARNm par le processus qui consiste à éliminer les séquences non codantes ou introns en provoquant une diminution de la mort cellulaire, la capacité de réparation de l'ADN et le dérèglement du cycle cellulaire. Ce dérèglement est observé dans de nombreux cancers, y compris celui du sein [23], la revue de la littérature a montré l'existence de deux grands types d'allèle A1 sauvage ou non mutant et A2 mutant ce qui permet de mettre en évidence trois types de génotype A1/A1 sauvage, A1/A2 hétérozygote, A2/A2 mutant. [24, 25]

Dans les pays développés comme les Etats-Unis, la Chine, le Canada, et les pays de l'Europe, les personnes ayant les génotypes A2A2 ou la duplication de 16-pb dans l'intron 3 de TP53 présentent un risque élevé de cancer du sein [26, 27]. Par conséquent, la duplication de 16-pb de l'intron 3 de TP53 a été associée à plusieurs autres cancers, notamment ceux de l'ovaire [11], du poumon [28], du colon [29, 30], de l'œsophage [31] et l'estomac [32] etc.

Certaines études ont montré qu'il n'y a pas de relation entre cette mutation et le cancer du sein comme en Angleterre, Chine, et dans la population asiatique [33–36], en revanche, il a été rapporté qu'il existe une relation entre la duplication de 16 Pb de PIN3 de TP53 et le cancer du sein comme mis en évidence en Iran et dans de nombreuses autres méta-analyses [26, 37]. Cela pourrait être dû à l'inégalité de la distribution génotypique et allélique dans ces populations.

Toutes fois très peu d'études incluant des approches génétiques sont réalisées sur le cancer du sein en Afrique et plus particulièrement au Mali. Ainsi, nous nous sommes proposés de comprendre la relation entre le polymorphisme du gène TP53 et le cancer du sein dans un échantillon de la population malienne [38].

OBJECTIFS

2- OBJECTIFS

2.1 Objectif général :

Évaluer la distribution du polymorphisme de la duplication PIN3 de 16-pb dans un échantillon de patientes atteintes du cancer du sein.

2.2 Objectifs spécifiques

- Décrire les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et histologiques des patientes atteintes du cancer du sein au mali ;
- Déterminer la fréquence génotypique et allélique du polymorphisme 16bp PIN3 du gène TP53 chez les participantes ;
- Examiner la relation entre la distribution de la duplication de 16 bp PIN3 du gène TP53 et les facteurs de risque sociodémographiques, cliniques et histologiques des patients.

GÉNÉRALITÉS

3- Généralités :

3.1 Le gène TP53 [39, 40].

Découvert en 1979 simultanément par plusieurs chercheurs qui se sont intéressés au virus cancérigène. Le gène TP53 (protéine tumorale 53) est présent en deux copies chez tous les êtres humains et il est localisé sur le chromosome 17p13.1. [41], il est composé de plusieurs introns et situé dans une zone propice aux mutations. Les gènes sont les unités de base de l'hérédité transmises de génération en génération [42–45].

Le gène TP53 joue plusieurs rôles, les plus importants se trouvent être la réponse au stress, les protéines TP53 se lient à l'ADN et favorisent l'expression des gènes qui doivent réparer les dommages cellulaires, cette protéine tire la sonnette d'alarme lorsque l'ADN est endommagé empêchant le développement du cancer en bloquant la multiplication de la cellule défectueuse, provoquant ainsi son autodestruction, en induisant l'apoptose et la sénescence. A travers ce rôle, la TP53 contrôle la régulation du cycle cellulaire. Les gènes de réparation de l'ADN réparent les erreurs qui peuvent se produire dans d'autres gènes lors de la copie de l'ADN. Si les gènes de réparation de ADN sont mutés, ils ne peuvent plus empêcher les cellules de devenir cancéreuses.

Il semble maintenant que le gène p53 soit nommé gène suppresseur de tumeur, puisque les mutations de ce gène sont présentes dans la moitié des cancers humains. Les gènes suppresseurs de tumeurs empêchent les cellules de se diviser trop vite et guident les cellules vers l'apoptose. Ils nous aident à lutter contre le cancer. Quand les gènes suppresseurs de tumeurs sont actifs, ils fonctionnent correctement. Ils empêchent les cellules de se diviser trop rapidement. Mais lorsque ces gènes subissent une mutation, ils deviennent inactifs. Cela incite les cellules à croître de façon désordonnée, ce qui peut engendrer un cancer.

Le cancer du sein est constitué de pathologies hétérogènes les mutations du gène TP53 augmentent la probabilité de développer le cancer.

Le cancer est causé par un changement, ou une lésion, qui s'est produite dans un ou plusieurs gènes. La plupart des changements qui surviennent dans un gène sont attribuables à une mutation génétique. Les mutations peuvent empêcher les gènes de fonctionner correctement. Les gènes qui présentent des mutations liées au cancer sont parfois appelés gènes du cancer, et le gène TP53 est d'entre eux.

Les mutations génétiques se produisent dans les cas suivants :

- nous sommes soit exposés à des agents destructeurs.
- les gènes s'usent lorsque nous vieillissons.
- nous naissons avec un gène qui est muté.

Il faut plus d'une mutation pour qu'une cellule devienne cancéreuse. Les chercheurs ont réussi à établir un lien entre certains types de cancer et certaines mutations génétiques. Toutefois, certains types de cancers son non relié à une mutation spécifique du fait que c'est une combinaison de la génétique et des conditions de vie.[46]

Le gène TP53 est un gène suppresseur de tumeur qui intervient dans la croissance et la division des cellules et envoie aussi des signaux pour la réparation de l'ADN endommagé. Si l'ADN endommagé ne peut pas être réparé, le gène TP53 empêche la cellule de se diviser et induit la mort cellulaire. Lorsque le gène TP53 subit une mutation, les cellules ayant un ADN endommagé se mettent à croître et à se diviser de façon désordonnée.

➤ L'histoire de la génétique

En tant que discipline scientifique reconnue, la génétique elle-même n'est apparue qu'au début du XX^e siècle, ses prémices remontant au XIX^e avec en 1859 la publication par Darwin de sa théorie sur l'évolution avec son texte l'Origine des espèces, et en 1865 celle des lois de Mendel. La génétique est l'étude de la transmission des caractères héréditaires chez les êtres vivants. Elle vise à déterminer les modes de transmission et à documenter les variations dans les gènes entre les individus d'une même personne. Elle vise aussi à réaliser l'étude de la fonction des gènes, de ce fait, les mutations occupent une place importante. Ce dernier est une modification rare, accidentelle ou provoquée, de l'information *génétique* (séquence d'ADN ou d'ARN) dans le *génome* qui est l'ensemble de l'information génétique d'un organisme contenu dans chacune de ses cellules sous la forme de chromosomes. Il est possible de distinguer 3 grandes classes de mutations : les substitutions nucléotidiques, les insertions/délétions de quelques nucléotides et les remaniements géniques de grande taille [47].

3.2 Généralité sur le sein et le cancer du sein

3.2.1 Définition

Le cancer du sein est un cancer qui se forme aux dépens des cellules mammaires.

Que ça concerne les cellules des canaux galactophores « carcinome canalaire » la forme la moins fréquente [48, 49], ou de celle des lobules « carcinome lobulaire » la forme la plus connue [50], on parle « d'adénocarcinome » tumeur maligne d'origine glandulaire.

Quelques rares fois la tumeur se développe aux dépens du tissu conjonctif du sein, on parle de sarcome.

3.2.2 Rappels

3.2.2.1 Rappels embryologiques [51]

Dès la 4^e semaine de gestation, les crêtes mammaires font leur apparition et sont représentées par deux épaissements ectoblastiques disposés de façon symétrique sur la paroi ventrale de l'embryon, Dès la 5^e semaine du développement embryonnaire, apparaissent les bandelettes mammaires, faites de 2 à 4 couches de cellules ectodermiques, qui s'étendent sur la paroi latérale du thorax et de l'abdomen, à partir de la 6^e semaine ces crêtes ont presque intégralement régressé après avoir donné de cinq à sept modules épithéliaux : les bourgeons mammaires. Entre 6 et 7 semaines, ces bandelettes, en s'épaississant, forment les crêtes mammaires primitives, étendues symétriquement de la région axillaire à la région inguinale.

Chez l'homme, un seul bourgeon va persister de chaque côté. Cependant, des bourgeons surnuméraires peuvent persister et sont à l'origine de malformation : polythélie, si cette anomalie s'accompagne du développement d'une authentique glande mammaire surnuméraire (qui peut être fonctionnelle en période de lactation et parfois authentifiée seulement à ce moment-là à l'apparition d'une sécrétion lactée), on parle de polymastie et cette malformation est aussi fréquente chez l'homme que chez la femme. Dans de rares cas, nous remarquons l'absence de mamelle appelée amastie, elle est généralement unilatérale, souvent accompagnée de malformations associées des membres supérieurs. À partir de la 13^e semaine, la prolifération cellulaire d'origine ectodermique va se poursuivre en profondeur dans le mésenchyme sous-jacent ; 15 à 25 cordons épithéliaux pleins s'enfoncent dans le mésenchyme ; ce sont les futurs canaux galactophores, et leurs extrémités profondes sont les futurs acini. Au 5^{ème} mois, commence une phase de croissance active : les galactophores principaux, faits d'une double assise cellulaire (glandulaire et myoépithéliale). Les canaux galactophores de second ordre se creusent d'une lumière (20-25 semaines) et un bourgeon distal se forme. Au 8^e mois, les canaux galactophores s'ouvrent dans la dépression épithéliale située au centre de l'ébauche mamelonnaire et en profondeur se développent les acini glandulaires, isolés

par des travées conjonctives. Chaque canal galactophore est ainsi à l'origine d'une unité glandulaire élémentaire distincte. Le mamelon se forme pendant la période périnatale par prolifération du mésenchyme sous-jacent. À la naissance, une activité sécrétoire et une hyperhémie transitoire sont à l'origine de la crise génitale du nouveau-né, puis tout rentre dans l'ordre au bout d'une quinzaine de jours, et la glande se met au repos jusqu'à la puberté.

3.2.2.2 Rappel anatomique

Les seins sont des organes glandulaires pairs destinés à sécréter du lait nécessaire à la nutrition des nouveau-nés, établissant des contacts intimes entre la mère et l'enfant. Outre cette fonction principale, les seins tiennent chez la femme un rôle plastique très important (esthétique) mais encore un rôle érogène grâce à de sa riche innervation.

3.2.2.2.1 Situation

Les seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax, de part et d'autre du sternum, en avant des muscles pectoraux, face à l'espace entre la 3^{ème} et la 7^{ème} côte, le mamelon se situant approximativement au niveau de la 9^{ème} vertèbre dorsale. Cette situation varie selon la forme et du type du thorax. Le sein tombe légèrement, en position debout, sous l'influence de son propre poids, créant le sillon infra-mammaire entre la moitié inférieure du sein et le thorax.

3.2.2.2.2 Forme et dimension

La forme générale du sein féminin est variable, le plus souvent conique, arrondie, insignifiante avant la puberté ; chez la jeune fille, les seins présentent une forme semi-ovoïde. À l'âge adulte, les seins sont matures et de forme grossièrement hémisphérique à conique. Sous l'influence de leur propre poids (dans la station debout) ils ont tendance à s'affaisser légèrement. Avec le vieillissement, les grossesses et l'allaitement, les seins ont tendance à se poser et à devenir plus flasques. Chez l'adulte, en dehors de la grossesse, les seins mesurent en moyenne 10 à 11 cm de haut sur 12 à 13 cm de large. Sous l'influence de la grossesse, les seins augmentent de volume peu de temps après la nidation, mais le gonflement des seins s'arrête souvent vers le 4^{ème} ou le 5^{ème} mois, pour reprendre à la fin de la grossesse. Pendant l'allaitement, les seins peuvent doubler ou même tripler de volume. A la ménopause, le volume de la glande diminue progressivement.

3.2.2.2.3 Poids et consistance

Chez la jeune fille, il peut atteindre 150 à 200 g. Alors que chez la nourrice, il est de 400 à 500 g pouvant atteindre 800 à 900 g. Chez la jeune fille nulligeste, les seins sont fermes et élastiques. Sous

l'influence des gestations et de l'âge, les seins deviennent mous et flasques. La consistance est irrégulière, surtout pendant la grossesse et de l'allaitement.

3.2.2.2.4 Rapports et moyens de fixité

Rapports : Les seins sont en rapport en avant avec le plan cutané et en arrière avec le plan musculofacial et thoracique.

Moyens de fixités : Les moyens de fixation du sein sont peu développés et ne suffisent pas à maintenir la position des seins. Aucun muscle n'existe à cet effet. Les moyens sont les attaches cutanées au niveau de la plaque aréole mamelonnaire, le sillon sous-mamelonnaire, les travées conjonctives (les ligaments de Cooper).

3.2.2.2.5 Configuration externe

Le revêtement cutané du sein n'est pas homogène, on en décrit trois zones :

- Zone périphérique : lisse, souple et douce au toucher.
- Zone moyenne : C'est l'aréole, elle est pigmentée, circulaire de 35 à 50 mm de diamètre.

Son aspect est rendu granuleux par des volumineuses glandes sébacées (tubercules de MORGAGNI). Les glandes deviennent plus volumineuses au cours de la grossesse et prennent le nom de tubercules de MONTGOMERY.

- Zone centrale : C'est le mamelon. Il occupe le centre de l'aréole, sa pigmentation est identique à celle de l'aréole. Les canaux galactophores y débouchent par des orifices (2 à 20 orifices).

3.2.2.2.6 Configuration interne

Une coupe sagittale du mamelon révèle, de la superficie vers la profondeur : l'enveloppe cutanée, le corps mammaire et la couche cellulo-adipeuse dite rétro-mammaire.

Enveloppe cutanée : On reconnaît trois zones sus citées. La zone périphérique : le tissu cellulo-graisseux pré-mammaire occupe ce plan.

La zone moyenne aréolaire : la peau de l'aréole est fine et mobile, doublée du muscle aréolaire (muscle peaucier).

La zone centrale ou mamelon : son axe est occupé par les canaux galactophores entourés de fibres conjonctives élastiques et de fibres musculaires lisses.

Corps mammaire ou glande mammaire : Il est enveloppé par une mince lame de tissu conjonctif : la capsule. Il est composé de plusieurs lobes indépendants les uns des autres.

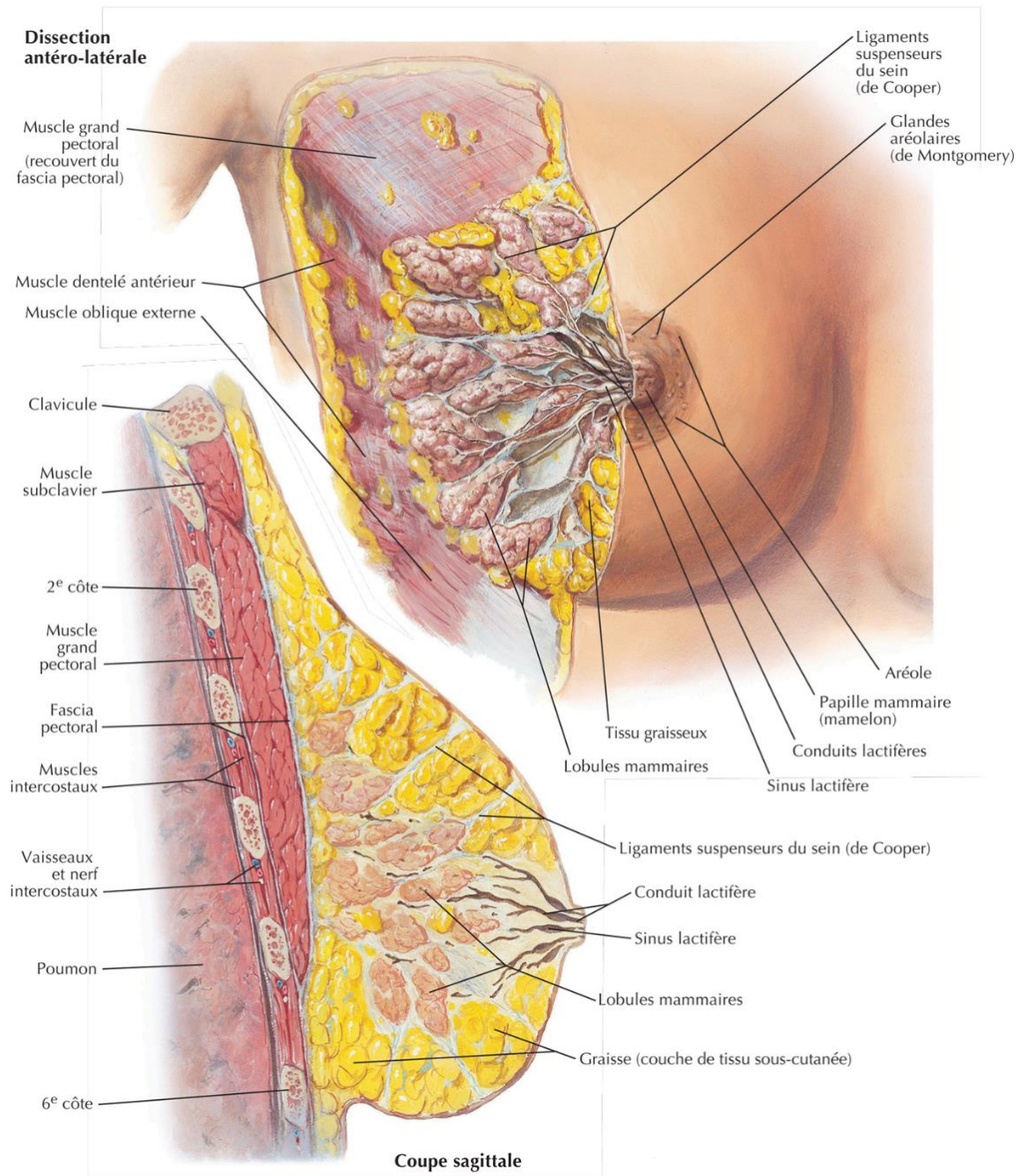


Figure 1: Configuration interne du sein [52].

3.2.2.2.7 vascularisation et innervation

➤ **La vascularisation artérielle** provient de trois troncs artériels :

- L'artère thoracique interne : c'est l'artère principale issue de la subclavière, aborde par ses collatérales les 2^{ème}, 3^{ème}, 4^{ème} espaces intercostaux et la face postérieure de la glande. Elle vascularise un peu plus de la moitié supérieure de la glande.

- L'artère axillaire : c'est l'artère qui vascularise la glande par l'artère thoracique latérale et ses propres collatérales. Elle aborde la glande mammaire à partir du creux axillaire dans sa partie externe et inférieure. Elle est visible en superficie.

- Les artères intercostales, se ramifient le long du grand pectoral, et abordent la glande par sa face postérieure.

La distribution s'effectue par :

- Des rameaux profonds qui pénètrent l'épaisseur de la glande partent se ramifier entre les lobes et les lobules et se terminent par un réseau capillaire péri-acineux.

- Des rameaux superficiels ou cutanés très denses avec de nombreuses anastomoses entre eux et avec la circulation thoracique de voisinage. Autour de l'aréole et à partir des vaisseaux principaux :

- La vascularisation s'organise en anneau autour de l'aréole à partir de branches dirigées vers le mamelon

- et radiaire vers la périphérie.

➤ **La vascularisation veineuse :**

Il existe un réseau veineux superficiel surtout visible pendant la grossesse et la lactation, dans lequel on reconnaît parfois autour de l'aréole un anneau anastomotique appelé cercle veineux de HALER. Ce réseau superficiel se déverse dans les régions voisines. Les veines profondes sont drainées vers les veines mammaires externes en dehors, la veine mammaire interne en dedans et vers les veines intercostales en arrière.

➤ **Les voies lymphatiques :**

Leur importance dans la dissémination des tumeurs mammaires est bien connue. Selon leur siège, on distingue plusieurs chaînes :

Les ganglions mammaires externes : Ils siègent au-dessous du bord latéral du grand pectoral, au milieu du creux axillaire, suivant aussi la course de l'artère thoracique latérale.

Les ganglions mammaires internes : Ils suivent le trajet des vaisseaux mammaires internes au sein d'un tissu conjonctivo-graisseux abondant. Ils se situent au-dessus du fascia endothoracique dans les espaces intercostaux.

Les troncs lymphatiques mammaires internes se jettent à gauche dans le canal thoracique, à droite dans le canal lymphatique.

Les lymphatiques croisés des glandes mammaires :

La présence de ganglions dans le sein opposé de celui atteint par le carcinome n'est probablement que le résultat d'un blocage par métastase des voies lymphatiques habituelles et de l'infiltration des ganglions du sein opposé par voie rétrograde.

➤ **L'innervation :**

On distingue les nerfs profonds et les nerfs superficiels :

Les nerfs profonds sont des filets sympathiques qui se rendent à la glande avec des vaisseaux. Les nerfs superficiels sont des filets sensitifs qui proviennent de la branche Supraclaviculaire du plexus cervical, des branches thoraciques du plexus brachial, des rameaux perforants de la 2^e ; 3^e, 4^e, 5^e et 6^e nerfs intercostaux.

Tous ces nerfs envoient de nombreux filets à l'aréole et au mamelon qui sont de ce fait parmi les régions les plus sensibles de l'organisme.

3.2.3 Rappels physiologiques

3.2.3.1 Action des hormones gonadiques sur le sein [53]

➤ **Œstrogène :**

Les œstrogènes agissent directement sur les canaux excréteurs de la glande mammaire. Leur action est parfois directe, provoquant notamment une hyperhémie, une rétention de sodium et d'eau au niveau de la glande comme dans le syndrome prémenstruel [54].

Les œstrogènes ont pour effet de stimuler la croissance des canaux galactophores, élèvent l'index mitotique à l'extrémité du canal, entraînant la pigmentation de l'aréole. Ils stimulent la différenciation et le développement de l'épithélium galactophorique.

➤ **Progestérone**

L'action directe de la progestérone sur la glande mammaire ne semble pouvoir s'exercer que si celle-ci a été préalablement préparée par les œstrogènes. Elle entraîne une prolifération alvéolo-acineuse, son action complète celle des œstrogènes pour qu'elle limite la croissance des canaux galactophorique. Elle permet le développement des acini. L'effet indirect de la progestérone semble résulter d'une production de la prolactine. Au niveau du sein, la progestérone s'oppose à

l'augmentation de la perméabilité capillaire provoquée par les œstrogènes, elle diminue donc les phénomènes œdémateux. L'ovaire est responsable de la croissance pubertaire, du maintien avec modulation périodique de la glande durant la reproduction. La progestérone est une hormone liée à la grossesse qui prépare l'endomètre pour l'implantation du zygote et supprime la contractilité myométriale pour le maintien de la grossesse [55].

L'ovariectomie totale chez la petite fille supprime le développement des seins au moment de la puberté, en revanche à l'âge adulte, elle entraîne une faible modification du volume des seins.

3.2.3.2 Action des hormones extra gonadiques

➤ La prolactine :

C'est une hormone protéique pure constituée par une chaîne polypeptidique faite de 205 à 211 acides aminés. La prolactine agit au niveau de l'acinus en entraînant une sécrétion. La prolactine est une hormone protéique de l'hypophyse antérieure qui a été nommée à l'origine pour sa capacité à favoriser la lactation en réponse au stimulus de succion de jeunes mammifères affamés. Il n'est pas seulement synthétisé dans l'hypophyse, comme décrit à l'origine, mais également dans le système nerveux central, le système immunitaire, l'utérus et ses tissus de conception associés, et même la glande mammaire elle-même. De plus, ses actions biologiques ne se limitent pas uniquement à la reproduction, car il a été démontré qu'il contrôle une variété de comportements et joue même un rôle dans l'homéostasie. [56].

Son effecteur est la cellule alvéolaire où elle entraîne la synthèse du lactose. L'excès de prolactine diminue le fonctionnement cyclique du centre de LH (Lutéinique Hormone), inhibe les effets des gonadotrophines sur l'ovaire. La prolactine agit au niveau des acini mammaires lorsqu'elle parvient à surmonter l'inhibiteur périphérique entretenu par les œstrogènes et la progestérone.

➤ L'Ocytocine :

L'ocytocine est sécrétée par la posthypophyse qui assure le rôle de vidange alvéolaire, agit au niveau d'un récepteur précis, la cellule myoépithéliale de l'acinus mammaire et les canaux galactophores. Les cellules non innervées sont sensibles à l'ocytocine et à la stimulation mécanique, ce qui explique le maintien de la sécrétion. La stimulation entraîne une contraction des alvéoles et une dilatation des galactophores. L'ocytocine peut fonctionner comme une molécule anti-stress, un anti-inflammatoire et un antioxydant, avec des effets protecteurs, en particulier face à l'adversité ou aux traumatismes. L'ocytocine influence le système nerveux autonome et le système immunitaire.

Elle favorise aussi la vidange des acini. Ces propriétés de l'ocytocine peuvent aider à expliquer les avantages des expériences sociales positives et ont attiré l'attention sur cette molécule en tant que thérapeutique possible dans une multitude de troubles [57].

➤ **La FSH (follicule stimulation hormone) :**

Elle provoque le développement des follicules et la sécrétion d'œstrogène (folliculine). En plus, elle développe et maintient les caractères sexuels secondaires.

➤ **La LH (lutéinique hormone) :**

Elle provoque l'ovulation avec formation de corps jaune et sécrétion de progestérone.

➤ **La glande surrénale et la thyroïde**

Elles semblent intervenir dans le développement des glandes mammaires

3.2.3.3 Variations physiologiques :

➤ La période postnatale :

➤ Les acini sont le siège d'une sécrétion colostrogène qui atteint son maximum vers le 8^e jour après la naissance. Les seins sont tuméfiés et laissent sourdre le colostrum ou le lait de « sorcière ».

➤ La période infantile :

Les canaux galactophores s'allongent, les conduits inters lobulaires se ramifient.

➤ La période pubertaire :

Il y a un accroissement du stroma conjonctif et une multiplication des canaux excréteurs et des acini aboutissant à une augmentation du corps mammaire.

➤ Au cours du cycle menstruel :[58]

La première moitié du cycle, sous l'effet des œstrogènes (phase proliférative), est marquée par une multiplication des cellules épithéliales, une réduction de la lumière des acini et un afflux de lymphocytes dans le tissu conjonctif. La seconde moitié du cycle quant à elle, sous l'effet de la progestérone (phase lutéale) est caractérisée par une dilatation de la lumière des acini centrée parfois sur un matériel de sécrétions intraluminales, un épithélium quiescent, une vacuolisation des cellules myoépithéliales et un œdème du tissu conjonctif. Ces variations entraînent une modification du volume des seins qui apparaissent généralement plus tendus, voire sensibles ou douloureux.

➤ Au cours de la grossesse :

La grossesse s'accompagne d'une importante sécrétion d'œstrogène et de progestérone associée à celle d'hormone placentaire lactogène et de l'hormone chorionique somatotrope. Au cours des cinq premiers mois, la glande se congestionne, le lit capillaire augmente, les veines se dilatent, les lymphatiques s'hypertrophient, il existe une prolifération des canaux et d'acini. Les derniers mois sont marqués par une accumulation de graisse et de granulations basophiles au niveau du pôle apical des cellules acineuses.

➤ La lactation :

Après l'accouchement, la disparition des effets inhibiteurs de l'œstrogène et de la progestérone sur la prolactine induit la lactation. Les acini sont distendus par un matériel de sécrétion à la fois dans les cellules et dans la lumière des unités ductulo-lobulaire. Une fois produit au niveau des unités, le lait est acheminé vers le mamelon par les canaux lactifères. La production de lait cesse dans les 7 à 10 jours, s'il n'y a pas de stimulation par la succion du mamelon. Cependant, il faut 3 à 4 mois pour que le parenchyme mammaire revienne à son état de base. Lors du sevrage, les acini régressent et le tissu fibro-adipeux se reconstitue.

➤ La période ménopausique :[59]

La ménopause se caractérise par une disparition progressive des acini pour donner suite à une chute des taux d'œstrogènes et de progestérone. Les cellules épithéliales et myoépithéliales s'atrophient tandis que la membrane basale s'épaissit. Le tissu conjonctif subit aussi une évolution avec altération des fibres élastiques et collagènes aboutissant à une ptôse mammaire. Le sein de la femme ménopausée devient essentiellement constitué de tissu adipeux.

3.2.4 Rappels histologiques :

3.2.4.1 Histologie topographique :

Le corps mammaire est divisé par des travées conjonctives riches en cellules adipeuses en plusieurs territoires, qui ont valeur de lobes. Chaque lobule est formé d'un groupe d'acini pédiculaires par canal interlobulaire. La réunion de plusieurs canaux interlobulaires forme un conduit lactifère, et l'ensemble des lobules drainés par un conduit lactifère constitue un lobe ; on compte environ 15 à 20 par corps mammaire.

3.2.4.2 Structure [60]

Il s'agit d'une glande exocrine acineuse composée, de type séreux pur ou presque pur. De la capsule conjonctive partent des cloisons qui divisent l'organe en lobules.

L'examen d'un lobule montre :

- L'acinus,
 - Les canaux excréteurs
 - Les adipocytes, dont la distribution (isolée ou en petits groupes) donne un aspect caractéristique à la préparation.
- ✓ L'acinus comporte une cavité bordée de l'intérieur vers l'extérieur par :
- Une couche de cellules cubiques à noyaux volumineux riches en chromatine
 - Une couche de cellules myoépithéliales (cellule en panier de Boll) ; ce sont des cellules plates, étoilées, à noyaux petits et sombres ; à cytoplasme parcouru de myofibrilles et ne sont visibles qu'à fort grossissement.
 - Une membrane basale ou vitrée.
- ✓ Les canaux excréteurs présentent de dehors en dedans
- Une vitrée qui se renforce progressivement d'une gaine conjonctivale élastique.
 - Les cellules myoépithéliales qui prennent la direction longitudinale des canaux, une couche de cellules épithéliales cubiques disposée en deux couches au niveau des conduits intra et inter lobulaire ; et en 3 ou 4 couches au niveau des conduits lactifères.
 - La lumière des conduits lactifères présente une dilatation appelée le sinus lactifère.
- ✓ Le tissu conjonctif interstitiel est assez dense dans la région inter lobulaire où cheminent les vaisseaux et nerfs, mais devient délicat dans les lobules au contact des alvéoles, où les fibrilles collagènes sont fines ; la substance fondamentale est abondante et les histiocytes nombreux : c'est le « manteau » alvéolaire dont l'évolution semble être également sous commande hormonale [60].

3.3 Épidémiologie du cancer du sein

3.3.1 Répartition géographique

Le cancer du sein chez la femme représente 2,3 millions de cas, soit 11,7 % de tous les cancers au monde, devant le cancer du poumon et le cancer colorectal, entraînant environ 685 000 décès par an (6,9 %).

Les données de GLOBOCAN 2020 estiment environ à 2.261.419 nouveaux cas de cancer par an en raison de la croissance démographique et du vieillissement de la population mondiale.

Le cancer du sein est la cause la plus fréquente de décès par cancer chez la femme et la cinquième cause de décès de tous les cancers (36) dans les 184 pays couverts par GLOBOCAN dans le monde. Il représente maintenant un cancer sur quatre chez les femmes avec un pourcentage de 24,5 après le cancer colorectal et du poumon [61].

La répartition du cancer du sein est très inégale d'un pays à l'autre, d'un continent à un autre comme le montrent les données suivantes :

- 27 % Amérique du Nord,
- 26 % en Europe de l'Ouest,
- 20 % en Europe de l'Est,
- 17 % en Afrique du Sud – Est,
- 15 % en Afrique de l'Ouest,
- 12 % au Japon.

Les taux annuels sont les plus élevés dans les pays industrialisés (Amérique du Nord, Europe sauf le Japon, les plus bas en Afrique et en Asie) [62].

Au mali le cancer du sein représente 29,9 % en 2020 selon le rapport d'analyse des données du registre des cancers [63]

3.3.2 Etiopathogénie :

L'étiologie des cancers du sein n'est pas bien connue. Les facteurs de risque du cancer sont souvent à tort considéré comme des facteurs devant jouer un rôle dans le processus carcinogénétique.

En réalité, leur seule caractéristique est une liaison statistique significative avec la maladie. Leur identification a un double intérêt :

✓ Servir de base à l'élaboration d'hypothèses explicatives qui sont à vérifier par des études expérimentales,

✓ Repérer un sujet qui peut faire l'objet d'une surveillance accrue : c'est ce qui doit intéresser le praticien

3.3.2.1 Facteurs de risques

On distingue deux facteurs de risque des cancers du sein : les facteurs modifiables définis comme des facteurs qui peuvent être corrigés et les facteurs non modifiables sur lesquels le soignant ou la patiente n'a aucune influence.

3.3.2.1.1 Facteur de risques non modifiables

✓ Age

Le cancer du sein est une pathologie dont l'incidence augmente régulièrement avec l'âge. Il survient majoritairement chez la femme de plus de 40 ans : 0,4 % des femmes de 40 à 50 ans et 6,9 % des femmes de 60 à 70 ans [61, 64].

✓ Exposition aux œstrogènes

Le cancer du sein est une pathologie sensible aux hormones ovariennes. Une période de longue exposition aux œstrogènes, secondaire à une puberté précoce ou à une ménopause tardive, augmente le risque de cancer du sein.

Le risque de cancer du sein augmente également avec l'âge de la première grossesse, cependant, il diminue avec le nombre de grossesses.

L'effet protecteur de l'allaitement sur la survenue du cancer du sein reste discuté, toutes les études ne sont pas unanimes. Une méta-analyse réalisée en 2001, évaluant le risque de cancer en fonction de l'allaitement, a rapporté une diminution du risque relatif de cancer du sein de 4 % par année d'allaitement.

✓ Facteurs génétiques

Une femme ayant un parent du 1^{er} degré (parents ou fratrie) a un risque multiplié par 1,7 à 2,5 de développer un cancer du sein ; une femme ayant un parent de 2^e degré (tante, oncle, grands-parents ou cousins) a un risque multiplié par 1,5 de développer un cancer du sein. Ce risque augmente avec le nombre de parents du 1^{er} degré atteint.

Il s'explique par des facteurs génétiques de prédilection au cancer du sein (mutation génétique) ou de prédilection à des facteurs de risque de cancer du sein comme l'âge précoce des ménarches inférieure à 12 ou l'âge tardif de la ménopause supérieure à 52 ans [64].

✓ Mutation du gène BRCA1 (chromosome 17) : risque de cancer de l'ovaire de 45 % et de cancer du sein de 80 %.

✓ Mutation du gène BRCA2 (chromosome 13) : risque cumulatif de cancer de 25 %. La recherche des mutations peut être faite rapidement avec la technique du "séquençage de nouvelle génération". En revanche, une fois qu'une mutation a été identifiée dans une famille, la recherche de cette mutation chez les autres membres de la famille est systématique.

✓ Mutation du gène TP 53 (chromosome 17) : risque de cancer du sein de 50 % et peut intervenir dans d'autre type de cancers [11, 28, 31, 32]

✓ **Mastopathies bénignes**

Seules les mastopathies prolifératives augmentent le risque de cancer du sein qui est multiplié par 2 en cas d'hyperplasie et par 4 en cas d'hyperplasie avec atypies cellulaires.

✓ **Densité mammaire**

Il existe une corrélation entre la densité mammaire à la mammographie et la survenue d'un cancer du sein. Ils ont rapporté, chez les femmes dont la densité mammaire était supérieure ou égale à 75 %, un risque 5 fois plus élevé de développer un cancer du sein par rapport aux femmes dont la densité mammaire était inférieure à 75 % (95 % CI = 3,6- 7,1). Ces résultats étaient retrouvés chez des patientes ménopausées et non ménopausées

3.3.2.1.2 Facteurs modifiables

✓ **Facteurs hormonaux**

Le cancer du sein est dit « hormono-dépendant », en raison du rôle favorisant d'un terrain d'hyperœstrogénie absolu ou relatif :

- Absence d'allaitement
- Nulliparité
- Traitement hormonal de la ménopause prolongé (> 10 ans)
- Contraception œstroprogestative
- Obésité (aromatation des androgènes en œstrogènes dans les adipocytes)

✓ **Facteurs de risques histologiques**

Certaines tumeurs bénignes du sein constituent des facteurs de risque. Notamment :

- Les hyperplasies canalaire atypiques : Prolifération anormale, mais non cancéreuse de cellules des canaux galactophoriques.

- Les néoplasies lobulaires (hyperplasie lobulaire atypique)

L'existence d'un cancer du côlon, de l'endomètre : constitue également un facteur de risque.

✓ **Facteurs environnementaux**

Le niveau socio-économique :

Les femmes qui ont un niveau de vie élevé ont un risque multiplié par deux. Il pourrait s'agir du stress entraînant une dysovulation et la carence en progestérone, mais aussi le rôle des facteurs nutritionnels avec la consommation de lipides, de protides, de boissons alcoolisées et de tabac.

3.3.3 Dépistage

C'est la recherche d'une maladie à un stade tellement précoce qu'elle ne s'est encore manifestée par aucun signe. Le dépistage s'adresse donc à toutes les personnes qui sont en bonne santé apparente.

Parmi elles, un très petit nombre sont porteuses de la maladie débutante. Le dépistage concerne les femmes âgées de 50 à 74 ans et consiste en la réalisation d'une mammographie tous les 2 ans.

La mammographie comporte 2 incidences : une incidence de face et une incidence oblique externe. Elle est soumise à une double lecture.

3.3.4 Étude clinique et paraclinique :

3.3.4.1 Examen clinique :

3.3.4.1.1 Signe fonctionnel :

✓ La tumeur :

C'est le motif le plus fréquent de consultation. Elle s'observe chez 60 à 80 % des patients. Environ 90 % des tumeurs sont découvertes par la patiente et seulement 10 % par le médecin [65].

✓ La douleur :

C'est le deuxième motif de consultation. Sa fréquence est de 5 à 10 % [13 ; 20]. En effet, environ 1 à 15 % des cancers du sein sont révélés par une douleur mammaire [66].

- ✓ Les modifications cutanées et aréolo-mamelonnaires :

Elles sont très variables. On a la modification globale de la taille d'un sein, l'œdème généralisé ou localisé, la rougeur, l'ulcération des nodules dermoépidermiques, l'érythème ou le prurit du mamelon.

- ✓ Écoulement mamelonnaire :

Il représente 2,3 % des motifs de consultation. La nature de l'écoulement, les circonstances d'apparition et les signes associés doivent être pris en compte, en hématome, ecchymose spontanée : un hématome d'apparition récente sans notion de traumatisme, associé ou non à d'autres signes, doit faire penser au cancer.

3.3.4.1.2 Examen physique :

Si la patiente est encore réglée, il est préférable de faire l'examen physique pendant la première phase du cycle.

Inspection : C'est le premier temps de l'examen. Sous un bon éclairage, la femme est dévêtue jusqu'à la ceinture, assise face à l'examineur, les bras le long du corps puis les bras levés. L'inspection se fait de face et de profil tout en modifiant l'éclairage pour obtenir une lumière à jour frisant. Le volume et la symétrie des seins sont évalués. Les anomalies des mamelons ou des aréoles et les lésions doivent être notées en les reportant sur un schéma pour les reconnaître sur la mammographie.

3.3.4.1.3 Les signes inflammatoires :

- ✓ La rougeur : elle peut être localisée à un seul quadrant du sein ou occuper l'ensemble des quadrants.

- ✓ L'œdème : dû à un engorgement des lymphatiques du derme, il se traduit cliniquement par une peau d'orange.

- ✓ La tumeur : elle est visible lorsqu'elle est superficielle et se présente comme une saillie ou une modification des contours du sein.

- ✓ Les modifications du mamelon et de l'aréole : l'aspect peau blanche eczématiforme du mamelon se voit dans la maladie de Paget du sein et nécessite une biopsie pour le diagnostic.

- ✓ L'ombilication du mamelon : doit évoquer en premier lieu un cancer lorsqu'elle est récente, une comédomastite si elle est ancienne. Enfin, il faut vérifier la symétrie de la hauteur des mamelons à l'élévation des bras.

- ✓ Les modifications des contours du sein : les signes de rétraction peuvent être discrets (fossettes, rides) ou massifs (glande mammaire totalement fixée et rétractée sur le muscle pectoral).

✓ Les ulcérations : elles peuvent correspondre à un cancer évolué, à une comédomastite ou plus rarement à l'extériorisation d'un papillome bénin.

L'inspection peut mettre en évidence d'autres signes comme des ecchymoses, une modification de la circulation veineuse superficielle avec apparition d'une circulation veineuse collatérale, la saillie de volumineuses adénopathies axillaires ou sus claviculaires, l'existence d'un gros bras.

3.3.4.1.4 Palpation :

Il faut toujours palper les seins, quadrant par quadrant et les aires ganglionnaires.

✓ Les seins :

La palpation des seins doit être douce, méthodique et comparative. Elle doit être éventuellement guidée par les données recueillies lors de l'interrogatoire et de l'inspection. La palpation doit se faire sur la patiente assise, puis couchée. On effectue des petits mouvements circulaires de l'extrémité des doigts avec une légère pression de la glande sur le grill costal. La totalité du sein est explorée avec méthode. On débute par la région médiane, en appréciant la mobilité du mamelon, son épaisseur ; on se méfie du rebord glandulaire au niveau de l'aréole qui donne parfois une fausse impression de tumeur. L'exploration se poursuit en rayon de soleil jusqu'au bord inférieur de la clavicule, plusieurs centimètres en dessous du sillon sous mammaire et jusqu'aux régions latérales du sein.

✓ La tumeur :

Le diagnostic de tumeur n'est pas toujours aisé, en particulier si le sein est nodulaire. Lorsqu'une tumeur est reconnue, il faut préciser son siège, sa taille, ses limites, sa consistance, sa forme, sa mobilité, sa focalité et l'existence d'une poussée inflammatoire.

- Le siège :

Il est noté avec précision dans l'observation et sur le schéma.

- La taille :

Elle s'apprécie en centimètre à l'aide d'un ruban.

- Les limites :

Sont typiquement irrégulières pour une tumeur maligne. Cet aspect typique n'est pas constant, certains cancers de haut grade et les carcinomes colloïdes, médullaires ou papillaires peuvent avoir des limites très nettes.

- La consistance :

Est le meilleur indicateur de la nature lésionnelle d'une tumeur :

Le caractère élastique est en faveur d'un fibro adénome ; Le caractère rénitent est en faveur d'un kyste ; Un kyste sous tension est ferme ; Une tumeur dure, saillante, anguleuse évoque un cancer ou une lésion bénigne calcifiée ; Un cancer colloïde ou médullaire est souvent de consistance molle.

- La forme :

Est souvent anguleuse, mais il existe des carcinomes de formes arrondies ou ovalaires (cancers colloïdes, médullaires, intra kystiques, galactophoriques de croissance rapide).

- La mobilité :

Est un bon signe de nature lésionnelle : Un cancer est peu mobile, voire fixe. On recherche la fixation sur le plan profond par la manœuvre de TILLAUX (adduction contrariée du bras).

- La focalité :

La découverte d'une lésion tumorale dans un quadrant ne doit pas faire négliger l'exploration des autres quadrants. Certaines tumeurs sont en effet multiples. On réserve le terme de multifocalité à l'existence de plusieurs tumeurs siégeant dans le même quadrant. La multicentrique désigne la présence des tumeurs dans les quadrants différents. Les cancers bilatéraux synchrones (simultanés) sont rares.

- La chaleur locale :

La palpation permet également de l'apprécier avec le dos de la main. Ceci s'observe dans les tumeurs à croissance rapide, les mastites carcinomateuses et dans certaines pathologies non cancéreuses (abcès, comédome mastite).

- L'écoulement mammaire :

La recherche d'un écoulement galactophorique se fait par pression du sein puis expression du mamelon. On note le caractère uni et quelquefois bilatéral ; uni, pauci ou multiporique de l'écoulement ainsi que la couleur du liquide et le siège des pores présentant l'écoulement.

L'écoulement unilatéral et pauci orificiel est une indication de galactographie avec cytologie du liquide d'écoulement. Ce liquide peut être séreux, sanglant ou séro-sanglant. Il peut traduire un cancer dans 20 à 25 % des cas [65].

- L'œdème :

Le pincement de la peau peut faire apparaître une peau d'orange témoignant un cancer.

- Les aires ganglionnaires :

L'examen des aires ganglionnaires axillaires et sus claviculaires doit être systématique, quels que soient les résultats de l'exploration du sein. Autant le diagnostic clinique de métastases ganglionnaires est fiable en présence d'adénopathies sus claviculaires, autant ce diagnostic est incertain pour les ganglions axillaires avec un taux d'erreur important allant jusqu'à 30 % de fausse négativité.

- Creux axillaires :

Situé entre la partie supérieure et interne du bras et la paroi latérale du thorax.

Ils doivent être palpés en position relâchée, Déplacez votre main droite très haut dans l'aisselle gauche, juste derrière le muscle pectoral. Avec les doigts pointant vers le milieu clavicule, pressez-les contre la paroi thoracique du patient et glissez-les vers le bas pour sentir les nœuds centraux. Il faut apprécier le nombre, la consistance, la taille, la mobilité et la situation des adénopathies perçues.

L'examen du creux axillaire doit être comparatif par rapport au creux controlatéral. En cas d'adénopathies bilatérales, il faut explorer les autres aires ganglionnaires.

On termine par l'examen clinique général.

3.3.4.2 Examen paraclinique

3.3.4.2.1 La mammographie : [67–69]

Bien réalisée, est la meilleure méthode pour le diagnostic différentiel des maladies du sein, elle est réalisée dès lors que l'examen clinique d'une patiente conduit à la mise en évidence d'une anomalie. Cet examen est également utilisé pour le dépistage des lésions trop petites pour être détectées par palpation.

Concrètement, la patiente se tient sur ses jambes devant un appareil de radiologie, torse nu. Tour à tour, chacun de ses seins est comprimé entre deux plaques le temps de prendre un cliché. Deux clichés par sein sont réalisés, de face et de profil.

Deux images mammographiques sont pathognomoniques du cancer quand elles sont associées et très évocatrices lorsqu'elles sont isolées. Ce sont :

L'opacité stellaire maligne typique ;

Les microcalcifications malignes typiques.

3.3.4.2.2 Une échographie mammaire [69–71]

Il peut être réalisé, en complément de la mammographie, pour préciser la nature d'images radiologiques difficiles à interpréter. Elle peut aussi être proposée à la place de la mammographie aux femmes qui ont les seins trop denses pour être examinés à l'aide de rayons X, notamment quand elles sont plus jeunes.

La patiente est allongée torse nu. Le médecin examine chacun des seins à l'aide d'une sonde après avoir appliqué un gel sur la peau. L'examen est totalement indolore. Il dure une trentaine de minutes.

Elle permet de différencier une tumeur pleine d'un kyste.

3.3.4.2.3 L'IRM (imagerie par résonance magnétique) [72, 73]

Elle n'est indiquée qu'en cas de difficulté d'analyse des lésions par des explorations classiques ou dans l'exploration des seins préalablement traités par chirurgie conservatrice.

3.3.4.2.4 La galactographie :

Elle est indiquée chaque fois qu'il existe un écoulement uni ou pauci orificiel séreux ou sanglant à la recherche d'un refoulement, d'une lacune irrégulière ou d'une amputation d'un galactophore.

3.3.4.2.5 La Kystographie :

Elle est indiquée quand il existe des gros kystes.

3.3.4.2.6 La cytologie : [74–76]

La cytoponction du sein consiste à prélever quelques cellules de tissu mammaire à l'aide d'une aiguille très fine. Le prélèvement se fait par le radiologue sous contrôle échographique.

Elle est très utile et très complète, l'examen clinique, la mammographie et l'échographie.

La cytoponction ou ponction permet de retrouver des cellules suspectes ou cancéreuses. Elle permet aussi dans le même temps de "vider" un éventuel kyste douloureux. Le risque principal de la cytoponction est avant tout son échec d'information ou de diagnostic. Elle fait partie du bilan diagnostique et peut orienter le clinicien dans les cas incertains.

Elle est réalisée de deux manières différentes selon que les lésions sont palpables ou non. En cas de tumeur palpable, de nodule mammographique, elle est réalisée par ponction à l'aiguille fine en pleine masse. Pour les tumeurs non palpables, la cytologie se fera sous échographie guidée.

3.3.4.2 Les autres examens

On fait le dosage du taux d'Antigène tumoral 15.3 et d'Antigène carcinoembryonnaire. L'Antigène tumoral 15.3 est un antigène exprimé dans les membranes des vésicules graisseuses produites par la cellule mammaire. Le dosage sérique de cet antigène a peu de valeur diagnostique, mais il permet de suivre l'évolution du cancer du sein lorsqu'il est effectué de façon répétée. Il va de même pour le taux d'antigène carcino-embryonnaire (A.C.E) qui présente par ailleurs un intérêt dans la détection précoce du cancer du sein à risque métastatique élevé, lorsque le dosage est effectué de façon séquentielle.

3.3.5 Anatomie Pathologique :

Elle confirme le diagnostic et précise le type histologique. L'examen histologique pourra se faire sur :

- ✓ Du matériel recueilli par ponction tournante au trocart (drill biopsie)
- ✓ Une biopsie exérèse
- ✓ Une mastectomie.

3.3.5.1 Aspects macroscopiques

L'examen macroscopique des tumeurs est réalisé par le chirurgien, et surtout par l'anatomopathologiste. L'anatomopathologiste commence l'examen de ces tissus à l'œil nu.

Au cours de l'examen macroscopique, l'anatomopathologiste peut alors estimer la taille de la tumeur, la nature de la tumeur ainsi que la marge d'exérèse, c'est-à-dire la distance comprise entre la tumeur et les limites de l'exérèse réalisée lors de la chirurgie, aussi après la pièce opératoire est pesée, mesurée et éventuellement photographiée.

On distingue trois formes macroscopiques :

La forme nodulaire,

La forme squirreuse et

La forme encéphaloïde. [77]

3.3.5.2 Examens microscopiques

Puis, le médecin pathologique découpe le tissu en tranches très fines avant de les répartir sur des lames. Ces tranches sont recouvertes par plusieurs produits chimiques ce qui permet de les colorer. L'analyse se poursuit avec le microscope, qui permet de déterminer le diagnostic à l'aide des caractéristiques observées.

✓ Carcinome infiltrant du sein type non spécifique (Carcinomes canalaire in situ) (CCIS)

:

Le prélèvement permet de découvrir dans quelle structure du sein la tumeur a pris naissance. Les cellules de la glande mammaire se divisent en trois structures distinctes : les canaux galactophores, les lobules et la membrane basale qui délimite les deux autres. Dans la majorité des cas, le cancer du sein se développe à partir des cellules situées dans les canaux galactophores contre quelques fois dans les lobules.

L'aspect macroscopique du CCIS peut se traduire par une tumeur à contour irrégulier ou un placard tumoral mal individualisé. On parle de carcinome canalaire in situ (CCIS) lorsque les cellules tumorales sont retrouvées dans les canaux. Le grade du CCIS se base sur la différenciation des cellules cancéreuses, l'apparence du noyau de chaque cellule cancéreuse et la présence de cellules cancéreuses mortes ou mourantes (nécrose) dans un échantillon de la tumeur.

Habituellement, il n'y a pas de foyer invasif et on ne note généralement pas de métastases ganglionnaires.

Tableau I : Le grade du CCIS

Grade	Description
1 (bas)	<p>Le noyau de chaque cellule cancéreuse est de taille petite à moyenne et les noyaux de toutes les cellules cancéreuses ont la même forme.</p> <p>Il n'y a pas de nécrose dans l'échantillon.</p>

Grade	Description
2 (intermédiaire)	<p>Le noyau de chaque cellule cancéreuse est de taille petite à moyenne et les noyaux de toutes les cellules cancéreuses ont la même forme.</p> <p>On observe quelques petites régions de nécrose dans l'échantillon.</p>
3 (haut)	<p>Le noyau de chaque cellule cancéreuse est de grande taille et les noyaux de toutes les cellules cancéreuses sont de forme inégale.</p> <p>On peut observer une nécrose dans l'échantillon.</p>

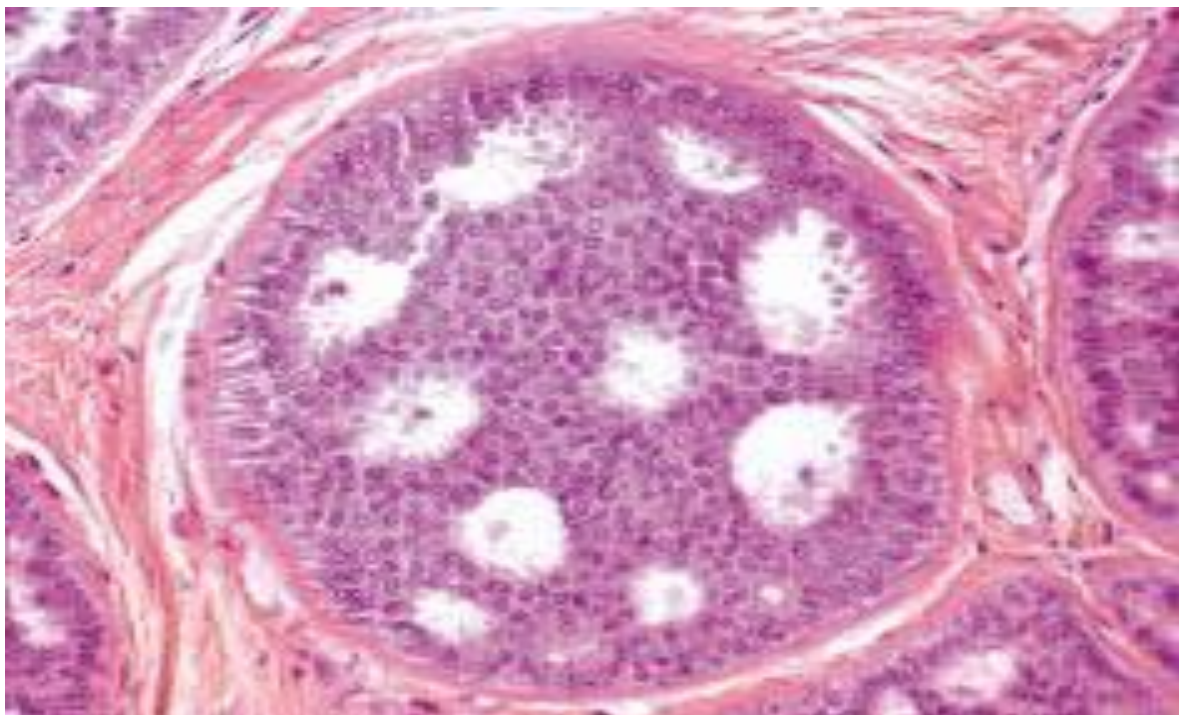


Figure 2: Coupe histologique d'un carcinome canalaire in situ (CCIS)[78]

✓ **Le carcinome lobulaire in situ :**

Lorsque la tumeur ne franchit pas la membrane basale, le cancer est dit in situ (ou carcinome in situ) et de carcinome lobulaire in situ (CLIS) lorsque les cellules tumorales se situent dans les

lobules. Les CLIS ne sont toutefois pas décrits comme étant des cancers et nécessitent uniquement une surveillance, sans traitements tels que chirurgie, chimiothérapie ou radiothérapie.

Cependant, la plupart des cancers sont dits infiltrants, car les cellules tumorales ont traversé la membrane basale.

Carcinome intéressant les canalicules qui sont comblés et distendus par une prolifération de cellules peu jointives sans envahissement du tissu conjonctif voisin. À l'histologie, il présente un aspect en « sac de billes ». Il est rare 2,5 % des carcinomes ; la découverte est fortuite à l'occasion d'un autre état pathologique. L'âge moyen de survenue est de 45 ans. Le carcinome lobulaire in situ à une évolution multicentrique. Dans certains cas, il est susceptible de bilatéralité.

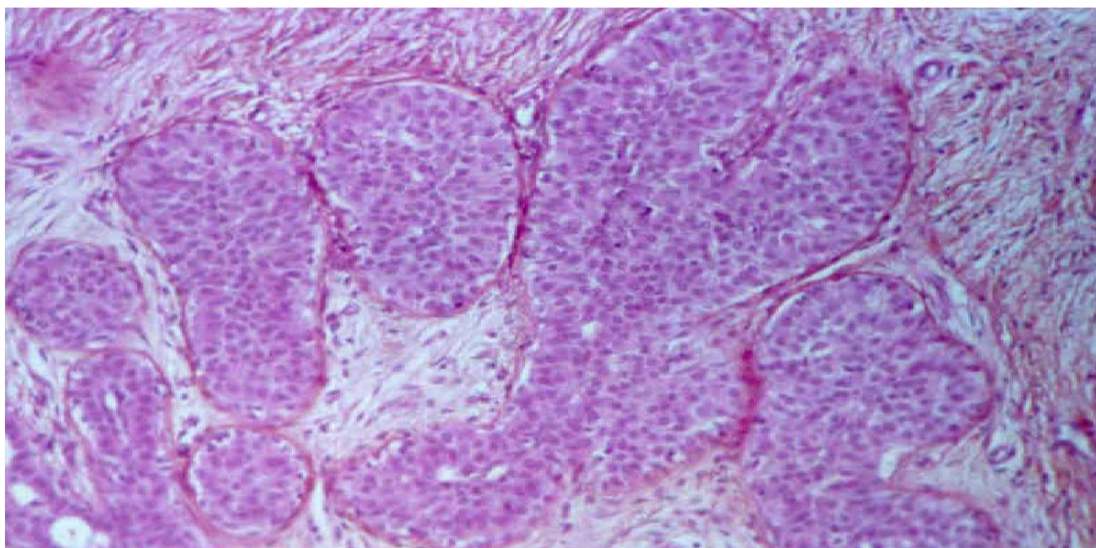


Figure 3: Coupe histologique d'un carcinome lobulaire in situ (CLIS)[79]

✓ **Les carcinomes infiltrants :**

- **Le carcinome canalaire infiltrant :**

C'est la forme la plus fréquente des cancers du sein 70 %. Il survient généralement en pré et post- ménopause. Le quadrant supéro-externe est la zone de prédilection. Les métastases ganglionnaires axillaires sont fréquentes 40 à 50 %. À la macroscopie, la tumeur est étoilée ou irrégulière, circonscrite ou lobulée. L'architecture peut être bien moyennement différenciée ou indifférenciée. On distingue :

Les carcinomes canauxiers infiltrants hautement différenciés qui comportent les formes tubuleuses et les formes papillaires infiltrantes.

Les carcinomes polymorphes qui associent des plages glandulaires et des travées.

Les carcinomes atypiques qui n'ont aucune structure glandulaire. Ils sont faits de massifs, de travées ou d'éléments isolés. [80]

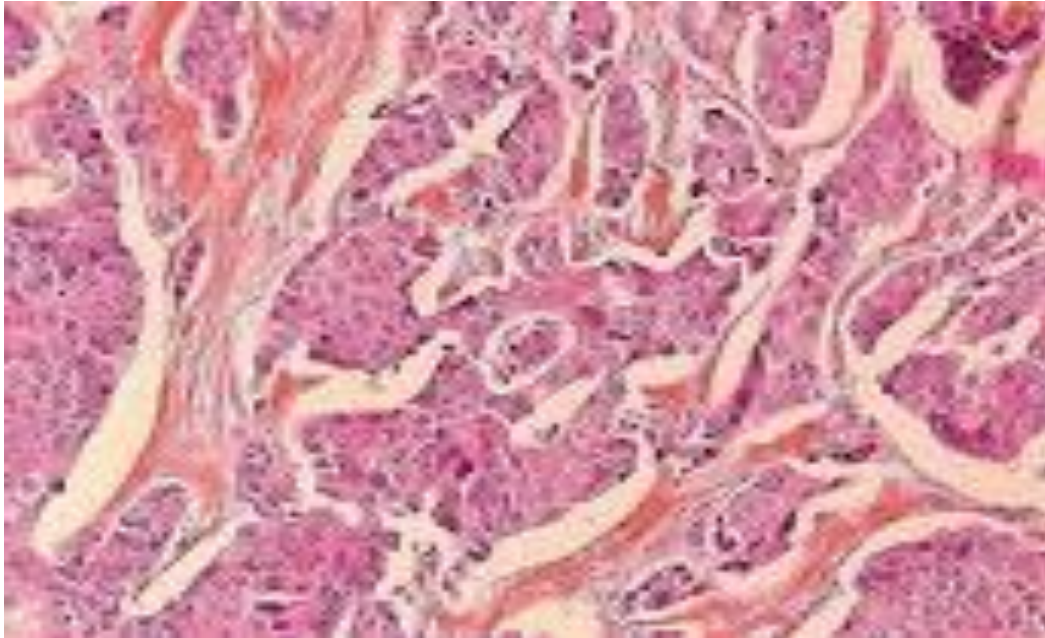


Figure 4: Coupe histologique d'un carcinome canalaire infiltrant (CCI)[78]

- **Le carcinome lobulaire infiltrant : [80, 81]**

C'est un carcinome infiltrant formé de cellules régulières ressemblant à celles du carcinome lobulaire in situ et ayant en général un faible taux de mitoses. Il est classé comme le deuxième type histologique le plus fréquent après le Carcinome infiltrant du sein type non spécifique et sa prévalence a connu une nette augmentation. Le diagnostic clinique et radiologique est difficile. Habituellement, ce cancer évolue de manière bilatérale et plus lentement que le cancer invasif non spécifique, avec les meilleurs facteurs pronostiques.

Il se développe à partir d'un lobule de la glande mammaire, lieu de production du lait. Contrairement à d'autres types de cancers mammaires, il ne forme pas une masse ovoïde bien précise, mais se présente sous forme de bande, ce qui peut rendre son diagnostic plus difficile.

Il peut apparaître à différents endroits d'un même sein, et, dans 1 cas sur 5, il affecte les deux seins.

Macroscopiquement, il est caractérisé par un placard de blindage très mal limité. À l’histologie, il est associé dans 70 % des cas à un C.L.I.S. La forme typique est caractérisée par des cellules isolées en « fil indiennes », groupées de façon concentrique autour des canaux. Ces cellules sont régulières avec inclusions cytoplasmiques de mucus.

Les formes histologiques sont représentées par les aspects en massifs, trabéculaire, tubulo-lobulaire de FISHER à cellules en « bague à chaton », histiocytoïde.

Le carcinome lobulaire infiltrant est caractérisé aussi par un aspect très particulier des métastases ganglionnaires sous forme « pseudo réticulaire » rendant souvent difficile leur détection sur les coupes histologiques.

- La maladie de Paget du mamelon

Est une variété rare de carcinome qui se manifeste par une plaque eczématiforme ou psoriasiforme du mamelon et de l’aréole, correspond histologiquement à des éléments carcinomateux isolés ou en amas, migrés dans l’épaisseur de l’épiderme mamelonnaire à partir d’un carcinome sous-jacent. C’est ce carcinome qu’il faudra toujours s’efforcer de retrouver en présence d’images de cellules de Paget. La maladie de Paget du mamelon peut également avoir d’autres localisations, le plus souvent l’aîne ou la région périnéale (maladie de Paget extra-mammaire).

On remarque une rougeur dont l’aspect est proche de la dermatite, mais il convient de suspecter un carcinome parce que la lésion est fortement margée, unilatérale, et ne répond pas au traitement topique.

- Le carcinome papillaire [82, 83] :

Il se caractérise généralement par une croissance lente avec un bon pronostic, mais il peut être remarquablement différencié et difficile à distinguer de l’adénome papillaire qui est souvent pluricentrique.

Cependant, dans ce carcinome, les arborisations conjonctives ont disparu et les cellules néoplasiques se disposent en amas pleins ; de plus, le stroma est inflammatoire. Le carcinome papillaire est en général sous mamelonnaire et s’accompagne souvent d’écoulement hémorragique par le mamelon.

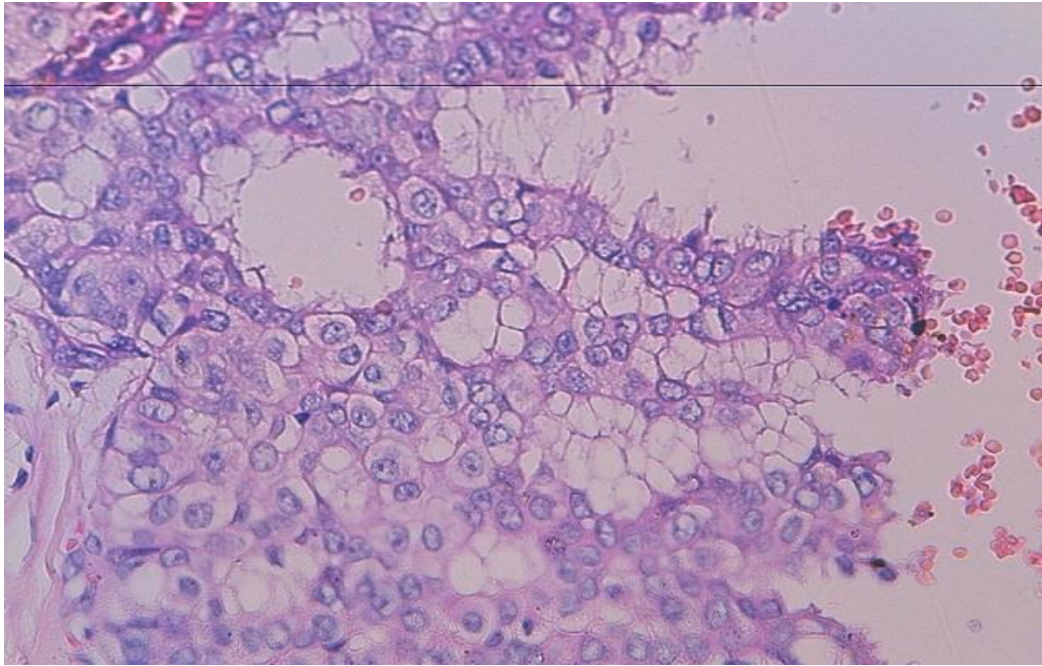


Figure 5: Histologie d'une biopsie d'un carcinome intra-kystique avec des excroissances papillaires, des noyaux atypiques, des chromatines agglutinées, et un pléomorphisme sévère [78]

- Le carcinome cribriforme :

Il est constitué de boyaux épithéliomateux qui se creusent de lumière pour donner un aspect criblé ou polyadénoïde, par entassement des glandes les unes sur les autres sans stroma. Les lumières renferment une substance mucoïde dont l'aspect est superposable à celui que l'on rencontre dans certains cancers d'origine salivaire ou respiratoire.

- Le carcinome muqueux ou cancer colloïde [84, 85] :

Il est caractérisé par la production de mucus extracellulaire.

Il est constitué de cellules claires disposées en amas ou en cordon, baignant dans un abondant mucus. Parfois le mucus s'accumule dans le cytoplasme pour donner aux cellules un aspect en "bague à chaton". Il représente 2 % de tous les carcinomes du sein, son pronostic est assez bon.

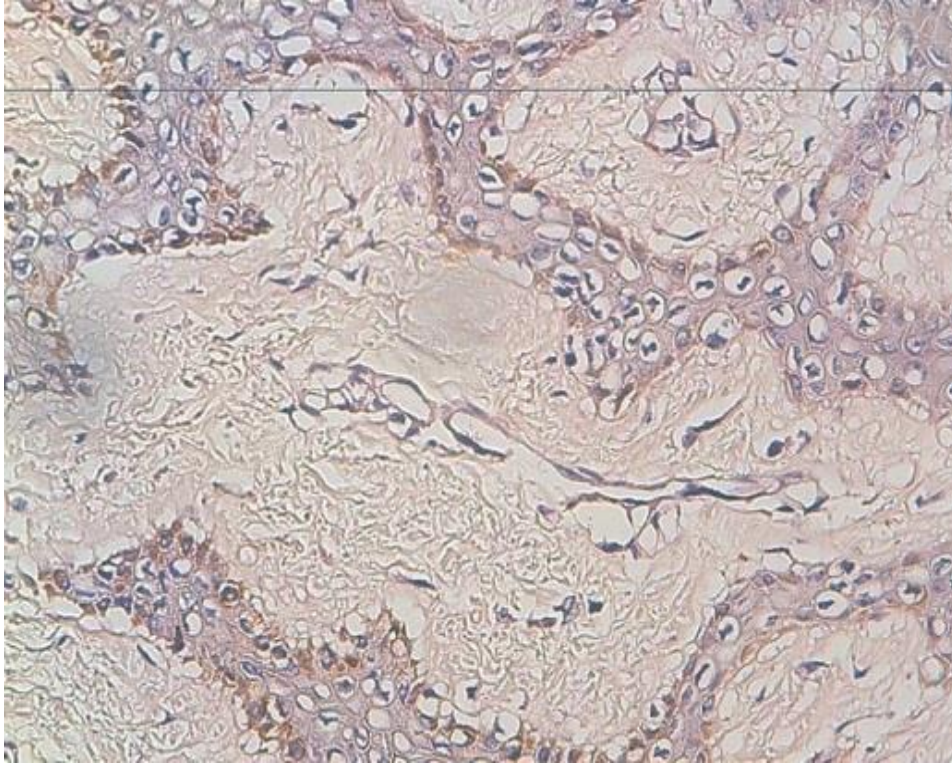


Figure 6: Aspect histologique du carcinome colloïdal [78]

- **Le carcinome tubuleux :**

Il se présente sous forme de tubes bien différenciés revêtus d'une assise épithéliale et répartie dans un stroma fibreux modérément abondant.

L'épithélium est de type galactophore ou idrosadénoïde. Les métastases sont rares, le diagnostic différentiel est difficile avec l'adénome tubuleux.

- **Les carcinomes à cellules fusiformes :**

C'est le carcinome pseudo sarcomateux dans lequel les cellules tumorales s'entassent les unes contre les autres ou s'isolent dans un tissu conjonctif abondant à la façon d'un sarcome à cellules fusiformes.

- **Les sarcomes :**

Ils constituent une seconde variété de tumeur maligne du sein. Ce sont des tumeurs malignes qui se développent à partir des tissus de soutien de l'organisme ou tissus mous tels que : muscles, tissu adipeux, cartilage, vaisseaux sanguins ou lymphatiques, nerfs ou os. Le sarcome est un groupe rare de cancers qui se déclarent dans les os et dans les tissus conjonctifs comme la graisse et les muscles.

. Ils peuvent naître soit directement du tissu conjonctif de la glande mammaire, soit indirectement à partir du contingent mésenchymateux d'une tumeur bénigne préexistante. Les variétés histologiques sont : les tumeurs phyllodes malignes, les liposarcomes, les angiosarcomes, l'hématosarcome et les mélanomes.

- **Les formes particulières :**

La forme médullaire : son stroma est à prédominance lymphoplasmocytaire.

Les cylindromes : ils ne présentent pas de spécificités cliniques particulières par rapport aux carcinomes habituels. Leur évolution serait plus favorable que celle des cylindromes ailleurs situés. Histologiquement, les lésions sont semblables à celles observées dans les cylindromes des glandes salivaires.

Les formes à cellules apocrines.

Les formes à cellules riches en lipides : seraient d'un pronostic plus défavorable.

Les formes métaplasiques :

La cellule cancéreuse a la capacité de se transformer en prenant l'aspect d'une cellule d'une autre lignée. On en décrit deux types :

- Le carcinome mammaire métaplasique épidermoïde ou spinocellulaire : il est extrêmement rare.
- Les formes à métaplasie chondroïde ou ostéoïde : elles sont extrêmement rares dans la forme pure

✓ **Les formes survenant sur terrain particulier :**

✓ **Chez l'enfant et l'adolescent**, le carcinome est hautement différencié avec des images de sécrétion P.A.S +. On lui attribue le nom d'adénocarcinome juvénile.

✓ **Chez la femme enceinte** et au cours du post-partum, il s'agit cliniquement de forme inflammatoire en phase évolutive. Histologiquement, on note un stroma abondant, œdémateux avec fréquemment des cellules géantes.

✓ **Chez l'homme**, il est rare lorsqu'il s'observe, il est intra-canalair strict, non infiltrant. Le risque le plus élevé est observé chez les patients présentant un syndrome de KLINFELTER ou ayant un diagnostic d'orchite ou de gynécomastie.

✓ **Les tumeurs secondaires :**

Elles sont exceptionnelles. En dehors des localisations secondaires d'hématosarcome, on peut retenir quelques exceptions : le carcinome rénal, le carcinome vulvaire, le carcinome gastrique et l'ostéosarcome etc.....

3.4 Évolution et pronostic : [86–88]

3.4.1 Évolution :

3.4.1.1 Forme évolutive :

Formes à évolution rapide : Elles sont mises en évidence par la rapidité de l'évolution inexorablement fatale.

Formes à évolution lente : Schématiquement, elles peuvent suivre une évolution locorégionale ou généralisé.

3.4.1.2 Extension :

✓ Extension locorégionale :

Elle est appréciée par l'examen clinique et les explorations radiologiques, permettant de classer la tumeur selon sa taille et l'existence ou non d'adénopathies satellites. Il est complété par l'exploration chirurgicale.

✓ Extension générale :

La clinique demande qu'on puisse réaliser d'autre examen clinique complet et divers examens paracliniques permet d'orienter la recherche vers les métastases.

Certain de ces examens en fonction des tumeurs métastatiques qu'on peut avoir :

- tumeur maligne du foie (bilan biologique avec dosage du gamma GT et des phosphatases alcalines, transaminases, bilirubine et échographie hépatique) ;
- ostéosarcome (radiographies osseuses orientées par des signes fonctionnels) ;
- Thoraciques (radiographie thoracique) ;
- métastase cérébrale (examen neurologique complet et scanner sur signe d'appel) ;
- tumeur Ovariennes (échographie pelvienne).

3.4.2 Pronostic :

La majorité des cancers du sein sont de bon pronostic.

Certains éléments peuvent orienter le pronostic :

- ✓ L'âge de la patiente : les cancers du sein chez les jeunes patientes se soignent moins bien que chez les patientes plus âgées ;
- ✓ L'aspect de la tumeur : une grosse tumeur sera plus difficile à traiter ;
- ✓ Les particularités microscopiques de la tumeur ;
- ✓ La présence de signes d'inflammation, ou l'atteinte des ganglions de l'aisselle, ou la présence de métastases dans d'autres organes sont des signes de plus grande gravité ;
- ✓ L'activation du gène HER2 est également un signe de gravité ;
- ✓ Les cancers du sein dits « hormonodépendants » sont d'un meilleur pronostic ;
- ✓ Le statut performance de l'OMS ;
- ✓ La classification pT.N.M ;
- ✓ Les facteurs de risque métastatique clinique ;
- ✓ La taille anatomique de la tumeur (supérieure à 3 cm) ;
- ✓ Le caractère multifocal ou bilatéral ;
- ✓ L'âge inférieur à 40 ans ;
- ✓ L'envahissement cutané ou pariétal ;
- ✓ La présence d'emboles lymphatiques ou vasculaires ;
- ✓ La dissémination au mamelon si mastectomie.

3.4.2.1 Facteurs de risque métastatiques histologiques :

✚ Grade histopronostique de SBR côté de I à III

Tableau II : Classification de Scarff Bloom et Richardson. [89]

Paramètres	Score: 1	Score: 2	Score: 3
Formation Glandulaire	Plus, de 75 % de la tumeur	Entre 10 et 75 % de la tumeur	Moins de 10 % de la tumeur
Pléomorphisme Nucléaire	Petits noyaux réguliers	Noyaux légèrement augmentés de taille	Augmentation marquée, atypies marquées
Index mitotique	0-8 mitoses par champ	9-17 mitoses par champ	17 mitoses ou plus par champ

Le grade de Scarff Bloom et Richardson est basé sur 3 paramètres affectés d'un score

Le grade est déterminé par la somme des 3 scores :

- Grade I : 3 à 5 (tumeur différenciée) survie à 10 ans : 20-30 % ;

- Grade II : 6 et 7 (tumeur moyennement différenciée) survie à 10 ans : 10-15 % ;
- Grade III : 8 et 9 (tumeur indifférenciée) survie à 5 ans < à 10 %

✚ Classification pT.N.M :

Tableau III: Classification pT.N.M. (A.J.C.C., 7^e édition). [90]

T: Tumeur primitive	N: Adénopathies régionales	M: Métastases à distance
pT0: Absence de tumeur primitive	pN0: Absence de métastase ganglionnaire régionale	pM0: Absence de métastase à distance
pTis: Carcinome in situ de type canalaire ou lobulaire, maladie de Paget du mamelon		
pT1: Tumeur ≤ 20 mm pT1mi: Tumeur ≤ 1 mm T1a: Tumeur > 1 mm et ≤ 5 mm (de 1,1 à 1,9 mm, arrondir à 2 mm) pT1b: Tumeur > 5 mm et ≤ 10 mm pT1c: Tumeur > 10 mm et ≤ 20 mm	pN1: Atteinte de 1 à 3 ganglions axillaires	pM1: Métastase à distance
pT2: 20 mm < Tumeur ≤ 50 mm	pN2: Atteinte de 4 à 9 ganglions axillaires	
pT3: Tumeur > 50 mm	pN3: Atteinte d'au moins 10 ganglions axillaires	

<p>pT4: Extension à la paroi thoracique ou à la peau, quelle que soit la taille</p> <p>pT4a: Extension à la paroi thoracique (Atteinte seule du muscle pectoral exclue)</p> <p>pT4b: Ulcération ou œdème/peau d'orange ou nodule macroscopique ipsilatéral séparé de la tumeur principale sans signe de sein inflammatoire</p> <p>pT4c: T4a + T4b</p> <p>pT4d: Carcinome (sein) inflammatoire (œdème/érythème $\geq 1/3$ du sein)</p>		
---	--	--

• **3.4.2.2 Facteurs de risque métastatique clinique sont :**

- La taille anatomique de la tumeur (supérieure à 3 cm) ;
- Le caractère multifocal ou bilatéral ;
- L'âge inférieur à 40 ans ;
- L'envahissement cutané ou pariétal ;
- La présence d'emboles lymphatiques ou vasculaires ;
- La dissémination au mamelon si mastectomie.

MATÉRIELS ET MÉTHODE

4- MATÉRIEL ET MÉTHODES :

4.1 Cadre et lieu d'étude :

❖ Cadre et lieu d'étude :

La présente étude s'inscrit dans le cadre du projet de *l'institut for global Health* et financé par *le North western university* pour la recherche génétique et épigénétique du cancer du sein au Mali.

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de la faculté de médecine et d'odontostomatologie et la faculté de pharmacie sous le matricule 2018/63/CE/FMPOS., l'étude a été effectuée dans le but d'évaluer la relation entre la duplication de 16 pb de PIN3 du gène TP53 et le cancer du sein.

❖ Site de l'étude :

• Service d'anatomie et cytologie pathologique de Bamako

Ce service a été transféré au CHU du Point "G" en juillet 2010 et est devenu fonctionnel en août de la même année. Il est situé au Nord-Est de l'hôpital entre le nouveau bâtiment de la Néphrologie, l'ancien bâtiment de Médecine Interne et le service d'Hématologie Oncologie. C'est le seul service public où sont adressés les frottis, les liquides, les biopsies et les pièces opératoires.

Il comprend entre autres :

Les personnels

- Deux professeurs titulaires
- Un Maître de Conférences
- Un médecin pathologiste,
- Des médecins en spécialisation,
- Trois techniciens de laboratoire,
- Deux secrétaires,
- Deux manœuvres,
- Des étudiants en année de thèse et des étudiants stagiaires.

Les Locaux

- Une salle d'accueil,
- Une salle de prélèvement pour la cytologie,

- Une salle de macroscopie,
- Une salle de registre des cancers,
- Deux salles de technique,
- Une salle de conférence,
- Une salle d'archivage,
- Cinq bureaux,
- Des toilettes.

- **Centre de recherche et de formation sur les pathologies moléculaires (CREFPAM)**

Nouvellement créé est un point d'union entre les facultés et les centres universitaires. Il est situé entre les services d'urologie et d'anatomie-cytopathologique, il est constitué de :

Personnels

- 8 enseignants chercheurs de rang magistral,
- 2 enseignants chercheurs de rang 2,
- 5 assistants de recherche,
- 10 candidats en spécialisation,
- 20 étudiants en thèses

Locaux

- Une salle d'accueil,
- Une salle de présentations,
- Une salle de biologie moléculaire comportant : un thermocycleur, des réfrigérateurs, des centrifugeuses, des vortex, des plaques chauffantes, des bains marins, des incubateurs, des micro-ondes, des ordinateurs, pipetés.....
- Une salle réservée aux professeurs et séniors,
- Une salle de dépistage des HPV oncogènes.

4.2 Type et Période d'étude :

Il s'agit d'une étude transversale prospective, allant de juillet 2018 et juillet 2019

4.3 Population d'étude :

Elle est constituée de l'ensemble des femmes atteintes d'un cancer du sein diagnostiqué cliniquement et histologiquement. Chaque patiente a eu droit à une explication non-amphigouri de l'étude avant qu'elle ne soit invitée à signer le consentement éclairé au CHU Point G.

4.4 Échantillonnage :

Le recrutement était fait comme suite :

- En premier lieu, nous expliquons d'abord les motifs et le but de l'étude,
- Ensuite, nous demandons aux patientes si elles ont compris le contexte de l'étude et si elles sont consentantes,
- Enfin, après qu'elles ont signé le formulaire de consentement, avec l'accord des patientes, nous procédons au prélèvement sanguin de 5 ml qui sera conservé dans un congélateur à -20 °C au CREFPAM pour l'analyse génétique.
- Les informations sur les caractéristiques démographiques et cliniques (âge, antécédents personnels et familiaux, parité, statut ménopausique etc...), ont été recueillies pour chaque participante.

4.4.1 Critère d'inclusion :

- Femmes atteintes du cancer du sein,
- Âge ≥ 18 ans,
- Ayant un dossier médical complet,
- Ayant donné son consentement éclairé.

4.4.2 Critères de non-inclusion :

- Ayant refusé de donner son consentement,
- Âge < 18 ans,

- Atteintes d'autres cancers
- Ayant un dossier médical incomplet.

4.4.3 Prélèvement sanguin

Un prélèvement sanguin de 5 ml a été effectué pour chaque participante afin d'isoler le matériel génétique et de réaliser le génotypage de la duplication de 16 pb de PIN3 du gène TP53. L'échantillon de sang a été collecté dans un tube contenant un anti-coagulant EDTA et stocké à -20 °C au CREFPAM avant l'extraction de l'ADN génomique.

4.5 Collecte des données :

Les données épidémiologiques, comportementaux, cliniques et anatomopathologiques ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patientes.

Les paramètres étudiés étaient :

✓ Épidémiologiques :

L'âge au diagnostic de la maladie, âge de la patiente, ethnie, profession, statut matrimonial, la localisation, les antécédents de maladie bénigne du sein, le statut ménopausique, parité, l'allaitement, antécédents familiaux de cancers du sein.

✓ Comportementales :

L'utilisation d'un contraceptif, le tabagisme, l'alcoolisme.

✓ Cliniques :

Obésité, HTA, etc.

✓ Anatomopathologiques :

Le type histologique, la taille de la tumeur, l'atteinte ganglionnaire, les métastases et le grade TNM.

4.6 Analyse moléculaire

4.6.1 Extraction de l'ADN génomique à partir du sang total

Le Kit Gentra Puregen/Qiagen a été utilisé pour extraire l'ADN génomique à partir du sang total, son principe comprend les étapes suivantes :

• Lyse des globules rouges

- Décongeler 5 ml de sang total,

- Pour 3 ml de sang dans un tube, ajouter 9 ml du tampon de lys (Pour 1 L RBC : 10 ml de Tris/HCl PH 8.6 à 1M + 5 ml de Mg Cl₂ à 1M+ 3.4 de NaCl 3M),

- Mélanger par inversion (10 fois),

- Laisser à la température ambiante pendant 5 min le tube contenant le mélange (Sang et tampon de lyse),

- Centrifuger à 2000 T/mn pendant 2 min,

- Répéter l'opération jusqu'à obtenir un culot blanc,

- Vortexer fortement pour homogénéiser le tout.

• **Élimination des protéines**

- Éliminer le surnageant du tube sans entrainer le culot globulaire situé au fond du tube en gardant 200 µl,

- Ajouter 3 ml de la solution de lyse des globules blancs (CLS pour 50 ml : 500 µl Tris 1M + 1 ml EDTA 0,5 M + 500 ul NaCl 5 M),

- Vortexer vigoureusement pendant 20 secondes,

- Ajouter 1 ml de la solution de précipitation des protéines (protéase K à 10 mg/ml) - Mixer vigoureusement en utilisant le vortex pendant 20 secondes,

- Centrifuger à 2000 T/mn pendant 5 min,

- Transférer le surnageant dans un nouveau tube Façon de 15 ml contenant 3 ml d'isopropanol préalablement gardé au frais sans toucher le culot au fond du tube

- Tapoter gentiment jusqu'à l'apparition de l'ADN sous forme de pelote blanche ou méduse,

- Centrifuger à 2000 T/mn pendant 2 min, la pelote d'ADN se dépose sous forme de culot blanc,

- Éliminer le surnageant contenant l'isopropanol sur un papier buvard,

- Ajouter 3 ml d'éthanol à 70 % ensuite tapoté pour laver l'ADN,

- Centrifuger à 2000 T/mn en 1min,

- Éliminer le surnageant sur un papier absorbant,

Laisser le tube sécher à la température ambiante pendant 5 à 10 min,

- Resuspendre dans 300 µl de solution d'hydratation ADN (TE 10 :1)
- Incuber à 65 °C au bain marie pendant 1 heure pour dissoudre l'ADN,
- Dissoudre l'ADN à la température ambiante sur un agitateur pendant toute la nuit.

4.6.2 Détermination de la qualité et de la concentration d'ADN

a) Critères d'évaluation de la qualité de l'ADN

- La taille des fragments d'acides nucléiques sur gel agarose

La taille des fragments a été contrôlée par électrophorèse sur un gel d'agarose à 0,8 %. 2 à 5 µl de la solution d'ADN sont déposés dans chaque puits d'un gel soumis à une migration sous un courant de 100 volts pendant 20 min. Cette analyse permet d'observer une éventuelle dégradation de l'ADN survenue au cours de l'extraction. Les grosses molécules d'ADN (pures) vont rester dans les puits.

- La pureté de l'ADN

Le spectrophotomètre ou Nanodrop a été utilisé pour déterminer la pureté. Puisque le maximum d'absorbance des acides nucléiques (l'ADN et l'ARN) se situe à 260 nm, en revanche celui des protéines se situe à 280 nm. Le rapport $R=A_{260}/A_{280}$ constitue un bon indicateur de la pureté de l'ADN. Ce rapport doit être compris entre 1.8 et 2. Une valeur inférieure à 1.6 témoigne d'une contamination par les protéines. Cependant, une valeur supérieure à 2 indique une contamination par l'ARN.

4.6.3 Identification du polymorphisme du gène TP53

Le génotypage du polymorphisme du gène TP53 a été réalisé par la PCR à allèle spécifique (AS-PCR) en utilisant des amorces spécifiques (tableau IV).

Notre produit de PCR a été séparé par électrophorèse sur un gel d'agarose de 3 % ensuite visualiser grâce au bromure d'éthidium sous UV. Cette technique nous a révélé l'allèle sauvage A1 d'un fragment d'ADN de 119 pb, l'allèle muté A2 d'un fragment de 135 pb et la présence simultanée de ces précédents fragments d'ADN pour l'hétérozygote A1/A2.

Tableau IV: Amorces utilisées pour l'amplification du gène TP53

Sens des amorces	Séquences nucléotidiques	Référence
Forward	5'-CTG AAA ACA ACG TTC TGG TA- 3'	Marouf et al.,2014
Reverse	5'-AAG GGG GAC TGT AGA TGG GTG-3'	

a. Principe de la PCR

La technique d'amplification de l'ADN par PCR (Polymérase Chain Réaction) permet d'obtenir par répllication in vitro de multiples copies d'un fragment d'ADN spécifique et de longueur définie). Il s'agit de réaliser une succession de réactions de répllication d'une matrice brin d'ADN. L'ADN est synthétisé via la polymérase de la bactérie thermophile *Thermus aquaticus* (Taq polymérase) par extension à partir de deux amorces Oligo nucléotidiques, sens et anti-sens complémentaires aux extrémités de la séquence cible à amplifier. Chaque cycle de PCR est réalisé en trois étapes à savoir, dénaturation, hybridation et élongation.

b. Préparation du produit de PCR

L'analyse du gène TP53 consiste à amplifier la région intronique 16 du gène TP53. Cette région du gène TP53 a été amplifiée dans un thermocycleur PTC200 dans un volume de 25 µl contenant :

- **1X Buffer** : tampon de réaction
- **1,5 mM Mg Cl₂** : cofacteur, catalyse, facilite la réaction
- **0,2 mM de dNTPs** : différentes bases azotées
- **5 pM des amorces (Tableau)** : courtes séquences d'ADN spécifique de 20 à 30 nucléotides
- **0.5 U de la Taq polymérase** : enzyme thermorésistante isolée à partir de la bactérie « *Thermus aquaticus* », polymérise la chaîne d'ADN, recrute les bases azotées nécessaires en tenant compte de leurs complémentarités
- **50 ng d'ADN génomique**
- **Nucléase Free Water**: eau pure sans nucléase.

4.6.4 Conditions d'amplification :

Les cycles d'amplification ont été comme suit : 94 °C pendant 5 min suivie de 35 cycles de 94 °C pendant 1 min, 55 °C pendant 1 min et 72 °C pendant 1 min puis une extension de 7 min à 72 °C.

a. Analyse des produits d'amplification :

Le contrôle des produits de PCR se base sur le principe de la séparation et l'identification des fragments d'ADN amplifiés des éventuels fragments non spécifiques dans un champ électrique homogène. Il a été réalisé sur gel d'agarose à 3 % dans une solution tampon (TBE 1X) en présence de l'agent intercalant BE (Bromure d'éthidium) à 0.5 µg/ml. Au terme de l'électrophorèse, nous avons exposé le gel à la lumière ultraviolette (UV) d'un transilluminateur pour la visualisation des différents profils génotypiques grâce au BE.

4.7 Gestion des données :

La saisie et l'analyse des données ont été peaufinées à l'aide du logiciel SPSS 11.0. Une saisie simple des textes a été accomplie au moyen du logiciel Word 2016 et les tableaux et les graphiques ont été conditionnés via le logiciel Excel 2016.

Les tests statistiques utilisés étaient : le test Chi carré (χ^2) bilatéral pour la corrélation entre duplication PIN3 de 16-pb et les caractéristiques clinique et histologique. L'odds ratio (OR) avec un intervalle de confiance (CI) de 95 % et $P < 0,05$ a été utilisé pour déterminer l'association les polymorphismes de duplication de 16-pb de PIN3 de TP 53 et le risque de cancer du sein.

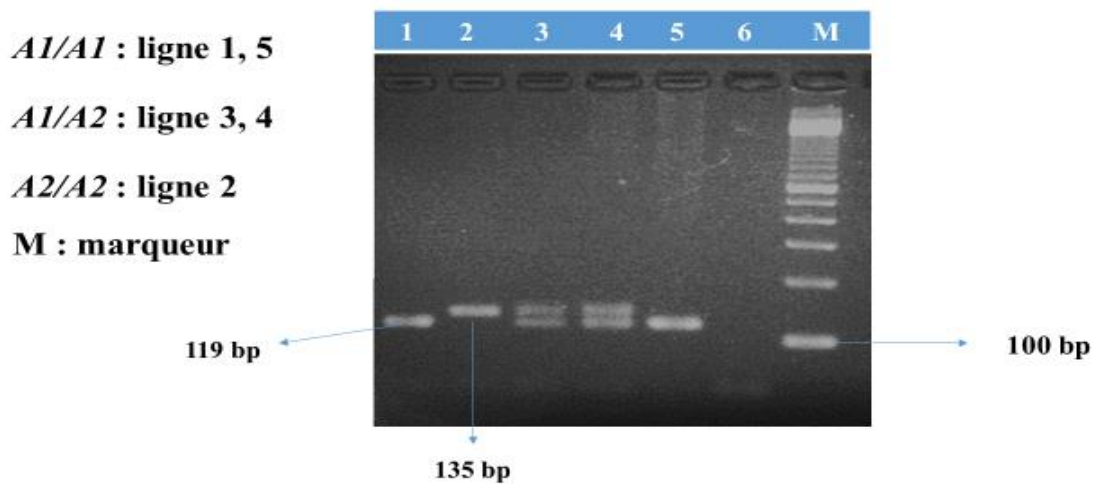
RÉSULTATS

5- RÉSULTATS

5.1 Technique

La technique de *PCR simplexe* a été utilisée pour l'amplification gène selon Marouf et al en 2014 ; Les profils observés après l'analyse du produit *PCR* étaient *119 bp* pour le type *A1* (allèle sauvage) et *135bp* pour le type *A2* (l'allèle muté).

GEL D'AGAROSE DU GENE TP53 16bp



Légende :

- ✓ La ligne M représente le marqueur de poids moléculaire ;
- ✓ La ligne 1 et 5 représente l'allèle sauvage ou le génotype normal faisant 119 bp ;
- ✓ La ligne 3 et 4 représente l'hétérozygote avec une bande de 119 bp et de 135 bp ;
- ✓ La ligne 2 représente homozygote muté avec 135 bp ;
- ✓ La ligne 6 représente le control négatif.

5.2 Résultats descriptifs

5.2.1 Caractéristiques sociodémographiques

Age

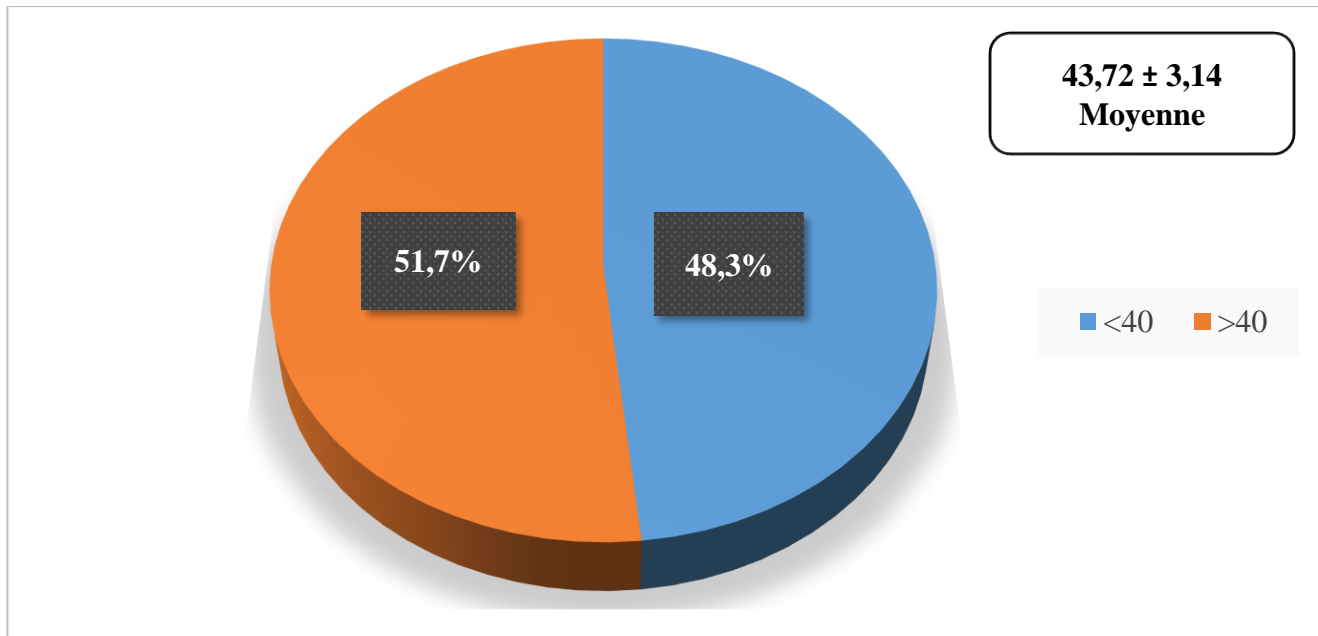


Figure 7: Répartition du cancer en fonction de l'Age

Il ressort de notre analyse que près de la moitié de nos participantes avaient un âge autour de 40 ans soit 48.3%. Globalement, la moyenne d'âge était de $43,72 \pm 3,14$.

Statut ménopausique

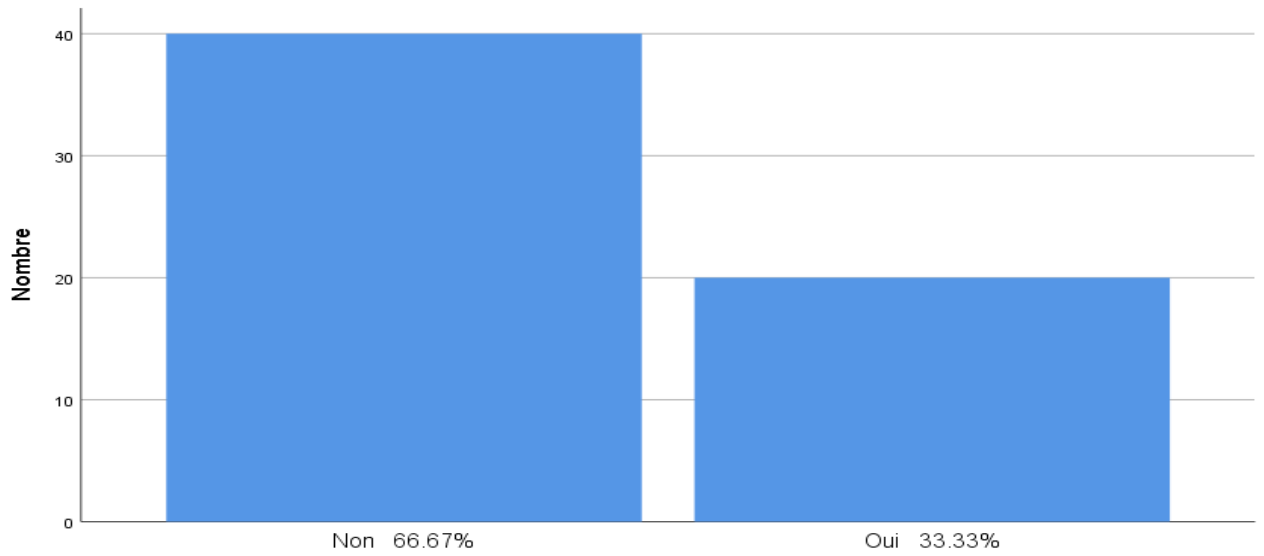


Figure 8: Répartition des patients en fonction du statut ménopausique

En tenant compte du statut de ménopause, nous notons, plus de la moitié des patientes était en âge de procréer ce qui nous faisait un pourcentage de 66.67 %.

5.2.2 Localisations du cancer

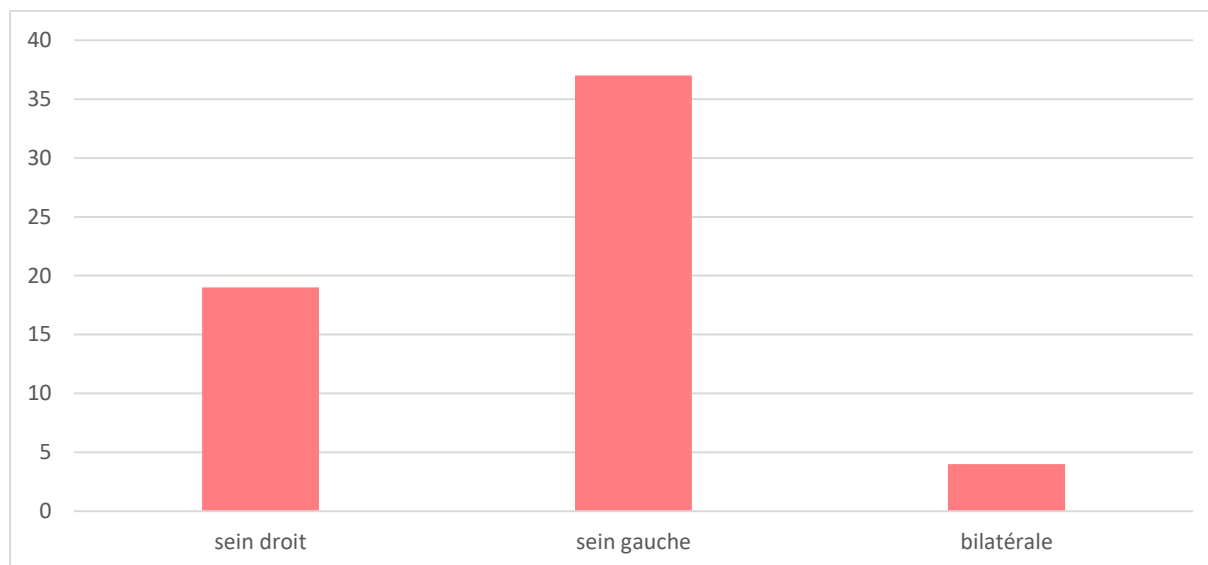


Figure 9: Localisation du cancer

Nous notons qu'environ 61,6% (N = 37) des cas de cancer étaient localisés au niveau du sein gauche, 31,6% (N = 19) au niveau du sein droit. Toutefois, nous n'avons retrouvé que 6,6% (N = 4) avaient une localisation bilatérale.

5.2.3 Facteurs de risque

❖ Parité

Tableau V: Distribution des patientes en fonction de la parité

Parité	Fréquence	Pourcentage
Nullipare	6	10
Primipare	9	15
Multiparité	45	75
Total	60	100

Les multipares avaient une fréquence largement supérieure soit 75% (N = 45) comparée aux primipares et aux nullipares qui avaient respectivement 15% (N = 9) et 10% (N = 6).

❖ **Utilisation de contraceptif**

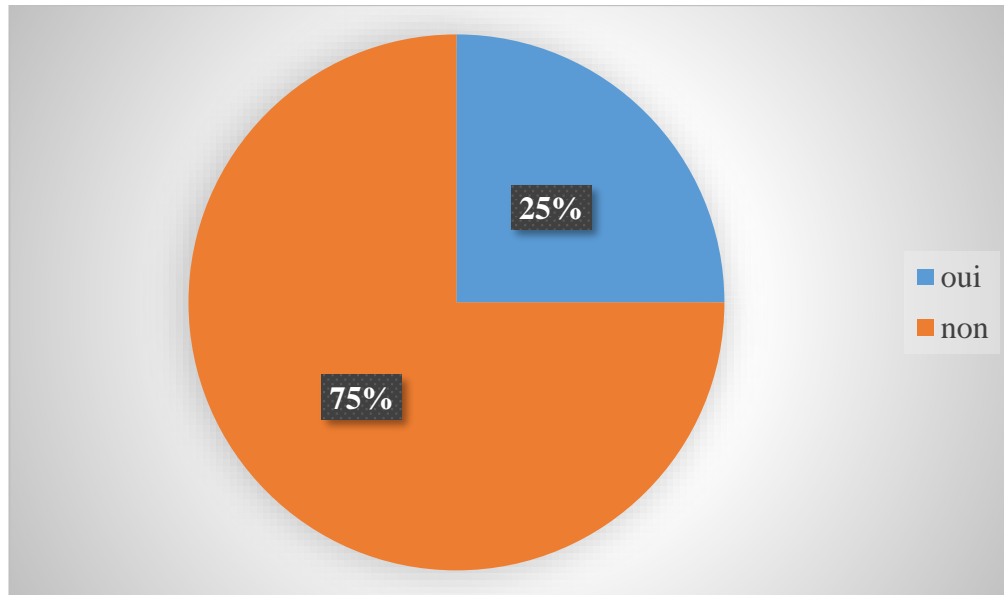


Figure 10 Répartition des patientes en fonction de la prise de contraceptif

Environ 75% (N = 45) des patientes ont déclaré de ne pas utiliser de contraceptif contre 25% (N = 15) qui ont utilisé au moins une des méthodes de contraception.

❖ **Allaitement maternel**

Tableau VI : Répartition des femmes en fonction de l'allaitement maternel

Allaitement maternel	Fréquence	%
Oui	53	88,33
Non	7	11,67
Total	60	100

La majorité des participantes ont opté pour l'allaitement soit N = 53 (88.33%) après l'accouchement, tandis que N = 7 (11.63%) ont pratiqué l'allaitement mixte.

❖ **Antécédents familiaux de cancer du sein**

Tableau VII : Distribution des patientes en fonction des antécédents familiaux de cancer du sein

Antécédents	Fréquence	%
Oui	8	13,30
Non	52	86,70
Total	60	100

Nous remarquons que dans notre étude 86.7% (N = 52) de nos patientes ont déclaré ne pas avoir d'antécédents familiaux de cancer du sein, contre 13.3% (N = 8) qui en avaient.

❖ **Antécédents personnels de maladie mammaire bénigne**

Tableau VIII : Distribution des cas en fonction des antécédents personnels

Antécédents personnels	Fréquence	%
Oui	6	10,00
Non	54	90,00
Total	60	100

Environ 6 (10%) de nos patientes avaient des antécédents personnels de maladie bénigne des seins, contre 54 (90%) qui n'avaient pas d'antécédents personnels.

❖ **Obésité**

Obésité	Fréquence	%
Oui	19	31,70
Non	41	68,30
Total	60	100

Tableau IX : Distribution des patients en fonction de leurs poids corporels

Sur les 60 patientes recrutées 68,30 % (N = 41) n'étaient pas obèses, contre 31,70% (N = 19) qui l'étaient. Ces chiffres ont été obtenus en calculant l'indice de masse corporelle (IMC).

❖ **Consommation de tabac**

Tableau X : Répartition des cas selon la consommation de tabac

Tabagisme	Fréquence	%
Tabagisme passif	7	11,70
Non	53	88,30
Total	60	100

En ce qui concerne la consommation du tabac, nous remarquons que 11,70% (N = 7) de nos participantes étaient des fumeuses passives et 88.30% (N = 53) des non-fumeuses.

5.2.4 Aspects Histologiques :

✚ Type histologique

Tableau XI : Distribution des patientes en fonction du type histologique

Type histologique	Fréquence	%
Carcinome infiltrant du sein type non spécifique	56	93,30
Autres	4	6,70
Total	60	100

Nous remarquons que le type histologique le plus fréquent était le carcinome mammaire infiltrant non spécifique soit 93,30 % (N = 56).

✚ Classification TNM

Tableau XII : Distribution des cas en fonction de la classification TNM

Classification TNM	Fréquence		%
Taille de la tumeur	T1	1	1,70
	T2	10	16,70
	T3	41	68,30
	T4	8	13,30
	Total	60	100
Atteinte ganglionnaire	N0	36	60
	N1	16	26,70
	N2	7	11,70
	N3	1	1,70
	Total	60	100
Métastase	M0	55	91,70
	M1	5	8,30
	Total	60	100

Dans notre population d'étude, la majorité des cas, soit 41 patientes (68,30%) présentait une tumeur T3, sans atteinte ganglionnaire (N0) chez 36 patientes (60%) des patientes et avec des métastases M1 chez 5 patientes (8.30%).

5.3 Résultats analytiques

5.3.1 Prévalence des génotypes et des allèles

Tableau XIII : Distribution génotypique et allélique du gène dans la population d'étude

Génotypes N (%)		Allèles N (%)	
A1/A1	A1/A2 ; A2/A2	A1	A2
27 (45)	33 (55)	79 (65,8)	41 (34,2)

Au sein de la population étudiée, les génotypes polymorphiques étaient les plus représentés avec 33 patientes (55%), mais nous remarquons que l'allèle A1 était majoritaire à hauteur de 65,8%.

5.3.2 Age et aspect génétique des cas

Tableau XIV : Distribution de l'âge selon le génotype des participantes

Âge	N (%)	Génotypes N (%)		
		A1/A1	A1/A2	A2/A2
≤40	29 (48,3)	11 (37,9)	12 (41,1)	6 (20,7)
>40	31 (51,7)	16 (51,6)	13 (41,9)	2 (6,5)
Total	60 (100)	27 (45)	25 (41,67)	8 (13,33)

P-valeur était à 0,23.

L'âge moyen était de 43,72 ans, la majorité ayant plus de 40 (51,7). Le génotype le plus fréquent était A1/A2, mais il n'était pas statistiquement lié à l'âge avec une valeur de p de 0,23.

5.3.3 Type histologique et le génotype

Tableau XV : Distribution du type histologique selon le génotype des participantes

Type histologique	Fréquence (%)	Génotype (%)		
		A1/A1	A1/A2	A2/A2
Carcinome infiltrant du sein type non spécifique	56 (93,3)	23 (41,1)	25 (44,6)	8 (14,3)
Autres	4 (6,7)	4 (100)	-	-

P = 0,073

le carcinome infiltrant du sein, de type non spécifique, était le plus représenté par rapport à d'autres comme le carcinome à cellules claires riche en glycogène, carcinome lobulaire in situ, l'adénocarcinome modérément différencié et l'adénocarcinome infiltrant.

le carcinome infiltrant non spécifique du sein était largement plus représenté, et notre étude n'a pas pu montrer une relation entre le type histologique et les génotypes, $p = 0,073$.

5.3.4 Tableaux croisés

➤ **Tableau XVI : Distribution du statut ménopausique selon le génotypique des participantes**

STATUT MENOPAUSIQUE	N (%)	GENOTYPIQUE (%)		
		A1A1	A1A2	A2A2
Non	40 (66,67)	17 (42,5%)	16 (40,0%)	7 (17,5%)
Oui	20 (33,33)	10 (50,0%)	9 (45,0%)	1(5,0%)

P = 0,4

Nous notons que 66,67% (N = 40) de nos participantes étaient des femmes en âge de procréer

dont le génotype le plus représenté était A1/A2.

➤ **Tableau XVII : Distribution de l'utilisation de contraceptifs selon le génotypique des participantes**

Utilisation de contraceptifs	N (%)	Génotype (%)		
		A1/A1	A1/A2	A2/A2
Oui	15 (25)	18 (40)	25 (55,6)	2 (4,4)
Non	45 (75)	9 (60)	-	6 (40)

P < 0, 001

Parmi nos patientes ayant effectué une prise antérieure de contraceptifs, le génotype A1/A2 était le plus représenté avec N = 25 (55.6%) de façon significative avec une p-valeur < 0,001.

➤ **Tableau XVIII : Distribution des antécédents familiaux de cancer du sein selon le génotypique des participantes**

Antécédents familiaux de cancer du sein	Nombres (%)	Génotype (%)		
		A1/A1	A1/A2	A2/A2
Oui	8(13,3)	4 (50)	4 (50)	-
Non	52(86,7)	23 (44,2)	21 (40,4)	8 (15,4)

P = 0,48

En ce qui concerne l'affinité entre les antécédents familiaux et les génotypes, nous avons trouvé un pourcentage élevé du génotype A1/A2 chez les personnes sans antécédents familiaux de cancer du sein 40.4% (N = 21) ainsi que chez celles qui en avaient 50% (N = 4), avec une p-valeur non significative à 0,48.

➤ **Tableau XIX : Distribution des antécédents personnels de maladie mammaire bénigne selon le génotypique des participantes**

Antécédents personnels de maladie mammaire bénigne	Nombres (%)	Génotype (%)		
		A1/A1	A1/A2	A2/A2
Oui	6 (10 %)	4 (66,7 %)	2 (33,3 %)	-
Non	54 (90 %)	23 (42,6 %)	23 (42,6 %)	8 (14,8 %)

P = 0,428

En ce qui concerne l'affinité, nous avons trouvé un pourcentage élevé du génotype A1/A2 chez les personnes sans antécédents personnels, avec une p-valeur à 0,428.

➤ **Tableau XX : Distribution de la parité selon le génotype des participantes**

Parité	N (%)	Génotype (%)		
		A1/A1	A1/A2	A2/A2
Nullipare	6 (10)	-	5 (83,3)	1 (16,7)
Primipare	9 (15)	3 (33,3)	4 (44,4)	2 (22,2)
Multipare	45 (75)	24 (53,3)	16 (35,6)	5 (11,1)

Nous avons noté que la distribution des différents génotypes était comparable sur le plan statistique entre les différents groupes de parité, p = 0,12.

Tableau 1 Distribution de l'obésité et du tabagisme selon le génotype des participantes

Obésité et Fumeur		N (%)	Génotypes (%)		
			A1/A1	A1/A2	A2/A2
Obésité	Oui	19 (31,7)	8 (42,1)	9 (47,4)	2 (10,5)
	Non	41 (68,3)	19 (46,3)	16 (39)	6 (14,6)
Fumeur	Tabagisme passif	7 (11,7)	3 (42,9)	4 (57,1)	-
	Non	53 (88,3)	24 (45,3)	21 (39,6)	8 (15,1)

Il ressort de notre analyse que la distribution des différents génotypes était statistiquement comparable entre les patientes obèses et les non obèses, $p = 0,46$. La même tendance a été observée entre les patientes fumeuses passives et celles qui ont déclaré ne pas avoir fumé du tabac, $p = 0,8$.

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

6- COMMENTAIRES ET DISCUSSION :

6.1 Caractéristiques sociodémographiques :

➤ L'âge

Dans la présente étude, nous avons observé que 51% de nos participantes étaient âgées de plus de 40 ans. Ce résultat est comparable à celui obtenu par Madani et *al* au Mali qui ont trouvé 68% [91] et Marouf et *al.*, au Maroc en 2014 qui ont trouvé que 48 % des femmes atteintes de cancer du sein avaient plus de 40 ans [92]. Cependant, notre résultat est différent de celui de Opoku et *al* qui ont trouvé 25 % de femmes atteintes du cancer du sein dans leur population d'étude en 2021 au Ghana, âgées de 10 à 39 [93].

L'âge moyen dans notre étude était de $43,72 \pm 3,14$ ans, ce résultat est comparable à celui obtenu par Ly et *al* au Mali en 2012 qui ont trouvé 46 ans [91] et Marouf et *al* au Maroc en 2014 qui était de 41 ± 2 ans, mais différent de celui de Opoku et *al* au qui ont observé $49,34 \pm 13,74$ ans. Cette différence pourrait être expliquer par l'échantillonnage et la population d'étude [92, 93].

➤ Statut ménopausique

Plus de la moitié de nos patientes était en âge de procréer, ce qui est comparable aux travaux effectués au Ghana par Opoku et *al* et en Chine par Hao et *al* avec des pourcentages respectifs de 72,38% et 50%, mais diffère de celui de Akkiprik et *al* en Turquie qui ont trouvé que les femmes en post ménopause étaient plus représentées avec 73,56 % [93–95].

6.2 Localisations du cancer

La localisation du cancer était plus centrée dans notre étude sur le sein gauche avec une proportion de 61,66 %. Ce résultat diffère de celui de Habyarimana et *al* (2018) au Rwanda qui ont trouvé que 62,5% des tumeurs étaient localisées au niveau du sein droit. Ce résultat pourrait s'expliquer par la différence de population d'étude et du nombre de participantes [96]. Une étude sur l'évaluation des techniques de dépistage et de diagnostic des cancers du sein au Mali en 2011 a été menée par Malle et *al*, a révélé une similarité avec nos résultats, soit 50% de localisation au sein gauche [97].

6.3 Les facteurs de risques

➤ Antécédents familiaux

Nous avons observé que 86,70% des participantes n'avaient pas d'antécédents de cancer du sein dans leur famille. Ce résultat est comparable à ceux obtenus par Habyarimana et *al* (2018) au Rwanda et Akkiprik et *al* (2009) en Turquie, avec des résultats de 67,5% et 86,74%, respectivement en faveur des patientes sans antécédents familiaux [95, 96].

➤ Contraceptifs oraux

Nous rapportons 25% d'utilisation de contraceptifs oraux, ce qui est inférieur aux taux de contraceptifs oraux dans la série Ougandaise de Galukande et *al* en 2016 [98] soit 38%. Sylla et *al* au Mali en 2021 ont rapporté un taux de 34,7%. [99]. L'étude de ce facteur de risque n'incluait pas le type de contraception utilisée ni la durée d'utilisation. L'analyse de ce paramètre dans notre série n'est pas complète et le résultat porte uniquement sur la notion de prise de contraceptifs oraux.

6.4 Les types histologiques

Au sein de notre population d'étude, après la confirmation histologique, la majorité de nos participantes (93,3%) avait le carcinome infiltrant du sein de type non spécifique. Ce résultat était semblable à celui de Ly et *al* qui ont trouvé 94% de carcinome infiltrant du sein type non spécifique au Mali en 2012 [91]. Une tendance similaire a été observée en 2014 au Maroc par Marouf et *al*. soit 93,33%. Toutefois, les fréquences du carcinome infiltrant du sein de type non spécifique observées dans les populations Rwandaise en 2018 et Ghanéenne en 2021 étaient respectivement de 87,5% et 83%. Cette disparité de résultats pourrait être due à l'ethnie, le climat, la taille de l'échantillon ou le patrimoine génétique [92, 93, 96]. L'étude menée au Mali par Doumbia et *al*. en 2019 sur 146 patientes recrutées sur une longue période a donné une proportion de 91,8 % pour le carcinome infiltrant [100].

6.5 Fréquence génotypique du gène dans la population

6.5.1 En fonction du type histologique

Sur le plan génotypique, l'hétérozygote A1/A2 était le plus représenté (41,7 %) avec une corrélation non significative (p. value = 0,073) avec le type histologique de nos participantes, tout prêt à croire que dans notre étude il n'existe aucune relation probable entre la présence de l'hétérozygote A1/A2 et le carcinome infiltrant du sein type non spécifique, notre résultat était différent de celui de Opoku et *al*. qui ont trouvé un taux de 36,7 % d'hétérozygote A1/A2 avec une

relation significative ($p = 0,03$) avec le type histologique [93]. D'autres études menées par Pouladi et al. en 2014 Iran [101] et Marouf et al. en 2014 au Maroc [92] comme la nôtre n'ont pas pu mettre en évidence de relation entre le génotype A1/A2 et le type histologique, avec des fréquences du génotype A1A2 de l'ordre de 31,2%, $p = 0,7$ et 26,7%, $p = 0,8$ respectivement.

Cette disparité dans les résultats pourrait être due à l'ethnicité, au climat, à la taille de l'échantillon ou bien au patrimoine génétique.

6.5.2 En fonction de l'âge

L'hétérozygote A1/A2 avec 41,67% était le génotype le plus représenté dans les deux tranches d'âge avec une corrélation non significative, $p = 0,23$, ce qui démontre l'absence de relation entre l'âge et le type histologique dans notre étude, par ailleurs nos résultats sont comparables à ceux de Marouf et al [92] en 2014 au Maroc avec une valeur p de 0,70 et de Pouladi et al [102] avec une valeur de 0,77.

6.5.3 En fonction du statut ménopausique

Plus de la moitié de nos patientes n'étaient ménopausées, cependant la distribution des différents génotypes étaient comparables entre les femmes ménopausées et celles non ménopausiques, $p = 0,40$, ce résultat est semblable à celui obtenu par Alawadi et al au Koweït [103] qui ont retrouvé que le génotype A1/A2 n'était pas associé au statut ménopausique, $p = 0,72$.

6.5.4 En fonction des antécédents familiaux

Nous n'avons pas pu démontrer l'existence de relation entre les antécédents familiaux et la distribution des profils génétiques, même si l'hétérozygote A1/A2 étaient le génotype le plus représenté. Il faut noter que 86,7% de notre population d'étude n'avait pas d'antécédents familiaux de cancer du sein. Ce résultat est comparable à celui de Alawadi et al [103] qui ont trouvé la même tendance dans la population Koweïtienne, avec 86,17% de patientes sans antécédents familiaux et A1/A2 comme génotype plus fréquent.

CONCLUSION

7- CONCLUSION :

Dans la présente étude, nous avons observé que 51% de nos participantes étaient âgées de plus de 40 ans. L'âge moyen dans notre étude était de $43,72 \pm 3,14$ ans et plus de la moitié de nos patientes étaient en âge de procréer. La localisation du cancer était plus centrée dans notre étude sur le sein gauche. Nous avons observé que 86,70% des participantes n'avaient pas d'antécédents de cancer du sein dans leur famille. La majorité de nos participantes avait le carcinome infiltrant du sein de type non spécifique. Le génotype hétérozygote A1/A2 était le plus fréquent sans association avec le type histologique, l'âge, le statut de ménopause ainsi que les antécédents familiaux.

Notre étude mérite d'être poursuivie afin d'augmenter la taille de l'échantillon et de mieux étudier l'aspect génétique du gène TP53. Ce qui pourrait dans un premier temps aider à la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans le développement du cancer du sein et dans second temps proposer des moyens de prévention dans la lutte contre le cancer du sein au Mali.

Au terme de cette étude, en vue d'améliorer la prise en charge du cancer du sein au Mali, il nous a semblé nécessaire de formuler un certain nombre de recommandations.

RECOMMANDATIONS

7- RECOMMANDATIONS :

8.1 Aux autorités politiques :

- Financer les recherches génétiques sur le cancer du sein au Mali,
- Doter les structures sanitaires de moyens de prévention, de diagnostic précoce et de traitement du cancer du sein,
- Contribuer à la formation du personnel sanitaire dans la prévention, le diagnostic précoce et le traitement du cancer du sein.

8.2 Aux ONG et associations de lutte contre le cancer

- Sensibiliser la population sur le cancer du sein ;
- Vulgariser la technique d'autopalpation auprès des femmes.

8.3 Aux chercheurs

- Augmenter la puissance statistique des études par l'augmentation de la population d'étude ;
- Continuer les recherches génétiques sur le cancer du sein afin de contribuer à la lutte contre cette pathologie au Mali.

8.4 Aux autres professionnels de santé :

- Se perfectionner dans les techniques de prévention, de diagnostic précoce et de traitement du cancer du sein,
- Mettre en place un système de communication pour le changement de comportement.

8.5 Aux femmes :

- Accepter de participer aux études de recherche sur le cancer du sein au Mali,
- Pratiquer régulièrement les différentes méthodes dépistage de cancer du sein,
- Informer leur entourage pour le changement de comportement.

BIBLIOGRAPHIE

8- BIBLIOGRAPHIE :

1. Cancer. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Accessed 9 Sep 2023.
2. DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Anderson BO, Jemal A. International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2015;24:1495–506.
3. Cancer du sein. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>. Accessed 29 Jun 2022.
4. 466-mali-fact-sheets.pdf.
5. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2016;17:43–6.
6. Sancho-Garnier H, Colonna M. [Breast cancer epidemiology]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 2019;48:1076–84.
7. Kolak A, Kamińska M, Sygit K, Budny A, Surdyka D, Kukiełka-Budny B, et al. Primary and secondary prevention of breast cancer. *Ann Agric Environ Med AAEM*. 2017;24:549–53.
8. Fackenthal JD, Olopade OI. Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:937–48.
9. Tahir D-E-S, Rehman MS, Rehman MU. An overview of cancer genetics with focus on involvement of BRCA1/2 genes in breast carcinomas. *JPMA J Pak Med Assoc*. 2020;70:1240–7.
10. Branković-Magić M, Dobričić J, Krivokuća A. Genetics of breast cancer: contribution of BRCA1/2 genes alterations to hereditary predisposition. *Vojnosanit Pregl*. 2012;69:700–6.
11. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips K-A, Mooij TM, Roos-Blom M-J, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017;317:2402–16.
12. Ludovini V, Antognelli C, Rulli A, Foglietta J, Pistola L, Eliana R, et al. Influence of chemotherapeutic drug-related gene polymorphisms on toxicity and survival of early breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *BMC Cancer*. 2017;17:502.
13. Largillier R, Etienne-Grimaldi M-C, Formento J-L, Ciccolini J, Nebbia J-F, Ginot A, et al. Pharmacogenetics of capecitabine in advanced breast cancer patients. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2006;12:5496–502.
14. Zhou C, Nitschke AM, Xiong W, Zhang Q, Tang Y, Bloch M, et al. Proteomic analysis of tumor necrosis factor-alpha resistant human breast cancer cells reveals a MEK5/Erk5-mediated epithelial-mesenchymal transition phenotype. *Breast Cancer Res BCR*. 2008;10:R105.
15. P L, L C. Characterization of the human p53 gene. *Mol Cell Biol*. 1986;6.

16. Bunz F, Hwang PM, Torrance C, Waldman T, Zhang Y, Dillehay L, et al. Disruption of p53 in human cancer cells alters the responses to therapeutic agents. *J Clin Invest.* 1999;104:263–9.
17. Lamb P, Crawford L. Characterization of the human p53 gene. *Mol Cell Biol.* 1986;6:1379–85.
18. Bunz F, Hwang PM, Torrance C, Waldman T, Zhang Y, Dillehay L, et al. Disruption of p53 in human cancer cells alters the responses to therapeutic agents. *J Clin Invest.* 1999;104:263–9.
19. Sharma S, Sambyal V, Guleria K, Manjari M, Sudan M, Uppal MS, et al. TP53 polymorphisms in sporadic North Indian breast cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 2014;15:6871–9.
20. L'allèle Pro du polymorphisme p53 du codon 72 est associé à une diminution de l'expression intratumorale de BAX et de p21 et à un risque accru de cancer du sein - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23071787/>. Accessed 27 Sep 2022.
21. Association of TP53 Codon 72 Arg>Pro Polymorphism with Breast and Lung Cancer Risk in the South Asian Population: A Meta-Analysis - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32592343/>. Accessed 27 Sep 2022.
22. Zhang Z, Wang M, Wu D, Wang M, Tong N, Tian Y, et al. P53 codon 72 polymorphism contributes to breast cancer risk: a meta-analysis based on 39 case-control studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;120:509–17.
23. Lazar V, Hazard F, Bertin F, Janin N, Bellet D, Bressac B. Simple sequence repeat polymorphism within the p53 gene. *Oncogene.* 1993;8:1703–5.
24. Hu Z, Li X, Qu X, He Y, Ring BZ, Song E, et al. Intron 3 16 bp duplication polymorphism of TP53 contributes to cancer susceptibility: a meta-analysis. *Carcinogenesis.* 2010;31:643–7.
25. Lazar V, Hazard F, Bertin F, Janin N, Bellet D, Bressac B. Simple sequence repeat polymorphism within the p53 gene. *Oncogene.* 1993;8:1703–5.
26. Sagne C, Marcel V, Amadou A, Hainaut P, Olivier M, Hall J. A meta-analysis of cancer risk associated with the TP53 intron 3 duplication polymorphism (rs17878362): geographic and tumor-specific effects. *Cell Death Dis.* 2013;4:e492.
27. Hu Z, Li X, Yuan R, Ring BZ, Su L. Three common TP53 polymorphisms in susceptibility to breast cancer, evidence from meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;120:705–14.
28. Benusiglio PR, Fallet V, Sanchis-Borja M, Coulet F, Cadranet J. Lung cancer is also a hereditary disease. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* 2021;30:210045.
29. König EA, Köves I, Raşinariu A, Popp AR, Kusser WC, Soyonki K, et al. Alterations of K-ras and p53 mutations in colorectal cancer patients in Central Europe. *J Toxicol Environ Health A.* 2001;62:333–47.

30. Pauly M, Schmitz M, Kayser I, Türeci O, Lagoda P, Seitz G, et al. Ki-ras oncogene and p53 tumour suppressor gene mutations in colorectal carcinomas from the European Saar-Luxembourg region are less frequent than predicted by the classic adenoma-carcinoma sequence model. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 1997;33:2265–72.
31. Malik MA, Sharma K, Goel S, Zargar SA, Mittal B. Association of TP53 intron 3, 16 bp duplication polymorphism with esophageal and gastric cancer susceptibility in Kashmir Valley. *Oncol Res*. 2011;19:165–9.
32. Li S, Silvestri V, Leslie G, Rebbeck TR, Neuhausen SL, Hopper JL, et al. Cancer Risks Associated With BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2022;40:1529–41.
33. Bc M, S C, C O, J L, Rj S, Ka A-K. The intron 3 16 bp duplication polymorphism of p53 (rs17878362) is not associated with increased risk of developing triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;173.
34. Hao W, Xu X, Shi H, Zhang C, Chen X. No association of TP53 codon 72 and intron 3 16-bp duplication polymorphisms with breast cancer risk in Chinese Han women: new evidence from a population-based case-control investigation. *Eur J Med Res*. 2018;23:47.
35. Pouladi N, Kouhsari SM, Feizi MH, Dehghan R, Azarfam P, Farajzadeh D. Lack of association of intron 3 16 bp polymorphism of TP53 with breast cancer among Iranian-Azeri patients. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2014;15:2631–4.
36. Gohari-Lasaki S, Gharesouran J, Ghojazadeh M, Montazeri V, Mohaddes Ardebili SM. Lack of influence of TP53 Arg72Pro and 16bp duplication polymorphisms on risk of breast cancer in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2015;16:2971–4.
37. Faghani M, Ghasemi FM, Nikhbakht M, Salehi M. TP53 PIN3 polymorphism associated with breast cancer risk in Iranian women. *Indian J Cancer*. 2011;48:298–302.
38. Diakite B, Kassogue Y, Dolo G, Kassogue O, Keita ML, Joyce B, et al. Association of PIN3 16-bp duplication polymorphism of TP53 with breast cancer risk in Mali and a meta-analysis. *BMC Med Genet*. 2020;21:142.
39. May P, May E. Rôles de P53 dans le cycle cellulaire, l'apoptose et le cancer. *Rev Fr Lab*. 1999;1999:35–42.
40. Lehmann-Che J, Turpin E, Bertheau P, Espié M, Thé H de. La fonction de TP53 - Facteur prédictif majeur de la réponse à une chimiothérapie dose-intense dans le cancer du sein. *médecine/sciences*. 2007;23:1021–3.
41. Isobe M, Emanuel BS, Givol D, Oren M, Croce CM. Localization of gene for human p53 tumour antigen to band 17p13. *Nature*. 1986;320:84–5.
42. Bayram S, Rencüzoğulları E, Almas AM, Genç A. Effect of p53 Arg72Pro polymorphism on the induction of micronucleus by aflatoxin B1 in in vitro in human blood lymphocytes. *Drug Chem Toxicol*. 2016;39:331–7.

43. Gomes de Souza L, Miranda de Lima J, Dale Cotrim Guerreiro da Silva I, Manoukian Forones N. P53 Arg72Pro polymorphism in gastric cancer patients. *J Gastrointest Cancer*. 2009;40:41–5.
44. Ramos-Araque ME, Rodriguez C, Vecino R, Cortijo Garcia E, de Lera Alfonso M, Sanchez Barba M, et al. The Neuronal Ischemic Tolerance Is Conditioned by the Tp53 Arg72Pro Polymorphism. *Transl Stroke Res*. 2019;10:204–15.
45. Diakite B, Kassogue Y, Dolo G, Wang J, Neuschler E, Kassogue O, et al. p.Arg72Pro polymorphism of P53 and breast cancer risk: a meta-analysis of case-control studies. *BMC Med Genet*. 2020;21:206.
46. NCCN Guidelines for Patients: Ductal Carcinoma In Situ Breast Cancer. 2023.
47. Gall J-YLE. La génétique : une brève histoire en pleine expansion. *Bull Académie Natl Médecine*. 2015;199:1485–92.
48. Bauwens J, Azaïs H, Devouge P, Phalippou J, Boulanger L, Collinet P. [Oncoplastic breast surgery for the management of ductal carcinoma in situ]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2015;43:735–9.
49. Badve SS, Gökmen-Polar Y. Ductal carcinoma in situ of breast: update 2019. *Pathology (Phila)*. 2019;51:563–9.
50. Wen HY, Brogi E. Lobular Carcinoma In Situ. *Surg Pathol Clin*. 2018;11:123–45.
51. Larsen. Embryologie humaine. 100 Bruxelles: Edition de Boeck université de Larcien Sarue minime.
52. Elsevier. l'Atlas d'anatomie humaine de Netter. Elsevier Connect. <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/anatomie/la-glande-mammaire-dans-latlas-danatomie-humaine-de-netter>. Accessed 4 Nov 2022.
53. Hn H, Cl C, Jd G. Estrogen and progesterone signalling in the normal breast and its implications for cancer development. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;466.
54. Haller Montejo M. : Variations morphologiques et volumétriques du sein. - Recherche Google. https://www.google.com/search?q=+Haller+Montejo+M.+%3A+Variations+morphologiques+et+volum%C3%A9triques+du+sein.+&sxsrf=ALiCzsZtI4CMDbRxvzp4nOAl_wLOcBBQdg%3A1660497317779&ei=pS35YpeAL8q9xc8P_O-OkA8&ved=0ahUKEwjX5prG6sb5AhXKXvEDHfy3A_IQ4dUDCA4&uact=5&oq=+Haller+Montejo+M.+%3A+Variations+morphologiques+et+volum%C3%A9triques+du+sein.+&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAM6BwgAEEcQsAM6BQghEKABOgcIIXDqAhAnOgcILhDqAhAnSgQIQRgASgQIRhgAUIQFWJchYJYwaAJwAXgEgAGbAogBzQuSAQMylLTaYAQCgAQGgAQKwAQrIAQjAAQE&scient=gws-wiz. Accessed 14 Aug 2022.
55. Lamb CA, Fabris VT, Lanari C. Progesterone and breast. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;69:85–94.
56. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev*. 2000;80:1523–631.

57. Carter CS, Kenkel WM, MacLean EL, Wilson SR, Perkeybile AM, Yee JR, et al. Is Oxytocin “Nature’s Medicine”? *Pharmacol Rev.* 2020;72:829–61.
58. Vogel PM, Georgiade NG, Fetter BF, Vogel FS, McCarty KS. The correlation of histologic changes in the human breast with the menstrual cycle. *Am J Pathol.* 1981;104:23–34.
59. Tounkara A, Traore B, Maiga II. *ETUDE EPIDEMIO – CLINIQUE ET.* :114.
60. Visvader JE. Keeping abreast of the mammary epithelial hierarchy and breast tumorigenesis. *Genes Dev.* 2009;23:2563–77.
61. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209–49.
62. E C, M H. The Chernobyl accident--an epidemiological perspective. *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* 2011;23.
63. Ministère de la sante su mali. Le registre du cancer du Mali. bamako: département d’Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU du Point G; 2020.
64. Masson E. Profil épidémiologique, moléculaire et pronostic du cancer du sein au sud de la République du Bénin. EM-Consulte. <https://www.em-consulte.com/article/1389296/article/profil-epidemiologique-moleculaire-et-pronostic-du>. Accessed 16 Aug 2022.
65. Freedman RA, Winer EP. Adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-sensitive breast cancer. *The Breast.* 2010;19:69–75.
66. Peters GN, Wolff M, Haagensen CD. Tubular carcinoma of the breast. Clinical pathologic correlations based on 100 cases. *Ann Surg.* 1981;193:138–49.
67. Bjurstam N, Hedberg K, Hultborn KA, Johansson NT, Johnsén C. Diagnosis of breast carcinoma. An evaluation of clinical examination, mammography, thermography and aspiration biopsy in breast disease. *Prog Surg.* 1974;13:1–65.
68. Schneider G. [5,000 mammography--results and analysis (author’s transl)]. *Osterreichische Z Onkol Austrian J Oncol.* 1976;3:60–2.
69. Bassett LW. Imaging of breast masses. *Radiol Clin North Am.* 2000;38:669–91, vii–viii.
70. Boisserie-Lacroix M, Lebiez-Michel N, Cavigni P, Bentolila J, Laumonier H, Bouzgarrou M, et al. [Breast ultrasonography: an overview]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2006;34:1170–7.
71. Igiraneza PC, Omondi LA, Nikuze B, Uwayezu MG, Fitch M, Niyonsenga G. Cancer du sein chez les Rwandaises en âge de procréer du district sud de Kayonza : facteurs influençant les pratiques de dépistage. *Can Oncol Nurs J Rev Can Nurs Oncol.* 2021;31:258–65.
72. Ceugnart L, Taieb S, Vennin P, Giard S, Chauvet MP, Chaveron C, et al. [Role of MRI in the presurgical work-up of breast cancer: appropriate utilization of MRI as a complement to mammography and ultrasound]. *J Radiol.* 2008;89 11 Pt 1:1774–9.

73. Ikeda DM, Baker DR, Daniel BL. Magnetic resonance imaging of breast cancer: clinical indications and breast MRI reporting system. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2000;12:975–83.
74. De Maublanc MA, Delouche G, Bachelot F, Prémont M. [Value of cytopuncture in breast pathology]. *Chir Memoires Acad Chir*. 1981;107:183–4.
75. Schillings A, Mazy S, Mazy G. [Breast biopsy technique]. *J Belge Radiol*. 1995;78:29–33.
76. Moura-Carvalho C, Marques D, Nunes MJ, Marques MT. [Fine-needle aspiration cytology of breast lesions]. *Acta Med Port*. 1980;2:349–57.
77. Roussy Gustave. Précis d'anatomie pathologique / par Gustave Roussy, Roger Leroux et Charles Oberling. 3e édition. Paris: Masson et Cie; 1950.
78. Dr. R. Gérard-Marchant DrGC. TYPES HISTOLOGIQUES DES TUMEURS DU SEIN. 1981.
79. Traore MST. Thèse de Doctorat en Médecine. Bamako 2008.
80. Paumier A, Sagan C, Campion L, Fiche M, Andrieux N, Dravet F, et al. [Accuracy of conservative treatment for infiltrating lobular breast cancer: a retrospective study of 217 infiltrating lobular carcinomas and 2155 infiltrating ductal carcinomas]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2003;32:529–34.
81. Haïfa B, El Mhabrech H, Zouari I, Njima M, Daldoul A, Ahmed H, et al. [Diagnostic and therapeutic features of invasive lobular carcinoma of the breast: a study of 30 cases]. *Pan Afr Med J*. 2019;34:70.
82. El Mazghi A, Bouhafa T, Loukili K, El Kacemi H, Lalya I, Kebdani T, et al. Carcinome papillaire intra-kystique du sein: à propos de trois cas. *Pan Afr Med J*. 2014;18:207.
83. Ait Benkaddour Y, El Hasnaoui S, Fichtali K, Fakhir B, Jalal H, Kouchani M, et al. Intracystic papillary carcinoma of the breast: report of three cases and literature review. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2012;2012:979563.
84. Laabadi K, Jayi S, Alaoui FF, Bouguern H, Chaara H, Melhouf MA. Carcinome colloïde du sein: à propos d'un cas. *Pan Afr Med J*. 2013;16:93.
85. Carcinome colloïde pur du sein : étude anatomo-clinique de sept cas - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18703371/>. Accessed 19 Aug 2022.
86. Uzan S, Gaudet R. [Breast cancer: epidemiology, pathological anatomy, detection, diagnosis, course, principles of the treatment]. *Rev Prat*. 1998;48:787–96.
87. Bonnier P, Piana L. [Breast tumors. Epidemiology, anatomopathology, screening, diagnosis, development, prognosis, principles of the treatment]. *Rev Prat*. 1992;42:1419–23.
88. Rouëssé J. [Malignant tumors of the breast. Epidemiology, pathological anatomy, screening, diagnosis, development, prognosis, treatment]. *Rev Prat*. 1995;45:781–8.
89. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=Scarff%20Bloom%20et%20Richardson>. Accessed 20 Aug 2022.

90. Lacroix-Triki M, Penault-Llorca F. Classification TNM pour le cancer du sein (8e édition). 2017;:3.
91. Madani Ly, Martine Antoine, Abdoul Karim Dembélé, Pierre Levy, Anita Rodenas, Boubacari Ali Touré, Youssouf Badiaga. High Incidence of Triple-Negative Tumors in Sub-Saharan Africa: A Prospective Study of Breast Cancer Characteristics and Risk Factors in Malian Women Seen in a Bamako University Hospital. 2012.
92. Marouf C, Tazzite A, Diakité B, Jouhadi H, Benider A, Nadifi S. Association of TP53 PIN3 polymorphism with breast cancer in Moroccan population. *Tumor Biol.* 2014;35:12403–8.
93. Opoku F, Bedu-Addo K, Titiloye NA, Atta Manu E, Ameh-Mensah C, Duduyemi BM. Expression profile of tumour suppressor protein p53 and its regulator MDM2 in a cohort of breast cancer patients in a Tertiary Hospital in Ghana. *PLoS ONE.* 2021;16:e0258543.
94. Hao W, Xu X, Shi H, Zhang C, Chen X. No association of TP53 codon 72 and intron 3 16-bp duplication polymorphisms with breast cancer risk in Chinese Han women: new evidence from a population-based case–control investigation. *Eur J Med Res.* 2018;23:47.
95. Akkiprik M, Sonmez O, Gulluoglu BM, Caglar HB, Kaya H, Demirkalem P, et al. Analysis of p53 Gene Polymorphisms and Protein Over-expression in Patients with Breast Cancer. *Pathol Oncol Res.* 2009;15:359–68.
96. Habyarimana T, Attaleb M, Mugenzi P, Mazarati JB, Bakri Y, El Mzibri M. Association of p53 Codon 72 Polymorphism with Breast Cancer in a Rwandese Population. *Pathobiol J Immunopathol Mol Cell Biol.* 2018;85:186–91.
97. 11M111.pdf.
98. Galukande M, Wabinga H, Mirembe F, Karamagi C, Asea A. Breast Cancer Risk Factors among Ugandan Women at a Tertiary Hospital: A Case-Control Study. *Oncology.* 2016;90:356–62.
99. Sylla PMS. Présentée et soutenue publiquement le 27/12/2021 devant la Faculté de Médecine et d’Odontostomatologie. :100.
100. Doumbia MS, Sylla MM. ANNÉE UNIVERSITAIRE 2018-2019. :124.
101. Pouladi N, Kouhsari SM, Feizi MH, Dehghan R, Azarfam P, Farajzadeh D. Lack of Association of Intron 3 16 bp Polymorphism of TP53 with Breast Cancer among Iranian-Azeri Patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15:2631–4.
102. Pouladi N, Kouhsari SM, Feizi MH, Dehghan R, Azarfam P, Farajzadeh D. Lack of association of intron 3 16 bp polymorphism of TP53 with breast cancer among Iranian-Azeri patients. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 2014;15:2631–4.
103. Alawadi S, Ghabreau L, Alsaleh M, Abdulaziz Z, Rafeek M, Akil N, et al. P53 gene polymorphisms and breast cancer risk in Arab women. *Med Oncol.* 2011;28:709–15.

ANNEXE

9- ANNEXE

FICHE SIGNALÉTIQUE (Français et Anglais)**Prénom** : Paul Yao Etchri**Nom** : KOUDADJE**Titre** : Étude de la duplication de pin3 (16 pb) du gène TP53 chez les patientes atteintes du cancer du sein au Mali.**Année** : 2021-2022**Nationalité** : Togolaise **Pays** : MALI**Ville de soutenance** : Bamako**Lieu de dépôt** : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie**Secteur d'intérêt** : Épidémiologie, Génétique, Biologie Moléculaire, Oncologie, le cancer du sein**Adresse électronique** : paulyaocage@gmail.com**Résumé**

Introduction : Le cancer du sein est la première cause de mortalité par cancer chez les femmes, une femme sur 12 développe au cours de sa vie un cancer du sein, c'est le 1^{er} cancer féminin au monde et au Mali du fait de sa forte incidence. Le cancer du sein étant une maladie multifactorielle, la connaissance des différents facteurs impliqués dans sa survenue revêt une importance particulière pour mieux comprendre la maladie et proposer des mesures préventives. Le but de la présente étude était d'évaluer l'influence du gène TP53 sur les caractéristiques cliniques et démographiques des patientes maliennes atteintes de cancer du sein.

Méthodologie : Il s'agit d'une étude transversale prospective, qui s'est déroulée de juillet 2018 et juillet 2019, réalisée dans le cadre de *l'institut for global Health* et financé par *le North western university* pour la recherche génétique et épigénétique du cancer du sein au Mali et qui a concerné 60 participantes atteintes d'un cancer du sein. Les données ont été recueillies sur des formulaires d'enquêtes ensuite 5 millilitres de sang total ont été prélevés sur chaque patiente dans un tube EDTA. La technique de PCR simplexe a été utilisée pour l'amplification génétique.

Résultat : Environ 51,7 % des participantes avaient un âge supérieur à 40 ans avec une moyenne d'âge de $43,72 \pm 3,14$. Près de la moitié des patientes étaient en âge de procréer, soit un pourcentage de 48%. 75% de nos participantes n'avaient jamais utilisé de contraception. La plupart était non exposé au tabac avec la proportion de 88,30% et 31,70% avait un IMC au-dessus de la moyenne. Nous retiendrons que sur les 60 participantes 52 était sans antécédents familiaux de cancer du sein. Au sein de notre population d'étude, nous avons retrouvé un pourcentage élevé du génotype polymorphique A1/A2 (41,7%). La fréquence du génotype A1/A2 était comparable entre les deux tranches d'âge ($p = 0,12$), le statut ménopausique ($p = 0,53$). Le carcinome infiltrant du sein de type non spécifique était largement plus représenté sans aucune association particulière avec un profil génétique ($p = 0,73$).

Conclusion : Le cancer du sein est un problème majeur de santé publique au Mali, affectant en majorité les femmes âgées de plus de 40 ans avec le carcinome infiltrant du sein type non spécifique comme type histologique le plus fréquent, avec 41,7% d'hétérozygotes. Les futures études génétiques sur *TP53* pourraient déboucher sur des moyens de prévention efficaces dans la lutte contre le cancer du sein au Mali.

Mots clés : cancer du sein, gène TP53, duplication de PIN3

PERSONAL DETAIL CARD**First name:** Paul Yao Etchri Last**name:** KOUDADJE**Title:** Study of the pin3(16 bp) duplication of the TP53 gene in breast cancer patients in Mali.**Year:** 2021-2022**Nationality:** Togolese**Country:** MALI**City of defense:** Bamako**Place of deposit:** Library of the Faculty of Medicine and OdontoStomatology**Area of interest:** Epidemiology, Genetics, Molecular Biology, Oncology, breast cancer**E-mail address:** paulyaocage@gmail.com**Abstract**

Introduction: Breast cancer is the leading cause of cancer-related death in women. One woman in 12 develops breast cancer at some point in her life, making it the most common cancer among women worldwide, as well as among women in Mali due to its high incidence. As breast cancer is a multifactorial disease, knowledge of the various factors involved in its occurrence is of particular importance for a better understanding of the disease and for proposing preventive measures. The aim of the present study was to evaluate the influence of the TP53 gene on the clinical and demographic characteristics of Malian breast cancer patients.

Methodology: This is a prospective cross-sectional study, from July 2018 to July, conducted as part of the Institute for Global Health and funded by the Northwestern University for Genetic and Epigenetic Research on Breast Cancer in Mali, which involved 60 female participants with breast cancer. Data were collected on survey forms and then 5 milliliters of venous blood were collected from each patient in an EDTA tube. The simplex PCR technique was used for gene amplification.

Result: 51.7% of our study population was over 40 years of age, with an average age of 43.72 ± 3.14 . Nearly half of the patients were of childbearing age, giving us a percentage of 48%. 75% of our participants had never used contraception. Most of them were non-smokers with the proportion of 88.30% and 31.70% were obese. Of the 60 participants, 52 had no family history of breast cancer. In our study population, we found a high percentage of the A1/A2 heterozygous genotype (41.7%). The frequency of A1/A2 genotype was comparable between the two age groups ($p = 0.12$), as was menopausal status ($p = 0.53$). Non-specific infiltrating carcinoma of the breast was significantly more frequent, with no particular association with genetic profile ($p = 0.73$).

Conclusion: Breast cancer is a major public health problem in Mali, affecting mostly women over 40 years of age with invasive ductal carcinoma as the most frequent histological type with 41.7% of mutated heterozygote, future genetic studies on the TP53 protein may lead to effective means of prevention in the fight against Breast cancer in Mali

Keywords: Breast cancer, TP53 gene, PIN3 duplication

SERMEN D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je ne permettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque

JE LE JURE !