

**Ministère de l'Éducation
Nationale**

République du Mali
Un Peuple – UnBut – Une Foi



U.S.T.T-B

**UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES
TECHNOLOGIES DE BAMAKO**



FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTOSTOMATOLOGIE

Année universitaire 2017 – 2018

THESE

N° :

**ETUDE RADIOLOGIQUE CYTOLOGIQUE DES TUMEURS
DU SEIN AU CHU DU POINT-G ET REVUE DE LA
LITTERATURE SUR LA SUSCEPTIBILITE GENETIQUE AU
CANCER DU SEIN**

**Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de
Médecine et d'Odontostomatologie le 08 Décembre 2018**

Par :

Mr. Sylvain COULIBALY

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (DIPLÔME D'ETAT)

JURY

Président : Professeur Sékou Fantamandy TRAORE

Membre : Professeur Cheick Bougadari TRAORE

Co-Directeur : Professeur Mahamadou DIAKITE

Directeur : Professeur Adama Diaman KEITA

DEDICACES

A l'éternel mon Dieu

A DIEU notre PERE TOUTPUISSANT.

Celui qui a bien voulu que je puisse faire ce travail.

Merci mon Dieu pour toutes ces années de vie ; Merci parce que tu m'as toujours soutenu et qu'à chaque fois que je t'ai invoqué Seigneur, tu m'as répondu. Eternel soit béni pour tout ce que tu fais dans ma vie. Tu es mon bouclier. A toi l'honneur et la gloire, au nom de **JESUS CHRIST**.

A mon père Amadou Abel Coulibaly

Ce travail est sans doute le fruit de tous les sacrifices que vous avez consentis. En effet, vous êtes pour nous un exemple de courage, de persévérance, d'honnêteté.

Ce fut une chance et un plaisir pour moi que ce travail se fasse en votre présence. Vous qui avez tout œuvré pour notre réussite. Votre courage, votre sagesse et votre générosité font de vous un père exemplaire. Nous sommes fiers d'avoir un père comme vous. Que ce travail soit le témoignage de notre indéfectible affection. Puisse ce travail m'offrir l'occasion de me rendre digne de vos conseils et de vous honorer en tous.

A ma mère Ruth Mallé

Mère, je me souviens de tes peines, tes sacrifices, tes prières et bénédictions. J'ai toujours été impressionné par ton amour, ton courage, ta patience et ta modestie. Mère, les mots me manquent pour exprimer à sa juste valeur ce que je ressens pour toi. Je suis très fier de t'avoir comme mère, que DIEU t'accorde une longue vie.

A ma famille frères et sœurs : Olivier, Ezekiel, Daniel, Jokebed, Suzane, Awa, Ibrahima Baba, Benjamin.

Vous avez été les artisans de ce chemin parcouru. Votre amour et vos conseils ont fait de moi l'homme que je suis aujourd'hui. Vous avez tant formulé le vœu de nous voir un jour dans le monde des sommités. Voici arrivé un des grands jours que vous avez tant souhaité. Celui qui lutte trouve toujours la récompense de son effort. Ce travail est levôtre et constitue un trophée de plus en l'honneur de la famille. Recevez mes sincères remerciements.

A mes tontons et oncles : Koleba Coulibaly, Kalifa Dembélé Thomas Diallo,

Merci pour vos encouragements, vos soutiens et vos bénédictions.

A mes tantes

Feue Mariam Coulibaly, Esther Coulibaly, Diata Dembélé,

Merci pour tous les sacrifices consentis pour arriver au bout de ce long chemin.

REMERCIEMENTS

A mes amis : Ibrahima, Lassina, Aboubacar Sidiki, Oumar D, Oumar G, Daouda Sidiki, Issa D, Salim, Yacouba, Ouattara, Aba, Karim, Seydou, Zié, Joel, Boubacar, pour ne citer que ceux-là. J'espère toujours compter sur votre compagnie et je souhaite que notre amitié perdure.

Aux familles

Feu Kassim Dembélé, Gnagna Touré, Kassim Koné, Pasteur Samuel Yalcouyé, Feu Thiès Sanou, Guindo , et à toute la communauté chrétienne de l'église de Koulouba. Votre soutien n'a jamais fait défaut, je vous en remercie que DIEU vous bénisse.

Aux Docteurs

Cheick Oumar Bagayoko, Konaté Amadou, Bagayoko S
Merci pour les conseils et votre encadrement.

Au personnel du service d'imagerie du Point-G: Pr Sidibé, Dr Coulibaly, Dr Koné, Dr Konaté, Kariba, Vali, Abrahamane, Issa, Komori, Djigui, Namakan, Kadiatou, Maimouna, Fatoumata, Awa, Boubou, merci pour vos soutiens.

A mes collègues thésards du service d'imagerie du Point-G : Souleymane, Diarra, Sagara, Moise, Diawara, Sylla, Tounkara, Assetou, Daou, Kalapo, .merci beaucoup pour votre collaboration.

Je ne saurai terminer sans remercier tout le personnel du service d'anatomie et Cytologie-pathologiques du CHU du Point-G et l'ICR-MALI, merci pour votre collaboration.

HOMMAGES AUX MEMBRE DU JURY

À notre Maître et président du jury :

Professeur Sékou Fantamandy TRAORE

- **Professeur titulaire d'entomologie médicale, de la biologie cellulaire et de la zoologie**
- **Ph D en entomologie médicale**
- **Directeur du département d'entomologie médicale du centre de recherche et de formation du paludisme(MRTC).**

Honorable Maître,

C'est un honneur pour nous que vous ayez accepté de présider de jury.

Nous sommes très impressionnés par la simplicité avec laquelle vous avez accepté de le faire, malgré vos multiples sollicitations.

Vos qualités humaines, vos connaissances scientifiques, intellectuelles, votre disponibilité et votre simplicité font de vous un formateur apprécié de tous.

Veillez accepter cher maître, l'expression de toute notre reconnaissance.

À NOTRE MAITRE ET JUGE :

Pr Cheick Bougadari TRAORE

- **Professeur titulaire en anatomie et cytologie-pathologiques à la FMOS,**
- **Chef de Département de l'Enseignement et de Recherche (DER) des sciences fondamentales à la FMOS,**
- **Chef de service d'anatomie et Cytologie-pathologiques du CHU du Point-G,**
- **Chercheur et praticien hospitalier au CHU du Point-G,**
- **Collaborateur du registre du cancer au Mali,**
- **Collaborateur du projet de dépistage des cancers du col de l'utérus,**
- **Membre de l'académie internationale de pathologie division française.**

Cher Maître,

C'est un honneur pour nous de vous avoir dans ce jury. Vos qualités scientifiques, votre modestie, votre contact facile et votre disponibilité ont forcé notre admiration.

Votre dévouement, votre dynamisme et votre simplicité font de vous un maître admiré et respecté.

Veillez accepter cher Maître, le témoignage de tout notre respect.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR

Pr Mahamadou Diakité

- **PhD en immunogénétique à l'Université d'Oxford**
- **Responsable du Laboratoire Immunogénétique et de Parasitologie (MRTC)**
- **Chef de Département des Relations Extérieures et de Coopération de l'USTTB**
- **Directeur Scientifique Adjoint du Centre Universitaire de Recherche Clinique**
- **Secrétaire Permanent du comité d'Ethique de la FMOS/FAPH**

Cher Maitre,

Ce travail est avant tout le vôtre, vous l'avez dirigé du début jusqu'à la fin.

Nous avons apprécié vos qualités humaines et scientifiques tout au long de ce travail.

Vous avez cultivé en nous, l'endurance, la persévérance, le sens du travail bien fait et surtout la patience.

Votre rigueur scientifique et votre amour pour le travail bien fait font de vous un maitre admiré.

Acceptez ici chère maître, notre profonde gratitude.

À NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Professeur ADAMA DIAMAN KEITA

- **Recteur de l'Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako**
- **Professeur titulaire à la FMOS.**
- **Spécialiste en radiodiagnostic et imagerie médicale.**
- **Spécialiste en imagerie médico-légale.**
- **Spécialiste en imagerie parasitaire**
- **Chargé de cours de radiologie à la FMOS**

Honorable maitre,

Nous sommes très touchés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de diriger ce travail.

Cher maître c'est l'occasion pour nous de vous dire que ce fut une grande fierté d'avoir été votre étudiant.

Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez placée en nous proposant ce travail.

Tout au long de ce travail nous avons apprécié vos grandes qualités scientifiques et humaines, vos enseignements et votre sens élevé de la responsabilité.

Recevez ici cher maître, nos remerciements les plus sincères.

Table des matières

Table des matières	9
Liste des figures.....	11
Liste des tableaux	12
Liste des sigles et abréviations	13
1. Introduction	16
2. Objectifs	18
2.1. Objectif général	18
2.2. Objectifs spécifiques.....	18
3. Généralités sur le Cancer du sein.....	19
3.1. Epidémiologie du cancer du sein	19
3.1.1. Répartition géographique :.....	19
3.2. Symptômes du cancer du sein	20
3.2.1. Tumeur.....	20
3.2.2. Douleur	20
3.2.3. Modifications cutanées et aréolo-mamélonnaires.....	20
3.2.4. Ecoulement mamélonnaire	20
3.2.5. Gros bras.....	20
3.3. Dépistage du cancer du sein	20
3.3.1. Personnes concernées	20
3.3.2. Antécédents personnels de maladie du sein	21
3.3.3. Facteurs familiaux et génétiques.....	21
3.3.4. Facteurs favorisants secondaires	21
3.3.5. Méthodes de dépistage des tumeurs du sein	22
3.4. Méthodes de prévention	26
3.4.1. Prévention primaire	26
3.4.2. Prévention secondaire	26
3.5. Traitement du cancer du sein	27
3.5.1. Chimiothérapie	27
3.5.2. Chirurgie.....	27
3.5.3. Radiothérapie.....	28
4. Matériel et Méthodes	29
4.1. Cadre d'étude	29
4.2. Type et Période d'étude	30
4.3. Critères d'inclusion et de non-inclusion	30
4.3.1. Critères d'inclusion.....	30
4.3.2. Critères de non inclusion	30

4.4. Population d'étude et échantillonnage	31
4.5. Gestion et analyse des données	31
4.6. Variables mesurées.....	31
4.7. Déroulement pratique de l'étude.....	31
4.8. Considérations éthiques et déontologiques	32
5. Résultats	33
5.1. Résultats globaux.....	33
5.2. Résultats descriptifs.....	33
5.3. Résultats de l'examen clinique	35
5.4. Résultats de l'examen radiologique.....	39
5.3.1. Résultats de l'examen de mammographie	39
5.3.1. Résultats de l'examen de l'échographie	42
6. Revue de la susceptibilité génétique au cancer du sein.....	52
6.1. Introduction.....	52
6.2. Méthodes de recherche des publications sur la génétique de susceptibilité au cancer du sein.....	53
6.2.1. Lieu de la recherche	53
6.2.2. Comment nous avons mené notre recherche.....	53
6.2.3. Critères d'inclusion des articles.....	54
6.3. Synthèses des articles retenus.....	54
6.3.1. Cancer du sein : plusieurs profils de susceptibilité génétique identifiés	55
6.3.2. Cancer du sein : Confirmation d'un 3ème gène majeur de prédisposition	56
6.3.3. Cent dix gènes majeurs associés au cancer du sein identifiés	57
6.4. Tests génétiques de détection des polymorphismes	64
6.4.1. Fonctionnalité des mutations ponctuelles	64
6.4.2. Conduite à tenir en face d'un polymorphisme de susceptibilité génétique	65
6.5. Méthodes de diminution du risque de développer le cancer du sein	66
6.5.1. Médicaments hormonothérapeutiques	67
6.5.2. Chirurgie protectrice	68
6.5.3. Mastectomie prophylactique et reconstruction	68
6.5.4. Conseils génétiques	69
6.5.5. Cancer du sein métastatique triple négatif : pour la première fois, une immunothérapie efficace en première ligne	72
6.6. Etudes génétiques sur le cancer du sein en Afrique.....	74
6.6.1. Caractérisation de la susceptibilité génétique au cancer du sein chez les femmes d'ascendance africaine	74
6.6.2. En Afrique du Nord	76
6.6.3. Région Afrique australe	80
6.6.4. Région Afrique de l'Ouest	81
6.6.5. Région Afrique de l'Est.....	84

6.6.6. Région Afrique centrale.....	84
6.7. Conclusion et perspectives	84
7. Commentaires et discussion	86
7.1. Au plan méthodologique	86
7.2. Données sociodémographiques	86
7.3. Au plan clinique	87
7.4. Au plan radiologique et cytologique.....	88
7.4. 1.Corrélation entre l'échographie et la cytologie.....	89
7.4. 2.Corrélation entre la mammographie et la cytologie	90
7.4.3. Confrontation radio-cytologique en fonction de la classification ACR.....	90
8. Conclusion et Recommandations	93
8.1. Conclusion	93
8.2. Recommandations.....	93
9. Références bibliographiques.....	95
10. Fiche signalétique	109
11. Annexes	110
11.1. Fiche d'enquête	110
11.2. Tableau. Liste des loci clés de susceptibilité au cancer du sein identifiés à ce jour	117
JE LE JURE	120

Liste des figures

Figure 1.Mammographie en incidence de face [28]	24
Figure 2. Portes d'entrée de l'Hôpital du point G.....	30
Figure 3. Répartition des patientes selon l'âge	33
Figure 4. Répartition des patientes selon leur profession	35
Figure 5. Répartition des patientes selon l'âge à la première grossesse	36
Figure 6. Répartition des patientes selon le type de sein à la mammographie.....	39
Figure 7. Tumeur du sein révélée par des microcalcifications chez une de nos patientes.	40
Figure 8. Masse intra-canalair à l'échographie chez la même patiente de la figure 7.....	41
Figure 9. Répartition des patientes selon la classification ACR de la masse.....	46
Figure 10 : Evolution du cancer du sein selon l'âge [41]	56
Figure 11. Loci génétiques identifiés pour le cancer du sein selon la fréquence des allèles à risque et le risque conféré [106]	75

Liste des tableaux

Tableau 1. Répartition des patientes par service de l'hôpital.....	33
Tableau 2: Répartition des femmes selon leur résidence.....	34
Tableau 3: Répartition des patientes selon les ethnies.....	34
Tableau 4 : Répartition des patientes selon l'âge des premières règles.....	35
Tableau 5. Répartition des patientes selon la période de vie génitale.....	36
Tableau 6. Répartition des patientes selon la notion familiale de cancer du sein.....	37
Tableau 7. Répartition des patientes selon la méthode de contraception utilisée.....	37
Tableau 8. Répartition des patientes selon l'aspect clinique de la peau.....	38
Tableau 9. Répartition des patientes selon la notion d'écoulement mamelonnaire.....	38
Tableau 10. Répartition des patientes selon la forme de la masse à la mammographie.....	39
Tableau 11. Répartition des patientes selon les contours de la masse à la mammographie.....	40
Tableau 12. Répartition des patientes selon la présence de calcification à la mammographie.....	40
Tableau 13. Répartition des patientes selon l'aspect du revêtement cutané à la mammographie.....	41
Tableau 14: Répartition des patientes selon la présence d'adénopathie axillaire.....	42
Tableau 15. Répartition des patientes selon la forme de la lésion à l'échographie.....	42
Tableau 16. Répartition des patientes selon la nature de la masse à l'échographie.....	43
Tableau 17. Répartition des patientes selon les contours de la masse à l'échographie.....	43
Tableau 18. Répartition des patientes selon l'échogénicité de la masse.....	43
Tableau 19. Répartition des patientes selon l'aspect du tissu voisin de la masse à l'échographie.....	44
Tableau 20. Répartition des patientes selon l'aspect doppler couleur de la masse.....	44
Tableau 21. Répartition des patientes selon la présence de calcification à l'échographie.....	44
Tableau 22. Répartition des patientes selon la présence d'adénopathie axillaire à l'échographie.....	45
Tableau 23. Répartition des patientes selon le siège de la masse (échographie et mammographie).....	45
Tableau 24. Répartition des patientes selon la taille de la masse (échographie +mammographie).....	46
Tableau 25. Répartition des patientes selon le résultat cytologique des masses.....	47
Tableau 26. Corrélation entre l'âge et le résultat de la cytologie.....	47
Tableau 27. Corrélation entre la taille de la masse (échographie plus mammographie) et le résultat de la cytologie.....	48
Tableau 28. Corrélation entre l'aspect des contours de la masse à la mammographie et le résultat de la cytologie.....	48
Tableau 29. Corrélation entre l'aspect des contours de la masse à l'échographie et le résultat de la cytologie.....	49
Tableau 30. Corrélation entre l'orientation du grand axe de la masse à l'échographie et le résultat de la cytologie.....	49
Tableau 31. Corrélation entre la vascularisation de la masse au Doppler couleur et le résultat de la cytologie.....	50
Tableau 32. Corrélation entre l'échographie et la cytologie.....	50
Tableau 33. Corrélation entre la mammographie et la cytologie.....	50
Tableau 34. Corrélation entre la classification ACR (mammographie et l'échographie) et le résultat de la cytologie.....	51
Tableau 35: Prédilection Héritaire aux cancers gynécologiques.....	63

Liste des sigles et abréviations

ACR: American College of Radiology (college américain de radiologie)

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ADP: Adénopathie

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

APOBEC3: Apolipoprotein B Editing Complex 3 (Apolipoprotéine B Edition complexe)

ARN: Acide ribonucléique

ASCO: Société Américaine d'Oncologie Clinique

ATM: Ataxia Telangiectasia Mutated (ataxie télangiectasie mutée)

BRCA: Breast Cancer (cancer du sein)

BRCT: BRCA1 C-terminal

BARD1: BRCA1 Associated Ring Domain 1 (domaine d'anneau associé 1)

BRIP1: BRCA1 Interacting Protein (protéine d'interaction BRCA1)

CCR: Cancer colo-rectal

CDH1: Cadhérine 1

CHEK2: Checkpoint Kinase (point de contrôle kinase)

CHU: Centre Hospitalier Universitaire

CHU-IOTA: Centre Hospitalier Universitaire – institut d'ophtalmologie tropicale de l'Afrique

CHU-OS: Centre Hospitalier Universitaire d'odontostomatologie

CIMBA: Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA (consortium d'investigateurs de modificateurs de BRCA)

Coll: Collaborateurs

CRISPR: Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (des répétitions palindromiques courtes, régulièrement espacées et groupées)

EPCAM: Molécule d'Adhésion Cellulaire Epithéliale.

EPA : Etablissement Public à caractère Administratif

ESR: estrogen receptor 1 (récepteur d'oestrogène 1)

FDA: Food and drug administration (administration des aliments et des médicaments)

FOX: Forkhead box (boîte à fourche)

HAP: Haploïde

HDR : Réparation Dirigée par Homologation

Her2: Human epidermal growth factor receptor 2 (facteur de croissance épidermique humain 1)

HNPCC: Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (cancer colorectal héréditaire sans polypose)

hMLH1: Human MutL Homolog 1 (humain homologue 1)

HRM: High-resolution melting-based (haute résolution à base de fusion)

IBC: inflammatory breast cancer (cancer inflammatoire du sein)

ICR-MALI: international center for excellence in research (centre international pour une excellente recherche)

ISA: Incidence standardisée selon l'âge

IRM: Imagerie par résonance magnétique

LEPR: Leptin receptor (récepteur de leptine)

MAF: minor allele frequency (fréquence d'allèle mineur)

MED23: MEDIATOR 23 (médiateur 23)

MSH: MutS Homolog (homologue MutS)

MLLT4: Myeloid/lymphoid or mixed-Lineage Leukemia; Translocated to 4, (leucémie myéloïde / lymphoïde ou à lignage mixte transféré à 4)

MLPA: Multiplex ligation-dependent probe amplification (amplification de sonde dépendante de ligature mutée multiple)

MMR: Mismatch repair (réparation de non correspondance)

MRE11A: Meiotic recombination 11A (recombinaison méiotique)

MRN complex: MRE11-RAD50-NBN complex

MTHFR: Methylène tétrahydrofolate réductase.

NBN: Nibrine (gène de la nibrine)

NGS: Séquençage de nouvelle génération

NHS: National Health Service (service national de santé)

OMS: Organisation mondiale de la santé

PALB2: Partenaire et Localisateur de BRCA2

PCR: Polymerase chain reaction (réaction de polymérisation en chaîne)

PCR-RFLP: Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism. (réaction de polymérisation en chaîne-polymorphisme de la longueur des fragments de restriction)

PMS2: Protéine de réparation de mésappariement

PON: Paraoxonase

PTEN: Phosphatase and Tensin (phosphatase et tensin)

RAD50: human homolog of *S. cerevisiae* RAD50 gene (homologue humain du gène RAD50 de *S. cerevisiae*)

REP: Récepteur de progestérone

S.B.R: Scarff Bloom et Richardson.

SEER: Surveillance, epidemiology and end results program (Surveillance, épidémiologie et programme de résultats finaux)

SERM : Modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes

SNP: Single-nucleotide polymorphism (polymorphisme multi-nucléotide)

SNPs: Single Nucleotide Polymorphisms (polymorphismes mononucléotidiques)

SSCP: Single strand conformation polymorphism (polymorphisme de conformation simple brin)

STK11: Serine / Thréonine Kinase 11

TNBC: Triple Negative Breast Cancer (cancer du sein triple négatif)

TP53: Tumor Protein 53 (protéine tumorale 53)

USA: United States of America (Etats Unis d'Amérique)

UTDL: Unité Terminale Ducto-Lobulaire.

UV: Unclassified Variants (variants non classifiés)

XPD: Xeroderma pigmentosum group D (pigment xerodermique de groupe D)

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

XBP1: X-box Binding Protein 1 (protéine de liaison à la boîte x)

XRCC1: X-ray Repair Cross-Complementing 1. (Croix de réparation de rayon X complémentaire 1)

ZFP36L1: ZFP36 Ring Finger Protein like 1 (ZFP36 protéine de l'annulaire like 1)

1. Introduction

Les tumeurs du sein de la femme représentent un problème majeur de santé publique dans le monde vu leur fréquence, leur morbidité et de leur mortalité élevées.

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers chez la femme avec une incidence annuelle de 1050346 nouveaux cas diagnostiqués en 2000 dans le monde [1]. La prévalence du cancer du sein n'a cessé de progresser avec environ 6,3 millions de femmes vivant avec un cancer du sein en 2012 qui avaient été diagnostiquées au cours des cinq années précédentes [2]

C'est le premier cancer féminin dans les pays industrialisés d'Europe occidentale et d'Amérique du nord. [3]. Son incidence est de 25.000 à 30.000 nouveaux cas en France et 186.000 nouveaux cas aux états unis d'Amérique [4, 5]. En dehors de sa forte fréquence, c'est une affection grave et mortelle avec un taux de létalité globale de 15 à 20% dont 2 à 5% dans les pays développés. Son pronostic est sévère avec 35% de survie à 5ans [6]. Dans les pays en voie de développement, le cancer du sein représente la deuxième cause de mortalité par cancer chez la femme après celui du col de l'utérus [7, 8]. En Afrique, le cancer du sein affecte 2,3% des femmes en Mozambique, 9,5% en Ouganda, 11,8% au Sénégal et 5,7% à 7,6% au Mali [9].

Le diagnostic est le plus souvent fait au stade tardif, à cause des raisons économiques, culturelles, de l'absence de politique de dépistage systématique, ou de l'insuffisance des techniques d'exploration [6]. Cependant, la réduction de la mortalité et la prolongation de la survie seront possibles avec un dépistage et une prise en charge précoces. Le dépistage repose essentiellement sur la mammographie qui est l'examen de référence [6]. Toute fois pour les seins denses, elle semble donner de meilleurs résultats lorsqu'elle est associée à l'échographie.

L'âge de survenue dans les pays développés se situe au-delà de 50 ans pour la majorité des patientes contrairement aux pays d'Afrique subsaharienne où le cancer du sein apparaît à un âge beaucoup plus jeune chez la femme avec une moyenne d'âge de 30 ans [8]. L'une des caractéristiques du cancer du sein chez la femme africaine vivant au sud du Sahara, réside dans sa survenue précoce et son développement mortel rapide [10]. Ce phénomène est également observé chez les Afro-Américaines.

Plusieurs études ont démontré des facteurs génétiques de risque de développer le cancer du sein chez la femme [11, 12]. C'est pour cette raison qu'il nous a paru nécessaire de mener cette étude sur les aspects radiologiques du cancer du sein chez la femme au Mali et de faire la revue de la littérature sur les aspects de susceptibilité génétique au cancer du sein.

2. Objectifs

2.1. Objectif général

- Etudier les tumeurs du sein au CHU du Point-G

2.2. Objectifs spécifiques

- Identifier les aspects sociodémographiques des femmes atteintes de tumeur du sein au CHU du Point-G.
- Déterminer l'apport de la mammographie et de l'échographie dans le diagnostic des tumeurs du sein chez la femme au CHU du Point-G ;
- Estimer le degré de concordance entre l'imagerie et la cytologie dans le diagnostic des tumeurs du sein chez la femme au CHU du Point-G.
- Déterminer les aspects cytologiques des tumeurs du sein au CHU du Point-G.
- Résumer les études portant sur la susceptibilité génétique au cancer du sein.

3. Généralités sur le Cancer du sein

3.1. Epidémiologie du cancer du sein

3.1.1. Répartition géographique :

Le cancer du sein est une tumeur fréquente dont la répartition est très inégale en fonction du niveau de développement du pays.

3.1.1.1. Pays développés

Il existe une variabilité géographique de l'incidence du cancer du sein dans les pays développés. Plus d'un million de cas de cancer du sein surviennent chaque année, avec quelque 580 000 cas dans les pays développés soit plus de 300 cas pour 100 000 habitants .L'incidence du cancer du sein a augmenté au cours des 20 dernières années:

- aux Etats-Unis, 232.714 femmes sont atteintes de cancer du sein chaque année avec 43.909 décès par an. Il représente 27% des cancers féminins en Amérique du Nord[13];
- En Chine, ce nombre est de 187.213 avec 47.984 décès par an [14].
- En France, le nombre de cancers du sein est passé de 21.211 nouveaux cas en 1980 à 35.000 en 1995 puis à 41.845 cas en 2000, 42.000 en 2001 [15] et 54.245 en 2012 [14]. Il représente 26% des cancers féminins en Europe de l'Ouest et 20% en Europe de l'Est [13].

3.1.1.2. Afrique

Dans les pays en développement l'incidence du cancer du sein est inférieure à celle des pays développés (en général < 150/100 000) [16]. Au Nigéria, 27.304 cas de cancer du sein sont diagnostiqués chaque année avec un taux de létalité annuelle de 13.960 [14].

Au Niger, la fréquence de tous les cancer était de 16,58 % incluses sur une période d'étude de 10 ans (1999 – 2009) et représentait 27,36 % des cancers des femmes nigériennes [16].Il représente 17% des cancers féminins en Afrique du Sud-Est et 15% en Afrique de l'Ouest [13].

Au Mali, le cancer du sein constitue le deuxième cancer de la femme après celui du col de l'utérus et devant les cancers du foie et de l'estomac [17].Sa fréquence est de 5,7% à 7,6% au

Mali [9] Au laboratoire d'Anatomie Pathologique publique du Mali, de 1993 à 2002 on a enregistré 358 nouveaux cas de cancers du sein, et 815 nouveaux cas de 2003 à 2012 [18].

3.2. Symptômes du cancer du sein

3.2.1. Tumeur

C'est le motif le plus fréquent de consultation. Elle s'observe chez 60 à 80 % des patientes. Environ 90 % des tumeurs sont découvertes par la patiente et seulement 10 % par le médecin [19].

3.2.2. Douleur

C'est le deuxième motif de consultation. Sa fréquence est de 5 à 10 %. En effet environ 1 à 15 % des cancers du sein sont révélés par une douleur du sein[19].

3.2.3. Modifications cutanées et aréolo-mamélonnaires

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 dermo-épidermiques, l'érythème ou le prurit du mamelon[19].

3.2.4. Ecoulement mamélonnaire

Il représente 2,3% des motifs de consultation. Selon la littérature, 3 à 5% des tumeurs mammaires sont révélées par un écoulement mamélonnaire[20].

La nature de l'écoulement, les circonstances d'apparition et les signes associés doivent être pris en compte. Un hématome d'apparition récente sans notion de traumatisme, associé ou non à d'autres signes, doit faire penser au cancer [19].

3.2.5. Gros bras

Il incite la patiente à faire une consultation[19].

3.3. Dépistage du cancer du sein

3.3.1. Personnes concernées

On ne connaît pas d'étiologie aux tumeurs bénignes du sein tout comme d'ailleurs le cancer du sein, bien que pour ce dernier, quelques facteurs de risque lui sont attribués [9].

3.3.2. Antécédents personnels de maladie du sein

Le risque le plus élevé semble correspondre aux maladies fibro-kystiques associées à une hyperplasie proliférative avec atypie cellulaire élevée, surtout si la femme est jeune. Ce n'est pas le cas pour l'adénofibrome où la dysplasie kystique simple[21].

3.3.3. Facteurs familiaux et génétiques

Il est maintenant couramment admis qu'un antécédent de cancer du sein dans une famille augmente le risque de chaque apparenté de développer un cancer du sein au cours de sa vie. La fréquence des formes familiales du cancer du sein, leur apparition chez des patientes jeunes, les formes pluri-focales ou bilatérales conduisent à évoquer le caractère héréditaire de ce cancer. Les femmes porteuses d'un ou de plusieurs variants génétiques peuvent les prédisposer au cancer familial du sein.

Deux variants génétiques sont constamment associés au cancer du sein au cours des études génétiques d'association. Ainsi, le variant BRCA1 sur le chromosome 17(pour les familles où l'on observe des cancers du sein et de l'ovaire) et le variant BRCA2 sur le chromosome 13q pour les familles où l'on observe des cancers du sein dans les deux sexes) sont fréquemment associés aux différents types de cancer du sein [22]

. Les femmes ayant une mutation germinale de l'un de ces deux gènes ont un risque très élevé de cancer du sein, évalué entre 50 et 80 % au cours de la vie. L'existence d'un troisième gène BRCA3 est confirmée, il serait localisé sur le bras court du chromosome 8 [23]

De plus, les femmes ayant une hétérozygotie pour le gène de l'ataxie télangiectasie seraient particulièrement prédisposées au cancer du sein [24]. Une forme particulière de cancer du sein est connue pour être associée à la perte ou la mutation du gène suppresseur de tumeur p53 sur le chromosome 17[9, 25].

3.3.4. Facteurs favorisants secondaires

3.3.4.1-Facteurs liés à la reproduction

Ils sont les plus anciennement connus. Les nullipares et les femmes qui ont eu leur premier enfant après 35 ans ont un risque de cancer du sein quatre fois supérieure à celui des multipares [19]. Les œstrogènes auraient un rôle promoteur, la progestérone au contraire a un rôle protecteur. Les femmes stériles par anovulation ont un taux de cancer du sein cinq fois plus élevé

que les femmes ayant une stérilité tubaire [19]. Par contre les femmes castrées ont un taux plus faible [19]. Les effets de la contraception oestroprogestative sont débattus [19]. Une longue vie génitale expose à un risque accru (les pubertés précoces et les ménopauses tardives) [26].

- **Traitements substitutifs de la ménopause:**

Ce risque augmente avec la durée du traitement. La progestérone ajoutée aux œstrogènes ne protège pas contre le cancer [19].

- **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. L'existence d'un cancer du côlon, de l'endomètre constitue également un facteur de risque[19].

3.3.5. Méthodes de dépistage des tumeurs du sein

Les moyens de dépistage suivants sont utilisés dans le dépistage du cancer du sein :

3.3.5.1. Auto examen des seins:

C'est une méthode simple sans danger. La femme doit apprendre à examiner ses deux seins ainsi que les zones axillaires une fois par mois (juste après les règles, si elle a un cycle régulier). L'examen sera fait sur patiente debout puis couchée. L'apprentissage doit être fait par le médecin ou un personnel paramédical[19].

3.3.5.2. Examen clinique du médecin :

L'examen médical annuel des seins des femmes de plus de 32 ans permet de découvrir de 1 à 6 cancers pour 1000 femmes examinées. Cet examen peut être fait par le médecin de famille ou le gynécologue, mais aussi par le médecin du travail ou un personnel non médical entraîné (sage-femme). Les tumeurs de taille inférieure à 0,5 cm sont difficilement découvertes par cet examen clinique[19].

3.3.5.3. Techniques d'imagerie

3.3.5.3.1. Mammographie

La mammographie est toujours indiquée en première intention en pathologie mammaire. Elle est actuellement le meilleur examen de dépistage des cancers du sein (cancers infra cliniques) chez les femmes de plus de 50 ans ou celles dans la quarantaine à haut risque. Les mammographies doivent, chez la femme en période d'activité génitale, être pratiquées pendant les 10 premiers

jours du cycle où, d'une part le risque de grossesse est quasiment nul et d'autre part, du fait de la faible imprégnation progestative, les seins sont plus radio-transparents, et donc plus facilement analysables [7, 27].

Position de la patiente : patiente debout, immobile, le porte-film se déplace solidairement au tour du sein

Les incidences fondamentales sont au nombre de trois (03) :

- ✓ Incidence de face ou cranio-caudale ;
- ✓ Incidence de profil externe ;
- ✓ Incidence de prolongement axillaire.

Dans l'incidence de face, il faut veiller à ce que le sillon mammaire se trouve à l'angle du porte-film, le mamelon doit se projeter en dehors de l'arc antérieur du sein. La compression indolore mais efficace, efface les plis. Elle est réalisée soit par l'intermédiaire d'un cône localisateur soit par un compresseur adapté au statif. Au cours de l'incidence du profil on fait subir à la colonne une rotation de 90°. La compression est réalisée avec beaucoup de soin car elle maintient le sein dans une position choisie afin que l'incidence soit aussi parfaite que possible. La patiente repose ensuite sa main sur le statif afin de relâcher son grand pectoral.

L'incidence du prolongement axillaire dégage le pôle Supéro-externe de la glande et donne une vue plus condensée du sein. La patiente se place en face de l'appareil en se tournant de 45° du côté opposé au sein radiographié. La colonne est inclinée de 30° vers le haut par rapport à l'horizontale. Le plateau porte films est inséré aussi haut que possible dans le creux axillaire, le bras faisant un angle de 90°, le coude plié. Le sein est alors étalé sur le porte film et la compression mise en place. [6, 10]

Composition du sein en mammographie.

Le sein normal comporte trois grands composants : le tissu glandulaire, le tissu conjonctif et le tissu adipeux. [10]



Figure 1.Mammographie en incidence de face [28]

3.3.2.3.2. Echographie

Technique d'imagerie diagnostique éprouvée et efficace, l'échographie est un complément utile de la mammographie utilisant des ondes ultrasonores. Elle permet de préciser le contenu liquidien ou solide de la masse et les lésions associées et de réaliser la cytoponction et les micros biopsies. La valeur diagnostique de l'échographie est satisfaisante par rapport à la mammographie pour visualiser les cancers se traduisant par les distorsions architecturales et en particuliers les images stellaires sans centre dense (taux de détection de 85,5% à 100% contre 20% pour la mammographie)[29].

L'échographie du sein doit être pratiquée à l'aide d'un balayeur à résolution élevée à barrette fonctionnant en temps réel à une fréquence centrale d'au moins 10 MHz en association avec un Doppler pulsé, couleur et de puissance. L'équipement doit de préférence permettre le réglage électronique des zones focales. En général, il faut utiliser la plus haute fréquence capable d'assurer une pénétration adéquate à la profondeur voulue. Un coussin acoustique d'interposition ou une couche épaisse de gel peut en outre faciliter l'évaluation des superficielles [30].

L'examen est réalisé sur la patiente en décubitus dorsal, bras relevés et posés sous la tête afin de diminuer la convexité du sein. Une sonde de haute fréquence explore les différents quadrants de

la glande mammaire ; les régions retro-aréolaires, les creux axillaires et les espaces inter-mammaires. L'examen est en général bilatéral. [10].

- **Doppler**

L'écho doppler est basée sur l'effet doppler, c'est-à-dire la variation de fréquence d'une onde lorsqu'elle est réfléchiée par un objet en mouvement. Elle permet d'étudier la vascularisation de la glande mammaire. Le doppler donne les éléments caractéristiques de la vascularisation des masses mammaires visualisées à l'échographie (vascularisation importante des tumeurs malignes que les tumeurs bénignes). [10]

Résultat del'écho anatomie normale

L'écho anatomie normale d'un sein met en évidence de la périphérie vers le centre :

- 1-le revêtement cutané hyperéchogène;
- 2-le tissu lipomateux sous cutané hypoéchogène ;
- 3-le corps mammaire fibroglandulaire hyperéchogène;
- 4- le tissu lipomateuxretroglandulairehypoéchogène;
- 5-la couche musculaire hyperéchogène. [10]

La couche préglndulaireest cloisonnée en lobules par des travées conjonctives appelées «ligaments» de Cooper qui, à la surface de la glande semblent se raccorder à des saillies de la glande appelées «crêtes» de Duret. Elle peut influencer sur l'état cutané. [7]

3.3.2.4. Cytologie après cytoponction

Les prélèvements effectués par cytoponction à l'aiguille fine permettent l'étude des cellules. Elle constitue un bon moyen de diagnostic des tumeurs du sein surtout quand elle est pratiquée par des mains expérimentées. Il s'agit d'un geste simple peu couteux, peu douloureux ne nécessitant ni incision ni anesthésie préalable ; le seul inconvénient est celui d'un hématome qui sera spontanément résolutif. Le matériel nécessaire est le suivant :

- des aiguilles fines (06mm de diamètre)
- une seringue jetable stérile
- des lames portes objets

Elle est pratiquée selon deux modalités différentes selon que les lésions soient palpables ou non. En cas de tumeur palpable, de nodulesmammographiques, elle est réalisée par ponction à aiguille

fine en pleine masse. Pour les tumeurs non palpables la cytoponction se fera sous écho-guidé. La cytologie constitue parfois un geste thérapeutique en cas de kyste par ponction aspiration. Sa fiabilité représente une spécificité supérieure à 95% et une valeur prédictive positive de cancer à 99%[6].Néanmoins sa négativité n'élimine pas le diagnostic (5à 10% de faux négatifs).Sa performance est améliorée lorsqu'elle est pratiquée sous contrôle échographique. [6].

En cas de cytologie douteuse ou lorsque les cytoponctions sont négatives alors que cliniquement et radiologiquement la tumeur est suspecte de malignité c'est-à-dire dans les cas de discordance de la cytologie d'avec la clinique ou la radiologie, nous devons faire des biopsies. [7]

3.4. Méthodes de prévention

Elle comporte deux phases : la prévention primaire et la prévention secondaire.

3.4.1. Prévention primaire

C'est l'ensemble des mesures qui concourent à réduire l'incidence du cancer du sein. Elle se situe en amont de la maladie [31]. Elle vise à diminuer le risque de cancer à court et à long terme en évitant les facteurs de risque.

Elle repose essentiellement sur une bonne hygiène de vie basée sur [32, 33] :

- un régime alimentaire à base de fruits et de légumes.
- une activité physique modérée mais régulière (2-3 fois/semaine),
- la suppression de toute intoxication qu'elle soit médicamenteuse (anxiolytiques, pilules et hormonothérapie substitutive de la ménopause), tabagique ou alcoolique.

L'utilisation du tamoxifène et le raloxifène comme chimio-prévention chez les femmes à haut risque a prouvé son efficacité [34].Chez les femmes à très haut risque, la mastectomie bilatérale donne une réduction du risque de 90%, la prise d'anti-œstrogène et l'ovariectomie réduisent le risque respectivement de 40% et de 30% [19, 35] .

3.4.2. Prévention secondaire

Elle est basée sur le dépistage, ce qui permet d'optimiser les traitements, d'éviter la chirurgie mutilante trop souvent proposée à ces patientes et de diminuer la mortalité de 25 à 30% [32, 36] .

La prévention par le dépistage est le moyen le plus efficace pour avoir des bons résultats. Le pronostic d'une tumeur dépend du stade auquel le diagnostic et le traitement sont faits. Le but du dépistage est donc de confier aux thérapeutes une tumeur de taille inférieure à 2 cm sans envahissement ganglionnaires .Son but c'est de détecter également des tumeurs ou lésions qui non traitées peuvent dégénérer.

3.5. Traitement du cancer du sein

Le traitement du cancer du sein repose sur l'utilisation des médicaments anticancéreux (la chimiothérapie), la chirurgie et la radiothérapie [9, 37, 38].

3.5.1. Chimiothérapie

Le traitement du cancer du sein a deux buts : d'une part contrôler la tumeur primitive et les territoires ganglionnaires de drainage, c'est le traitement locorégional, d'autre part traiter une éventuelle dissémination infra clinique à distance, c'est le traitement adjuvant. Le cancer du sein fut très vite reconnu comme une des localisations néoplasiques les plus sensibles aux produits cytotoxiques. Les produits utilisés les plus fréquemment sont les anthracyclines (Doxorubicine, Epirubicine), le cyclophosphamide, le 5 fluorouracile et, plus récemment, la vinorelbine et les Taxanes. La première hormonothérapie est apparue en 1896, date à laquelle, Beatson a proposé de réaliser une ovariectomie à des patientes[39].

3.5.2. Chirurgie

La chirurgie d'exérèse a longtemps représenté l'unique recours thérapeutique pour les femmes atteintes d'une tumeur du sein. Une meilleure appréciation de ses limites, de ses objectifs a conduit à mieux codifier ses indications et ses modalités radicales[39].

- **Mastectomie simple** : Elle se résume à la simple ablation de la glande et de son enveloppe cutanéograsseuse sans résection musculaire pectorale ni curage ganglionnaire axillaire[39].

- **Tumorectomie** : Elle consiste à une ablation large d'une masse tumorale mammaire, elle est limitée lorsque la preuve de malignité de la masse mammaire tumorale est établie[39].

- **Mastectomie sous cutanée** : Elle enlève tout le parenchyme glandulaire, respecte ou non le tissu cellulo-graisseux sous dermique tout en conservant par contre la peau, l'aréole et son mamelon[39].

3.5.3. Radiothérapie

La radiothérapie tient une place importante dans le traitement locorégional des cancers infiltrants du sein, soit associée à la chirurgie à titre pré ou postopératoire, soit seule. Elle est indispensable après traitement chirurgical conservateur.

4.1. Cadre d'étude

Cette étude s'est déroulée au CHU du Point- G à Bamako au Mali.

-Présentation du CHU du Point-G

Le CHU du Point-G jadis appelé Hôpital National du Point-G est l'une des 5 (cinq) structures hospitalières nationales de 3ème référence de la ville de Bamako capitale politique du Mali avec le CHU de Gabriel TOURÉ, le CHU I.O.T.A, le CHU.O.S et l'Hôpital du Mali est situé en commune III du district. Il emploie 700 personnes environ et est géré par 3 (trois) organes :

- ✓ Un conseil d'administration
- ✓ Une direction générale
- ✓ Un comité de gestion

La structure est dotée de 3 missions :

- Mission de soins
- Mission de formation
- Mission de recherche

La dénomination du « G » est une terminologie topographique (géodésique) 'G' ; il s'agit du niveau par rapport à la mer à Dakar (SÉNÉGAL) appliqué à la colline sur laquelle est situé le CHU dont la construction remonte à 1906. Il fut fonctionnel en 1912 sous l'administration de médecins militaires relevant de la section mixte des médecins et infirmiers coloniaux basés à Dakar.

Érigé en hôpital en 1959, il bénéficie du statut d'établissement public à caractère administratif (E.P.A) doté de personnalité morale et de l'autonomie financière en 1992 suivant la loi 92.025/A.N.R.M. du 05 décembre 1992. En 2006, à l'occasion des cérémonies marquant le centenaire de l'hôpital, le ministre de la santé, dans son allocution a souligné que dans le cadre du renforcement des capacités, l'hôpital du Point-G devra signer la convention hospitalo-universitaire lui donnant ainsi son statut de CHU avec le personnel y appartenant et le recrutement des internes par voie de concours.



Figure 2. Portes d'entrée de l'Hôpital du point G

Géographiquement, le CHU est bâti sur 25 hectares de superficie et sur une colline située au nord de la ville de Bamako, à 8 Kilomètres du centre-ville, opposée à la colline de Koulouba et sur la route de Kati, rendant ainsi son accès assez difficile. Il compte 17 services (médecine, plateau technique, imagerie et chirurgie comprise).

4.2. Type et Période d'étude

Il s'agissait d'une étude prospective transversale et descriptive sur les tumeurs du sein allant du 01 décembre 2016 au 30 octobre 2017 soit une période de 11 mois.

4.3. Critères d'inclusion et de non-inclusion

4.3.1. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans cette étude :

- Tous les cas des tumeurs du sein (tumeur bénigne ou maligne) suspectés à la mammographie ou à l'échographie et confirmés par la cytologie durant la période d'étude au CHU du Point-G,
- Toutes les patientes ayant consentis à notre étude.

4.3.2. Critères de non inclusion

Les cas suivants n'ont pas été inclus dans notre étude :

- tous les cas de tumeur du sein dont la date de diagnostic est en dehors de la période d'étude.
- les patientes dont le consentement éclairé n'a pas été obtenu.

4.4. Population d'étude et échantillonnage

- La taille de l'échantillon a été calculée en utilisant la formule $n = z^2 \times p(1-p) / d^2$.

Où n = taille de l'échantillon

z = niveau de confiance selon la loi normale centrée réduite (pour un niveau de confiance de 95%, z = 1.96, pour un niveau de confiance de 99%, z = 2.575)

p = proportion estimée de la population qui présente la caractéristique (lorsque inconnue, on utilise p = 0.5)

d = marge d'erreur tolérée (par exemple on veut connaître la proportion réelle à 5% près)

Au Mali, le taux de réponse de 20% et la population féminine âgée de 15 à 65 ans et plus (enquête 2014) est de 4 538 803. Par conséquent, ce taux de 20% a été utilisé comme référence pour estimer la taille de l'échantillon. Ainsi en prenant une précision de 5% et un niveau de confiance de 95 % et un effet de design de 2, la taille minimale de notre échantillon a été de 385.

4.5. Gestion et analyse des données

La collecte des données a été faite à partir :

- des fiches d'enquête individuelles remplies par nous-mêmes (cf. Annexe),
- des comptes rendus de la mammographie et/ou de l'échographie mammaire,
- des comptes rendus de la cytologie.

La saisie et l'analyse des données ont été faites sur le logiciel SPSS 12.0 et la réalisation de graphes a été faite sur le logiciel MS Excel. La saisie simple des textes et des tableaux a été faite sur le logiciel MS Word XP. Les tests statistiques utilisés étaient la moyenne, l'écart type et le Khi-2.

4.6. Variables mesurées

Chez chaque patiente, les données suivantes ont été retenues :

- des données sociodémographiques (âge, résidence, groupe ethnique)
- des données cliniques (signes cliniques visibles)
- les données de l'imagerie (l'échographie et la mammographie).
- les données cytologiques (La nature des cellules).

4.7. Déroulement pratique de l'étude

Les examens d'imagerie (échographie et mammographie) ont été réalisés au service de radiologie, d'imagerie médicale et de médecine nucléaire du CHU du Point-G. L'échographie, en plus de l'étude morphologique nous a permis de guider la cytoponction. Les examens

cytologiques après ponction ont été réalisés au service d'anatomie et Cytologie-pathologiques du CHU du Point-G. La ponction des masses a été réalisée à main levée à l'aide d'une aiguille 22 ou 23G, le produit de la ponction remonte dans l'aiguille par simple capillarité. Ce geste a été réalisé dans les conditions d'asepsie rigoureuse avec un matériel à usage unique.

4.8. Considérations éthiques et déontologiques

Les patientes n'ont été incluses qu'après leur consentement libre, volontaire et éclairé. La confidentialité des données recueillies à la suite des examens radiologiques et cytopathologiques a été observée en utilisant les numéros d'anonymisation individuels. Les patientes ont été également informées que les résultats obtenus pourront être publiés dans des journaux scientifiques et/ou présentés lors des conférences internationales.

5. Résultats

5.1. Résultats globaux

Au cours de notre étude, 105 patientes ont été incluses. La mammographie a été réalisée chez 70 patientes, l'échographie chez 50 patientes dont 15 cas d'échographie complémentaire. Nous avons retrouvé 11 masses mammaires et l'examen cytologique a été réalisé chez toutes les patientes.

5.2. Résultats descriptifs

Tableau 1. Répartition des patientes par service de l'hôpital

Service	Effectif	Proportion
Chirurgie	18	17,1
Gynécologie	15	14,3
Héмато-oncologie	14	13,3
Autres	1	1,0
Externe	57	54,3
Total	105	100,0

Les patientes externes à l'hôpital du Point-G représentaient 54,3% de notre échantillon.

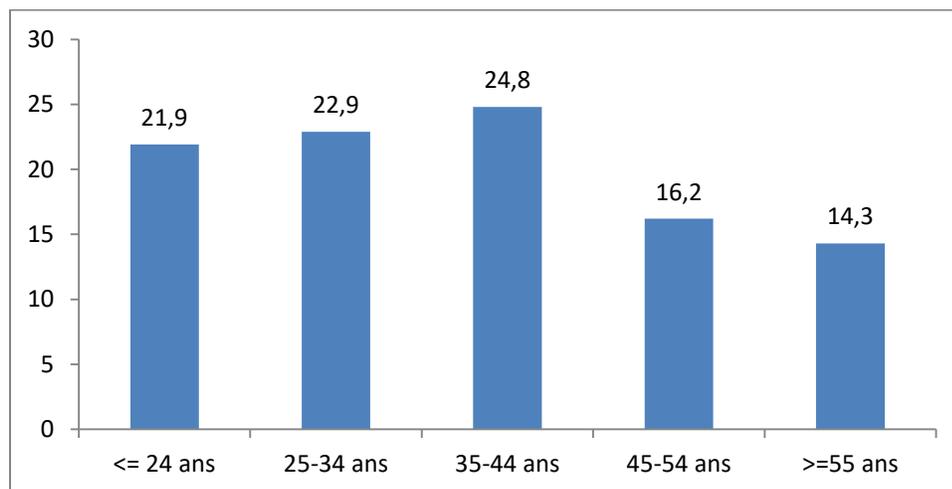


Figure 3. Répartition des patientes selon l'âge

L'âge moyen était de 37 ans avec les extrêmes de 14 à 66 ans. Les femmes âgées de 35 à 44 ans étaient majoritaires (24,8%) alors que les plus de 55 ans étaient les moins représentées (14,3%).

Tableau 2: Répartition des femmes selon leur résidence

Résidence	Effectif	Proportion
Bamako	75	71,4
Kayes	9	8,6
Koulikoro	10	9,5
Sikasso	6	5,7
Ségou	5	4,8
Total	105	100,0

Parmi nos patientes, la majorité résidait à Bamako (71,4%) alors 4,8% provenait de Ségou.

Tableau 3: Répartition des patientes selon les ethnies

Service	Effectif	Proportion
Bamanan	28	26,6
Peulh	21	20,0
Sarakolé	12	11,4
Sonrhäï	4	3,8
Dogon	3	2,9
Minianka/Senoufo	5	4,8
Boua	4	3,8
Malinké	15	14,3
Autres	13	12,4
Total	105	100

Dans notre étude, les groupes ethniques majoritaires étaient les Bamanan (26,6%), les Peulhs (20%) et les Sarakolés (11,4%).

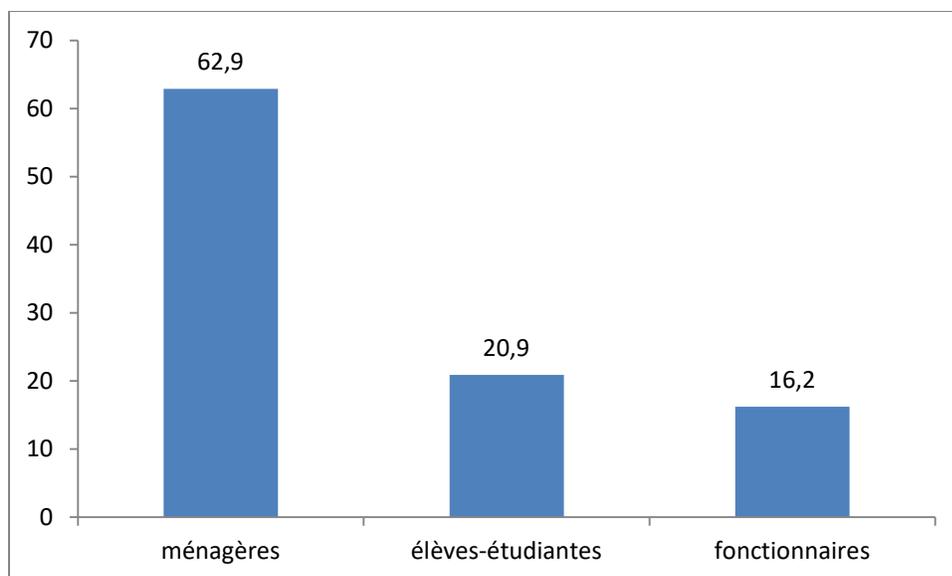


Figure 4. Répartition des patientes selon leur profession

Les ménagères étaient les plus représentées (62,9%) contre 16,6% de fonctionnaires.

5.3. Résultats de l'examen clinique

Tableau 4 : Répartition des patientes selon l'âge des premières règles

Age (an)	Effectif	Proportion
Inferieur 12	1	0,9
Entre 12-14	81	77,1
Supérieur à 14	23	22,0
Total	105	100

La majorité des femmes avaient observé les premières règles entre 11 et 14ans (77,1%), suivie des plus de 14 ans (22%)

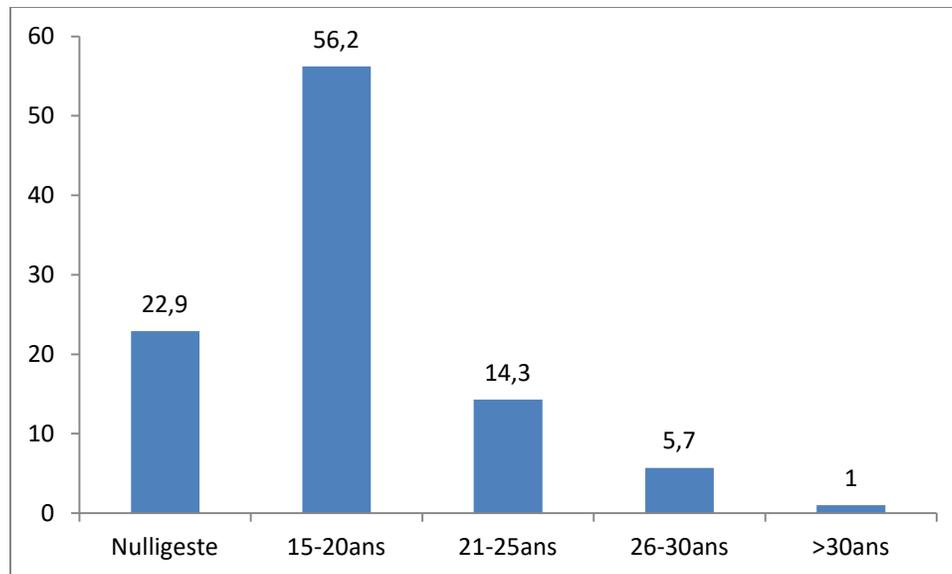


Figure 5. Répartition des patientes selon l'âge à la première grossesse

Les femmes qui avaient eu leur première grossesse entre 15 et 20 ans étaient les plus représentées (56,2%) alors que 22,9% n'avaient pas d'enfant (nulligestes).

Tableau 5. Répartition des patientes selon la période de vie génitale

Période de vie génitale	Effectif	Proportion
Non ménopausées	83	79
Ménopausées	22	21
Total	105	100

Soixante-dix-neuf pourcent de nos patientes n'étaient pas en ménopause alors 21% étaient en période d'activité génitale

Tableau 6.Répartition des patientes selon la notion familiale de cancer du sein

Antécédent familial de cancer du sein	Effectif	Proportion
Mère	1	0,95
Tante	1	0,95
Sœur	6	5,7
Sans antécédent	97	92,4
Total	105	100

Dans notre étude, au total nous avons retrouvé la notion d'antécédent familial de cancer du sein chez 7,6% de notre échantillon. Parmi elles, 6 avaient une sœur atteinte soit 5,7 %.

Tableau 7. Répartition des patientes selon la méthode de contraception utilisée

Contraceptif	Effectif	Proportion
Pilule	17	41,46
Stérilet	2	4,88
Implant	12	29,27
Injectable	5	12,19
Pilule et stérilet	1	2,44
Pilule et injectable	2	4,88
Implant et injectable	1	2,44
Stérilet et implant	1	2,44
Total	41	100

Nous avons retrouvé la notion d'utilisation de contraception chez 39% de notre échantillon. La pilule était le contraceptif le plus utilisé avec 41,5%, suivie de l'Implant (29,3%).

Tableau 8. Répartition des patientes selon l'aspect clinique de la peau

Aspect de la peau	Effectif	Proportion
Rougeur	4	3,81
Œdème	3	2,86
Peau d'orange	19	18,1
Rétraction	3	2,86
Ulcération	9	8,57
Normal	67	63,8
Total	105	100

L'aspect clinique de la peau était normal chez 63,8% des patientes. Nous avons retrouvé l'aspect de peau d'orange chez 18,1% alors que 8,6% présentaient une ulcération.

Tableau 9. Répartition des patientes selon la notion d'écoulement mamelonnaire

Écoulement	Effectif	Proportion
Sanguinolent	2	1,9
Purulent	2	1,9
Séreux	1	1,0
Pas d'écoulement	100	95,2
Total	105	100

Les patientes ayant un écoulement mammaire représentaient 4,8% des participantes. Parmi elles, 1,9% avaient un écoulement sanguinolent ou purulent alors que 0,9% avait un écoulement séreux.

5.4. Résultats de l'examen radiologique

La mammographie a été réalisée chez 70 patientes et l'échographie chez 50 patientes dont 15 cas échographie complémentaire.

5.3.1. Résultats de l'examen de mammographie

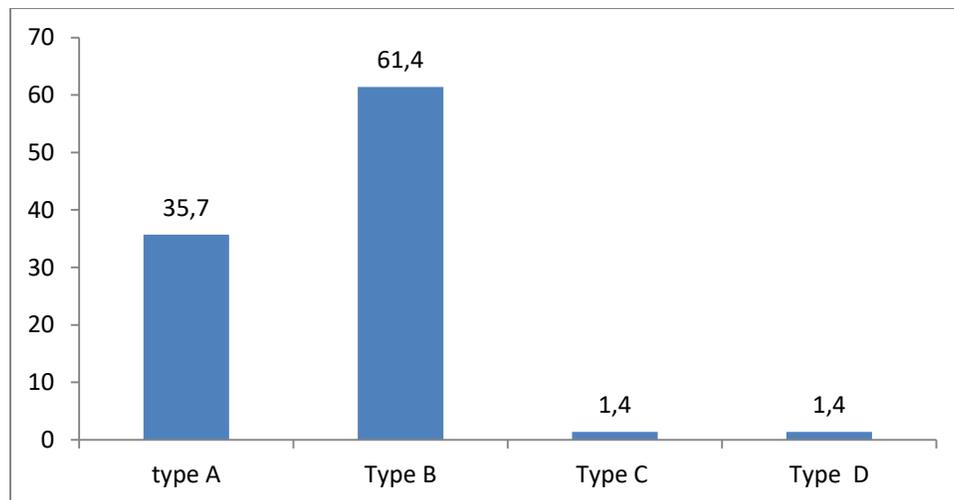


Figure 6. Répartition des patientes selon le type de sein à la mammographie

A la mammographie, les seins de type B (61,4%) ou de type A (35,7%) étaient les plus représentés.

Tableau 10. Répartition des patientes selon la forme de la masse à la mammographie

Forme de la masse	Effectif	Proportion
Ronde	37	53,62
Ovale	31	44,93
Lobulée	1	1,45
Total	69	100

La forme ronde de la masse a été retrouvée chez 54,1 % des patientes.

Tableau 11. Répartition des patientes selon les contours de la masse à la mammographie

Contours de la masse	Effectifs	Proportion
Circonscrits	12	17,4
Indistincts	40	58
Spiculés	2	2,9
Microlobulés	14	20,3
Masqué	1	1,4
Total	69	100

Les contours étaient indistincts dans 58% des cas soit 40 patientes alors que 20% des cas avaient des contours micro lobulés.

Tableau 12. Répartition des patientes selon la présence de calcification à la mammographie

Calcification	Effectif	Proportion
Microcalcifications	8	11,43
Micro et macrocalcifications	1	1,43
Absence de calcification	61	87,14
Total	70	100

A la mammographie, nous avons trouvé des micro-calcifications chez 11,43% des patientes.

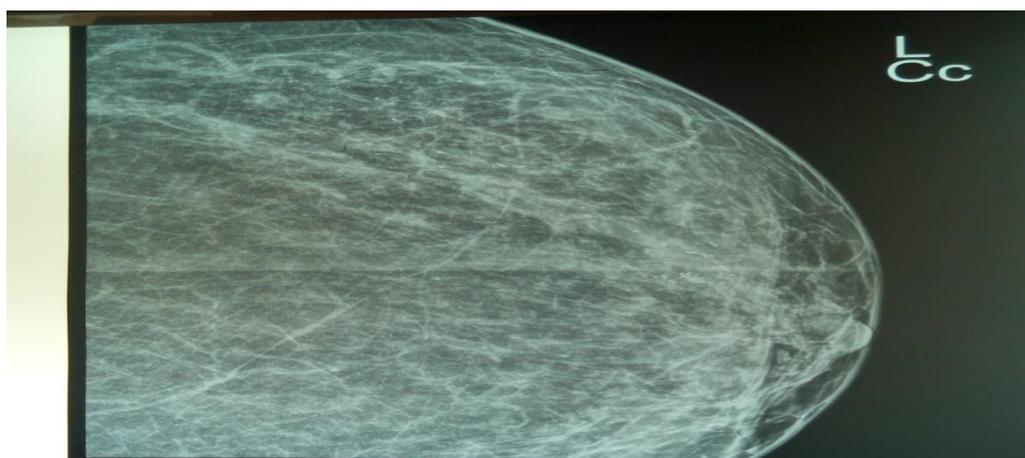


Figure 7. Tumeur du sein révélée par des microcalcifications chez une de nos patientes.

Tableau 14: Répartition des patientes selon la présence d'adénopathie axillaire

Adénopathie axillaire	Effectif	Proportion
Droite	24	34,3
Gauche	16	22,85
Bilatérale	2	2,85
Pas d'adénopathie	28	40,0
Total	70	100

Nous avons retrouvé des adénopathies axillaires chez 60% des patientes dont 2,85% d'atteinte bilatérale.

5.3.1. Résultats de l'examen de l'échographie

L'échographie mammaire a été réalisée chez 50 patientes dont 15 cas d'échographie complémentaire à la mammographie.

Tableau 15. Répartition des patientes selon la forme de la lésion à l'échographie

Forme de la masse	Effectif	Proportion
Ronde	9	18
Ovale	39	78
Lobulée	2	4
Total	50	100

La masse ovale a été retrouvée chez 78,0% des patientes alors que la forme lobulée ne représentait que 4% des cas.

Tableau 16.Répartition des patientes selon la nature de la masse à l'échographie

Nature de la masse	Effectif	Proportion
Solide	45	90
Liquide	2	4
Mixte	3	6
Total	50	100

La majorité de nos patientes (90%) avaient une masse solide alors que la nature liquide était retrouvée chez 4% des patientes.

Tableau 17. Répartition des patientes selon les contours de la masse à l'échographie

Contours de la masse	Effectif	Proportion
Circonscrits	32	64
Indistincts	8	16
Microlobulés	9	18
Spiculés	1	2
Total	50	100

Les contours de la masse étaient circonscrits chez 64% des patientes alors que 18% présentaient des contours microlobulés.

Tableau 18. Répartition des patientes selon l'échogénicité de la masse

Echogénicité	Effectif	Proportion
Anéchogène	1	2
Hypoéchogène	48	96
Echogène	1	2
Total	50	100

La masse était hypoéchogène dans 48 cas soit 96%

Tableau 19. Répartition des patientes selon l'aspect du tissu voisin de la masse à l'échographie

Aspect du tissu voisin	Effectif	Proportion
Infiltration	7	14
Attraction	1	2
RAS	42	84
Total	50	100

Nous avons retrouvé une infiltration du tissu voisin chez 13,2% de nos patientes et l'attraction du tissu voisin dans 2% des cas.

Tableau 20. Répartition des patientes selon l'aspect doppler couleur de la masse

Vascularisation doppler	Effectif	Proportion
Oui	16	32
Non	34	68
Total	50	100

La masse était vascularisée dans 32% des cas.

Tableau 21. Répartition des patientes selon la présence de calcification à l'échographie

Nature de la calcification	Effectif	Proportion
Microcalcification	4	8
Macrocalcification	1	2
Pas de calcification	45	90
Total	50	100

Nous avons retrouvé des microcalcifications et des macrocalcifications chez 8% et 2% des patientes, respectivement.

Tableau 22. Répartition des patientes selon la présence d'adénopathie axillaire à l'échographie

Adénopathie axillaire	Effectif	Proportion
Droite	10	20,0
Gauche	2	4,0
Absence d'ADP	38	76,0
Total	50	100,0

Nous avons observé des ADP axillaires chez 12 patientes soit 24% des patientes ayant bénéficié de l'échographie

Tableau 23. Répartition des patientes selon le siège de la masse (échographie et mammographie)

Siège de la masse	Effectifs	Proportion
Quadrant Supéro externe	35	33,3
Quadrant supéro-interne	7	6,7
Quadrant inféro-externe	5	4,8
Quadrant inféro-interne	7	6,7
Jonction des quadrants supérieurs	16	15,2
Jonction des quadrants inférieurs	3	2,9
Jonction des quadrants externes	6	5,7
Jonction des quadrants internes	1	1,0
Tous les quadrants	25	23,8
Total	105	100,0

Le quadrant le plus atteint était le quadrant supéro-externe (33,3%) et la jonction des quadrants supérieurs (15,2%).

Tableau 24. Répartition des patientes selon la taille de la masse (échographie +mammographie)

Taille de la masse (cm)	Effectif	Proportion
< 3	35	33,3
3 – 6	29	27,6
> 6	41	39,0
Total	105	100,0

Les patientes qui présentaient une lésion de taille supérieure à 6 cm étaient les plus représentées (39 %) dans étude.

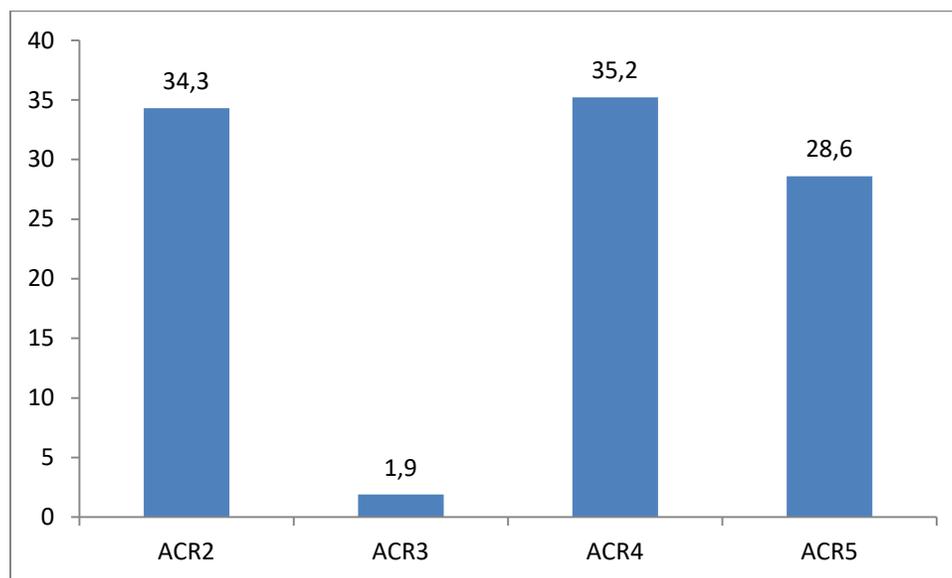


Figure 9. Répartition des patientes selon la classification ACR de la masse

Parmi les 105 patientes, 34,3% descas étaient classées comme ACR2 et 35,2% comme ACR4.

Tableau 25. Répartition des patientes selon le résultat cytologique des masses

Aspect cytologique	Effectif	Proportion
Bénigne	40	38,1
Maligne	65	61,9
Total	105	100

A la cytologie, nous avons retrouvé 38,1% de proportion de tumeur bénigne et 61,9% de tumeur maligne

Tableau 26. Corrélation entre l'âge et le résultat de la cytologie

Age (année)	Cytologie		Total
	Bénigne n (%)	Maligne n (%)	
≤ 24	19 (82,6)	4 (17,4)	23
25 - 34	12 (50,0)	12 (50,0)	24
35 - 44	3 (11,5)	23 (88,5)	26
45 - 54	4 (23,5)	13 (76,5)	17
≥ 55	2 (13,3)	13 (86,7)	15
Total	40 (38,1)	65 (61,9)	105

Nous avons retrouvé une association statistiquement significative entre l'âge et la malignité de la tumeur ($p = 0,001$). La proportion de tumeur maligne était plus élevée chez les 35 – 44 ans (88,5%) et les plus de 55 ans (86,7%). Elle était plus faible chez les moins de 25ans. Les patientes âgées de moins de 25 ans avaient la forte proportion de tumeur bénigne (82,6%) contre une proportion de 50% chez les 25 – 34 ans.

Tableau 27. Corrélation entre la taille de la masse (échographie plus mammographie) et le résultat de la cytologie

Taille de la masse (Cm)	cytologie		Total
	Bénigne n (%)	Maligne n (%)	
< 3	23 (65,7)	12 (34,3)	35
3 - 6	11 (37,9)	18 (62,1)	29
> 6	6 (14,6)	35 (85,4)	41
Total	40 (38,1)	65 (61,9)	105

La proportion de tumeur maligne augmente statistiquement de façon significative en fonction de la taille de la tumeur ($p = 0,001$). Par contre, l'inverse est observé avec la tumeur bénigne.

Tableau 28. Corrélation entre l'aspect des contours de la masse à la mammographie et le résultat de la cytologie

Contours de la masse	Cytologie		Total
	Bénigne n (%)	Maligne n (%)	N
Circonscrits	10 (83,3)	2 (16,7)	12
Indistincts	2 (5,0)	38 (95,0)	40
Spiculés	0 (0)	2 (100,0)	2
Microlobulés	0 (0)	14 (100,0)	14
Masqués	0 (0)	1 (100,0)	1
Total	12 (17,4)	57 (82,6)	69

Il existait une relation statistiquement significative entre les contours de la masse et les résultats de la cytologie ($p = 0,001$). Parmi les tumeurs malignes, 66,66% avaient des contours indistincts alors que parmi les tumeurs bénignes, 83,3% avaient des contours circonscrits.

Tableau 29. Corrélation entre l'aspect des contours de la masse à l'échographie et le résultat de la cytologie

Contours de la masse à l'échographie	Cytologie		Total
	Bénigne n (%)	Maligne n (%)	
Circonscrits	30 (93,8)	2 (6,2)	32
Indistincts	1 (12,5)	7 (87,5)	8
Spiculés	0 (0)	1 (100,0)	1
Microlobulés	1 (11,1)	8 (88,9)	9
Total	32 (64,0)	18 (36,0)	50

Nous avons observé une corrélation statistiquement significative entre l'aspect des contours de la masse et la malignité observée à la cytologie ($p = 0,001$). Plus les contours sont mal circonscrits, plus la lésion est maligne.

Tableau 30. Corrélation entre l'orientation du grand axe de la masse à l'échographie et le résultat de la cytologie

Orientation du grand axe	Cytologie		Total
	Bénigne n (%)	Maligne n (%)	
Parallèle à la peau	31 (72,1)	12 (27,9)	43
Perpendiculaire à la peau	1 (14,3)	6 (85,7)	7
Total	32 (64,0)	18 (36,0)	50

Il existait une corrélation statistiquement significative entre l'orientation du grand axe et les résultats de la cytologie ($p = 0,003$). Plus le grand axe est perpendiculaire à la peau, plus la tumeur est maligne.

Tableau 31. Corrélation entre la vascularisation de la masse au Doppler couleur et le résultat de la cytologie

Doppler	Cytologie		Total
	Bénigne n (%)	Maligne n (%)	
Vascularisée	1 (6,2)	15 (93,8)	16
Non vascularisée	31 (91,2)	3 (8,8)	34
Total	32 (64,0)	18 (36,0)	50

Dans notre étude, nous avons retrouvé une corrélation statistiquement significative entre la vascularisation au Doppler couleur et la malignité de la tumeur observée à la cytologie ($p = 0,001$).

Tableau 32. Corrélation entre l'échographie et la cytologie

Classification ACR	Cytologie		Total
	Bénigne n (%)	Maligne n (%)	
ACR2	27 (93,10)	2 (6,9)	29
ACR3	2 (100,0)	0 (0)	2
ACR4	2 (18,18)	9 (81,82)	11
ACR5	1 (12,5)	7 (87,5)	8
Total	32 (64)	18 (36)	50

Il existait une corrélation statistiquement significative entre la classification ACR et la malignité de la tumeur observée à la cytologie ($p = 0,001$).

Tableau 33. Corrélation entre la mammographie et la cytologie

Classification ACR	Cytologie		Total
	Bénigne n (%)	Maligne n (%)	
ACR2	10 (100)	0 (0)	10
ACR3	0 (0)	0 (0)	0
ACR4	1 (3,23)	30 (96,77)	31
ACR5	1 (3,45)	28 (96,55)	29
Total	12 (17,14)	58 (82,86)	70

A la mammographie, une corrélation statistiquement significative entre la classification ACR et la malignité de la tumeur observée à la cytologie ($p = 0,001$).

Tableau 34. Corrélation entre la classification ACR (mammographie et l'échographie) et le résultat de la cytologie

Classification ACR	Cytologie		Total
	Bénigne n (%)	Maligne n (%)	
ACR2	34 (94,4)	2 (5,6)	36
ACR3	2 (100,0)	0 (0,0)	2
ACR4	3 (8,1)	34 (91,9)	37
ACR5	1 (3,3)	29 (96,7)	30
Total	40 (38,1)	65 (61,9)	105

Dans notre étude, nous avons trouvé une corrélation statistiquement significative entre la classification ACR et le résultat de la cytologie ($p = 0,001$).

6. Revue de la susceptibilité génétique au cancer du sein

6.1. Introduction

Le cancer du sein est le cancer de plus en plus souvent diagnostiqué chez les femmes. Le Cancer du sein comporte la croissance des cellules incontrôlée dans les seins, qui est provoquée par une mutation de gènes. Ces variants génétiques peuvent être héritées des parents de la personne malade ou être survenus au cours de la vie. Bien que le cancer du sein soit relativement fréquent, seuls 5 à 10 % des cas environ sont dus à l'hérédité de gènes de susceptibilité au cancer hautement pénétrant. Les gènes sont également associés à un risque accru de cancer de l'ovaire. Les deux principaux gènes qui confèrent la susceptibilité au cancer du sein et de l'ovaire sont le gène BRCA1 et le gène BRCA2. Les mutations de ces gènes sont associées à la fois au cancer du sein héréditaire et au cancer de l'ovaire héréditaire. L'une des caractéristiques des cancers héréditaires du sein et de l'ovaire est que le cancer apparaît généralement à un âge plus jeune. On peut se demander si les tests génétiques peuvent réduire l'incidence et la morbidité du cancer davantage que la stratégie actuelle fondée sur la documentation des familles ayant une prédisposition héréditaire au cancer.

L'ADN fournit les informations particulières au sujet des cellules de sorte qu'elles puissent être reproduites et continuées à se développer. S'il y a une petite erreur dans l'ADN de la cellule, cette cellule continuera à reproduire l'erreur davantage. Dans de nombreux cas, une erreur unique n'exercera pas un effet significatif sur le fonctionnement de la cellule, mais avec le temps, les erreurs successives peuvent gêner l'accroissement ou le fonctionnement de la cellule, menant au comportement anormal de la cellule. Par exemple, les cellules cancéreuses montrent un accroissement incontrôlé en raison de la mutation génétique, qui peut se succéder dans le tissu sein et entraîner des implications significatives pour la santé.

Il a fallu attendre la découverte des gènes BRCA1 et BRCA2, et la description de leurs altérations constitutionnelles dans les formes familiales du cancer du sein, pour que les syndromes de prédisposition héréditaire au cancer du sein soient considérés comme une réalité et que leur prise en charge devienne un enjeu médical important. Cependant, la recherche de mutation de ces deux gènes dans les situations de récurrence familiale de cancer du sein reste relativement décevante dans la mesure où une altération délétère n'est détectée que dans 30 à 40 % des cas. Plus de la moitié des suspicions cliniques de prédisposition héréditaire au cancer du sein reste aujourd'hui inexpiquée sur le plan mutationnel et les tentatives d'individualiser d'autres gènes de prédisposition ont jusqu'à présent toujours échoué. Une des raisons semble être l'importante hétérogénéité génétique qui s'observe lorsqu'un simple critère de récurrence familiale est utilisé pour sélectionner les familles étudiées.

Notre objectif dans ce travail est d'identifier dans les publications sur la susceptibilité génétique au cancer du sein, les principaux gènes ou variants de gènes impliqués dans le cancer héréditaire du sein.

6.2. Méthodes de recherche des publications sur la génétique de susceptibilité au cancer du sein

6.2.1. Lieu de la recherche

Nous avons effectué une recherche systématique des publications dans les bases de données de la Cochrane Library (Bibliothèque Cochrane) des 5 dernières années. Nous avons également fait des recherches dans les bases de données EMBASE et PubMed. Le registre spécialisé tenu par le Cochrane Breast Cancer Group a été consulté le 16 août 2018. Nous avons également fait des recherches dans MEDLINE, EMBASE, CINAHL, PsycLIT, CENTRAL, DARE, ASSIA, Web of Science, SIGLE et LILACS. Les recherches ont couvert la période de 2013 à août 2018. Nous avons également fait des recherches manuelles dans les bases de données des revues pertinentes (Nature genetics, AJHG, Science, Genes and Immunity, etc.), dans les catalogues des bibliothèques, les sites Web professionnels spécifiques sur le cancer du sein et les bases de données des journaux (Collections ou séries).

Seules les études menées dans le cadre de la susceptibilité génétique au cancer du sein ayant un échantillonnage statistiquement suffisant et les articles en anglais et/ou en français ont été inclus. Les données ont été recueillies à partir de revues systématiques qui ont résumé la littérature publiée sur les tests génétiques pour les cancers du sein et de l'ovaire.

6.2.2. Comment nous avons mené notre recherche

Nous avons fait notre recherche en utilisant des termes ou combinaisons de termes suivants :

- Cancer and breast (Cancer et sein)
- Genetic of susceptibilite to breast cancer (Génétique de la susceptibilité au cancer du sein)
- Geneticvariants and breast cancer (Variantes génétiques et cancer du sein)
- Geneticpolymorphisms and breast cancer (Polymorphismes génétiques et cancer du sein)
- BRCA1 ou BRCA2 polymorphisms (Polymorphismes BRCA1 ou BRCA2)
- Genes and breast cancer (Gènes et le cancer du sein)
- Breast cancer and riskfactors (Cancer du sein et facteurs de risque)
- Breastcarcinoma and genetics (Carcinome du sein et génétique)

6.2.3. Critères d'inclusion des articles

Les critères d'inclusion ont été la spécificité au cancer du sein. Ainsi, les articles scientifiques répondant aux critères suivants ont été retenus dans notre étude :

- les articles directement liés au cancer du sein,
- les articles ayant fait l'objet d'un examen par les pairs,
- les articles âgés de moins de cinq ans,
- des études qualitatives et quantitatives sur le cancer du sein ont été également incluses,
- les articles ayant un échantillonnage élevé (> 1000) et portant sur différentes populations, et
- les articles de revue sur la susceptibilité génétique au cancer du sein.

6.2.4. Considérations éthiques

Comme pour toute recherche, il était important d'aborder les questions d'éthique. Les domaines suivants ont été pertinents pour l'inclusion dans notre étude :

- les échantillons obtenus légalement c'est-à-dire après un consentement volontaire, clair et libre,
- tous les échantillons ont été décrits avec exactitude, et
- toutes les participantes ont été protégées en ce qui concerne leur identité (anonymisées).

6.3. Synthèses des articles retenus

Environ 5 à 10 % des cancers du sein sont considérés comme héréditaires, causés par des gènes anormaux transmis de parent à enfant. Les gènes sont de courts segments d'ADN (acide désoxyribonucléique) présents dans les chromosomes. L'ADN contient les instructions pour la construction des protéines. Et les protéines contrôlent la structure et la fonction de toutes les cellules qui composent notre corps. Les gènes sont comme un manuel d'instructions pour la croissance et le fonctionnement des cellules. Les anomalies dans l'ADN sont comme des erreurs typographiques. Ils peuvent fournir un mauvais ensemble d'instructions, conduisant à une croissance ou à un fonctionnement défectueux des cellules. Chez une même personne, s'il y a une erreur dans un gène, cette même erreur apparaîtra dans toutes les cellules qui contiennent le même gène. C'est comme avoir un manuel d'instructions dans lequel toutes les copies ont la même erreur typographique.

Nous savons depuis de nombreuses années que les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 sont liées à un risque accru de cancer du sein. Les femmes qui présentent une mutation BRCA1 ou BRCA2 (ou les deux) peuvent avoir jusqu'à 80 % de risque de recevoir un diagnostic de cancer du sein au cours de leur vie. Nous savons aussi que d'autres mutations génétiques sont liées au cancer du sein, notamment les mutations des gènes PALB2, TP53, PTEN et BRIP1.

Au total, nous avons retenu 15 articles de revue ou multicentriques portant sur différentes populations. Presque, l'ensemble des variants génétiques décrits dans la littérature se retrouve dans ces 15 articles.

6.3.1. Cancer du sein : plusieurs profils de susceptibilité génétique identifiés

En cartographiant les gènes liés au cancer du sein, soit, en identifiant au total 93 gènes spécifiques mutés dans les cellules cancéreuses et 12 profils génétiques de susceptibilité, les chercheurs du Wellcome Trust Sanger Institute et d'autres instituts de recherche viennent de faire un grand pas dans la détection du risque et dans la personnalisation possible de futurs traitements. Leurs travaux, rapportés dans la revue Nature, laissent également, à terme, espérer que l'on puisse prévenir le développement des cancers lié à ces mutations. Les chercheurs du Wellcome Trust Sanger Institute (Cambridge), du Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, de la Lund University et d'autres instituts de recherche dans le monde, ont prélevé des échantillons de cellules cancéreuses chez 560 patients atteints de cancer du sein (556 femmes et 4 hommes) et ont comparé l'ADN des cellules cancéreuses avec l'ADN de cellules saines. Au total, l'équipe a examiné en détail plusieurs milliers de mutations présentes dans chacun des génomes de ces 560 cas, et aboutit ainsi à une description quasi-complète des changements d'ADN dans le cancer du sein. Précisément, les chercheurs identifient ainsi :

- 93 gènes mutés dans les cellules cancéreuses capables d'induire le tissu sain à devenir cancéreux,
- 5 de ces gènes (MED23, FOXP1, MLLT4, XBP1 et ZFP36L1) étaient jusque-là inconnus,
- 10 de ces gènes, particulièrement susceptibles de muter, concentrent à eux-seuls 62% des cancers.
- 12 ensembles de gènes ou signatures génétiques apparaissent ainsi liées au cancer du sein,
- 7 autres apparaissent liées à d'autres types de cancer [40].

Ces données vont certainement permettre de mieux personnaliser encore les traitements de ce cancer, en ciblant, pour chaque patiente, les mutations responsables. Cependant, il est important de se rappeler qu'être porteur de certaines de ces mutations implique un risque et non une certitude de développer un cancer. D'autres recherches restent nécessaires et il faudra encore plusieurs années avant de voir les applications cliniques de ces travaux. Cependant, cette étude est une grande étape pour une médecine de précision des cancers qui vient d'être franchie.

6.3.2. Cancer du sein : Confirmation d'un 3ème gène majeur de prédisposition

Une équipe internationale, de chercheurs de 17 centres de recherche dans 8 pays, a évalué le risque de cancer du sein chez 362 membres de 154 familles présentant des modifications, mutations ou délétions dans le gène PALB2. Elle constate que le risque de cancer du sein pour les femmes porteuses de mutations dans PALB2 est, en comparaison avec l'incidence en population générale,

- 8 à 9 fois plus élevé chez les femmes porteuses de moins de 40 ans,
- 6 à 8 fois plus élevé chez les femmes porteuses âgées de 40 à 60 ans,
- 5 fois plus élevé chez les femmes âgées de plus de 60 ans.
- Le risque cumulé de cancer du sein chez les porteuses de mutations est globalement estimé à 14% à la cinquantaine et à 35% à 70 ans.
- Enfin le risque pour les porteuses de mutations âgées de 70 ans varie de 33% pour les femmes sans antécédents familiaux de cancer du sein à 58% pour celles ayant 2 membres de leur famille ou plus à antécédent.

Une femme sur 3 porteuses d'une mutation dans ce gène risque, à l'âge de 70 ans, de développer un cancer du sein (figure 3). Alors que des gènes majeurs ont déjà été impliqués dans le risque « familial » de cancer du sein, comme certaines mutations de BRCA1 ou BRCA2, cette étude confirme et évalue l'influence d'un autre gène majeur, PALB2, dont la perte de fonction confère une forte prédisposition au cancer du sein [41]

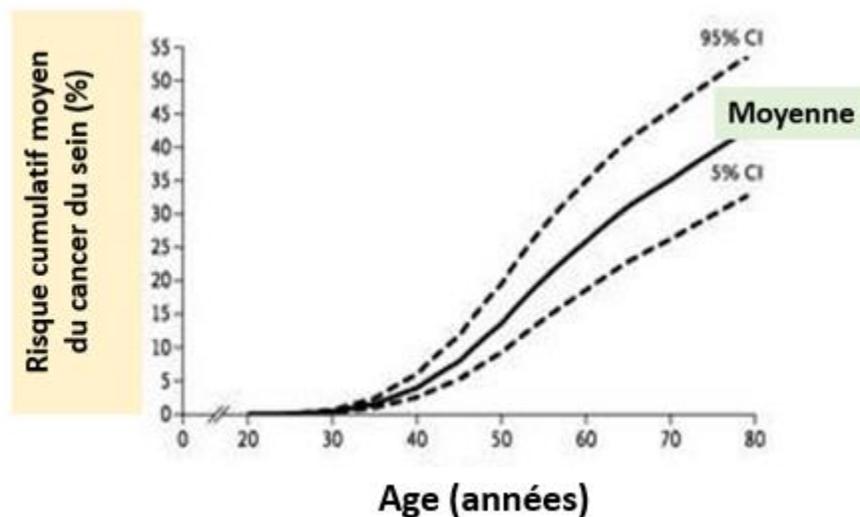


Figure 10 : Evolution du cancer du sein selon l'âge [41]

Les mutations entraînant une perte de fonction de PALB2 sont à prendre en compte comme une nouvelle cause majeure, héréditaire, de cancer du sein. D'autant qu'ajoutent les auteurs, certaines femmes peuvent être porteuses à la fois de mutations sur PALB2 et BRCA2. Depuis la découverte des effets des mutations BRCA1 et BRCA2 au milieu des années 90, aucun autre gène majeur dans le risque du cancer du sein n'avait été identifié. Ce qui fait dire aux experts que PALB2 est un candidat possible pour être un «BRCA3 ». [42, 43]

6.3.3. Cent dix gènes majeurs associés au cancer du sein identifiés

Une équipe de recherche de l'Institute of Cancer Research de Londres, au Royaume-Uni, a associé 110 gènes à un risque plus élevé de cancer du sein[44]. Pour réaliser cette étude, les chercheurs ont utilisé une nouvelle technique d'analyse génétique à haut débit, appelée Capture Hi-C, pour examiner 63 zones du génome humain précédemment associées au risque de cancer du sein par l'analyse cartographique. Capture Hi-C est une technique à haute résolution qui permet d'étudier les interactions entre différentes régions du génome, ce qui n'était pas possible auparavant. Un génome est l'ensemble complet de l'ADN d'un être vivant, y compris tous ses gènes. De petites sections d'ADN peuvent interagir avec des parties complètement différentes du génome dont elles ne sont pas proches par un phénomène connu sous le nom de bouclage d'ADN. Ainsi, un gène lié au cancer du sein pourrait être activé par un autre gène avec lequel il n'aurait habituellement pas de contact. Le bouclage de l'ADN peut rendre l'identification de gènes spécifiques liés à un risque élevé de maladie moins simple parce qu'il est difficile de prévoir quels gènes spécifiques vont interagir pendant le bouclage de l'ADN. Capture Hi-C résout ce problème.

L'étude a pris les cartes de haut niveau des régions à risque de cancer du sein et les a utilisées pour extraire les gènes spécifiques qui semblent être associés à la maladie. Les auteurs ont étudié comment l'ADN forme des boucles pour permettre des interactions physiques entre une séquence d'ADN dans une partie du génome et un gène à risque dans une autre. L'identification de ces nouveaux gènes nous aidera à mieux comprendre la génétique du risque de cancer du sein. En fin de compte, leur étude pourrait ouvrir la voie à de nouveaux tests génétiques pour prédire le risque d'une femme, ou à de nouveaux types de traitements ciblés. L'étude a révélé que certaines des 63 régions du génome interagissaient physiquement avec des gènes à plus d'un million de lettres du code ADN.

Les chercheurs ont identifié 110 gènes associés au cancer du sein dans 33 des régions étudiées[44]. Dans les 30 autres régions, ils n'ont pas été en mesure d'identifier les gènes spécifiques liés au cancer du sein. La plupart des gènes associés au cancer du sein dans cette étude n'avaient jamais été liés au risque de cancer du sein auparavant. Des recherches beaucoup plus poussées sont nécessaires pour déterminer le rôle de ces gènes dans la maladie, ainsi que pour déterminer si les gènes et les mutations qu'ils contiennent peuvent être identifiés à l'aide de tests multigéniques.

Les études génomiques à grande échelle ont joué un rôle déterminant dans l'association de certains aspects de notre ADN à un risque accru de cancer du sein. Cette étude permet de mieux cerner ces régions de l'ADN et de découvrir un trésor de gènes qui peuvent maintenant faire l'objet d'une étude plus approfondie. Les façons dont de gènes spécifiques influencent le risque de cancer sont très complexes. Dans l'avenir, une meilleure compréhension des gènes identifiés dans cette étude pourrait mener à la découverte de nouveaux médicaments ciblés ou de nouvelles stratégies pour améliorer le diagnostic ou la prévention de la maladie.

6.3.3.1. Mutations génétiques des gènes BRCA1 et BRCA2

La plupart des cas héréditaires de cancer du sein sont associés à des mutations dans deux gènes : BRCA1 (gène 1 du BReastCAncer) et BRCA2 (gène 2 du BReastCAncer). Tout le monde a les gènes BRCA1 et BRCA2. La fonction des gènes BRCA est de réparer les dommages cellulaires et de maintenir la croissance normale des cellules mammaires, ovariennes et autres. Mais lorsque ces gènes contiennent des mutations qui se transmettent de génération en génération, les gènes ne fonctionnent pas normalement et le risque de cancer du sein, des ovaires et autres augmente. Les mutations BRCA1 et BRCA2 peuvent représenter jusqu'à 10 % de tous les cancers du sein, soit 1 cas sur 10[11]. Le fait d'avoir une mutation BRCA1 ou BRCA2 ne signifie pas que vous recevrez un diagnostic de cancer du sein. Les chercheurs apprennent que d'autres mutations dans des morceaux de chromosomes -- appelées SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms ou mutations ponctuelles) -- peuvent être liées à un risque plus élevé de cancer du sein chez les femmes présentant une mutation BRCA1 ainsi que chez celles qui n'ont pas hérité d'une mutation génétique du cancer du sein.

Les femmes qui reçoivent un diagnostic de cancer du sein et qui présentent une mutation BRCA1 ou BRCA2 ont souvent des antécédents familiaux de cancer du sein, de cancer de l'ovaire et d'autres cancers[12]. Pourtant, la plupart des personnes qui développent un cancer du sein n'ont pas hérité d'une mutation génétique liée au cancer du sein et n'ont pas d'antécédents familiaux de la maladie [45, 46].

Une femme est beaucoup plus susceptible d'avoir une mutation génétique liée au cancer du sein si :

- elle a des parents par le sang (grand-mère, mère, sœur, tante) du côté de sa mère ou de son père qui ont reçu un diagnostic de cancer du sein avant l'âge de 50 ans.
- il y a des cancers du sein et de l'ovaire du même côté de la famille ou chez une seule personne.
- elle a une parente atteinte d'un cancer du sein triple négatif.
- il y a d'autres cancers dans votre famille en plus du cancer du sein, comme le cancer de la prostate, le mélanome, le cancer du pancréas, de l'estomac, de l'utérus, de la thyroïde, du colon et/ou le sarcome.
- des femmes de sa famille ont eu un cancer des deux seins.
- elle est d'origine juive ashkénaze (Europe de l'Est).

- elle est Afro-Américaine et avez reçu un diagnostic de cancer du sein à l'âge de 35 ans ou moins.
- un homme de sa famille a eu un cancer du sein.
- il existe un gène anormal connu du cancer du sein dans sa famille.

Si un membre de la famille présente une mutation génétique liée au cancer du sein, cela ne signifie pas que tous les membres de la famille en seront atteints.

Aux États-Unis, en moyenne la femme a environ 1 risque sur 8, soit environ 12%, de développer un cancer du sein au cours de sa vie [47]. Les femmes qui présentent une mutation BRCA1 ou BRCA2 (ou les deux) peuvent courir jusqu'à 80 % de risques de recevoir un diagnostic de cancer du sein au cours de leur vie [48]. Les cancers du sein associés à une mutation BRCA1 ou BRCA2 ont tendance à se développer chez les femmes plus jeunes et surviennent plus souvent dans les deux seins que les cancers chez les femmes ne présentant pas ces mutations génétiques. Les femmes présentant une mutation BRCA1 ou BRCA2 présentent également un risque accru de développer des cancers de l'ovaire, du côlon et du pancréas, ainsi que des mélanomes [48, 49].

Les hommes qui présentent une mutation BRCA2 courent un risque plus élevé de cancer du sein que les hommes qui n'en présentent pas - environ 8 % à l'âge de 80 ans [50]. C'est environ 80 fois plus que la moyenne [51]. Les hommes présentant une mutation BRCA1 ont un risque légèrement plus élevé de cancer de la prostate [52]. Les hommes présentant une mutation BRCA2 sont 7 fois plus susceptibles de développer un cancer de la prostate que les hommes ne présentant pas cette mutation [53, 54]. D'autres risques de cancer, comme le cancer de la peau ou du tube digestif, peuvent également être légèrement plus élevés chez les hommes présentant une mutation BRCA1 ou BRCA2 [55, 56].

6.3.3.2. Autres gènes majeurs identifiés

Des mutations dans d'autres gènes sont également associées au cancer du sein. Ces mutations génétiques sont beaucoup moins fréquentes et ne semblent pas augmenter le risque autant que les mutations BRCA1 et BRCA2, qui sont considérées rares. Pourtant, comme ces mutations génétiques sont encore plus rares, elles n'ont pas été étudiées autant que les mutations BRCA.

- **ATM** : Le gène ATM aide à réparer l'ADN endommagé. L'ADN transporte l'information génétique dans les cellules. L'hérédité de deux copies mutantes de ce gène provoque l'ataxie-télangiectasie, une maladie rare qui affecte le développement du cerveau. L'héritage d'un gène ATM muté a été lié à un taux accru de cancer du sein et de cancer du pancréas dans certaines familles parce que la mutation empêche les cellules de réparer l'ADN endommagé [57]
- **BRIP1** : Le gène BRIP1 répare également l'ADN. L'hérédité d'un gène BRIP1 muté est associée à un risque plus élevé de cancer du sein et de l'ovaire [58, 59].

- **CDH1** : Le gène CDH1 produit une protéine qui aide les cellules à se lier ensemble pour former des tissus. Un gène CDH1 muté augmente le risque d'un type rare de cancer de l'estomac à un âge précoce [58, 59] . Le risque à vie peut atteindre 83 %. Les femmes présentant une mutation CDH1 présentent également un risque à vie de 39 % à 52 % de cancer du sein lobulaire invasif [60].

- **CHEK2** : Le gène CHEK2 fournit des instructions pour fabriquer une protéine qui arrête la croissance tumorale. Une mutation CHEK2 peut au moins doubler le risque de cancer du sein, le risque de cancer du côlon double et augmenter le risque de cancer de la prostate [61].

- **MRE11A** : Avec les gènes RAD50 et NBN, le gène MRE11A forme le complexe MRN, qui aide à réparer les dommages de l'ADN dans les cellules. Une mutation MRE11A est liée à un trouble semblable à l'ataxie-télangiectasie, une maladie rare qui affecte le développement du cerveau. La maladie affaiblit également le système immunitaire et augmente le risque de cancer [62].

- **MSH6** : Le gène MSH6 fournit des instructions pour fabriquer une protéine qui aide à réparer les dommages à l'ADN. Des études ont montré que les mutations du gène MSH6 sont liées au syndrome de Lynch et à un risque accru de cancer de l'ovaire [63]. Le syndrome de Lynch augmente le risque de nombreux types de cancer, en particulier le cancer colorectal, endométrial, ovarien, de l'estomac, de l'intestin grêle, du foie, de la vésicule biliaire, des voies urinaires supérieures, et du cerveau. En 2018, la recherche a révélé que les femmes présentant une mutation du MSH6 présentaient un risque de cancer du sein deux fois plus élevé que la femme moyenne [58, 59].

- **NBN** : Avec les gènes MRE11A et RAD50, le gène NBN forme le complexe MRN, qui aide à réparer les dommages à l'ADN dans les cellules. Une mutation du NBN cause le syndrome de Nimègue, une condition qui cause une croissance lente chez les nourrissons et les jeunes enfants [62][64]. Les personnes atteintes du syndrome de Nimègue sont plus courtes que la moyenne, ont un risque plus élevé de plusieurs types de cancer, y compris le cancer du sein, et de nombreux autres problèmes de santé [58, 59]. Des trois gènes du complexe MRN, les chercheurs pensent qu'une mutation du NBN a le lien le plus fort avec le cancer du sein.

- **PALB2** : Le gène PALB2 est appelé le partenaire et localisateur de BRCA2. Il fournit des instructions pour fabriquer une protéine qui fonctionne avec la protéine BRCA2 pour réparer l'ADN endommagé et arrêter la croissance tumorale. Une recherche publiée en 2014 a révélé qu'une mutation PALB2 augmente le risque de cancer du sein de 5 à 9 fois plus que la moyenne, presque autant qu'une mutation BRCA1 ou BRCA2. Les femmes porteuses d'une mutation PALB2 courent un risque à vie de 33% à 58% de développer un cancer du sein [65]. En comparaison, les femmes présentant une mutation BRCA1 courent un risque de 50 % à 70 % de

développer un cancer du sein avant l'âge de 70 ans. Les femmes présentant une mutation BRCA2 courent un risque de 40 % à 60 % de développer un cancer du sein avant l'âge de 70 ans [58, 59].

- **PMS2** : Le gène PMS2 fournit des instructions pour fabriquer une protéine qui aide à réparer les dommages à l'ADN. Des études ont montré que les mutations du gène PMS2 sont liées au syndrome de Lynch et à un risque accru de cancer de l'ovaire [66]. Le syndrome de Lynch augmente le risque de nombreux types de cancer, en particulier le cancer colorectal, endométrial, ovarien, de l'estomac, de l'intestin grêle, du foie, de la vésicule biliaire, des voies urinaires supérieures, du cerveau [58, 59]. En 2018, la recherche a révélé que les femmes présentant une mutation du PMS2 présentaient un risque de cancer du sein deux fois plus élevé que la femme moyenne [67].

- **PTEN** : Le gène PTEN aide à réguler la croissance cellulaire. Une mutation du PTEN cause le syndrome de Cowden, une maladie rare dans laquelle les gens ont un risque plus élevé de tumeurs bénignes (non cancéreuses) et cancéreuses du sein, ainsi que de croissances dans le tube digestif, la thyroïde, l'utérus et les [68]. Le risque de cancer du sein à vie chez les femmes présentant une mutation PTEN peut atteindre 85 % [69]. En 2015, une mutation SEC23B a également été associée au syndrome de Cowden[70]. Le gène SEC23B aide également à réguler la croissance cellulaire.

- **RAD50** : Avec les gènes MRE11A et NBN, le gène RAD50 forme le complexe MRN, qui aide à réparer les dommages à l'ADN dans les cellules. Une mutation RAD50 a été associée à un risque plus élevé de cancer du sein dans certaines familles parce que le gène anormal empêche les cellules de réparer l'ADN endommagé [71].

- **RAD51C** : Le gène RAD51C répare les dommages à l'ADN. Les personnes qui ont hérité d'une copie mutée ont un risque plus élevé de cancer du sein et de l'ovaire [72].

- **STK11** : Le gène STK11 aide à réguler la croissance cellulaire. Une mutation STK11 cause le syndrome de PeutzJegher, une maladie rare dans laquelle les gens ont tendance à développer un type de polype, appelé polype hamartomateux, principalement dans l'intestin grêle mais aussi dans l'estomac et le côlon. Les personnes atteintes du syndrome de PeutzJegher courent un risque plus élevé non seulement de cancer gastro-intestinal, mais aussi de cancer du sein et du poumon et de tumeurs ovariennes [73]. Les personnes atteintes peuvent également développer des taches de rousseur autour des yeux, du nez et de la bouche, ainsi qu'à l'intérieur de la bouche.

- **TP53** : Le gène TP53 fournit des instructions au corps pour fabriquer une protéine qui arrête la croissance de la tumeur. L'héritage d'une mutation TP53 provoque le syndrome de Li-Fraumeni, un trouble qui provoque le développement de cancers des tissus mous à un jeune âge. Les personnes atteintes de ce syndrome rare présentent un risque plus élevé que la moyenne de

cancer du sein et de plusieurs autres cancers, dont la leucémie, les tumeurs cérébrales et les sarcomes (cancer des os ou du tissu conjonctif). Le risque de cancer chez les femmes présentant une mutation TP53 atteint près de 100 % [74]. Chez les hommes, elle atteint 73% [75]. Cette différence entre les sexes est principalement due au risque élevé de cancer du sein chez les femmes.

L'héritage de deux copies anormales des gènes BRCA2, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD50 ou RAD51C provoque l'anémie de Fanconi, une maladie qui supprime la fonction médullaire et entraîne des taux extrêmement faibles de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes. Les personnes atteintes d'anémie de Fanconi ont également un risque plus élevé de plusieurs autres types de cancer, y compris le cancer du rein et le cancer du cerveau.

Tableau 35:Prédisposition Hériditaire aux cancers gynécologiques

	Syndrome	Gène	Risque %	Cancers associés
Sein	Sein / ovaire	BRCA1	65	Ovaire
		BRCA2	45	Ovaire pancréas prostate
	Li Fraumeini	TP53	30-40	Sarcome Leu. SNC Surrénalome
	Cowden	PTEN	25-50	Thyroïde
	PeutzJeghers	STK11	29	Colon Ovaire
Ovaire	Sein / Ovaire	BRCA1	40	Sein
	Sein / Ovaire	BRCA2	10	Ovaire pancréas prostate
	HNPCC	hMLH1 hMSH2&6	10	CCR Endomètre Uro- Hépatobiliaire pancréas
	PeutzJeghers	STK11	?	Colon sein
Endomètre	HNPCC	MMR gènes	40	CCR Endomètre Uro Hépatobiliaire pancréas

Sources : [76]; [40] ; [77]; [78]

6.4. Tests génétiques de détection des polymorphismes

Il existe des tests génétiques pour déterminer si une personne a une mutation BRCA1 ou BRCA2. Un conseiller en génétique peut également demander des tests pour les mutations ATM, CDH1, CHEK2, MRE11A, MSH6, NBN, PALB2, PMS2, PTEN, RAD50, RAD51C, SEC23B ou TP53, individuellement ou dans le cadre d'un panel de gènes plus large qui comprend BRCA1 et BRCA2.

6.4.1. Fonctionnalité des mutations ponctuelles

En introduisant systématiquement des mutations dans le gène BRCA1, les chercheurs ont cherché à mieux classer les variantes susceptibles d'être pathogènes ou bénignes. BRCA1 est l'un des gènes les mieux étudiés, mais l'impact de ses nombreuses variantes sur le risque de cancer du sein et de l'ovaire demeure incertain. Selon les auteurs de la nouvelle étude, ces variantes de signification incertaine limitent l'utilité clinique des données d'un patient. Fréquemment, les femmes subissent des tests de dépistage des mutations BRCA1 parce qu'elles ont des antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire. Le fait de dire qu'elles ont une variante génétique dans ce gène prédisposant au cancer, mais que le médecin ne sait pas ce que cela signifie, ne réduit pas leur stress ou leur anxiété.

En utilisant l'édition du génome à saturation, les auteurs ont testé comment les changements au niveau de 13 exons du gène BRCA1 affectent la capacité des cellules à croître en culture et voir si ces changements affectent la fonction des gènes. Comme ils l'ont rapporté dans le Journal Nature, les variantes jugées fonctionnelles par les chercheurs correspondaient très bien à ce qui a été rapporté dans la base de données ClinVar[79]. Les chercheurs ont centré leur montage de saturation sur les 13 exons du gène BRCA1 qui codent les domaines RING et BRCT, qui jouent un rôle clé dans la fonction suppresseur de tumeur du BRCA1. Ils ont également utilisé la lignée cellulaire haploïde HAP1 humaine pour leur analyse, car BRCA1 est un gène essentiel pour cette lignée. Ils ont conçu une approche CRISPR/Cas9 pour modifier chaque nucléotide à l'intérieur de ces exons afin de l'adapter à toutes les mutations possibles - soit un total d'environ 4 000 mutations individuelles - et laisser les cellules croître pendant 11 jours. Par la suite, ils ont prélevé de l'ADN génomique pour analyse et ont utilisé la fréquence des mutations individuelles pour évaluer si la variante induite était fonctionnelle ou non.

Pour chaque mutation individuelle, les chercheurs ont généré des scores de fonction basés sur cette fréquence. Ces scores indiquaient alors si la variante n'avait aucun effet sur la fonction du gène BRCA1, si elle entraînait la mort cellulaire ou avait un effet intermédiaire. Les mutations individuelles se répartissaient en grande partie de manière bimodale : 72,5 % étaient fonctionnelles, 21,1 % non fonctionnelles et 6,4 % intermédiaires. Ces scores de fonction correspondaient en grande partie à la façon dont les variantes étaient interprétées dans la base de données ClinVar. Pour 169 mutations individuelles considérées comme pathogènes par ClinVar,

162 ont également été considérés comme non fonctionnels par l'analyse des chercheurs. De même, pour 22 mutations individuelles considérées bénignes par ClinVar, les chercheurs en ont jugé 20 fonctionnelles. Cette étude a révélé une sensibilité de 96,7 % pour une spécificité de 98,2 %. Ces scores concordaient également avec la fréquence des allèles dans d'autres bases de données et avec les paramètres de calcul. Ils correspondaient également à d'autres tests de la fonction BRCA1, y compris un test similaire réalisé par la même équipe qui s'appuie sur une lignée cellulaire rapporteur de réparation dirigée par homologie (HDR) [80]. Un BRCA1 fonctionnel est nécessaire pour le HDR.

Dans cet article, l'équipe a effectué 1 056 substitutions d'acides aminés dans les 192 premiers résidus de BRCA1 - un tronçon qui inclut le domaine RING. L'essai multiplexeur, basé sur un essai développé par le laboratoire Jasin, utilise une protéine fluorescente verte pour indiquer si le HDR est toujours fonctionnel dans les cellules HeLa mutées [80]. Selon les chercheurs, les deux approches différaient de 4 %, ce qui, selon eux, pourrait refléter la biologie des deux essais. Dans le cadre de leur étude d'édition par saturation, les chercheurs ont également effectué un séquençage ciblé des transcriptions d'ARN obtenues à partir de cellules éditées. Ils ont généré des scores d'ARN pour indiquer les conséquences d'expression des mutations individuelles. Ils ont rapporté que 89 pour cent des mutations individuelles non fonctionnelles de faux-sens n'ont pas réduit considérablement les niveaux d'ARN, ce qui indique que leurs effets se produisent plutôt au niveau de la protéine.

Les variants pathogènes de BRCA1 confèrent une prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire. Les tests génétiques visant à détecter des changements de séquence dans le gène BRCA1 révèlent souvent une variante à mauvais pressentiment dont l'impact sur le risque de cancer et sur la fonction moléculaire du gène BRCA1 est inconnu. Le BRCA1 fonctionnel est nécessaire pour la réparation dirigée par l'homologue (HDR) des cassures d'ADN double brin, une activité critique pour maintenir l'intégrité du génome et la suppression des tumeurs. Starita LM et al. 2018[81] ont décrit un test multiplexe HDR pour mesurer simultanément les effets de centaines de variantes de BRCA1 pour leur rôle dans la réparation de l'ADN. À l'aide de ce test, ils ont caractérisé les effets de 1 056 substitutions d'acides aminés dans les 192 premiers résidus de BRCA1. En comparant ces résultats à des variantes ayant des effets connus sur la fonction de réparation de l'ADN ou sur la prédisposition au cancer, les auteurs ont démontré une discrimination précise de la perte de fonction par rapport aux variantes bénignes à faux sens. Ils prévoient que ce test pourra être utilisé pour caractériser fonctionnellement à l'échelle les variants du gène BRCA1, avant même que les variants ne soient observés dans les résultats des tests génétiques.

6.4.2. Conduite à tenir en face d'un polymorphisme de susceptibilité génétique

Si vous savez que vous avez un gène anormal lié au cancer du sein, il y a des choix de mode de vie que vous pouvez faire pour maintenir votre risque aussi faible que possible :

- le maintien d'un poids santé
- faire de l'exercice régulièrement
- limiter la consommation d'alcool
- manger des aliments nutritifs
- ne jamais fumer (ou cesser de fumer si vous fumez)

Ce ne sont là que quelques mesures que vous pouvez prendre. En plus de ces choix de mode de vie, il existe d'autres options de réduction des risques pour les femmes à risque élevé en raison d'anomalies génétiques.

Si une femme est à risque élevé en raison d'un gène anormal du cancer du sein, elle et son médecin traitant peuvent élaborer un plan de dépistage adapté à sa situation particulière. Elle peut commencer à faire l'objet d'un dépistage lorsqu'elle a moins de 40 ans. En plus des lignes directrices de dépistage recommandées pour les femmes à risque moyen, un plan de dépistage pour une femme à risque élevé peut comprendre :

- un auto-examen mensuel des seins,
- un examen annuel des seins par son médecin,
- une mammographie numérique chaque année à partir de 30 ans ou moins
- un examen IRM chaque année à partir de 30 ans ou moins

Les femmes ayant un gène anormal du cancer du sein doivent faire l'objet d'un dépistage deux fois par année parce qu'elles courent un risque beaucoup plus élevé de développer un cancer dans l'intervalle entre les examens annuels. Par exemple, le MemorialSloan-Kettering Cancer Center de New York, NY, recommande que les femmes ayant un gène BRCA1 ou BRCA2 anormal passent une mammographie numérique et une IRM chaque année, à environ 6 mois d'intervalle (par exemple une mammographie en décembre et une IRM en juin).

L'échographie mammaire est un autre outil puissant qui peut aider à détecter le cancer du sein chez les femmes ayant un gène anormal du cancer du sein. Ce test ne remplace pas la mammographie numérique et l'IRM.

Il est toujours conseillé de discuter avec son médecin, son radiologiste et son conseiller en génétique de l'élaboration d'un programme spécialisé de dépistage précoce qui tient compte de votre risque de cancer du sein, répond à vos besoins individuels et vous procure la tranquillité d'esprit.

6.5. Méthodes de diminution du risque de développer le cancer du sein

L'âge est un facteur de risque important de cancer du sein car ce type de cancer, pratiquement inexistant avant l'âge de 24 ans, présente une incidence maximale durant les années postménopausiques[82-86]. La majorité des patientes atteintes d'un cancer du sein sont des

femmes qui en sont à leur sixième et septième décennies de vie, et la mortalité liée au cancer du sein continue d'augmenter après la ménopause. L'incidence selon l'âge, c'est-à-dire le nombre de cas par année pour 100 000 femmes dans chaque groupe d'âge, augmente rapidement après l'âge de 30 ans, atteignant un sommet d'incidence maximale de 500 cas pour 100 000 femmes dans le groupe des 60 à 70 ans [82].

Aucun autre organe ne présente des changements aussi spectaculaires de taille, de forme et de fonction que le sein pendant la croissance, la puberté, la grossesse et l'allaitement [87][88]. Il est convenu que la phase de développement du sein humain commence dès le stade de l'épithélium du mamelon au cours du développement embryonnaire, se poursuit régulièrement avec la croissance du corps et connaît une poussée de croissance avec formation de lobules à la puberté [87][89]. La formation lobulaire est accomplie par l'interaction de deux processus, le développement et la différenciation, qui ont lieu presque simultanément[88, 90].

6.5.1. Médicaments hormonothérapeutiques

Deux SERM (modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes) et deux inhibiteurs de l'aromatase se sont avérés réduire le risque de développer un cancer du sein hormono-récepteur-positif chez les femmes à risque élevé [91].

- Le Nolvadex[®] (nom chimique : tamoxifène) est un agent antinéoplasique antiœstrogène, qui inhibe la multiplication des cellules cancéreuses hormonodépendantes en bloquant l'action de l'œstradiol qui la stimule. Il a été démontré que le tamoxifène réduit le risque de cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs pour la première fois chez les femmes postménopausées et préménopausées à risque élevé [92]. Certains médicaments peuvent interférer avec les effets protecteurs du tamoxifène (Anticoagulants oraux, Agents cytotoxiques et Inhibiteurs du CYP2D6) [93].

- Il a été démontré qu'Evista[®] (nom chimique : raloxifène) réduit le risque de cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs pour la première fois chez les femmes postménopausées[94].

- Il a été démontré que l'Aromasine[®] (nom chimique : exemestane), un inhibiteur de l'aromatase, réduit le risque de cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs pour la première fois chez les femmes postménopausées à risque élevé [95]. L'Aromasine n'est pas approuvé par la FDA pour cet usage, mais les médecins peuvent le considérer comme une bonne alternative au tamoxifène ou Evista. En 2013, la Société Américaine d'Oncologie Clinique (ASCO) a publié de nouvelles lignes directrices sur l'utilisation de médicaments hormonothérapeutiques pour réduire le risque de cancer du sein chez les femmes à risque élevé. Ces lignes directrices recommandent que les médecins parlent aux femmes ménopausées à haut risque d'utiliser l'Aromasine pour réduire le risque. L'ASCO est une organisation nationale d'oncologues et d'autres fournisseurs de soins du cancer. Les directives de l'ASCO recommandent aux médecins des traitements qui s'appuient sur des recherches et une expérience, crédibles.

- Arimidex[®] (nom chimique : anastrozole), également un inhibiteur de l'aromatase, s'est avéré réduire le risque de cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs pour la première fois chez les femmes postménopausées à risque élevé. Comme Aromasine, Arimidex n'est pas approuvé par la FDA pour cet usage, mais les médecins peuvent le considérer comme une bonne alternative au tamoxifène, Evista, ou Aromasine.

Les médicaments hormonothérapeutiques ne réduisent pas le risque de cancer du sein à récepteurs hormonaux négatifs.

6.5.2. Chirurgie protectrice

L'ablation des seins et des ovaires sains - appelée chirurgie prophylactique (ou protectrice) - sont des options de réduction des risques très agressives et irréversibles que certaines femmes ayant un gène BRCA1 ou BRCA2 anormal choisissent. La chirurgie prophylactique du sein peut réduire jusqu'à 97 % le risque qu'une femme développe un cancer du sein [96, 97]. L'intervention chirurgicale consiste à enlever presque tout le tissu mammaire, de sorte qu'il reste très peu de cellules mammaires qui pourraient se transformer en cancer.

6.5.3. Mastectomie prophylactique et reconstruction

Les femmes ayant un gène BRCA1 ou BRCA2 anormal peuvent réduire leur risque de cancer du sein d'environ 50 % en ayant une ablation prophylactique des ovaires et des trompes de Fallope (salpingo-ovariectomie) avant la ménopause. L'ablation des ovaires diminue le risque de cancer du sein parce que les ovaires sont la principale source d'œstrogène dans le corps d'une femme préménopausée. L'ablation des ovaires ne réduit pas le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées, car la graisse et les tissus musculaires sont les principaux producteurs d'œstrogènes chez ces femmes. L'ablation prophylactique des ovaires et des trompes de Fallope réduit le risque de cancer de l'ovaire chez les femmes à tout âge, avant ou après la ménopause.

La recherche a également montré que les femmes présentant un gène BRCA1 ou BRCA2 anormal et ayant subi une ablation prophylactique des ovaires ont une meilleure survie si on leur diagnostique éventuellement un cancer du sein ou de l'ovaire [98, 99].

L'avantage des chirurgies prophylactiques est habituellement compté une année à la fois. C'est pourquoi plus la femme est jeune au moment de l'intervention chirurgicale, plus l'avantage potentiel est grand et plus elle est âgée, plus l'avantage est faible. De plus, en vieillissant, la femme est plus susceptible de développer d'autres maladies qui affectent son espérance de vie, comme le diabète et les maladies cardiaques. Mais, la situation de chaque femme est unique.

Il est important de se rappeler qu'aucune intervention - pas même l'ablation des seins et des ovaires sains à un jeune âge - n'élimine totalement le risque de cancer. Il y a encore un petit risque que le cancer puisse se développer dans les régions où se trouvaient les seins auparavant. Un suivi étroit est nécessaire, même après une chirurgie prophylactique.

Les décisions de chirurgie prophylactique exigent beaucoup de réflexion, de patience et de discussion avec les médecins, les conseillers en génétique et la famille au fil du temps, ainsi qu'une grande dose de courage. Ainsi, la femme doit prendre le temps dont elle a besoin pour examiner ces options et prendre des décisions qui lui conviennent.

6.5.4. Conseils génétiques

La plupart des cliniciens ne recommandent pas une évaluation génétique de routine du risque de cancer chez les adultes à risque moyen, mais les patients semblent prendre cette question entre leurs propres mains. Les tests génomiques personnels, qui sont largement disponibles et généralement abordables, pourraient révolutionner le dépistage du cancer tel que nous le comprenons actuellement. Ces tests offrent souvent une évaluation du risque de cancer, en plus d'autres données.

Dans une autre étude, les auteurs ont évalué les résultats de ces tests et la façon dont les adultes ont changé leur comportement après le test [100]. Dans le cadre de l'étude, 762 adultes ont effectué une analyse génétique ainsi que des sondages six mois après leur inscription à l'étude pour évaluer leurs comportements de santé. Dans l'ensemble, une forte majorité de répondants ont affirmé qu'il était important d'en apprendre davantage sur leur risque génétique de cancer pour faire le choix de subir un test.

Il n'y a pas eu de test positif pour les gènes de susceptibilité au cancer hautement pénétrants. Cependant, environ 20% des participants ont reçu un test positif pour un seul polymorphisme nucléotidique. Les participants qui ont obtenu des résultats aussi positifs n'étaient pas plus susceptibles de modifier leur régime alimentaire ou leurs habitudes d'exercice que ceux qui ont obtenu des résultats complètement négatifs, et ils n'étaient pas plus susceptibles de chercher à obtenir plus de procédures de dépistage du cancer ou à suivre des directives de planification avancée.

Bien que les tests génomiques personnels soient facultatifs, de nombreux patients atteints de cancer devraient envisager le conseil et le dépistage génétique. Cela comprend environ un tiers des patientes atteintes d'un cancer du sein. L'étude a évalué le taux de conseil et de dépistage génétique chez ces patients. Si vous avez de solides antécédents familiaux de cancer du sein, vous voudrez peut-être parler de vos antécédents familiaux à votre médecin ou à une conseillère en génétique agréée et certifiée et demander si un test multigénique est indiqué pour vous. Vous envisagez peut-être aussi de commander un test génétique à domicile, comme Color ou 23andMe. Quel que soit le test génétique dont vous disposez, il est important de savoir exactement quels gènes et mutations le test analyse. Un conseiller en génétique agréé et certifié ou votre médecin peut aider la femme à comprendre le test et à interpréter correctement les résultats.

Un nombre important de patientes atteintes d'un cancer du sein qui pourraient bénéficier de tests génétiques ne subissent pas de tests, et beaucoup d'autres ne reçoivent pas de conseils. Une nouvelle étude montre que dans une importante cohorte de plus de 1 700 patientes atteintes d'un cancer du sein précoce, 47,4 % n'ont pas été testées [101]. Bien que la majorité des patients aient déclaré avoir eu une certaine forme de discussion génétique, seulement la moitié de ceux qui n'ont pas été testés ont reçu une discussion sur la génétique [101]. Les patientes diagnostiquées d'un cancer du sein ont besoin d'une communication et d'une prise de décision complète et centrée sur la patiente. Ces auteurs ont expliqué que tout le processus doit être ralenti, car trop souvent il est considéré comme une urgence médicale, en particulier par les patients. Les patients et les médecins ont besoin de temps pour recueillir toute l'information, y compris la prédisposition génétique, chez ceux qui présentent un risque plus élevé de mutation avant le test. Les médecins doivent être mieux formés au conseil et à l'intégration du conseil génétique dans les décisions thérapeutiques. Le traitement du cancer est largement axé sur le sous-type biologique du cancer diagnostiqué, tandis que la prédisposition génétique joue un rôle beaucoup moins important dans la survie au cancer. Les auteurs notent que le conseil génétique est indiqué pour les patientes atteintes d'un cancer du sein qui présentent un risque élevé d'avoir une mutation pathogène avant le test.

Environ un tiers des patients nouvellement diagnostiqués présentent un risque plus élevé de mutation génétique, déterminé en fonction de leurs antécédents familiaux de cancer, de leur ascendance et/ou des caractéristiques tumorales [102]. Mais comme le dépistage devient de plus en plus étendu, l'évaluation des risques génétiques, y compris le conseil et le dépistage génétique, est actuellement mise en pratique de manière chaotique. Le coût n'est généralement pas un problème, car le coût des tests diminue très rapidement. Le problème est l'utilité clinique des tests aujourd'hui pour les patientes atteintes d'un cancer du sein, car il existe une incertitude clinique légitime quant à leur rôle dans la prise de décision concernant le traitement.

6.5.4.1. Dépistage et conseil génétiques

Katz et ses collègues (2018) font remarquer qu'idéalement, le counseling devrait avoir lieu avant la chirurgie, car la mastectomie bilatérale est l'une des options pour réduire les risques dans cette population [101]. Mais la mise en pratique du conseil génétique peut s'avérer difficile. L'information sur l'intégration du counseling génétique dans les pratiques communautaires pour les patientes ayant récemment reçu un diagnostic de cancer du sein est limitée. Dans le cadre de cette étude, ils ont examiné les tendances et les corrélats de la discussion, ainsi que les évaluations des patients concernant l'information qu'ils ont reçue.

Katz et ses collègues ont envoyé des sondages à une population importante et diversifiée de femmes (âgées de 20 à 79 ans) atteintes d'un cancer du sein à pronostic favorable qui ont été identifiées dans la base de données SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) de Géorgie (USA) comme ayant récemment reçu un diagnostic de cancer du sein in-

situ ou envahissant du canal[101]. Les enquêtes ont été liées aux données cliniques du SEER et aux résultats des tests génétiques. La cohorte disponible pour l'analyse comprenait 1 711 femmes ayant des indications pour une évaluation formelle du risque génétique. Parmi les femmes qui ont subi le test, 29,7 % n'ont subi que le test de dépistage du gène BRCA1/2 et 22,9 % ont subi un test multigénique (représentant 43,5 % des femmes testées). Dans ce groupe, 14,0 % ont reçu des résultats indiquant une variante de signification inconnue seulement, 8,6 % ont présenté une mutation pathogène et le reste (77,4 %) ont reçu des résultats négatifs. Dans l'ensemble, près des trois quarts (74,6 %) de la cohorte ont reçu un certain type de counseling génétique : 43,5 % ont reçu des conseils officiels et 31,1 % ont eu une discussion dirigée par un médecin.

Le counseling génétique était beaucoup moins répandu chez les personnes qui n'avaient pas subi de test de dépistage. Seulement 22,6 % ont reçu un certain type de counseling officiel et 28,0 % ont eu une discussion dirigée par un médecin. Inversement, presque tous les patients qui ont subi le test ont déclaré avoir reçu une forme quelconque de counselling génétique (96,4 % de ceux dont le résultat était négatif et 94,9 % de ceux dont le résultat indiquait des mutations pathogènes ou une variante dont la signification était inconnue). Environ les deux tiers d'entre eux ont déclaré avoir reçu des conseils officiels (60,5 % de ceux dont le résultat du test était négatif et 67,9 % de ceux dont les mutations pathogènes ou une variante de signification inconnue). La moitié des femmes (n=894) ont été interrogées sur le moment de leur visite avec un conseiller en génétique relativement à la chirurgie. Sur les 327 patients qui ont bénéficié d'une séance formelle de conseil génétique, 62,9 % l'ont fait avant de subir une intervention chirurgicale.

6.5.4.2. Qualité de l'information reçue

En ce qui concerne l'évaluation par les patients de l'information qu'elles ont reçue, les résultats étaient semblables, que l'information provienne d'un conseiller en génétique ou d'un médecin : 80,8 % des patientes qui ont reçu de l'information d'un conseiller en génétique ont déclaré que l'information était " juste " contre 79,4 % de ceux qui ont reçu de l'information d'un médecin (p=.58). Parmi les femmes qui ont eu des discussions, les femmes latino-américaines étaient beaucoup moins susceptibles de se déclarer satisfaites de l'information qu'elles ont reçue. Moins des deux tiers des femmes latino-américaines (63,5%) considèrent que l'information était "juste", contre 86,5% des femmes blanches, 75,6% des Afro-Américaines et 80,3% des Asiatiques (p <.001). Plus de femmes latino-américaines pensaient avoir reçu trop d'informations au cours de ces discussions par rapport à d'autres groupes (16,5% pour les patientes latino-américaines contre 1,4% pour les blanches, 6,5% pour les afro-américaines et 4,1% pour les asiatiques ; p <.001).

Cette étude a mis l'accent sur la nécessité de trouver de nouvelles façons de mieux intégrer le conseil génétique dans la pratique en incorporant différents cliniciens, y compris des conseillers en génétique, de manière plus souple et en leur donnant des outils pour aider les patientes à comprendre les implications du test sur leur traitement.

6.5.4.3. Implications cliniques

- Une étude antérieure a révélé qu'aucune personne ayant subi un test génomique personnel ne présentait un test génétique positif à risque élevé pour le cancer, bien que des polymorphismes nucléotidiques simples aient été observés chez environ 20 % des participants. Les participants qui ont obtenu des résultats aussi positifs n'étaient pas plus susceptibles de modifier leur régime alimentaire ou leurs habitudes d'exercice que ceux qui ont obtenu des résultats complètement négatifs, et ils n'étaient pas plus susceptibles de chercher à obtenir plus de procédures de dépistage du cancer ou à suivre des directives de planification avancée.
- Les variables associées à un taux plus élevé de counseling génétique dans les différentes études sur les femmes atteintes d'un cancer du sein comprenaient l'âge plus jeune et la race noire (plutôt que blanche). Le revenu n'a eu aucun effet sur le taux de counseling, mais les femmes ayant une assurance médicale étaient moins susceptibles de recevoir du counseling.
- les implications pour les soins de santé : Les résultats démontrent que l'équipe soignante doit continuer à promouvoir le conseil génétique auprès des patientes appropriées. Le système de santé doit également offrir un meilleur accès à un plus grand nombre de conseillers qualifiés.

6.5.5. Cancer du sein métastatique triple négatif : pour la première fois, une immunothérapie efficace en première ligne

Traiter des patientes atteintes de cancer du sein métastatique triple négatif dont la tumeur exprime PD-L1 par de l'atezolizumab (Tecentriq[®], Hoffmann-La Roche/Genetech) associé à du paclitaxel lié à de l'albumine (Abraxan[®], AbraxisBioScience) permet d'allonger la survie sans récurrence de 10 mois par rapport au placebo (HR 0,62, IC95% ; 0.45 - 0.86), selon les résultats de l'étude IMpassion 130 présentés à l'occasion du congrès de l'European Society of Medical Oncology (ESMO 2018) et publiés simultanément dans le New England Journal of Medicine[103]. C'est la première étude de phase 3 qui confirme l'efficacité en première ligne du traitement d'une immunothérapie dans une population ciblée de patientes à très haut risque de décès puisque la survie moyenne sous chimiothérapie (anthracycline ou taxanes) est estimée à 18 mois voire moins. Ce travail confirme les observations de phase 1 déjà publiées avec l'atezolizumab, le pembrolizumab et l'avelumab. « Ces résultats sont sans précédents dans cette sous-catégorie des cancers du sein dont le pronostic est actuellement le plus mauvais. Cette étude fait entrer le cancer du sein triple négatif dans l'ère de l'immunothérapie, ce qui était attendu depuis quelques années » a commenté le Dr Peter Schmid (Londres, Grande Bretagne), principal investigateur de l'étude lors de la présentation des résultats.

6.5.5.1. Lutter contre l'effet anti-inflammatoire des corticoïdes

L'une des particularités de cette étude, c'est d'avoir choisi d'associer l'atezolizumab (un anti-PDL1 qui restaure l'activité des lymphocytes T) à du paclitaxel lié lui-même à de l'albumine (nab-paclitaxel). Cette approche permet de lutter, en partie, contre l'effet anti-inflammatoire des corticoïdes utilisés de façon systématique avec le paclitaxel comme nombre d'autres chimiothérapies. Cette utilisation conjointe de chimio et d'immunothérapie est actuellement de plus en plus utilisée dans les cancers solides. En effet, la chimiothérapie pourrait induire des

modifications de l'environnement tumoral en lien avec l'apoptose cellulaire – principalement un relargage d'antigènes tumoraux – qui pourraient majorer la quantité de lymphocytes présents localement et ainsi augmenter l'efficacité de l'immunothérapie.

6.5.5.2. Tumeur triple négative

IMPASSION 130 a inclus un total de 902 patientes (moins de 1% d'hommes) en stade localement avancé non chirurgical ou métastatique d'emblée d'une tumeur triple négative testée aussi pour l'expression de PD-L1 et éligibles pour une monothérapie par taxane. Les femmes étaient âgées en moyenne de 55 ans et elles présentaient pour 75 % d'entre elles de 0 à 3 sites métastatiques (poumon 50 %, os 32 %, foie 30 %). Le traitement a été administré en moyenne pendant 24,1 semaines et le suivi médian était de 12,9 mois. L'analyse en intention de traiter a montré qu'à l'issue du suivi 79,4 % (358) des patientes du bras atezolizumab-nab-paclitaxel et 83,8 % (378) du bras contrôle étaient décédées ou en progression de leur maladie. Toutes populations confondues, la survie sans progression était majorée avec l'immunothérapie (7,2 contre 5,5 mois).

6.5.5.3. Résultats sans précédents

Mais c'est l'analyse du sous-groupe des patientes dont la tumeur – et plus principalement, les lymphocytes présents au sein de la tumeur – exprimaient PD-L1 (soit 41,5 % des patientes) qui fait toute la nouveauté de cette étude. En effet, dans ce sous-groupe de 185 personnes, seules 138 sous atezolizumab-nab-paclitaxel (74,6 %) progressent ou décèdent contre 85,3 % des témoins. A 12 mois, le taux de survie sans progression s'établit à 29,1 % sous traitement contre 16,4 % sous placebo (HR 0,63 ; IC95% : 0,49 à 0,81). A l'issue des 13 mois de suivi, 34,6 % des patientes sous atezolizumab-nab-paclitaxel sont décédées contre 47,8 % dans le groupe comparateur. Il s'agit de résultats préliminaires sur la survie globale. Une nouvelle ligne de traitement a été nécessaire pour 53,7 % des patientes sous atezolizumab-nab-paclitaxel contre 60,3 % de ceux sous placebo.

6.5.5.4. Accès à l'innovation en Afrique

Le choix de la chimiothérapie par paclitaxel a peut-être fait sous-estimer les résultats, en effet cette molécule n'est pas, on le sait maintenant, la plus immunogène dans un contexte d'utilisation conjointe de chimio et immunothérapie. Par ailleurs, le choix de la population est particulier puisque 43 % des patientes étaient naïves de traitement et 41 % présentaient une positivité PD-L1. Bien que l'on ne dispose pas de précisions sur ce statut, il aurait pu être intéressant de tester le bras l'atezolizumab seul dans ce contexte puisque l'on sait que l'immunothérapie est particulièrement efficace en première ligne même sans association avec une chimiothérapie. On peut aussi regretter que le statut BRCA n'ait pas été pris en compte puisque ces patientes auraient pu bénéficier d'un traitement par PARP inhibiteurs en première intention. Toutes les études d'immunothérapie sur le cancer du sein triple négatif devront désormais être centrées sur la sélection des patientes les plus à mêmes de bénéficier de ce traitement. Elles permettront de stratifier les différentes options thérapeutiques et notamment les séquences d'utilisation des différentes familles médicamenteuses ». Mais, le problème reste le délai d'accès à l'innovation au Mali et plus généralement en Afrique. Oui, aujourd'hui, on peut

affirmer qu'il existe un traitement qui prolonge la vie des femmes atteintes de tumeurs triple négatif, mais combien d'entre elles décèderont avant que l'atezolizumab ait l'AMM au Mali avec un prix abordable.

6.6. Etudes génétiques sur le cancer du sein en Afrique

En Afrique comme dans les pays développés, les facteurs génétiques sont incriminés dans la survenue du cancer du sein. Une partie de l'augmentation de l'incidence du cancer du sein reflète probablement le fait que les femmes vivent plus longtemps et adoptent des modes de vie qui favorisent des taux d'incidence plus élevés. Cependant, une plus grande proportion de cancers du sein survient chez les femmes préménopausées comparativement à d'autres femmes, ce qui peut refléter des facteurs de risque uniques. Les cancers du sein diagnostiqués chez les femmes africaines comprendraient un nombre disproportionné de tumeurs à mauvais pronostic, y compris les tumeurs à récepteurs hormonaux négatifs, à triple négatif et à phénotype basal central [104]. Cependant, il n'est pas clair comment l'absence de méthodes normalisées pour le prélèvement, la fixation et la classification des tissus contribue à ces taux. Si les classifications appropriées sont établies, il sera intéressant de comparer les taux avec ceux d'autres populations et d'identifier les facteurs de risque qui se rapportent à des sous-types de tumeurs spécifiques. Cela comprend non seulement les facteurs de risque qui ont été reconnus dans d'autres populations, mais aussi ceux qui peuvent jouer un rôle unique chez les femmes africaines, comme les facteurs génétiques, les microbiotes, les xénoestrogènes, les défrisants pour les cheveux et les éclaircisseurs de peau.

6.6.1. Caractérisation de la susceptibilité génétique au cancer du sein chez les femmes d'ascendance africaine

Des études d'association à l'échelle du génome ont identifié environ 100 variantes génétiques communes associées au risque de cancer du sein, dont la majorité ont été découvertes chez des femmes d'origine européenne. En raison de différents modèles de déséquilibre de liaison, bon nombre de ces marqueurs génétiques peuvent ne pas représenter des signaux dans les populations d'ascendance africaine. Nous avons testé 74 variantes du risque de cancer du sein et effectué une cartographie fine de ces régions de susceptibilité dans 6 522 cas de cancer du sein et 7 643 témoins d'origine africaine de trois consortiums génétiques (AABC, AMBER et ROOT).

Cinquante-quatre des 74 variantes (73 %) présentaient des RIA qui correspondaient à ceux signalés précédemment, dont 12 étaient nominalement statistiquement significatifs ($P < 0,05$). Grâce à la cartographie fine, dans six régions (3p24, 12p11, 14q13, 16q12/FTO, 16q23, 19p13), nous avons observé sept marqueurs qui représentent mieux la variante de risque sous-jacente pour l'ensemble du cancer du sein ou les sous-types de cancer du sein, alors que dans deux autres régions (11q13, 16q12/TOX3), nous avons identifié des signes suggestifs qui sont indépendants du variant de l'indice déclaré. Le chevauchement des caractéristiques de la chromatine et des

éléments régulateurs suggère que bon nombre des allèles à risque se situent dans des régions à fonctionnalité biologique.

Grâce à une cartographie fine des régions de susceptibilité connues, nous avons révélé des allèles qui caractérisent mieux le risque de cancer du sein chez les femmes d'ascendance africaine. Les allèles de risque identifiés représentent des marqueurs génétiques pour la modélisation et la stratification du risque de cancer du sein chez les femmes d'origine africaine [105].

L'incidence du cancer du sein est environ deux fois plus élevée chez les parents au premier degré des patientes atteintes du cancer du sein. La prévalence plus élevée du cancer du sein chez les jumeaux monozygotes de patientes que chez les jumeaux ou les frères et sœurs dizygotes suggère fortement que des facteurs génétiques, plutôt qu'environnementaux, sont à l'origine de la plupart des agrégations familiales. Des études de génétique moléculaire menées au cours des 20 dernières années ont démontré que le fondement génétique de la susceptibilité au cancer du sein est complexe et résulte de la variation de la lignée germinale à de nombreux loci différents. Les allèles de susceptibilité à ces loci ont des fréquences très différentes et présentent des risques de maladie différents (Figure 1).

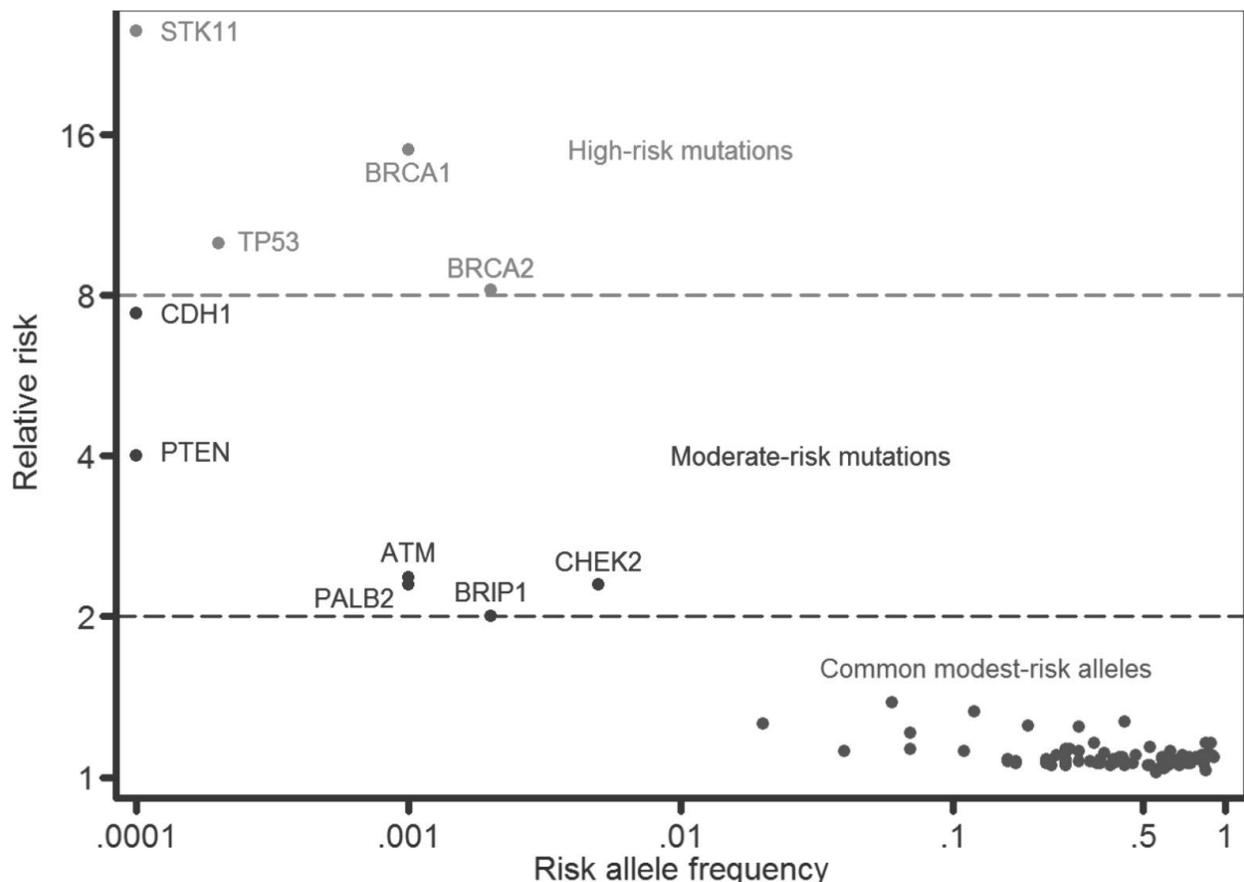


Figure 11. Loci génétiques identifiés pour le cancer du sein selon la fréquence des allèles à risque et le risque conféré[106]

La prévalence et le spectre des mutations germinales dans les gènes BRCA1 et BRCA2 ont été signalés dans des populations isolées, la majorité des cas étant concentrés sur les Blancs en Europe et en Amérique du Nord. Le Consortium des chercheurs sur les modificateurs de BRCA1/2 (Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA)) a rassemblé des données sur 18 435 familles porteuses de mutations BRCA1 et 11 351 familles porteuses de mutations BRCA2 ont été identifiées à partir de 69 centres dans 49 pays sur les six continents [107]. Cette étude décrit en détail les caractéristiques des 1 650 gènes BRCA1 et 1 731 gènes BRCA2 uniques délétères (associés à une maladie). Les auteurs ont observé d'importantes variations dans le type de mutations identifiées dans la base de données CIMBA et selon la fréquence par région géographique et par race/ethnicité. En plus des mutations originales connues, des mutations de fréquence relativement élevée ont été identifiées dans des groupes raciaux/ethniques ou géographiques spécifiques. Ces groupes qui peuvent refléter les mutations originales pourraient être utilisés dans le screening ciblé (panel) pour le génotypage des populations spécifiques. La connaissance du spectre mutationnel propre à la population Africaine dans les gènes BRCA1 et BRCA2 pourraient éclairer des stratégies efficaces pour les tests génétiques et pourraient justifier l'application d'une des tests oncogénétiques à grande échelle dans certaines populations.

6.6.2. En Afrique du Nord

En Afrique du Nord, le cancer du sein est également le premier cancer de la femme. Il représente 14 à 42 % de tous les cancers féminins avec une augmentation exponentielle [108]. Son incidence standardisée selon l'âge (ISA) varie entre 9,5 et 54 pour 105 femmes. Ces éléments font que l'Organisation mondiale de la santé (OMS) considère le cancer du sein comme une priorité de santé publique et un problème majeur chez la femme dans cette région du monde [109]. Au total, au moins 28 études majeures ont été menées dans la région d'Afrique du Nord, y compris plus de 3 700 cas de cancer du sein et montrant que les gènes BRCA1/2 étaient les plus étudiés pour leur association avec le cancer du sein. D'autres gènes tels que HER2, P53, APOBEC3 et MTHFR ont également été étudiés. L'incidence élevée des cancers du sein chez la femme jeune représente une réalité épidémiologique et fait poser légitimement la question de ses déterminants. Cela est illustré par la réalité des données objectives de la littérature en essayant d'expliquer cette particularité géographique et démographique par l'impact d'éventuels déterminants épidémiologiques ou génétiques, de facteurs de risque particuliers ou de biologie tumorale spécifiques à cette région du monde [110]. Cependant, l'objectivité de la discussion peut être compromise par les points suivants :

- au plan épidémiologique, les données ne sont pas exhaustives ;
- au plan du déterminisme génétique, les études sont peu nombreuses et méthodologiquement critiquables, car souvent non appariées ;

- au plan des facteurs de risque, l'occidentalisation du mode de vie (diminution de la fécondité et de l'allaitement, augmentation de l'âge à la première grossesse, obésité...) rend difficile l'interprétation d'une telle différence entre l'Occident et l'Afrique du Nord ;
- enfin, au plan biologique, il n'y a pas d'explications évidentes. Certaines hypothèses mériteraient une démonstration par une recherche approfondie et ciblée.

La mutation de BRCA1 est responsable d'une proportion significative de cancers héréditaires du sein et de l'ovaire [111]. Dans les populations occidentales, cette mutation confère un risque de 80 % de développer un cancer du sein au cours de la vie, avec en moyenne 40 % des porteuses du gène muté qui développeront un cancer du sein à l'âge de 50 ans [112]. Cependant, ce risque pourrait être modifié par les facteurs environnementaux, le style de vie, l'histoire de la reproduction et l'alimentation. En effet, il a été montré que les porteuses de la mutation nées après 1940 avaient un risque de développer un cancer du sein largement plus élevé que celles nées avant 1940 [113].

Les données épidémiologiques d'incidence du cancer du sein en Afrique du Nord et les taux élevés chez la femme de moins de 35-40 ans suggèrent fortement la contribution des paramètres génétiques comme la mutation de BRCA1. Dans une étude quantitative et d'analyse séquentielle du gène BRCA1 chez des cas familiaux et sporadiques algérien, une fréquence remarquable de 9,8 % de mutation BRCA1 a été observée dans les cas sporadiques jeunes, contre 36,4 % dans les cas de cancers familiaux algériens (contre 10,3 % dans les cas familiaux français des cancers du sein et de l'ovaire). Cette étude a également montré que les tumeurs non-BRCA1 algériennes étaient significativement de plus haut grade, et survenaient à un âge plus jeune que les tumeurs non-BRCA1 françaises [114]. Au final, ce travail a conclu à une plus grande fréquence de mutations BRCA1 parmi les cancers du sein de la femme jeune algérienne par rapport à la femme européenne, qui pourrait être expliquée (au moins en partie) par la forte contribution de la génétique révélée par le contexte de la faible incidence de cancer du sein.

Au Maroc, le cancer du sein est le cancer le plus répandu chez les femmes et un problème majeur de santé publique. Plusieurs études marocaines se sont concentrées sur l'étude de cette maladie, mais il en faut davantage, en particulier au niveau de la génétique et de l'immunologie. Les antécédents familiaux de cancer du sein semblent affecter des jeunes femmes. Les résultats de cette étude, qui a porté sur 570 cas de cancer du sein étaient importants. 18,4% des cas avaient des antécédents familiaux de cancer du sein et présentaient un taux SBR élevé de grade de tumeurs, le statut des ganglions lymphatiques positifs et l'absence de récepteurs de progestérone [115]. Le cancer du sein triplement négatif (TNBC) se définit comme une tumeur qui n'exprime pas les récepteurs d'œstrogènes (RE), le récepteur de la progestérone (RP) et le récepteur du facteur 2 de croissance de l'épiderme humain (HER-2). Au Maroc, deux études ont exploré la prévalence du cancer du sein triplement négatif. Dans ces études, les fréquences du TNBC représentaient 17,5 % et 16,5 % de tous les cas de cancer du sein [116, 117]. Ces fréquences sont

en accord avec les données publiées dans le monde entier avec une fréquence du TNBC pour environ 10 à 17 % de tous les cancers du sein [118]. Le cancer inflammatoire du sein (IBC) est le sous-type le plus agressif du cancer du sein. Il a été rapporté que l'IBC est plus fréquent en Afrique du Nord qu'en Europe et en Amérique du Nord [119]. Au Maroc, une seule étude a été publiée sur l'IBC et a montré que les cas de IBC représentaient 6,3 % des cas totaux de cancer du sein [120].

En Algérie [121], 21,61% des patients avaient un cancer du sein avec un âge médian de 52 ans et 65,31% des patientes étaient ménopausées. Seulement, 6,82% des femmes avaient des antécédents familiaux de cancer du sein. La majorité des cas présentaient un carcinome canalaire infiltrant (96,08 %), la proportion de patients atteints d'un TNBC de grade III était de 53,92 %. Dans cette étude, le TNBC était le plus fréquent chez les femmes ménopausées que chez les femmes non ménopausées et était caractérisé par un faible taux de métastases viscérales et une survie globale plus faible à 5 ans. En Algérie, trois études majeures ont porté sur les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 dans des cas sporadiques et familiaux. Uhrhammer et al [2008], à l'aide d'un séquençage génétique complet, ont trouvé une mutation fondatrice du gène BRCA1 (c.798_799delTT) dans la population algérienne avec 9,8% de cas familiaux et 36,4% de cas sporadiques. Cette mutation a été rapportée comme étant la première mutation non juive fondatrice à être décrite dans la région Afrique du Nord [114].

Dans une autre étude réalisée par Cherbal et al [2012], plus de 101 personnes de 79 familles de cancers du sein et de l'ovaire ont été examinées pour des variantes non classifiées (UV) et des polymorphismes dans les gènes BRCA1 et BRCA2 par polymorphisme de conformation simple brin (SSCP) ou par analyse de courbe en fusion haute résolution (HRM), suivie d'un séquençage direct. Le résultat a révélé 168 UV et polymorphismes dans les gènes BRCA1/2, 68 dans BRCA1 et 100 dans BRCA2 [122]. Cherbal et ses collègues ont également effectué un dépistage des mutations BRCA1/2 par analyse de la courbe de HRM et séquençage direct chez 86 individus de 70 familles algériennes de cancer du sein ayant des antécédents de cancer du sein, cinq mutations ont été détectées dans BRCA1 (c.83_84delTG, c.181T>G, c.798_799delTT, delEx2, delEx8) et 57 UV/SNP ont été révélés dans BRCA1 et BRCA2 [123]. Dans une étude récente, Henouda et al [2016] ont trouvé cinq mutations dans 40 familles algériennes différentes ayant un début de cancer du sein [124]. Parmi elles, cinq mutations ont été identifiées dans BRCA1 (c.1817del, Del exon 2, c.4065_4068del, c.5332 +1G>A, c.5117G>C) et neuf dans BRCA2 (c.7654dupA, c.1528G>T, Del exons 19-20, c.6450del, c.7462A>G, c.1504A>C, c.5117G>C, c.5939C>T, c.1627C>A).

En Tunisie, une étude BRCA1 sur neuf patientes tunisiennes atteintes de cancer du sein héréditaire a été menée afin d'évaluer l'implication de BRCA1 et des mutations de l'ADN mitochondrial. Elle a révélé que la mutation mitochondriale 315.insC était fortement impliquée chez deux patientes.

Mahfoudh et ses collaborateurs [125] ont effectué un dépistage des mutations germinales du gène BRCA1 dans 16 familles tunisiennes à risque élevé de cancer du sein, où six familles ont été trouvées porteuses de mutations BRCA1 : trois mutations tronquées ont été décrites dans BRCA1 (environ 798799delTT, c.3331_3334delCAAG, c.5266dupC), une mutation spécifique à la population tunisienne (c.212 + 2insG) et la c.798_799delTT a été proposée comme étant une mutation fondatrice tunisienne en raison de sa fréquence élevée (18%).

Mestiri et al [2000] ont dépisté des mutations du gène BRCA1 chez 12 femmes tunisiennes atteintes de cancer du sein familial ou sporadique et la mutation 1294del40 de BRCA1 n'a été trouvée que chez un patient atteint de cancer du sein non familial [126]. Par contre, la mutation 185delAG était absente dans tous les cas du cancer du sein. Troudi et al [127] ont étudié les gènes BRCA1/2 chez 36 patientes tunisiennes atteintes de cancer du sein et/ou de l'ovaire. Les résultats ont révélé 90 % de cas de mutations délétères. Dans le BRCA1, quatre mutations (c.211dupA, c.4041delAG, c.2551delG et c.5266dupC) ont été détectées chez deux patientes non apparentées. La mutation c.5266dupC a été décrite pour la première fois dans une population ashkénaze non juive. De plus, deux mutations de décalage du cadre de lecture (c.1309del4 et c.5682insA) ont été observées dans BRCA2. En outre, Riahi et al [128] ont effectué un dépistage sur les gènes BRCA1/BRCA2 chez 48 patientes par séquençage direct, le résultat a révélé 12 mutations dont trois dans BRCA1 (c.211dupA, c.5266dupC et c.1504_1508delTTAAA) et deux nouvelles dans BRCA2 (1313dupT et c.7654dupT).

Dans une étude récente, le même groupe a proposé une analyse cumulative des mutations avec les données de trois études tunisiennes dont 92 femmes tunisiennes [129]. Les résultats ont révélé deux résultats récurrents (c.211dupA et c.5266dupC) dans 76 % des familles liées au BRCA1 et trois mutations récurrentes (c.1310_1313del, c.1542_1547delAAGA et c.7887_7888insA) dans 90 % des familles liées au BRCA2 [130]. Hadiji-Abbes et al [131] ont identifié une nouvelle délétion dans le cadre de lecture (5456del6 bp) dans le gène BRCA2 chez une femme atteinte précocement du cancer du sein sans antécédents familiaux. Le gène HER2 a été rapporté comme le facteur majeur dans le développement et la progression du cancer du sein [132]. Kallel et al [132] se sont donc concentrés sur ce gène en analysant trois polymorphismes dans 148 cas et 290 témoins de la population tunisienne. La mutation Ile(655)Val s'est avérée significative dans 90% des cas. Le SNP non codant (rs903506) et la mutation H(AC) I4 étaient également impliqués. L'association de l'Ile(655)Val avec le cancer du sein a été confirmée par une autre méta-analyse de 27 études cas-témoins [133].

Une étude concernant les gènes P53 a été menée afin d'étudier l'association des polymorphismes p53 Arg72Pro, Ins16 bp et G13964C et leurs haplotypes avec le risque de cancer du sein chez 159 patientes tunisiennes. Les résultats ont révélé que ces mutations étaient associées à un risque familial de cancer du sein dans cette population [134]. Les gènes ESR1 et ESR2 ont également été étudiés par Kallel et al [135] chez 148 patients tunisiens atteints de cancer du sein et 303

témoins en utilisant la méthode PCR-RFLP (polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism). L'allèle ESR1 2014 G a montré une association significative avec le risque de cancer du sein ($p = 0,025$).

En Égypte, Bensam et ses collaborateurs [136] ont dépisté BRCA1 et BRCA2 chez 20 patientes égyptiennes atteintes de cancer du sein. Des mutations ont été détectées dans 44 % de la population étudiée, dont 18 % dans le gène BRCA1 (185AGdel, 624C>T) et 26 % attribué au gène BRCA2 (999TCAAAdel, 2256T>C, 8934G>A). Le gène P53 a également été étudié dans la population égyptienne par El-Ghannam et al [137], leur étude s'est concentrée sur la détection des mutations chez 30 patientes atteintes de cancer du sein par flow-cytométrie, PCR-SSCP et séquençage. Des mutations P53, dont A218 T, R279G, S297X et Y159X, ont été détectées chez 17 % des patientes.

Dans une autre étude, Hussein et al [138] ont examiné la relation entre les polymorphismes PON L55 M et Q192R avec risque de cancer du sein chez les femmes égyptiennes et analysé leur relation avec les paramètres clinicopathologiques du cancer du sein. Il a été démontré que les deux SNP sont significativement associés à un risque accru de cancer du sein. Cependant, lorsqu'ils ont mené une étude afin d'évaluer l'association de deux polymorphismes dans le XPD (Asp312Asn) et du XRCC1 (A399G) chez 100 cas de cancer du sein chez les femmes égyptiennes, ils n'ont pas détecté d'association entre le XRCC1 et le cancer du sein [139].

6.6.3. Région Afrique australe

Aucun gène fondateur n'a été décrit chez des patients de cancer du sein des quatre pays (Botswana, Lesotho, Namibie et Swaziland) inclus dans la région d'Afrique australe. Attendu que les études réalisées chez des patients sud-africains de cancer du sein ont révélé des variantes des deux gènes principaux BRCA1 et BRCA2 et de cinq autres gènes jugés intermédiaires (CHEK2, PALB2) et mineurs (RAD50, MTHFR, hMLH).

Reeves et ses collaborateurs [140] ont été les premiers à signaler le rôle du gène BRCA1 dans 90 familles de cancer du sein en 2004. Par la suite, Francies et ses collaborateurs [141] ont étudié 108 patientes sporadiques incluant 78 femmes préménopausées et 30 patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif (TNBC) des quatre groupes ethniques sud-africains, afin de déterminer la fréquence des mutations dans BRCA1, BRCA2 et PALB2. Cette étude a utilisé l'approche de séquençage de nouvelle génération (NGS) en combinaison avec l'amplification de la sonde en fonction de la ligature multiplex. (MLPA) pour détecter les réarrangements importants dans les gènes BRCA1 et BRCA2. Le résultat a révélé la mutation fondatrice du BRCA2 (c.7934delG) Afrikaner, la variante BRCA2 (c.9875C>T) et la mutation CHEK2 (c.1100delC).

Les variantes de PALB2 (c.118A>G, c.2845T>C) ont également été décrites comme probablement dommageables [141]. Les deux études mentionnées précédemment et réalisées sur le gène BRCA1 ont rapporté neuf mutations suivantes dans une population sud-africaine : c.181T>G, c.212G>A, c.3593T>A, c.1155G>A, c.1953_1954insA, c.1843_1845delTCT, 1493delC, 185delAG, 4957insC, 5382insC, E881X et S451X [140, 141].

Sluiter et al [142] ont également identifié PALB2 comme un gène de susceptibilité de cancer du sein, et les mutations associées doublent le risque de cancer du sein avec une pénétrance modérée à faible. Dans une cohorte de 48 jeunes patientes sud-africaines ayant le cancer du sein sans antécédents familiaux de cancer du sein, les auteurs ont déterminé l'implication de mutations PALB2 et ont identifié une nouvelle mutation tronquante, c.697delG (V233fs). Les gènes MTHFR, RAD50 et hMLH1 ont également été impliqués dans le développement du cancer du sein dans cette région d'Afrique [143, 144].

6.6.4. Région Afrique de l'Ouest

Dans cette région d'Afrique, peu d'études se sont concentrées sur les facteurs de risque génétiques du cancer du sein. Ces études n'ont été réalisées qu'au Burkina Faso, au Sénégal et au Nigeria et ont été limitées à la description des mutations des gènes BRCA1, BRCA2 et LEPR.

Au Nigeria, des études génétiques ont révélé que BRCA1 et BRCA2 sont la cause la plus fréquente du cancer du sein. Le taux global de mutation du gène BRCA1/2 est de 11 %, soit le taux le plus élevé signalé pour toute cohorte sur le cancer du sein provenant d'une population non fondatrice non sélectionnée pour ses antécédents familiaux, son origine ethnique ou son âge de début au Nigeria[145]. De façon inattendue, seulement 7,1 % des patients étaient porteurs de mutations BRCA1 et 3,9 % des individus étaient porteurs de mutations BRCA2. Au total, 48 mutations ont été trouvées dans le gène BRCA1/2 (31 dans le gène BRCA1 et 17 dans le gène BRCA2), y compris des mutations non sensorielles, les mutations de décalage dans le cadre de lecture et de site d'épissage. Les mutations délétères comme Y101X, 1742insG, C64Y, 4241delTG et del Ex 21 étaient les mutations liées au cancer du sein les plus courantes dans les exons 11, 12 et 21 du gène BRCA1. Le gène BRCA2 dans la population nigériane portait les mutations 1538delAAGA, 2630del11 et 9045delGAAA des exons 10, 11 et 22, respectivement [145]. Le polymorphisme LEPR In223Arg a également été étudié chez des femmes nigérianes préménopausées portant au moins un allèle LEPR 223Arg. Cette enquête a révélé que l'hétérozygote Gln223Arg et l'homozygote mutant Arg223Arg n'ont aucun lien avec le risque post-ménopausique de cancer du sein ($p = 0,68$) [41]. Les femmes nigérianes préménopausées portant au moins un allèle LEPR 223Arg présentaient un risque légèrement accru de cancer du sein ($p = 0,07$)[146].

Une étude récente nigériane a décrit la cartographie des différences génétiques dans le cancer du sein peut améliorer les soins aux populations mal desservies [147]. La plus grande étude de

génomique du cancer réalisée à ce jour sur des femmes d'ascendance africaine met en évidence les caractéristiques moléculaires qui pourraient être ciblées pour réduire l'écart de mortalité par cancer du sein. Une étude comparant les données d'ADN et d'ARN de patientes nigérianes atteintes d'un cancer du sein à celles d'une base de données américaine a révélé que certaines caractéristiques moléculaires agressives étaient beaucoup plus fréquentes chez les tumeurs de femmes nigérianes que chez les femmes américaines noires ou blanches. Les auteurs de l'étude affirment que ces différences dans de multiples caractéristiques moléculaires pourraient expliquer en partie les disparités dans la mortalité due au cancer du sein chez les femmes du Nigeria, et peut-être d'autres pays d'Afrique de l'Ouest. À l'ère de la médecine de précision, leurs données fournissent des indications qui pourraient réduire le nombre de décès dus au cancer du sein en Afrique subsaharienne et dans les pays en développement. Sans données, nous faisons de mauvaises politiques de prise en charge des cancers du sein. Comprendre les mécanismes moléculaires qui déclenchent les cancers du sein mortels est la question la plus fondamentale qui subsiste dans la recherche sur le cancer du sein et constitue une première étape cruciale vers l'intervention.

L'étude, intitulée " Caractérisation du cancer du sein nigérian révèle une déficience de recombinaison homologue prévalente et des caractéristiques moléculaires agressives ", compare les données génomiques de 1 037 patientes américaines, fournies par « L'Atlas du génome du cancer (TCGA) », aux données génomiques de 194 Nigérianes atteintes du cancer du sein. Les chercheurs ont découvert de multiples différences génétiques, souvent inattendues, entre les groupes raciaux et ethniques. Bien que les patientes nigérianes de l'étude soient beaucoup plus jeunes, en moyenne, elles présentaient un cancer plus avancé au moment du diagnostic et des taux de mortalité plus élevés que les femmes du groupe de la TCGA, dont la plupart étaient d'origine européenne. Les taux de cancer du sein augmentent à un rythme alarmant au Nigeria et dans toute l'Afrique subsaharienne sans l'infrastructure nécessaire pour endiguer l'épidémie.

Dans le cadre d'une collaboration transnationale visant à établir une plateforme de recherche transnationale sur le cancer du sein en Afrique, des chercheurs de l'Université de Chicago, du Novartis Biomedical Research Institute (Institut Novartis de recherche biomédicale), de l'Université d'Ibadan et de l'Université de l'État de Lagos ont identifié 25 gènes différents de patientes nigérianes qui avaient subi une mutation significative mais qui pouvaient être traités par de nouveaux traitements dans des essais cliniques. Les caractéristiques agressives de ces femmes comprennent l'incapacité de réparer l'ADN endommagé - un processus mutationnel connu sous le nom de déficience de recombinaison homologue, pour lequel il existe de nouvelles thérapies. Il s'agit notamment des médicaments en développement qui ciblent le système immunitaire. L'un des gènes les plus fréquemment mutés était le gène suppresseur de tumeur TP53. Soixante-deux pour cent des femmes africaines participant à l'étude présentaient des altérations TP53, comparativement à 46 pour cent des Afro-Américaines atteintes du cancer du sein et à 29 pour cent du groupe de la TCGA, principalement des Américaines d'origine européenne. Le deuxième gène le plus fréquemment muté est le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), pour lequel il existe des traitements très efficaces. Les femmes nigérianes, devraient avoir accès aux thérapies ciblées de HER2.

Dans l'ensemble, les jeunes patientes nigérianes ont présenté plus de mutations dans le TP53 et dans le GATA3, qui sont associées aux récepteurs d'œstrogènes, que les patients noirs de la

TCGA. Les patientes blanches de la TCGA avaient moins de mutations que les patientes noires de la TCGA. Ils ont également découvert d'importantes mutations liées au cancer dans trois gènes qui n'avaient jamais été associés auparavant au cancer du sein : PLK2, KDM6A et B2M. (Un quatrième gène a été identifié après la révision de l'étude en cours.) Le PLK2 est un suppresseur présumé de tumeur. Le KDM6A est fréquemment muté dans d'autres cancers et l'inactivation B2M a été associée au cancer du poumon.

Les tumeurs des femmes nigérianes étaient souvent caractérisées par des " caractéristiques moléculaires de maladies agressives ", a déclaré les auteurs. La plus importante était la prévalence de la déficience de recombinaison homologue chez les femmes atteintes d'une maladie à récepteurs d'œstrogènes positifs. Selon les auteurs, l'étude jette les bases d'un effort plus concerté pour réduire les disparités dans les résultats du cancer en comblant d'abord les lacunes dans les connaissances. Les femmes nigérianes, ajoutent-ils, pourraient bénéficier d'un accès accru à des traitements génomiques adaptés. Il est maintenant temps d'élaborer des interventions qui favorisent l'équité en santé. Un large accès à l'analyse génomique, conjugué à un meilleur accès à des traitements efficaces fondés sur des données probantes et à des essais cliniques novateurs, pourrait permettre de combler les écarts de mortalité généralisés.

Au Sénégal, des études sur le cancer du sein ont révélé que le gène BRCA1 est le facteur de risque génétique le plus courant pour le développement de la maladie chez les femmes sénégalaises. En effet, une nouvelle mutation délétère (c.1949_1950delTA) a été décrite [148].

Au Burkina Faso, [149] ont mené une étude pionnière qui a porté sur les 4 mutations c.68_69delAG/185delAG (exon2), c.181T>G/300T>G(exon5), c.798_799delTT/917delTT et 943ins10 (exon11A) du gène BRCA1 chez 15 femmes. Les trois mutations c.68_69delAG (exon2), c.181T>G (exon5), c.798_799delTT (exon11A) sont récurrentes chez les caucasiens et fondatrices en Afrique du Nord. Quant à la mutation 943ins10 (exon11A), elle est récurrente en l'Afrique de l'Ouest. Ces mutations c.68_69delAG, c.181T>G, c.798_799delTT et 943ins10 du gène BRCA1 n'ont pas été détectées dans la population Burkinabé.

Une étude a été menée afin d'évaluer les fréquences de trois mutations germinales dans le gène CHEK2 (c.1100delC, R145W et I157T) dans le cancer du sein au Rwanda [150]. En utilisant le séquençage direct de l'ADN les auteurs ont analysé 41 patientes atteintes du cancer du sein et 42 témoins normaux, mais ils n'ont pu détecter aucun résultat positif. Les mutations CHEK2 peuvent être un événement rare dans la population rwandaise et ne peuvent jouer un rôle mineur que si elles jouent un rôle dans la prédisposition du cancer du sein parmi les cas familiaux et sporadiques.

Au Mali, nous n'avons retrouvé, dans les différentes bases de données, aucune étude Malienne sur les aspects génétiques du cancer du sein.

6.6.5. Région Afrique de l'Est

Dans cette région, notre recherche bibliographique a révélé que seuls l'Éthiopie et le Soudan ont contribué à la détermination des facteurs de risque génétiques du cancer du sein.

Au Soudan, deux études ont été réalisées, la première signalant 33 mutations ponctuelles du gène BRCA1, trouvées chez 59 patientes avec cancer du sein préménopausées du centre du Soudan [151]. La deuxième étude a caractérisé des mutations germinales du gène BRCA1/2 chez des patients (34 femmes, un homme) sélectionnés par diagnostic à l'âge de 40 ans ou au sexe masculin. Au total, 33/35 patients étaient porteurs de 60 variantes de BRCA1/2, dont 17 étaient nouveaux, 22 ont été signalés dans des populations de diverses régions géographiques et 21 dans le monde. Les mutations les plus fréquentes sont observées dans BRCA1 (c.3999delT, c.4065_4068delTCAA, c.557C>A, c.2458A>G, c.5090G>A) et dans BRCA2 (c.3195_3198delTAAT, c.6406_6407delTT, c.8642_8643insTTTT, c.6101G>A, c.68-7delT) [152].

Les études les plus pertinentes en Ethiopie ont ciblé l'implication du gène HER. Ce proto-oncogène joue un rôle important dans la cancérogenèse et le pronostic du cancer du sein [133]. De nombreuses études ont été menées pour explorer l'association entre le polymorphisme de HER2 Ile655Val et le risque de cancer du sein, une association significative parmi les Africaines a été trouvée pour les génotypes Val/Val v. Ile/Ile, pour le modèle récessif Val/Val v. Ile/Val + Ile/Ile [101].

6.6.6. Région Afrique centrale

Dans cette région, seule la République démocratique du Congo a étudié les gènes BRCA1/2 dans une famille ayant des antécédents graves de cancer du sein à un jeune âge. Cette analyse génétique a révélé la présence de la mutation c.2389_2390delGA à l'état hétérozygote chez tous les membres de la famille de cancer du sein, la mutation entraîne un décalage de trame au codon 797 du gène BRCA1 (p.Glu797fs)[153].

En résumé, les possibilités de traitement efficace étant limitées, il faut mettre l'accent sur l'identification des facteurs étiologiques qui peuvent se prêter à une intervention. Il sera également essentiel de comprendre les raisons pour lesquelles les femmes tardent à se faire soigner après l'apparition des symptômes et d'organiser des campagnes d'éducation sur l'importance du dépistage précoce.

6.7. Conclusion et perspectives

Le cancer du sein est le cancer le plus souvent diagnostiqué chez les femmes africaines et la principale cause de décès par cancer. L'évaluation du facteur de risque génétique du cancer du sein a fourni un appui pour comprendre la relation entre la génomique et le cancer. Seulement, dix des 54 pays d'Afrique ont mené une étude de susceptibilité génétique sur le cancer du

sein. Dans le cadre de notre étude, les données ont montré l'implication de 27 gènes différents dans le cancer du sein en Afrique. Des mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 ont été identifiées dans les cinq régions du continent. La prévalence des mutations varie selon l'origine géographique et ethnique de la population. Les gènes BRCA1, BRCA2 et PALB2 sont de très gros gènes. Depuis le clonage des gènes BRCA1 et BRCA2, plus d'un millier de mutations ont été identifiées dans ces gènes. Les éléments de preuve disponibles indiquent que la susceptibilité au cancer du sein est médiée par l'intermédiaire de variants dans de nombreux gènes, chacun d'eux conférant un risque modéré de la maladie.

L'analyse des études génétiques africaines rapportées dans notre recherche documentaire a révélé que le dépistage des gènes et des mutations liés au cancer du sein dans les pays africains est moins illustratif par rapport aux autres continents. Il est donc nécessaire d'encourager les chercheurs africains à caractériser davantage de gènes impliqués dans le cancer du sein, à mieux cibler le diagnostic et à orienter des stratégies thérapeutiques spécifiques et efficaces pour la communauté féminine africaine. L'insuffisance de données fiables sur le cancer du sein en Afrique et l'augmentation de la prévalence et de l'incidence de la mortalité pourraient être liées à des critères socio-économiques précaires. Par exemple, la faiblesse du système de santé, le manque d'assurance et de couverture maladie, l'accès limité aux médicaments, la pénurie d'établissements de soins et de conseils, l'insuffisance des tests génétiques et le faible revenu. En outre, le manque de soutien à la recherche scientifique dans plusieurs pays africains a également contribué à la propagation de la maladie.

7. Commentaires et discussion

7.1. Au plan méthodologique

Il s'agissait d'une étude prospective transversale et descriptive allant du 01 décembre 2016 au 30 octobre 2017 dont l'objectif principal était de rechercher une corrélation entre l'imagerie et la cytologie dans le dépistage et le diagnostic des tumeurs du sein. Pendant cette période, 105 patientes ont été incluses au CHU du Point-G. Les examens d'imagerie ont été réalisés au Service de radiologie et d'imagerie médicale du CHU du Point-G et les examens cytologiques ont été réalisés au Service d'anatomie et Cytologie-pathologiques du CHU du Point-G.

7.2. Données sociodémographiques

Notre échantillon était exclusivement composé de sujets de sexe féminin. Les patientes qui résidaient à Bamako étaient les plus représentées avec 71,4% (75/105 ; tableau 2). THIAM [21] dans son étude au Mali en 2002 a retrouvé que 69 % de patientes résidaient à Bamako. Nos résultats sont similaires à ceux de Fofana [10] au Mali en 2005 qui avait retrouvé que 72 % de patientes résidaient à Bamako et de Mben [6] au Mali en 2004 qui avait trouvé que 88,6% de ses patientes résidaient en milieu urbain. Cela s'explique par la sensibilisation des populations urbaines par rapport à la population rurale en ce qui concerne les dangers du cancer du sein et la nécessité de sa prise en charge précoce. Au cours de notre étude, nous avons observé 61,9% de tumeurs malignes à la cytologie (65/105, tableau 25). Nos résultats se rapprochent de ceux de Mallé [19] dans son étude au Mali en 2011 qui avait trouvé que 64% des cas étaient des tumeurs malignes.

Nous avons retrouvé une association statistiquement significative entre l'âge et la malignité de la tumeur ($p = 0,001$; tableau 26). L'âge moyen de survenue du cancer était de 43 ans \pm 12,38 (minimum 35 ans et maximum 44ans). Cette moyenne est inférieure à celle de beaucoup d'autres auteurs. Ainsi, DIALLO [154] dans son étude au Mali en 2007 avait trouvé un âge moyen de survenue du cancer du sein de 47,25 \pm 11,52 ans alors que KEITA [26] au Mali en 2005 avait trouvé une moyenne d'âge de 48,8 ans qui se rapprochait de celle de WELE au Mali en 1998 [155] qui aussi avait trouvé un âge moyen de 48 ans. De même, CAMARA au Mali en

1989[156]avait également trouvé que l'âge moyen de survenue du cancer du sein était de 46,6 ans.

Pour les tumeurs bénignes, l'âge moyen de survenue était de $28,12 \pm 11,07$ ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle de 14 – 24ans (limites de 14 ans à 56 ans). Nos données se rapprochent de celles de LULUTA au Mali en 2008[9] qui avaittrouvéque l'âge moyen de survenue des tumeurs bénignesétait de $29,02 \pm 11,84$ ans. DARBOUX et Coll.[34]dans une étude faite au Benin en 1994 notaient une plus grande fréquence des tumeurs bénignes chez les femmes âgées de 10 à 29 ans soit dans71% de cas, avec des âges limites 12 à 82 ans. Les tumeurs bénignes du sein semblent être plus prévalentes chez les adolescentes et des femmes en période pré-ménopausique et beaucoup d'autres auteurs s'accordent sur ce fait. Le cancer du sein est rare avant 30 ans mais la plus jeune de nos cas de cancer avait 18 ans. Ce résultat est inférieur à celui de LULUTA[9]qui au cours de son étude avait trouvé une limite inférieure de 21 ans pour les cas de cancer du sein.

7.3. Au plan clinique

En fonction de l'âge de la ménarche, 81 patientes (77,1%) avaient leur ménarche entre 12 et 14ans (tableau 4).Parmi les femmes ménopausées, 20% l'ont été entre 45 et 50ans(tableau 5) et 56,2% des patientes avaient eu leur première grossesse entre 15 et 20 ans contre 1% au-delà de 30 ans(figure 5).Nous avons retrouvé la notion d'allaitement maternel chez 75 patientes soit 71,4%.

La notion d'antécédent familial de cancer du sein a été retrouvée chez huit femmes soit 7,6% de l'échantillon (tableau 6). La notion de contraception a été retrouvée chez 39%des patientes (tableau 7). Contrairement à la littérature, nous n'avons pas retrouvé la corrélation entre ces paramètres et le diagnostic cytologique du cancer du sein. Cela pourrait s'expliquer par la petite taille de notre échantillon.

Dans notre étude, les multipares étaient les plus représentées avec 70,5% (figure 5) et Fofana en 2005 au Mali [10] au cours de son étude avaittrouvéégalement que les multipares étaient les plus représentées (61%). La lésion était palpable chez 99,04% de nos patientes. Nous avons retrouvé la modification de l'aspect cutané chez 36,2% des patientes. Ce résultat estdifférent des résultats

de LAMRAHI en 2011 au Maroc[18]et de Fofana au Mali [4]qui ont retrouvé une modification de l'aspect cutané chez 4,4% et 8%, respectivement.

Nous avons retrouvé l'écoulement mammairechez 4,7% des patientes ce qui est proche du résultat de LAMRAHI au Maroc (5%). La prédominance de ces signes pourrait s'expliquerpar le retard dans le diagnostic dans la majorité des cas, dû à l'absence de dépistage de masse organisé dans nos pays. Le manque de sensibilisation des femmes sur la possibilité du dépistage systématique individuel et les consultations tardives au stade de lésion palpable ou douloureuse sont également d'autres causes du diagnostic tardif.

7.4. Au plan radiologique et cytologique

Les examens d'imagerie ont été réalisés chez toutes les patientes. Nous avons réalisé la mammographie chez 70 patientes et l'échographie chez 50patientes dont 15 cas d'échographie complémentaire à la mammographie à cause de la densité mammaire.En imagerie, les lésions ont été classées selon la classification Bi-rads de l'ACR[157].

Le sein droit était le plus atteint (55,2%) que le sein gauche (39%), Nos données se rapprochent de celles de Fofana qui avait trouvé 38% de cancer du sein droit contre 28% pour le sein gauche et de celles de RADESA à Tananarive à Madagascar [4] qui avait trouvé une localisation droite plus fréquente par rapport à la localisation gauche. Cependant, la localisation de la tumeur au niveau du sein gauche avait été décrite par plusieurs auteurs. Ainsi, WELE au Mali en 1998 [155] avait trouvé 64,9% des tumeurs du sein localisés à gauche [155]. KEITA au Mali en 2014 avait aussi trouvé 52% de localisation gauche [158] alors que Mallé au Mali en 2011 avait trouvé 50,13 % de localisation gauche [19]. Au Maroc, Guennoun en 2014 avait trouvé 52,08% de localisation à gauche [20].

Nous avons retrouvé une atteinte bilatérale chez 5,7% de nos patientes. Le quadrant supéro-externe était le plus atteint (33,3%, tableau 23). Ce résultat se rapproche de celles de LAMRAHI au Maroc [18] qui avait trouvé que le quadrant supéro-externe était le plus atteint (37%) alors que Luluta au Mali avait observé une fréquence élevée au niveau du quadrant Supéro-externe(59,4 %) [9].

Comme Fofana, dans notre étude la proportion de tumeurs malignes augmentait statistiquement en fonction de la taille de la tumeur ($p = 0,001$; tableau 27).

7.4. 1. Corrélation entre l'échographie et la cytologie

Dans notre étude, l'échographie a été réalisée chez les femmes jeunes ayant des seins denses de type C, D et dans certains cas, de type B selon la classification Bi-rads à la mammographie. Parmi les 50 patientes chez qui l'échographie a été réalisée, nous avons retrouvé dans 32 cas des cellules d'aspect bénin à la cytologie. À l'échographie, c'était des lésions solides arrondies ou ovalaires (figure 8 ; tableau 15), hypo-échogènes et bien circonscrites dans 64% des cas (tableau 17). LAMRAHI [18] dans son étude en 2011 au Maroc avait trouvé que la lésion était bien circonscrite dans 80,48% des tumeurs bénignes. Dans notre série, le grand axe était parallèle au plan cutané dans 96,9% des cas de tumeur bénigne ce qui se rapproche des résultats de LAMRAHI qui avait trouvé dans son étude que le grand axe était parallèle au plan cutané dans 85% des cas et de Fofana qui se raccorde à ce fait [18].

Les lésions n'étaient pas vascularisées au Doppler couleur dans 97% des cas (tableau 20) et cela concorde avec la littérature [10, 18, 159].

Parfois, ce sont des lésions hypoéchogènes de forme arrondie ou ovale hétérogène de limites plus ou moins nettes avec des calcifications [160].

Dans notre série, à l'échographie, nous avons retrouvé 18 cas d'aspect suspect de malignité classés ACR4 et ACR5 soit 36% des patientes chez qui l'échographie a été réalisée. C'était des lésions solides ou mixtes. Plusieurs critères ont été étudiés :

- l'aspect hypoéchogène, les contours mal circonscrits dans 38 cas soit 76%, microlobulés 28% dans 14 cas et spiculés dans 2 cas soit 4% des cas. Le grand axe est perpendiculaire au plan cutané dans 33,33 % des cas ce qui est différent du résultat de LAMRAHI qui a trouvé que le grand axe était perpendiculaire au plan cutané dans 66,7% des tumeurs malignes.

Les lésions malignes étaient vascularisées au doppler dans 83,33% . Cet aspect a été retrouvé par d'autres auteurs [10, 18, 159, 161]

7.4. 2. Corrélation entre la mammographie et la cytologie

A la mammographie nous avons retrouvé 10 cas d'aspect bénin classés ACR2 et 60 cas de masse d'aspect suspect classés ACR4 et ACR5.

Pour les lésions classées ACR2, la cytologie a confirmé la bénignité dans les 10 cas. C'était des opacités de densité moyenne, de forme arrondie ou ovale, bien circonscrites dans 83,3%. Ce résultat est conforme à la littérature se rapproche de celui de LAMRAHI qui retrouve l'opacité bien circonscrite dans 79,5% des cas de tumeurs bénignes.

Pour les lésions d'allure suspecte (ACR4 et ACR5), conformément à la littérature [162], c'était des opacités hétérogènes ou homogènes avec des contours indistincts ou microlobulés ou spiculés (tableau 28). Dans certains cas nous avons retrouvé des modifications du tissu sous cutané et des micro calcifications.

Dans certains cas nous avons retrouvé des modifications du tissu sous cutané et des adénopathies axillaires.

7.4.3. Confrontation radio-cytologique en fonction de la classification ACR.

Le lexique BI-RADS est le premier outil pour standardiser la lecture des mammographies et améliorer la précision des comptes rendus [163]. Il doit permettre de diagnostiquer les cancers à un stade précoce tout en évitant des biopsies chirurgicales inutiles [164, 165]. Elle comporte 5 catégories dans lesquelles les images sont classées en fonction de leur degré de suspicion morphologique, avec une valeur prédictive positive de malignité croissante [166, 167]. La classification des lésions dans une des catégories 1 à 5, et tout particulièrement dans les catégories allant de 3 à 5, n'est pas toujours une opération facile, même pour un sénologue expérimenté [168]. Certaines lésions apparaissent plutôt bénignes mais donnent des résultats histologiques discordants alors que de nombreuses lésions suspectes se révèlent bénignes à l'histologie après la biopsie ou la chirurgie [169].

Dans notre étude, 36 cas étaient classés ACR2, la cytologie nous a montré la bénignité dans 34 cas et c'est dans deux cas que la lésion était maligne avec une valeur prédictive positive de 93,10% à échographie et 100% à la mammographie. Cette valeur est proche de celle de LAMRAHI qui trouve une VPP de 89 % de la mammographie et 94,45% de l'échographie par rapport à l'histologie. Rappelons que la classification ACR2 implique l'existence d'une anomalie

typiquement bénigne ne nécessitant ni surveillance particulière, ni examen complémentaire lorsque la classification a été bien établie [18].

Dans notre étude, deux cas étaient classés ACR3 et la cytologie a retrouvé des cellules bénignes dans les deux cas (figure 9 ; tableau 32). Nous avons retrouvé 37 lésions classées ACR4 et la cytologie confirme le diagnostic de malignité dans 34 cas et 03 cas de discordance avec une valeur prédictive positive de 81,82% à l'échographie et 96,77% à la mammographie (tableau 34). Ces résultats sont meilleurs que ceux de la série d'opacités de Liberman et coll.en 2000[170] qui avaient retrouvé un taux de malignité des lésions ACR4 de 35 % , LAMRAHI qui avait trouvé une valeur prédictive positive (VPP) de 74% pour les lésions classées ACR4. Au Maroc, Nouri[163] et Guennoun[20]avaient trouvé une VPP de 29% pour les lésions ACR4 . Nos données sont conformes à celles de l'ACR [157]dont la VPP d'une lésion ACR4 est entre 2 et 95% à l'échographie.

Parmi les 30 cas classés ACR5, 29 étaient malignes à la cytologie soit une VPP de 96,6 % (Tableau 34). Nos résultats se rapprochent de ceux de LAMRAHI au Maroc qui avait trouvé 94%. En outre, d'autres études ont rapporté des valeurs variables dans cette catégorie allant de 54 % [168]à 81 % [170]. Ces études n'étaient pas limitées aux opacités et incluaient les cas de microcalcifications. En se limitant aux opacités, Liberman et coll., ont rapporté un taux de malignité de 85 % [170]. Nos données sont conformes à la littérature et plus précisément à l'ACR selon lequel une lésion classée ACR5 à une VPP supérieur de 95%[157].

Les tumeurs bénignes de nature solides sont de forme arrondie ou ovalaire, bien circonscrites, de grand axe parallèle au plan cutané, avec parfois un renforcement postérieur des faisceaux. Elles sont non vascularisées au Doppler et nos données sont conformes à la littérature [10, 159, 171]. L'atténuation des faisceaux en postérieur, les contours mal circonscrits, le grand axe parallèle au plan cutané et la vascularisation au Doppler couleur font évoquer la notion de malignité. [10, 172, 173]

Nos résultats démontrent que les paramètres comme la taille de la masse supérieur à 3 cm, l'aspect des contours, l'orientation du grand axe, la vascularisation au Doppler couleur

permettent de prédire qu'une lésion est suspect ou non de malignité (tableaux 27-31). Nous pensons que l'utilisation rigoureuse de l'échographie et de la mammographie associées à la cytoponction guidée par l'échographie permet une bonne orientation diagnostique et d'éviter des biopsies inutiles. Elle permet aussi d'améliorer le produit de ponction et de réduire le taux de chirurgie inutile et de pneumothorax iatrogène.

8. Conclusion et Recommandations

8.1. Conclusion

Les tumeurs du sein constituent un problème de santé publique au Mali. Le taux des tumeurs malignes était de 61,9% à la cytologie. Les tumeurs malignes du sein étaient prédominantes chez les femmes âgées de 35 à 44 ans (88,5%) et les plus de 55 ans (86,7%) alors que le pic de tumeurs bénignes était observé chez les femmes âgées de moins de 24 ans.

Actuellement aucune étude génétique n'a été menée au Mali sur le cancer du sein. Cependant la recherche de mutation des gènes pourrait permettre d'identifier les familles à haut risque afin d'élaborer un protocole de dépistage des personnes concernées.

8.2. Recommandations

A la fin de notre étude et au vu de nos résultats, nous formulons les recommandations :

Aux autorités politiques

- Implémenter une politique nationale de dépistage et de prise en charge des tumeurs du sein au Mali ;
- Equiper les centres de santé en matériel de dépistage et de traitement des tumeurs du sein (échographie, mammographie et laboratoire d'anatomie et Cytologie-pathologiques) ;
- Sensibiliser les femmes sur l'intérêt du dépistage précoce du cancer du sein ;

Aux personnels sanitaires

- Echanger avec les femmes sur le cancer du sein au cours des visites ou consultations médicales ;
- Faire un examen systématique des seins à la recherche des lésions palpables au cours de tout examen médical ou chirurgical de la femme.
- Continuer à évaluer les nouvelles méthodes de dépistage précoce du cancer du sein ;
- Continuer ce travail en augmentant la taille des 68 échantillons d'ADN récoltés afin d'explorer la susceptibilité génétique au cancer du sein au Mali

A la population féminine

- Procéder régulièrement à l'autopalpation des seins ;
- Consulter les services de santé en cas de suspicion de toute masse palpable du sein quel que soit la taille ;
- Faire un dépistage régulier par mammographie à partir de 40ans en cas d'antécédent familial de cancer du sein.

9. Références bibliographiques

1. MAÏGA, A.A. Etude des lésions facteurs de risque de développement d'un cancer infiltrant du sein.
Thèse med, Bamako 2014 , 73p, n°100.
2. STELVE, T.S.T. Bilan de 6 (six) années d'exploration du cancer du sein par l'examen cytologique dans le service d'héματο-oncologie médicale de l'hôpital du point-g,
Thèse med, Bamako 2014,55p, n°168.
3. Parkin, D.M., et al., Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin, 2005. **55**(2): p. 74-108.
4. F.RADESA, R. DIOC, and A.ZAFY. Réflexion sur l'étude statistique des cancers du sein observés dans notre service à propos de 117 cas
Afr. Méd. 1998 [cited 18 (173); 591-596].
5. U.Veronesi, et al. Breast cancer. Lancet. 2005; 1727-41]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15894099> (consulté LE 26/03/2018).
6. MBEN, j.-M. Etude épidémiologique-clinique des tumeurs du sein dans le service de radiologie et d'imagerie médicale de l'hôpital du point g à propos de 44 cas.
Thèse med ,Bamako 2004 , 86p, n°31.
7. YASSI, Y. Revue épidémiologique du cancer du sein de la femme au service de gynécologie-obstétrique du chu de treichville a abidjan (republique de cote d'ivoire).
Thèse med, Bamako 2008 , 118p, n°159.
8. AY.Angate, et al. Les cancers du sein en Côte d'Ivoire. 1986 [cited 75; 119-129].
9. LUTULA, S. Etude épidémiologique, clinique et morphologique des tumeurs du sein au mali.
Thèse med ,Bamako 2008 ,120p, n°410.
10. FOFANA, B. Corrélation radio-anatomo-clinique en pathologies mammaires dans le service de radiologie de l'hôpital du Point-G à propos de 286 cas
Thèse med ,Bamako 2005 ,74p ,n°164.
11. Lu, H.M., et al., Association of Breast and Ovarian Cancers With Predisposition Genes Identified by Large-Scale Sequencing. JAMA Oncol, 2018.
12. Krontiras, H., M. Farmer, and J. Whatley, Breast Cancer Genetics and Indications for Prophylactic Mastectomy. Surg Clin North Am, 2018. **98**(4): p. 677-685.

13. J.Rouèsse, PM.Martin, and G.Contesso. Incidence et mortalité des cancers du sein en Europe 1990. Le praticien face au cancer du sein, . Paris : Arnette 1997.
14. Schüz, J., et al., International agency for research on cancer. (IARC, 2012). 2012.
15. .LANSAC, J. And P.LECOMTE. Gynécologie pour le praticien. Masson 4ème édition 1994; p 554.].
16. Zaki, H.M., et al. Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer du sein au Niger. Journal Africain du Cancer 2013 [cited 5; 185–191]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12558-013-0274-9> (consulté le 26/03/2018).
17. I.N.R.S.P Info Registre du cancer 2012. (consulté le 01/0/12/2017).
18. LAMRAHI,S. Confrontation clinico-radio-cyto-hystologique destumeurs mammaires(Aproposde159cas). Thèse med , FES 2011 , 193p, n°132-11.
19. MALLE, B.S. Evaluation des techniques de dépistage et de diagnostic des cancers du sein : mammographie, échographie, cytoponction par rapport à l’histologie au Mali. Thèse med ,Bamako 2011 ,96p, n°111.
20. GUENNOUNAHMED. Corrélation radio-histologiquedeslésionsmammairesacr4 expérience duservice de gynéco-obstétrique I du chuhassanII(a proposde181cas). Thèse med ,Rabat 2014 , 199p, n°105/14 (consulter le 22/06/2018).
21. Thiam, D. Cancer du sein:etude clinique dans le service de gyneco-obstetrique de l hopital du Point-G:43 cas. Thèse med ,Bamako 2002 , page:132 N°122 (consulter le 22/03/2018).
22. Lecarpentier, J. Étude des facteurs modificateurs du risque de cancer du sein des femmes à risque génétique élevé. 2013; 277]. Available from: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00910388/document> (Consulté le 30/03/2018).
23. H.SOBOL, et al. Caractéristiques des cancers dusein héréditaires liés aux gènes BRCA1 et BRCA2: aspects moléculaires et morphologiques
24. NARJISSE, E.R.. Prédisposition héréditaire au cancer du sein et /ou DE L'OVAIRE (a propos de 40 cas) 2016.
25. SOBOL, H., et al., Caractéristiques des cancers dusein héréditaires liés aux gènes BRCA1 et BRCA2: aspects moléculaires et morphologiques 2008. 7.

26. KEITA, M.L. Aspects épidémiologiques, histopathologiques et immunohistochimiques des cancers du sein. 2014; 98].
Thèse med, Bamako 2014, 98p, n°237.
27. Julien, L. Peut-on limiter le nombre de cancers du sein découverts parmi les mammographies du dépistage de masse organisée classées initialement BI-RADS 3 (ACR) : étude de leurs caractéristiques en Loire-Atlantique et résultats d'une seconde lecture. 2014; 95]. Available from: <https://www.idref.fr/181149214> (consulté le 22/03/2018).
28. La mammographie, je la fais quand ? Top sante, 2013.
29. C.Digabel-Chabay, et al. Le point sur les distorsions architecturales et difficultés diagnostiques. Journal de radiologie 2004 [cited 85; 2099-2106]. Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/121689#> (consulté le 26/03/2018).
30. M S. DIALLO, et al. Les tumeurs du sein : épidémiologie, clinique, anatomie pathologique et pronostic. Médecine d'Afrique Noire 1996 [cited 5; 43]. Available from: <http://www.santetropicale.com/Resume/54307.pdf> (consulté le 22/03/2018).
31. SFSPM. Essai de prévention par le tamoxifène. Bull cancer (Paris) 1994 [cited 81; 645-7]. Available from: <http://www.senologie.com/actualites/> (consulté le 09/04/2018).
32. A.Travade, A. Isnard, and H.Gimbergues. Examen clinique. In: Imagerie de la pathologie mammaire. . Paris: Masson 1995; 5-13].
33. Joyeux. Cancer du sein: La prévention serait possible. Maxi, Hebdomadaire Du 19 au 25 janvier 1998,. 1998 [cited N°586:22.
34. R.DARBOUX, L.ZEVOUNOU, and D.SOTTON. Aspects cyto-anatomopathologiques des tumeurs du sein au Bénin. J.Soc.Biol. Bénin 1994 [cited 1; 64-73].
35. Isart-Debaud, V. And JP.Lefranc. Mastectomie prophylactique et risque génétique de cancer. In: Reproduction humaine et hormones. Paris: Eska 1999; 845-8.].
36. Schneider, M. And M. Namer, [An example of planning: breast cancer screening in Alpes-Maritimes]. Bull Cancer, 1991. 78 Suppl 1: p. 27s-29s.
37. Mauvais-Jarvis, P., [Hormone treatment of benign breast diseases]. Bull Cancer, 1991. 78(4): p. 365-71.
38. SITRUK WARE, F. KUTTEN, and G. CONTESSO. Aspects thérapeutiques des mastopathies bénignes. Contref. Fertile Sex 1987 [cited 15 435-438]. (Consulté le 05/02/2016).

39. BISSAN, M. Cancer du sein : aspects cliniques et therapeutiques dans le service de chirurgie « a » du chu du point-g.
Thèse med ,Bamako 2007 , 83p,n°60.
40. Nik-Zainal, S., et al., Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences. *Nature*, 2016. **534**(7605): p. 47-54.
41. Lee, A.S. and P. Ang, Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med*, 2014. **371**(17): p. 1650-1.
42. Antoniou, A.C., et al., Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med*, 2014. **371**(6): p. 497-506.
43. Evans, M.K. and D.L. Longo, PALB2 mutations and breast-cancer risk. *N Engl J Med*, 2014. **371**(6): p. 566-8.
44. Baxter, J.S., et al., Capture Hi-C identifies putative target genes at 33 breast cancer risk loci. *Nat Commun*, 2018. **9**(1): p. 1028.
45. Wang, Y.A., et al., Germline breast cancer susceptibility gene mutations and breast cancer outcomes. *BMC Cancer*, 2018. **18**(1): p. 315.
46. Fontelles, C.C., et al., Developmental Origins of Breast Cancer: A Paternal Perspective. *Methods Mol Biol*, 2018. **1735**: p. 91-103.
47. Sineshaw, H.M., et al., Association of race/ethnicity, socioeconomic status, and breast cancer subtypes in the National Cancer Data Base (2010-2011). *Breast Cancer Res Treat*, 2014. **145**(3): p. 753-63.
48. Gabai-Kapara, E., et al., Population-based screening for breast and ovarian cancer risk due to BRCA1 and BRCA2. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014. **111**(39): p. 14205-10.
49. Sopik, V., et al., BRCA1 and BRCA2 mutations and the risk for colorectal cancer. *Clin Genet*, 2015. **87**(5): p. 411-8.
50. Block, W.D. and D. Muradali, Breast cancer in men. *CMAJ*, 2013. **185**(14): p. 1247.
51. Gethins, M., Breast cancer in men. *J Natl Cancer Inst*, 2012. **104**(6): p. 436-8.
52. Leongamornlert, D., et al., Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. *Br J Cancer*, 2012. **106**(10): p. 1697-701.
53. Roed Nielsen, H., et al., Increased risk of male cancer and identification of a potential prostate cancer cluster region in BRCA2. *Acta Oncol*, 2016. **55**(1): p. 38-44.

54. Moyner, K. And T.E. Michaelsen, igg subclass distribution among antibodies to varicella-zoster virus in human varicella/zoster immunoglobulin preparations and the corresponding donor plasma. *J Biol Stand*, 1988. **16**(3): p. 157-64.
55. Laitman, Y., et al., Cancer risks in Jewish male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*, 2015. **150**(3): p. 631-5.
56. Bancroft, E.K., et al., Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study. *Eur Urol*, 2014. **66**(3): p. 489-99.
57. Marabelli, M., S.C. Cheng, and G. Parmigiani, Penetrance of ATM Gene Mutations in Breast Cancer: A Meta-Analysis of Different Measures of Risk. *Genet Epidemiol*, 2016. **40**(5): p. 425-31.
58. Sheikh, A., et al., The spectrum of genetic mutations in breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015. **16**(6): p. 2177-85.
59. Shiovitz, S. And L.A. Korde, Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Ann Oncol*, 2015. **26**(7): p. 1291-9.
60. Huang, R., P. Ding, and F. Yang, Clinicopathological significance and potential drug target of CDH1 in breast cancer: a meta-analysis and literature review. *Drug Des Devel Ther*, 2015. **9**: p. 5277-85.
61. Mahon, S.M., Breast cancer risk associated with CHEK2 mutations. *Oncol Nurs Forum*, 2014. **41**(6): p. 692-4.
62. Damiola, F., et al., Rare key functional domain missense substitutions in MRE11A, RAD50, and NBN contribute to breast cancer susceptibility: results from a Breast Cancer Family Registry case-control mutation-screening study. *Breast Cancer Res*, 2014. **16**(3): p. R58.
63. Wasielewski, M., et al., Association of rare MSH6 variants with familial breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2010. **123**(2): p. 315-20.
64. Uzunoglu, H., et al., Association of the nibrin gene (NBN) variants with breast cancer. *Biomed Rep*, 2016. **4**(3): p. 369-373.
65. Damiola, F., et al., Mutation analysis of PALB2 gene in French breast cancer families. *Breast Cancer Res Treat*, 2015. **154**(3): p. 463-71.
66. Ten Broeke, S.W., et al., Lynch syndrome caused by germline PMS2 mutations: delineating the cancer risk. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(4): p. 319-25.

67. Ten Broeke, S.W., et al., Cancer Risks for PMS2-Associated Lynch Syndrome. *J Clin Oncol*, 2018. **36**(29): p. 2961-2968.
68. Yndestad, S., et al., Divergent Activity of the Pseudogene PTENP1 in ER-Positive and Negative Breast Cancer. *Mol Cancer Res*, 2018. **16**(1): p. 78-89.
69. Kleibl, Z. And V.N. Kristensen, Women at high risk of breast cancer: Molecular characteristics, clinical presentation and management. *Breast*, 2016. **28**: p. 136-44.
70. Yehia, L., et al., Germline Heterozygous Variants in SEC23B Are Associated with Cowden Syndrome and Enriched in Apparently Sporadic Thyroid Cancer. *Am J Hum Genet*, 2015. **97**(5): p. 661-76.
71. Kuusisto, K.M., et al., Screening for BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, BRIP1, RAD50, and CDH1 mutations in high-risk Finnish BRCA1/2-founder mutation-negative breast and/or ovarian cancer individuals. *Breast Cancer Res*, 2011. **13**(1): p. R20.
72. Neidhardt, G., et al., The RAD51C exonic splice-site mutations c.404G>C and c.404G>T are associated with familial breast and ovarian cancer. *Eur J Cancer Prev*, 2017. **26**(2): p. 165-169.
73. Ataei-Kachouei, M., et al., Double Heterozygosity of BRCA2 and STK11 in Familial Breast Cancer Detected by Exome Sequencing. *Iran J Public Health*, 2015. **44**(10): p. 1348-52.
74. Damineni, S., et al., Germline mutations of TP53 gene in breast cancer. *Tumour Biol*, 2014. **35**(9): p. 9219-27.
75. Piscuoglio, S., et al., The Genomic Landscape of Male Breast Cancers. *Clin Cancer Res*, 2016. **22**(16): p. 4045-56.
76. Luen, S., et al., The genomic landscape of breast cancer and its interaction with host immunity. *Breast*, 2016. **29**: p. 241-50.
77. Melchor, L. And J. Benitez, The complex genetic landscape of familial breast cancer. *Hum Genet*, 2013. **132**(8): p. 845-63.
78. Ellis, M.J. and C.M. Perou, The genomic landscape of breast cancer as a therapeutic roadmap. *Cancer Discov*, 2013. **3**(1): p. 27-34.
79. Corter, A.L., et al., Predicting nonadherence to adjuvant endocrine therapy in women with early stage breast cancer. *Psychooncology*, 2018. **27**(9): p. 2096-2103.
80. Findlay, G.M., et al., Accurate classification of BRCA1 variants with saturation genome editing. *Nature*, 2018.

81. Starita, L.M., et al., A Multiplex Homology-Directed DNA Repair Assay Reveals the Impact of More Than 1,000 BRCA1 Missense Substitution Variants on Protein Function. *Am J Hum Genet*, 2018. **103**(4): p. 498-508.
82. Ferlay, J., et al., Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*, 2010. **127**(12): p. 2893-917.
83. Russo, I.H., M. Koszalka, and J. Russo, Comparative study of the influence of pregnancy and hormonal treatment on mammary carcinogenesis. *Br J Cancer*, 1991. **64**(3): p. 481-4.
84. Russo, J. And I.H. Russo, Development of the human breast. *Maturitas*, 2004. **49**(1): p. 2-15.
85. Russo, J., R. Rivera, and I.H. Russo, Influence of age and parity on the development of the human breast. *Breast Cancer Res Treat*, 1992. **23**(3): p. 211-8.
86. Asztalos, S., et al., Gene expression patterns in the human breast after pregnancy. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2010. **3**(3): p. 301-11.
87. Peri, S., et al., Defining the genomic signature of the parous breast. *BMC Med Genomics*, 2012. **5**: p. 46.
88. Russo, J., et al., Pregnancy-induced chromatin remodeling in the breast of postmenopausal women. *Int J Cancer*, 2012. **131**(5): p. 1059-70.
89. Belitskaya-Levy, I., et al., Characterization of a genomic signature of pregnancy identified in the breast. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2011. **4**(9): p. 1457-64.
90. Jablonka, E. And M.J. Lamb, The changing concept of epigenetics. *Ann N Y Acad Sci*, 2002. **981**: p. 82-96.
91. Wardell, S.E., et al., Efficacy of SERD/SERM Hybrid-CDK4/6 Inhibitor Combinations in Models of Endocrine Therapy-Resistant Breast Cancer. *Clin Cancer Res*, 2015. **21**(22): p. 5121-5130.
92. Huang, B., M. Warner, and J.A. Gustafsson, Estrogen receptors in breast carcinogenesis and endocrine therapy. *Mol Cell Endocrinol*, 2015. **418 Pt 3**: p. 240-4.
93. Zembutsu, H., Pharmacogenomics toward personalized tamoxifen therapy for breast cancer. *Pharmacogenomics*, 2015. **16**(3): p. 287-96.
94. Freedman, A.N., et al., Benefit/risk assessment for breast cancer chemoprevention with raloxifene or tamoxifen for women age 50 years or older. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(17): p. 2327-33.
95. Goss, P.E., et al., Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med*, 2011. **364**(25): p. 2381-91.

96. Tracy, M.S., et al., Contralateral prophylactic mastectomy in women with breast cancer: trends, predictors, and areas for future research. *Breast Cancer Res Treat*, 2013. **140**(3): p. 447-52.
97. Lannin, D.R., et al., Validation of the Louisville breast sentinel node prediction models and a proposed modification to guide management of the node positive axilla. *Am Surg*, 2012. **78**(7): p. 761-5.
98. Metcalfe, K.A., et al., Health care provider recommendations for reducing cancer risks among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Clin Genet*, 2014. **85**(1): p. 21-30.
99. Finch, A., G. Evans, and S.A. Narod, BRCA carriers, prophylactic salpingo-oophorectomy and menopause: clinical management considerations and recommendations. *Womens Health (Lond)*, 2012. **8**(5): p. 543-55.
100. Yue, L., et al., Genetic predisposition of six well-defined polymorphisms in HMGB1/RAGE pathway to breast cancer in a large Han Chinese population. *J Cell Mol Med*, 2016. **20**(10): p. 1966-73.
101. Katz, S.J., et al., Gaps in Receipt of Clinically Indicated Genetic Counseling After Diagnosis of Breast Cancer. *J Clin Oncol*, 2018. **36**(12): p. 1218-1224.
102. Kurian, A.W., et al., Genetic Testing and Counseling Among Patients With Newly Diagnosed Breast Cancer. *JAMA*, 2017. **317**(5): p. 531-534.
103. Schmid, P., et al., Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2018.
104. Brinton, L.A., et al., Breast cancer in Sub-Saharan Africa: opportunities for prevention. *Breast Cancer Res Treat*, 2014. **144**(3): p. 467-78.
105. Feng, Y., et al., Characterizing Genetic Susceptibility to Breast Cancer in Women of African Ancestry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017. **26**(7): p. 1016-1026.
106. Ghossaini, M., P.D.P. Pharoah, and D.F. Easton, Inherited genetic susceptibility to breast cancer: the beginning of the end or the end of the beginning? *Am J Pathol*, 2013. **183**(4): p. 1038-1051.
107. Rebbeck, T.R., et al., Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Hum Mutat*, 2018. **39**(5): p. 593-620.
108. El Saghir, N.S., et al., Trends in epidemiology and management of breast cancer in developing Arab countries: a literature and registry analysis. *Int J Surg*, 2007. **5**(4): p. 225-33.

109. Hance, K.W., et al., Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. *J Natl Cancer Inst*, 2005. **97**(13): p. 966-75.
110. Belkacemi, Y., H. Boussen, and J. Gligorov, [Mediterranean collaboration in the fight against cancer: "it is as if the past had never existed"]. *Bull Cancer*, 2010. **97**(4): p. 407-8.
111. Ford, D., et al., Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet*, 1994. **343**(8899): p. 692-5.
112. Antoniou, A., et al., Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*, 2003. **72**(5): p. 1117-30.
113. King, M.C., et al., Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*, 2003. **302**(5645): p. 643-6.
114. Uhrhammer, N., et al., BRCA1 mutations in Algerian breast cancer patients: high frequency in young, sporadic cases. *Int J Med Sci*, 2008. **5**(4): p. 197-202.
115. Tazzite, A., et al., Relationship between family history of breast cancer and clinicopathological features in Moroccan patients. *Ethiop J Health Sci*, 2013. **23**(2): p. 150-7.
116. Akasbi, Y., et al., Clinicopathological, therapeutic and prognostic features of the triple-negative tumors in moroccan breast cancer patients (experience of Hassan II university hospital in Fez). *BMC Res Notes*, 2011. **4**: p. 500.
117. Rais, G., et al., Triple negative breast cancer in Moroccan women: clinicopathological and therapeutic study at the National Institute of Oncology. *BMC Womens Health*, 2012. **12**: p. 35.
118. Foulkes, W.D., I.E. Smith, and J.S. Reis-Filho, Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*, 2010. **363**(20): p. 1938-48.
119. Sutherland, S., et al., Inflammatory breast cancer--The Royal Marsden Hospital experience: a review of 155 patients treated from 1990 to 2007. *Cancer*, 2010. **116**(11 Suppl): p. 2815-20.
120. Errihani, H., et al., Impact of cancer on Moslem patients in Morocco. *Psychooncology*, 2008. **17**(1): p. 98-100.
121. Souad, H., et al., Descriptive study of triple negative breast cancer in Eastern Algeria. *Pan Afr Med J*, 2018. **29**: p. 45.

122. Cherbal, F., et al., BRCA1 and BRCA2 unclassified variants and missense polymorphisms in Algerian breast/ovarian cancer families. *Dis Markers*, 2012. **32**(6): p. 343-53.
123. Cherbal, F., et al., BRCA1 and BRCA2 germline mutations screening in Algerian breast/ovarian cancer families. *Dis Markers*, 2010. **28**(6): p. 377-84.
124. Henouda, S., et al., Contribution of BRCA1 and BRCA2 Germline Mutations to Early Algerian Breast Cancer. *Dis Markers*, 2016. **2016**: p. 7869095.
125. Mahfoudh, W., et al., Hereditary breast cancer in Middle Eastern and North African (MENA) populations: identification of novel, recurrent and founder BRCA1 mutations in the Tunisian population. *Mol Biol Rep*, 2012. **39**(2): p. 1037-46.
126. Mestiri, S., et al., [Mutational analysis of breast/ovarian cancer hereditary predisposition gene BRCA1 in Tunisian women]. *Arch Inst Pasteur Tunis*, 2000. **77**(1-4): p. 11-5.
127. Troudi, W., et al., Contribution of the BRCA1 and BRCA2 mutations to breast cancer in Tunisia. *J Hum Genet*, 2007. **52**(11): p. 915-20.
128. Riahi, A., et al., Mutation spectrum and prevalence of BRCA1 and BRCA2 genes in patients with familial and early-onset breast/ovarian cancer from Tunisia. *Clin Genet*, 2015. **87**(2): p. 155-60.
129. Riahi, A., et al., Exome sequencing and case-control analyses identify RCC1 as a candidate breast cancer susceptibility gene. *Int J Cancer*, 2018. **142**(12): p. 2512-2517.
130. Riahi, A., et al., Family history predictors of BRCA1/BRCA2 mutation status among Tunisian breast/ovarian cancer families. *Breast Cancer*, 2017. **24**(2): p. 238-244.
131. Hadiji-Abbes, N., et al., A novel BRCA2 in frame deletion in a Tunisian woman with early onset sporadic breast cancer. *Pathol Biol (Paris)*, 2015. **63**(4-5): p. 185-9.
132. Kallel, I., et al., HER2 polymorphisms and breast cancer in Tunisian women. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2010. **14**(1): p. 29-35.
133. Lu, S., et al., HER2 Ile655Val polymorphism contributes to breast cancer risk: evidence from 27 case-control studies. *Breast Cancer Res Treat*, 2010. **124**(3): p. 771-8.
134. Trifa, F., et al., Haplotype analysis of p53 polymorphisms: Arg72Pro, Ins16bp and G13964C in Tunisian patients with familial or sporadic breast cancer. *Cancer Epidemiol*, 2010. **34**(2): p. 184-8.
135. Kallel, I., et al., Genetic polymorphisms in the EGFR (R521K) and estrogen receptor (T594T) genes, EGFR and erbB-2 protein expression, and breast cancer risk in Tunisia. *J Biomed Biotechnol*, 2009. **2009**: p. 753683.

136. Bensam, M., et al., Detection of new point mutations of BRCA1 and BRCA2 in breast cancer patients. *Biochem Genet*, 2014. **52**(1-2): p. 15-28.
137. El-Ghannam, D.M., M. Arafa, and T. Badrawy, Mutations of p53 gene in breast cancer in the Egyptian province of Dakahliya. *J Oncol Pharm Pract*, 2011. **17**(2): p. 119-24.
138. Hussein, Y.M., et al., Association of L55M and Q192R polymorphisms in paraoxonase 1 (PON1) gene with breast cancer risk and their clinical significance. *Mol Cell Biochem*, 2011. **351**(1-2): p. 117-23.
139. Hussien, Y.M., et al., Impact of DNA repair genes polymorphism (XPD and XRCC1) on the risk of breast cancer in Egyptian female patients. *Mol Biol Rep*, 2012. **39**(2): p. 1895-901.
140. Reeves, M.D., et al., BRCA1 mutations in South African breast and/or ovarian cancer families: evidence of a novel founder mutation in Afrikaner families. *Int J Cancer*, 2004. **110**(5): p. 677-82.
141. Francies, F.Z., et al., BRCA1, BRCA2 and PALB2 mutations and CHEK2 c.1100delc in different South African ethnic groups diagnosed with premenopausal and/or triple negative breast cancer. *BMC Cancer*, 2015. **15**: p. 912.
142. Sluiter, M., S. Mew, and E.J. van Rensburg, PALB2 sequence variants in young South African breast cancer patients. *Fam Cancer*, 2009. **8**(4): p. 347-53.
143. Blokhuis, M.M., et al., The extracolonic cancer spectrum in females with the common 'South African' hmlh1 c.C1528T mutation. *Fam Cancer*, 2008. **7**(3): p. 191-8.
144. Van der Merwe, N., et al., Exome Sequencing in a Family with Luminal-Type Breast Cancer Underpinned by Variation in the Methylation Pathway. *Int J Mol Sci*, 2017. **18**(2).
145. Fackenthal, J.D., et al., High prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in unselected Nigerian breast cancer patients. *Int J Cancer*, 2012. **131**(5): p. 1114-23.
146. Okobia, M.N., et al., Leptin receptor Gln223Arg polymorphism and breast cancer risk in Nigerian women: a case control study. *BMC Cancer*, 2008. **8**: p. 338.
147. Pitt, J.J., et al., Characterization of Nigerian breast cancer reveals prevalent homologous recombination deficiency and aggressive molecular features. *Nat Commun*, 2018. **9**(1): p. 4181.
148. Diez, O., et al., Novel BRCA1 deleterious mutation (c.1949_1950delta) in a woman of Senegalese descent with triple-negative early-onset breast cancer. *Oncol Lett*, 2011. **2**(6): p. 1287-1289.

149. Zoure, A.A., et al., BRCA1 c.68_69delag (exon2), c.181T>G (exon5), c.798_799delTT and 943ins10 (exon11) mutations in Burkina Faso. *J Public Health Afr*, 2018. **9**(1): p. 663.
150. Habyarimana, T., et al., CHEK2 Germ Line Mutations are Lacking among Familial and Sporadic Breast Cancer Patients in Rwanda. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018. **19**(2): p. 375-379.
151. Biunno, I., et al., BRCA1 point mutations in premenopausal breast cancer patients from Central Sudan. *Fam Cancer*, 2014. **13**(3): p. 437-44.
152. Awadelkarim, K.D., et al., BRCA1 and BRCA2 status in a Central Sudanese series of breast cancer patients: interactions with genetic, ethnic and reproductive factors. *Breast Cancer Res Treat*, 2007. **102**(2): p. 189-99.
153. Luyeye Mvila, G., et al., From the set-up of a screening program of breast cancer patients to the identification of the first BRCA mutation in the DR Congo. *BMC Public Health*, 2014. **14**: p. 759.
154. Diallo, S. Étude épidémiologique, clinique et histopathologique des cancers du diagnostiqués dans les hôpitaux de bamako 2007; 109].
Thèse med ,Bamako 2007 ,109p,n°73).
155. WELE, A.d.A. Etude clinique du cancer du sein en chirurgie B à l'hp.G à propos de 94 cas. 1998; 103].
156. .CAMARA, K. Contribution a l'étude de 12 cas observés chez 11 malades dans le service de chirurgie A de l'hospital du point g(etude prospective sur 1 an). 1989.
157. Shikhman, R. And A.L. Keppke, Breast, Imaging, Reporting and Data System (BI RADS), in statpearls. 2018: Treasure Island (FL).
158. KEITA, M.A. Etude des caracteres anatomo-cliniques des cancers du sein au mali.
Thèse med ,Bamako 2005 , 73p,n°102.
159. B.Moifo, et al. Valeur des signes échographiques dans la prédiction du potentiel malin des masses mammaires. *Journal Africain d'Imagerie Médicale* 2013 [cited 5; 4]. Available from: <http://www.jaim-online.net/index.php/jaim/article/view/12> (consulté le 22/02/2018).
160. L.Deschildre, et al. Tumeurs bénignes et mastopathies complexes Aspects radiologiques. 28es journées de la SFSPM 2006; 346-354]. Available from: http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/9818/SFSPM_2006_14_346.pdf?Sequence=1 (consulté le 22/03/2018).

161. Stavros, A.T., et al., Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology*, 1995. **196**(1): p. 123-34.
162. Boussetta, S.M., et al. Lesions mammaires suspectes: de l'image au diagnostic anatomopathologique. *JFR* 2008 2008; 50]. Available from: <http://pe.sfrnet.org/Data/moduleconsultationposter/pdf/2008/1/e9ddab8d-ed9b-4944-9b66-614eb9612461>. (consulté le 26/03/2018).
163. NHIRI, N. Corrélation radio-histologique des lésions mammaires ACR 4 (A propos de 180cas).
Memoire ,FES 2015 ,759p, n°8-15.
164. KL.CLOUCH, D.HETZ, and R. J.SALMOM. Chirurgie loco-regionale des cancers du sein. Elsevier SAS, Paris ,tous droits réservés 2003; 41-970].
165. Moore, K.-L. And A.-F. Dalley. Anatomie médicale. Aspects fondamentaux et applications cliniques. Amazon 2001; 1177]. Available from: <https://www.amazon.fr/Anatomie-m%C3%A9dicale-fondamentaux-applications-cliniques/dp/274450114X> (consulté le 30/03/2018).
166. ANAES, Conduite à tenir diagnostique devant une image mammographique infraclinique anormale
Recommandations de l'anaes. 1998: p. 16-20.
167. R., S.F. ACR-BIRADS — Mammographie. Deuxième édition française basée sur la 4è Edition américaine 2003. 2004; Available from: http://www.sfrnet.org/rc/org/sfrnet/htm/Article/2013/20130222-140219-813/src/htm_fulltext/fr/705_740_Sein.pdf (consulté le 13/04/2018).
168. Berube, M., et al., Level of suspicion of a mammographic lesion: use of features defined by BI-RADS lexicon and correlation with large-core breast biopsy. *Can Assoc Radiol J*, 1998. **49**(4): p. 223-8.
169. L.Liberman, et al. Imaging-histologic discordance at percutaneous breast biopsy. US National Library of Medicine 2000 [cited 15;89(12); 2538-46]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11135213> (consulté le 30/03/2018).
170. L .Liberman, et al. The breast imaging reporting and data system: positive predictive value of mammographic features and final assessment categories. *American Journal of Roentgenology* 1998 [cited 171; Available from: <https://www.ajronline.org/doi/abs/10.2214/ajr.171.1.9648759> (consulté le 17/03/2018).

171. E.Guegang, et al. Apport de la mammographie et de l'anatomopathologie dans la recherche des lésions tumorales mammaires au cours d'une campagne de dépistage et de diagnostic de masse à Yaounde (Cameroun). Journal Africain d'Imagerie Médicale 2011; Available from: <http://jaim-online.net/index.php/jaim/article/view/130> (consulté le 22/03/2018).
172. D.AUBANEL and D.ALECH. Tumeurs malignes du sein: critères diagnostiques échographiques. *me .ultrasons* 1995 [cited 16(6); 262-280].
173. GROS, J.M.T. and J. MOURIQUAND. Cytoponction à l'aiguille fine des lésions mammaires infra-cliniques sous contrôle échographique. *Gynecol Obstét.Reprod* 1994 [cited 23; 8-12].

Titre de la thèse : Etude radiologique cytologique des tumeurs du sein au CHU du Point-G, et revue de la littérature sur la susceptibilité génétique au cancer du sein.

Nom et Prénoms : COULIBALY Sylvain

Adresse personnelle : sylvaincoulibalymedecine@gmail.com. BAMAKO/MALI.

Lieu de dépôt de la thèse : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie, USTTB, Bamako

Secteur d'intérêt : radiologie, cytologie, génétique.

Résumé :

Les études de corrélation radio-cytologique permettent de mieux comprendre les limites de la caractérisation de la lésion établie par l'imagerie.

Le but de notre étude était d'évaluer l'apport de l'imagerie médicale dans le dépistage et le diagnostic des tumeurs du sein, de corréler les résultats de ces explorations radiologiques aux données cytologiques et de faire une revue de la littérature sur la génétique de la susceptibilité au cancer du sein. Du 01 décembre 2016 au 30 octobre 2017, 105 cas de lésions mammaires ont été inclus et décrits.

Au plan d'imagerie médicale nos données sont conformes à la littérature. Elle nous a permis de caractériser les lésions et faire une ponction échoguidée afin d'avoir des arguments cytologiques sur la nature bénigne ou maligne de la lésion. Ces résultats montrent la performance de l'imagerie dans le diagnostic des lésions mammaires.

Sur le plan génétique les mutations au niveau de certains gènes seraient impliquées dans la survenue du cancer du sein surtout quand celui-ci apparaît à un âge plus jeune ou si la patiente a des antécédents familiaux de cancer du sein ou encore s'il ya un cancer mammaire bilatéral.

11.1.Fiche d'enquête

Q1.N°d'identification : /...../

Service de contact /...../

Médecin référant /...../

CHU /...../

A. Données socio-épidémiologiques

Q2.Age/ / en années

Q3. Adresse/...../

Q4. Téléphone/ /

Q5. Profession/___/

Q6. Groupe ethnique: /...../ 1=Bambara 2=Peulh 3=Sarakolé 4=Sonrhä
5=Dogon 6=Minianka 7=Bobo

8= Autres

B. Données Cliniques :**B.1. Interrogatoire :**

Q7. Age en années au moment des premières règles : /...../

Q8. Age en années au moment de la première grossesse : /...../

Q9. Age en années au moment du premier accouchement : /...../

Q10 Age en année au moment de la ménopause : /...../

Q10 Notion d'allaitement maternel: /...../ 1=oui 2=non

Q11. Notion de tabagisme actif: / / 1=oui 2= non

Q12. Si oui, préciser le nombre de paquets/année : /...../ paquets/année

Q13. Notion de tabagisme passif: /...../ 1=oui 2= non

Q14. Prise d'alcool : /...../ 1=oui 2= non

Q15.Si oui: dose

Nombre de prises par jour : /...../

Durée : mois: /...../ année: /...../

Q16. Notion familiale de cancer du sein : /...../ 1=oui 2= non

Q17. Si oui à la question Q15, préciser: /...../1=grand-mère 2=mère
3=tante 4=sœur 5=filie

Q18. Nombre de biopsies du sein faites : /...../

Q19. Nombre de grossesses: /...../

Q20. Nombre d'enfants: /...../

Q21. Prise de médicaments: /...../ 1=oui 2= non

Q222. Si oui, à la question Q20,

Q22a. Tamoxifène: /...../ 1=oui 2= non

Dose /...../

Nombre de prises par jour: /...../

Durée : mois: /...../ année: /...../

Q22b. Raloxifène: /...../ 1=oui 2= non

Dose /...../

Nombre de prises par jour: /...../

Durée: mois: /...../ année: /...../

Q22c. contraception : /...../ 1=oui 2= non

Si oui

-Pilule contraceptive: Nombre de prises par jour : /...../

Durée: mois: /...../ année: /...../

-Stérilet : Nombre : /...../

Durée: mois : /...../ année: /...../

-Implant : Nombre : / /

Durée: mois/ / année/ /

-injectable : Nombre d'injection: /...../

Durée: mois: /...../ année: /...../

Q22d. Hormonothérapie: Nombre de prises: /...../

Durée: mois/...../ année/...../

Q22e. Radiothérapie: Nombre de prises: /...../

Durée: mois/...../année : /...../

Q22f. Chimiothérapie: Nombre : /...../ /...../

Durée: mois: /...../ année: /...../

B.2. Examen physique

Q23.Aspect de la peau: /...../ 1=rougeur 2=œdème 3=peau d'orange
4=rétraction 5= ulcération 6=RAS

Q24 Écoulements mammaires : /...../ 1=oui 2=non

Si oui : laiteux /_____/sanguinolents /_____/ pus /_____/ séreux_____

Q25. Masse ou nodule palpable : /...../ 1=oui 2= non

C. Données radiologiques :

C.1. La mammographie :

Q26. Symétrie : /...../ 1=seins symétriques 2=seins asymétriques

Q27. Type de sein (Classification BIRADS):

Q27a. Sein droit : /...../ 1= Type I 2=Type II
3= Type III 4= Type IV

Q27b. Sein gauche : /...../ 1= Type I 2=Type II
3= Type III 4= Type IV

Q28. Opacité ou masse : /...../ 1=sein droit 2= sein gauche 3= les deux
seins

Q28a. Nombre de nodule ou masse: /...../

Q28b. Forme de la masse ou nodule :

- Masse ou nodule du sein droit: /...../ 1= ronde 2= ovale 3=lobulée 4
=Autre à préciser_____

- Masse ou nodule du sein gauche: /...../ 1= ronde 2= ovale 3=lobulée 4
=Autre à préciser_____

Q28c. Taille estimée de la masse ou nodule:

-Masse ou nodule du sein droit : grand axe: /...../ petit axe: /...../

- Masse ou nodule du sein gauche: grand axe: /...../ petit axe: /...../

-Autres masse ou nodule: _____

Q28d. Contours de la masse ou nodule:

-Masse ou nodule du sein droit : /...../ 1= circonscrit 2= indistinct
3=spéculé 4=micro lobulé 5=masqué

-Masse ou nodule du sein gauche: /...../ 1= circonscrit 2= indistinct
3=spéculé 4=micro lobulé 5=masqué

Q28e. Densité de la masse ou nodule:

-Masse ou nodule du sein droit : /...../ 1= forte 2=moyenne
3= faible 4=graisseuse

-Masse ou nodule du sein gauche : /...../ 1= forte 2=moyenne 3=
faible 4=graisseuse

Q28f. Siege de la masse ou nodule:

-Masse ou nodule du sein droit : /...../ 1= Quadrant Supéro-externe
2= Quadrant Supéro-Interne 3=Quadrant Inféro-Interne
4=Quadrant Inféro-Externe 5=Jonction Quadrants Supérieurs
6= Jonction Quadrants Inferieurs 7= Jonction Quadrants Externes 8=Jonction Quadrants
Internes 9=Retro-mamelonnaire
10=tous les quadrants

-Masse ou nodule du sein gauche : /...../ 1= Quadrant Supéro-externe
2= Quadrant Supéro-Interne 3=Quadrant Inféro-Interne
4=Quadrant Inféro-Externe 5=Jonction Quadrants Supérieurs
6= Jonction Quadrants Inferieurs 7= Jonction Quadrants Externes 8=Jonction Quadrants
Internes 9=Retro-mamelonnaire
10=tous les quadrants

Q29. Calcifications :

-Masse ou nodule du sein droit : /...../
1=microcalcifications 2=macrocalcifications 3= les deux 4=RAS

-Masse ou nodule du sein gauche : /...../
1=microcalcifications 2=macrocalcifications 3= les deux 4=RAS

Q30. Désorganisation architecturale :

Q30a. Sein droit : /...../ 1=Oui 2= Non

Q230b. sein gauche : /...../ 1=Oui 2= Non

Q30c. Sein droit + gauche : /...../ 1=Oui 2= Non

Q31. Aspect du revêtement cutané : /...../ 1=sein droit 2=sein gauche
3=les deux

Q31a. Epaissement cutané : /...../ 1=Oui 2=Non

Q31b. Rétraction cutanée : /...../ 1=Oui 2=Non

Q32. Adénopathies axillaires : /...../ 1= droites 2= gauches 3=
bilatérales 4=RAS

Taille de l'ADP droite : grand axe : /...../ petit axe: /...../

Taille de l'ADP gauche : grand axe : /...../ mm petit axe: /...../ mm

Q33. Signes associés: /...../ 1=sein droit 2=sein gauche 3=les deux
?

Q33a. Rétraction du mamelon : /...../ 1=Oui 2= Non

Q33b. Épaississement du stroma : /...../ 1=Oui 2= Non

Q33c. Prothèse mammaire : /...../ 1=Oui 2= Non

Q33d. Lésions cutanées cicatricielles : /...../ 1=Oui 2= Non

Q33e. Si oui en Q32d : /...../ 1=post traumatique 2= plastie 3=

Autre ? à préciser :.....

C.2. Echographie:

Q34. Masse ou nodule: /...../ 1=sein droit 2=sein gauche 3=les deux

Q34a. Nombre de nodules ou masse: /...../

Q34b. Forme de la masse:

-Masse ou nodule du sein droit : /...../ 1= ronde 2= ovale 3=lobulée

4= Autre à préciser :_____

-Masse ou nodule du sein gauche: /...../ 1= ronde 2= ovale 3=lobulée

4= Autre à préciser :_____

Q34c. Taille estimée de la masse ou nodule : /...../

-Masse ou nodule du sein droit : grand axe: /...../ petit axe: /...../

-Masse ou nodule du sein gauche: grand axe: /...../ petit axe: /...../

-Autres nodules:_____

Q34e. Contours de la masse ou nodule:

-Masse ou nodule du sein droit: /...../ 1= circonscrit 2= indistinct 3=spéculé

4=micro lobulé 5=masqué

-Masse ou nodule du sein gauche: /...../ 1= circonscrit 2= indistinct 3=spéculé

4=micro lobulé 5=masqué

Q34f. Siège de la masse ou nodule:

-Masse ou nodule du sein droit : /...../ 1= Quadrant Supéro-externe 2= Quadrant Supéro-Interne 3=Quadrant Inféro-Interne
4=Quadrant Inféro-Externe 5=Jonction Quadrants Supérieurs
6= Jonction Quadrants Inferieurs 7= Jonction Quadrants Externes 8=Jonction Quadrants Inferieurs 9=Retro-mamelonnaire
10=tous les quadrants

-Masse ou nodule du sein droit : /...../ 1= Quadrant Supéro-externe 2= Quadrant Supéro-Interne 3=Quadrant Inféro-Interne
4=Quadrant Inféro-Externe 5=Jonction Quadrants Supérieurs
6= Jonction Quadrants Inferieurs 7= Jonction Quadrants Externes 8=Jonction Quadrants Inferieurs 9=Retro-mamelonnaire
10=tous les quadrants

Q34g. Echogénicité :

- Nodule ou masse du sein droit: /...../
1= anéchogène 2= Hypoéchogène 3=isoéchogène 4= échogène
5= hyperéchogène
- Nodule ou masse du sein gauche: /...../ 1= anéchogène 2= Hypoéchogène
3=isoéchogène 4= échogène 5= hyperéchogène

Q34h. Ombre acoustique :

- Nodule ou masse du sein droit : /...../ 1=atténuation 2=renforcement
3=RAS
- Nodule ou masse du sein gauche: /...../ =atténuation 2=renforcement
3=RAS

Q34i. Effet sur les tissus voisins:

- sein droit: /...../ 1= compression 2= infiltration
3= Œdème 4=attraction 5=RAS
-sein gache : /...../ = compression 2= infiltration
3= Œdème 4= attraction 5=RAS

Q34j. Vascularisation Doppler:

- Nodule ou masse du sein droit # 1=oui 2= non
-Nodule ou masse du sein gauche # 1=oui 2= non

Q35. Calcifications :

- Nodule ou masse du sein droit : # 1=microcalcification 2=
macrocalcification 3= les deux 4=RAS

- Nodule ou masse du sein gauche: # 1=microcalcification 2= macrocalcification 3= les deux 4=RAS

Q36. Aspect du revêtement cutané :

-Épaississement cutané : sein droit : # 1=Oui 2=Non

Sein gauche : # 1=Oui 2=Non

Q37. ADP axillaires : /...../ 1= droites 2= gauches 3= bilatérales 4=RAS

-Nombre d'ADP: /...../

-Taille de l'ADP droite : grand axe : /...../mm petit axe: /...../ mm

-Taille de l'ADP gauche : grand axe : /...../ petit axe: /...../ mm

B.39. Classification ACR:

-masse ou nodule du sein droit: /...../

1=ACR I 2=ACR II 3= ACR III 4=ACR IV 5=ACR V

-masse ou nodule du sein gauche: /...../

1=ACR I 2=ACR II 3= ACR III 4=ACR IV 5=ACR V

D. Données cytologiques :

Q40. Nodule ou masse du sein droit : /...../

1=benigne 2= maligne 3=non précisée

Q41. Nodule ou masse du sein gauche : /...../

1=benigne 2= maligne 3=non précisée

Q42. Atteinte ganglionnaire : /...../ 1=Oui 2= Non

E. Données génétiques :

Q43. Mutation du gène: /...../ 1= BRCA1 2= BRCA2 3= P53 4= CHEK2 5=ATM 6= PALB2 7= Autre _____

Q44.Type de mutation _____

11.2. Tableau. Liste des loci clés de susceptibilité au cancer du sein identifiés à ce jour

Region	SNP	Nearest plausible genes	Year	Per-allele OR	P value	MAF
1p11	rs11249433	NOTCH2/FCGR1B	2009	1.16 (1.09–1.24)	7×10^{-10}	0.39
1p13	rs11552449	TPN22/BCL2L15	2013	1.07 (1.04–1.09)	1.8×10^{-8}	0.17
1p36	rs616488	PEX14	2013	0.94 (0.92–0.96)	2.0×10^{-10}	0.33
1q32	rs4245739	MDM4	2013	1.14 (1.10–1.18)	2.1×10^{-12}	0.26
1q32	rs6678914	LGR6	2013	1.10 (1.06–1.13)	1.4×10^{-8}	0.59
2p24	rs12710696	desert	2013	1.10 (1.06–1.13)		0.36
2q14	rs4849887	None	2013	0.91 (0.88–0.94)	3.7×10^{-11}	0.10
2q31	rs2016394	METAP1D	2013	0.95 (0.93–0.97)	1.2×10^{-8}	0.48
2q31	rs1550623	CDCA7	2013	0.94 (0.92–0.97)	3.0×10^{-8}	0.16
2q33	rs1045485	CASP8	2007	0.88 (0.84–0.92)	1.1×10^{-7}	0.13
	rs10931936			0.88 (0.82–0.94)		0.26
2q35	rs13387042	IGFBP2, IGFBP5, TPN2	2007	1.20 (1.14–1.26)	1×10^{-13}	0.49
2q35	rs16857609	DIRC3	2013	1.08 (1.06–1.10)	1.1×10^{-15}	0.26
3p24	rs4973768	SLC4A7/NEK10	2009	1.11 (1.08–1.13)	4.1×10^{-23}	0.46
3p24	rs12493607	TGFBR2	2013	1.06 (1.03–1.08)	2.3×10^{-8}	0.35
3p26	rs6762644	ITPR1/EGOT	2013	1.07 (1.04–1.09)	2.2×10^{-12}	0.40
4q24	rs9790517	TET2	2013	1.05 (1.03–1.08)	4.2×10^{-8}	0.23
4q34	rs6828523	ADAM29	2013	0.90 (0.87–0.92)	3.5×10^{-16}	0.13
5p12	rs10941679	MRPS30/HCN1	2008	1.19 (1.13–1.26)	1×10^{-11}	0.25
	rs9790879			1.10 (1.03–1.17)		0.40
5p15*	rs10069690	TERT/CLPTM1L	2011	1.18 (1.13–1.25)	1.0×10^{-10}	0.30
5q11	rs889312	MAP3K1/MEIR3	2007	1.13 (1.10–1.16)	1×10^{-15}	0.28
5q11	rs10472076	RAB3C	2013	1.05 (1.03–1.07)	2.9×10^{-8}	0.38
5q11	rs1353747	PDE4D		0.92 (0.89–0.95)	2.5×10^{-8}	0.10
5q33	rs1432679	EBF1	2013	1.07 (1.05–1.09)	2.0×10^{-14}	0.43
6p23	rs204247	RANBP9	2013	1.05 (1.03–1.07)	8.3×10^{-9}	0.43
6p25	rs11242675	FOXQ1	2013	0.94 (0.92–0.96)	7.1×10^{-9}	0.39
6q14	rs17530068	None	2012	1.12 (1.08–1.16)	1.1×10^{-9}	0.22
6q25	rs3757318	ESR1	2009	1.21 (1.13–1.31)	2×10^{-15}	0.07
6q25	rs2046210	ESR1	2009	1.11 (1.07–1.16)	3.7×10^{-9}	0.34

Region	SNP	Nearest plausible genes	Year	Per-allele OR	P value	MAF
7q35	rs720475	ARHGEF5/NOBOX	2013	0.94 (0.92–0.96)	7.0×10^{-11}	0.25
8p12	rs9693444	None	2013	1.07 (1.05–1.09)	9.2×10^{-14}	0.32
8q21	rs6472903	None	2013	0.91 (0.89–0.93)	1.7×10^{-17}	0.18
8q21	rs2943559	HNF4G	2013	1.13 (1.09–1.17)	5.7×10^{-15}	0.07
8q24	rs13281615	MYC	2007	1.08 (1.05–1.11)	5×10^{-12}	0.40
8q24	rs1562430	MYC	2010	1.17 (1.10–1.25)	5×10^{-12}	0.40
8q24	rs11780156	MIR1208	2013	1.07 (1.04–1.10)	3.4×10^{-11}	0.16
9p21	rs1011970	CDKN2A/B	2010	1.09 (1.04–1.14)	2.5×10^{-8}	0.17
9q31	rs865686	KLF4/RAD23B	2011	0.89 (0.85–0.92)	1.7×10^{-10}	0.39
9q31	rs10759243	None	2013	1.06 (1.03–1.08)	1.2×10^{-8}	0.39
10p12	rs7072776	MLLT10/DNAJC1	2013	1.07 (1.05–1.09)	4.3×10^{-14}	0.29
10p12	rs11814448	DNAJC1	2013	1.26 (1.18–1.35)	9.3×10^{-16}	0.02
10p15	rs2380205	ANKRD16	2010	0.94 (0.91–0.98)	4.6×10^{-7}	0.43
10q21	rs10995190	ZNF365	2010	0.86 (0.82–0.91)	5.1×10^{-15}	0.15
10q22	rs704010	ZMIZ1	2010	1.07 (1.03–1.11)	3×10^{-8}	0.39
10q25	rs7904519	TCF7L2	2013	1.06 (1.04–1.08)	3.1×10^{-8}	0.46
10q26	rs2981582	FGFR2	2007	1.26 (1.23–1.30)	2×10^{-76}	0.38
10q26	rs2981579	FGFR2	2010	1.43 (1.35–1.53)	2×10^{-76}	0.42
10q26	rs11199914	None	2013	0.95 (0.93–0.97)	1.9×10^{-8}	0.32
11p15	rs3817198	LSP1/H19	2007	1.07 (1.04–1.11)	1×10^{-9}	0.30
11p15	rs909116	LSP1/H19	2007	1.17 (1.10–1.24)	1×10^{-9}	0.30
11q13*	rs614367	CCND1/FGFs	2010	1.15 (1.10–1.20)	3.2×10^{-15}	0.15
11q13	rs3903072	OVOL1	2013	0.95 (0.93–0.96)	8.6×10^{-12}	0.47
11q24	rs11820646	None	2013	0.95 (0.93–0.97)	1.1×10^{-9}	0.41
12p11	rs10771399	PTHLH	2011	0.79 (0.71–0.87)	4.3×10^{-35}	0.10
12p13	rs12422552	None	2013	1.05 (1.03–1.07)	3.7×10^{-8}	0.26
12q22	rs17356907	NTN4	2013	0.91 (0.89–0.93)	1.8×10^{-22}	0.30
12q24	rs1292011	TBX3/MAPKAP5	2011	0.92 (0.91–0.94)	5.9×10^{-19}	0.41
13q13	rs11571833	BRCA2	2013	1.26 (1.14–1.39)	4.9×10^{-8}	0.01
14q13	rs2236007	PAX9/SLC25A21	2013	0.93 (0.91–0.95)	1.7×10^{-13}	0.21
14q24	rs999737	RAD51B	2009	0.94 (0.88–0.99)	2×10^{-7}	0.24
14q24	rs8009944	RAD51B	2009	0.88 (0.82–0.95)	2×10^{-7}	0.24

Region	SNP	Nearest plausible genes	Year	Per-allele OR	P value	MAF
14q24	rs2588809	RAD51L1	2013	1.08 (1.05–1.11)	1.4×10^{-10}	0.16
14q32	rs941764	CCDC88C	2013	1.06 (1.04–1.09)	3.7×10^{-10}	0.34
16q12	rs12443621	TOX3/LOC643714	2007	1.11 (1.08–1.14)	1×10^{-36}	0.46
16q12	rs3803662	TOX3/LOC643714	2010	1.20 (1.16–1.24)	1×10^{-36}	0.26
16q12	rs17817449	MIR1972-2-FTO	2013	0.93 (0.91–0.95)	6.4×10^{-14}	0.40
16q23	rs13329835	CDYL2	2013	1.08 (1.05–1.10)	2.1×10^{-16}	0.22
16q22	rs11075995	FTO	2013	1.07 (1.11–1.15)	4.0×10^{-8}	0.24
17q23	rs6504950	STXBP4/COX11	2008	0.95 (0.92–0.97)	1.4×10^{-8}	0.27
18q11	rs527616	None	2013	0.95 (0.93–0.97)	1.6×10^{-10}	0.38
18q11	rs1436904	CHST9	2013	0.96 (0.94–0.98)	3.2×10^{-8}	0.40
19p13	rs8170	MERIT40	2010	1.26 (1.17–1.35)	2.3×10^{-9}	0.18
19p13	rs2363956	MERIT40	2010	0.84 (0.80–0.89)	5.5×10^{-9}	0.50
19p13	rs4808801	SSBP4/ISYNA1/ELL	2013	0.93 (0.91–0.95)	4.6×10^{-15}	0.35
19q13	rs3760982	KCNN4/ZNF283	2013	1.06 (1.04–1.08)	2.1×10^{-10}	0.46
20q11	rs2284378	RALY	2012	1.16 (1.01–1.10)	1.1×10^{-8}	0.35
21q21	rs2823093	NRIP1	2011	0.94 (0.92–0.96)	1.1×10^{-10}	0.27
22q12	rs132390	EMID1/RHBDD3	2013	1.12 (1.07–1.18)	3.1×10^{-9}	0.04
22q13	rs6001930	MKL1	2013	1.12 (1.09–1.16)	8.8×10^{-19}	0.11

*For each of the 5p15/TERT locus and 11q13/CCND1 locus, three independent SNPs are associated with breast cancer.

SERMENT 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 de considération de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

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

Même sous la menace, je n'admettrai 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 Père.

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