

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2016

Thèse N° 087/16

PRÉDISPOSITION HÉRÉDITAIRE AU CANCER DU SEIN ET /OU DE L'OVAIRE (a propos de 40 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18/04/2016

PAR

Mlle. EL RHOUZI NARJISSE

Née le 19/11/ 1990 à Benni Mellal

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Prédisposition - BRCA1 - BRCA2 - Hérité - Cancer - Familiale
Gène -Exon 11

JURY

Mme. BOUCHIKHI CHEHRAZED.....	PRESIDENT
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
M. OULDIM KARIM	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Génétique	
M. JAYI SOFIA	} JUGES
Professeur agrégé de Gynécologie Obstétrique	
M. ARIFI SAMIA.....	
Professeur agrégé de Biologie cellulaire	

SOMMAIRE

Sommaire :	1
A-PREMIERE PARTIE :	<u>6</u>
Introduction	7
Revue bibliographique :	9
I) Données Epidémiologiques	9
1) Incidence du cancer du sein et de l'ovaire :	9
2) les facteurs de risque associés à un cancer du sein:	11
II) Anatomie et pathologies du sein	14
1) Définition	14
2) Anatomie du sein	15
3) Formes cliniques :	16
1-3) Site spécifique	18
2-3) Sphère spécifique	18
3-3) Sphère anatomique différente	18
4-3) Cancer du sein chez l'homme	20
5-3) Maladie par aberration Chromosomique	20
III) Notion d'hérédité	21
IV) Hérédité et prédisposition génétique	22
V) Prédisposition héréditaire au cancer du sein et/ ou de l'ovaire	23
1) Transmission autosomique dominante	23
VI) Mécanismes moléculaires de la cancérogenèse	25
VII) Prévalence d'une mutation	35
VIII) Risques de cancers associés à une mutation BRCA	36
IX) Génétique Moléculaire :	37
1) Apport des données de génétique moléculaire	37
2) Les gènes BRCA1 et BRCA2	38

a) Données épidémiologiques et syndromes Associés	38
b) Présentation clinique et proportion respectives associés aux différents Gènes	38
c) Fonctions	39
3) <i>BRCA1</i>	41
a) Le gène.....	41
b) La région de l'exon 11	42
c) La protéine *Le motif Ring	44
d) Principaux rôles	46
e) Les mutations	51
f) Corrélation génotype phénotype	52
4) Le gène de prédisposition <i>BRCA2</i> et sa protéine.....	53
5) Autres gènes de prédisposition au cancer du sein.....	54
a) Le gène <i>P53</i>	54
b) Le gène <i>BRCA3</i>	54
c) Le gène de la maladie de Cowden	55
d) Le gène <i>AR</i> (récepteur aux oestrogènes).....	55
e) Les gènes <i>hMSH2, hMLH1, hPMS1 ET hPMS2</i>	55
f) Le gène <i>ATM</i> (Ataxie télangiectasie	56
6) L'intérêt d'un diagnostic génétique.....	56
7) Indications de la consultation de génétique et des tests moléculaires :....	57
8) Pronostic des cancers du sein chez les porteurs de mutation <i>BRC</i>	58
B-DEUXIEME PARTIE :	<u>59</u>
I. Matériel et méthode :	60
A/ Matériel :	60
1- Echantillonnage :	60

a) Description de l'étude	60
b) Critères d'inclusion	60
c). Paramètres cliniques étudiés	61
B/ Méthodes :	61
1- Stratégie du travail	61
2- Prélèvement sanguin et conservation	61
3- Extraction d'ADN.....	61
4- Dosage de l'ADN extrait	64
5- Amplification des deux gènes <i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i> par réaction de polymérisation en chaine.....	65
6- Séquençage des deux gène <i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i>	69
7- Les outils de bioinformatique.....	73
II Résultats	74
III discussion :	83
C- TROISIEME PARTIE	100
I Conclusion	101
II résumé	102
III Annexes	107
IV Références bibliographiques.....	119

Les abréviations :

BRCA1	:Breast cancer 1
BRCA2	:Breast cancer 2
THM	:Traitement hormonal de la ménopause
HNPCC	:Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer
ADN	:L'acide désoxyribonucléique
TP53	:Tumor protein p53
LH	:Hormone lutéinisante
ATM	:Ataxia telangiectasia mutated
HER2	:Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
BIC	:Une banque de données internationale
SLF	:Syndrome de Li et Fraumeni
'IRM	:Imagerie par résonance magnétique
PCR	:Polymerase chain reaction
EDTA	:Éthylène Diamine Tétra-Acétique
SLB	:Solution de lyse des Globules blancs
BET	:Bromure d'éthidium
ddNTP	:Didésoxynucléotides

PREMIERE PARTIE

I -Introduction :

A-Préambule :

En mai 2013, l'actrice Angelina Jolie annonçait dans la presse qu'elle était porteuse d'une mutation dans le gène *BRCA1*, héritée de sa mère, et responsable d'une prédisposition génétique majeure au cancer du sein et au cancer de l'ovaire. Suite à cette annonce, le succès des consultations de génétique n'a fait que croître : des patientes ayant développé un cancer du sein ou de l'ovaire s'inquiètent pour leurs filles, des patientes ayant eu leur mère ou une autre apparentée avec une histoire de cancer du sein ou de l'ovaire s'inquiètent quant à leur risque personnel. Que ces inquiétudes soient ou non justifiées, le succès croissant des consultations de génétique a un double intérêt. Le premier intérêt est de détecter des familles où une telle prédisposition majeure au cancer du sein et/ou de l'ovaire est bien réelle et justifie une prise en charge précoce et différente de la surveillance proposée à la population générale. Le deuxième intérêt est au contraire, heureusement dans la majorité des cas, de pouvoir rassurer les patientes et leur gynécologue et/ou médecin traitant, de mieux chiffrer le risque de cancer d'après l'histoire familiale, et de permettre une surveillance allégée par rapport à celle initialement mise en place.

B-Introduction « génétique et cancer du sein » :

Le cancer du sein est aujourd'hui le cancer féminin le plus fréquent et constitue de ce fait un problème majeur de santé publique. En effet, la probabilité de développer un cancer du sein durant toute la vie d'une femme est d'environ 13,3 %, soit une femme sur huit. Au Maroc, selon le registre de population du grand Casablanca, mis en place en 2006 grâce à l'effort soutenu de l'Association Lalla

Salma de Lutte contre le Cancer, le cancer du sein occupe la première place chez la femme avec une incidence de 36,5%, et un risque de mortalité de 19,7%.[1]

La plupart des cas des tumeurs malignes du sein sont sporadiques mais environ 5 à 10 % résultent de la prédisposition héréditaire. Des études de liaison génétique et le clonage positionnel ont identifiés les deux gènes majeurs associés à la susceptibilité au cancer du sein héréditaire: *BRCA1* et *BRCA2* qui sont impliqués dans le maintien de l'intégrité du génome [2].

Le gène *BRCA1* est un grand gène situé sur le chromosome 17q contenant 22 exons codant 1.683 acides aminés. Plus de 500 mutations ou variations de séquence ont déjà été décrites, et le plus souvent une mutation semble unique pour chaque famille. Près de 90% des familles atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire de transmission dominante autosomale présentent une anomalie chromosomique de cette région. Le gène *BRCA2* isolé en 1995, le gène *BRCA2* est situé sur le chromosome 13q12-13 et n'a aucune homologie avec le gène *BRCA1*. Plus de 100 mutations différentes ont été dénombrées avec peu de mutations communes aux différentes familles. [3]

A la lumière de ces données, et vue la fréquence élevée du cancer du sein dans notre centre Hospitalier universitaire Hassan II de Fès, il était indispensable de penser à la mise en place d'une consultation d'oncogénétique, qui permet d'évaluer la probabilité de l'existence d'une Prédisposition héréditaire via le test génétique. Cette consultation va permettre d'évaluer les risques de cancer et d'y adapter une meilleur prise en charge de cette population à risque par une prévention du cancer du sein, sensibilisation des autres membres de la famille, dépistage précoce tout en sachant qu'un cancer découvert au tout début peut-être guérissable dans plus de 90% des cas.

Nous rapportons l'expérience du laboratoire de génétique médicale CHU Hassan II Fès à travers la consultation d'oncogénétique et les explorations moléculaires des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, A propos de 40 familles. A travers cette thèse nous mettrons en valeur la place de l'approche oncogénétique clinique et moléculaire dans le prise en charge des patients et des familles à prédisposition héréditaire au cancer du sein et ou de l'ovaire.

Revue bibliographique

I) Données Epidémiologiques :

1) Incidence du cancer du sein et de l'ovaire:

Le cancer du sein est la tumeur maligne la plus fréquente de la femme dans le monde et son incidence ne cesse d'augmenter [4] particulièrement pour la tranche d'âge allant de 35 à 55 ans [5]. Chaque année, plus d'un million de nouveaux cas dans le monde apparaissent, avec 30% de cas dans les pays industrialisés et 14% de cas dans les pays en voie de développement. En France, près de 26 000 nouveaux cas sont diagnostiqués tous les ans avec une survie à 5 ans, tous stades confondus, supérieure à 50%. Une femme sur 10 à 12 en sera atteinte [6]. Au Maroc, ce cancer est également classé le premier par rapport à l'ensemble des cancers chez les femmes, tout âge confondu [7, 8]. GLOBOCAN en 2002, note que l'incidence au Maroc (22,5 pour 100 000 femmes/an), est comparable à celle estimée en Algérie (23,5 pour 100 000 femmes/an), un peu plus élevée que celle de la Tunisie (19,6 pour 100 000 femmes/an). Le cancer de l'ovaire est 7 à 10 fois moins fréquent. Il représente, cependant, le quatrième cancer de la femme et la cinquième cause de mortalité par cancer en partie en raison d'un diagnostic à un stade avancé [9, 10]. La survie du cancer de l'ovaire à 5 ans est de 30%. Ces données correspondent à

l'ensemble des cancers, qu'ils soient liés ou non à une prédisposition génétique. Concernant les cancers se développant chez des personnes ayant une prédisposition d'origine génétique, les études épidémiologiques ont montré qu'entre 5 et 10% des cas de cancer du sein et de l'ovaire sont dus à une prédisposition transmise selon le mode autosomique dominant [11, 12]. Ce faible pourcentage représente, cependant, de part la fréquence élevée de ces deux localisations tumorales, un nombre de sujets plus important que n'importe quelle autre pathologie héréditaire non cancéreuse. On peut en effet estimer, chaque année, entre 1 300 et 2 600 le nombre de cancers du sein et entre 200 et 400 le nombre de cancers de l'ovaire liés à une prédisposition génétique. *BRCA1* (Breast Cancer 1) et *BRCA2* (Breast Cancer 2) sont les deux gènes le plus souvent retrouvés mutés dans ces formes héréditaires (50% des syndromes familiaux de cancers du sein et de l'ovaire). Au plan individuel, les femmes ayant une altération du gène *BRCA1* ont un risque de développer un cancer du sein avant l'âge de 80 ans compris entre 56 et 87% [13, 14]. (le risque cumulé de cancer du sein est de 8% pour les femmes non porteuses du gène muté). La mortalité du cancer du sein étant de 40%, environ 20 à 30% des femmes ayant une mutation de *BRCA1* risquent de mourir d'un cancer du sein (le risque est de 3% pour les femmes sans prédisposition génétique). Le risque de développer un cancer de l'ovaire avant 80 ans est estimé à 16 % [13] pour les femmes porteuses d'une mutation de *BRCA1* (le risque cumulé de cancer de l'ovaire est de 0,9% pour les femmes non porteuses du gène muté). La mortalité du cancer de l'ovaire étant de l'ordre de 75%, environ 12 à 14% des femmes ayant une mutation de *BRCA1* risquent de mourir d'un cancer de l'ovaire (le risque est de 0,7% pour 19 une femme sans prédisposition génétique). On peut ainsi évaluer à 1 sur 200 le nombre de femmes ayant le niveau de risque conféré par une mutation de *BRCA1* prédisposant au cancer du sein/ovaire dans la population générale des pays industrialisés.

2) les facteurs de risque associés à un cancer du sein:

L'étiologie est multifactorielle, impliquant des facteurs tels que l'âge, les facteurs hormonaux, l'exposition aux radiations, les facteurs environnementaux, et le facteur familial.

a) L'âge :

L'âge est le facteur de risque le plus important. En effet, entre 20 et 50 ans le risque de cancer du sein augmente très rapidement, puis plus lentement après la ménopause (50 ans) pour se stabiliser après 80 ans. Néanmoins, 64% des cancers du sein surviennent après 55 ans. Aux Etats-Unis, le risque de cancer du sein est de 1/13 femmes entre 60 et 79 ans, de 1/24 entre 40 et 59 ans et de 1/229 avant 40 ans [15]

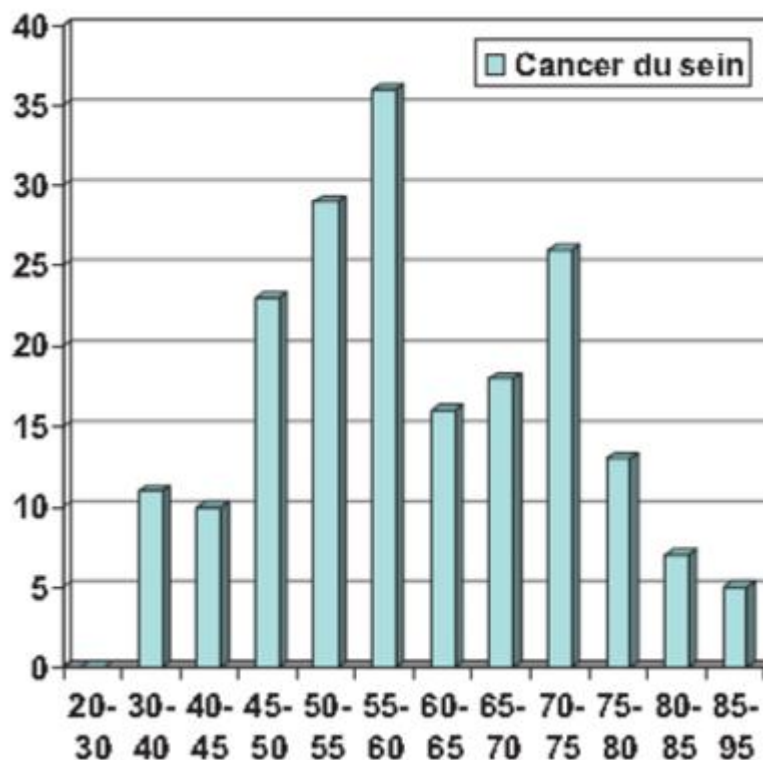


Figure 1 : Nombre de cas de cancer du sein en fonction des différentes tranches d'âge[16]

La Figure 1 montre deux pics de fréquence, entre 50 et 60 ans et entre 70 et 75 ans. Le premier pic pourrait être lié à la prise d'un traitement hormonal de la ménopause, le second à l'effet de l'âge. Les facteurs hormonaux constituent un risque de survenue du cancer du sein. Le cancer du sein est une pathologie hormonodépendante, en particulier via les œstrogènes [17]..

b) Facteurs hormonaux :

Les facteurs hormonaux constituent un risque de survenue du cancer du sein. Le cancer du sein est une pathologie hormonodépendante, en particulier via les œstrogènes :

□ l'âge de la puberté est un élément important dans la mesure où la survenue des règles avant 12 ans augmente le risque de cancer du sein à l'âge adulte par une exposition plus prolongée aux œstrogènes. Ainsi, toute année supplémentaire pour l'âge de la ménarche diminue de 5 % de risque de survenue d'un cancer du sein. A l'inverse, l'apparition des premières règles après 14 ans aurait un rôle protecteur [18,19].

□ le traitement hormonal de la ménopause (THM) peut augmenter le risque de cancer du sein dans certaines circonstances : dans le cas d'utilisation d'œstradiol et progestatif de synthèse), pendant une prise supérieure à sept ans [20].

□ la prise d'une contraception orale entraîne une augmentation minime du risque chez des femmes jeunes après une utilisation prolongée. Dans une méta-analyse de 54 études, il apparaît que la prise d'une pilule combinée présente un risque relatif de survenue d'un cancer du sein de 1,24, risque diminuant dix ans après l'arrêt [21].

□ l'âge tardif de la ménopause expose à un risque accru de cancer du sein, en raison d'une sécrétion plus longue d'œstrogènes, en particulier lors de la péri-ménopause. Chaque année supplémentaire augmente ainsi de 3 % le risque de cancer du sein [22].

c) Exposition aux radiations :

Des observations chez les survivants de Hiroshima et Nagasaki et chez des femmes ayant reçu un traitement de radiothérapie au niveau de la poitrine et du

tronc supérieur montrent une augmentation du risque de cancer du sein liée à l'exposition aux radiations [23].

d) Facteurs environnementaux :

Des facteurs environnementaux comme l'obésité, l'apport de graisse, la consommation d'alcool [24] et un faible niveau d'activité physique [25] entraînent une légère augmentation du facteur de risque au cancer du sein.

e) Facteur familial :

Un des facteurs les plus importants dans l'évaluation du risque de cancer du sein reste le facteur familial. En effet, comme le suggère l'anamnèse des patients atteints de cancer du sein, 15 à 20% présentent un contexte familial. Ce facteur de risque a été évalué par plusieurs études, que ce soient des études cas contrôle ou des études de cohorte. Le risque relatif global calculé à partir de 38 cas de ces études s'élèverait à 2,1 pour les femmes avec un apparenté au premier degré atteint d'un cancer du sein. [26]

II) Anatomie et pathologies du sein :

1) Définition :

Le sein (du latin sinus, « courbure, sinuosité, pli ») ou la poitrine dans son ensemble, est un organe pair et globuleux situé en avant et en haut du thorax. Il contient la glande mammaire (qui se développe au moment de la puberté) noyée dans du tissu graisseux.

Plus particulièrement chez la femme, il désigne ses mamelles. Il contient des glandes mammaires sécrétrices du lait qui permettent l'allaitement des jeunes bébés dès la naissance. Chez l'homme, il désigne de la même façon la glande mammaire atrophiée.

2) Anatomie du sein :

Le sein est composé d'une glande mammaire, de fibres de soutien (ligaments de Cooper) et de graisse (tissu adipeux); le tout est recouvert par la peau. La quantité de chacune de ses composantes peut varier d'une femme à l'autre. Le sein est situé par-dessus le muscle pectoral. On trouve également dans le sein des nerfs, des vaisseaux sanguins et lymphatiques. La glande mammaire est divisée en 15 à 20 sections qu'on appelle lobes, composés de lobules. Ceux-ci sont reliés à des canaux qui se rendent sous le mamelon (situé au centre du sein). On peut également observer des chaînes de ganglions lymphatiques qui filtrent les microbes et protègent le corps contre l'infection et la maladie.

Le cancer du sein peut se développer tant au niveau d'un canal galactophore que d'un lobule et il peut également se retrouver au niveau des ganglions lymphatiques.

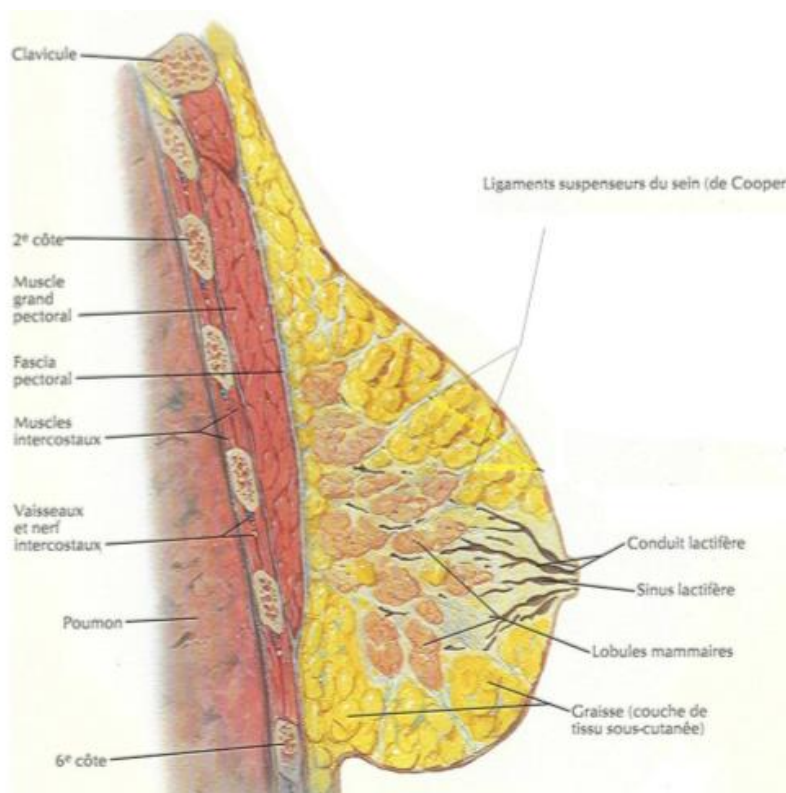


Figure 2 : Coupe sagittale du sein de la femme [27].

3) Formes cliniques :

L'analyse des résultats issus d'études d'épidémiologie a permis, en premier lieu, de suggérer l'existence d'une prédisposition génétique au cancer puis d'identifier certaines présentations cliniques ou phénotypes particulières associées à un contexte héréditaire et d'estimer leurs paramètres génétiques (fréquence génique, pénétrance, expressivité et mode de transmission) [28]. Certaines caractéristiques cliniques évocatrices de prédisposition génétique ont été décrites dans des modèles que sont le rétinoblastome, la polypose colique familiale et le cancer médullaire de la thyroïde. Il s'agit de la précocité, de la bilatéralité, de la multifocalité des atteintes, de l'existence d'un état précancéreux ou d'associations tumorales. Cependant, pour les tumeurs communes, il est souvent difficile d'affirmer l'hérédité et ainsi de différencier un cas héréditaire d'un cas sporadique (association fortuite de tumeurs sporadiques). Pour porter le diagnostic de formes héréditaires (ou prédispositions génétiques), il faut rechercher des arguments supplémentaires et notamment une histoire familiale évocatrice, l'existence dans la famille ou chez un même individu d'associations tumorales caractéristiques ou de certains symptômes évoquant un syndrome rare tel que la maladie de Cowden ou syndrome des hamartomes multiples. Dans les formes héréditaires, les cancers du sein ou de l'ovaire peuvent être associés ou non à d'autres lésions et l'on décrit principalement les présentations suivantes:

Tableau 1 : Principales présentations cliniques associant des tumeurs du sein et/ou de l'ovaire (Sobol et coll., 1993 ; 1994)

Syndromes(Conditions génétiques)	Tumeurs du sein	Tumeurs de l'ovaire	Autres tumeurs
• Syndrome du cancer du sein et de l'ovaire (AD)	• adénocarcinome • lésions précancéreuses et tumeurs bénignes?	• adénocarcinome • lésions précancéreuses et tumeurs bénignes	• côlon • prostate
• Forme familiale de cancer du sein seul (AD)	• adénocarcinome • lésions précancéreuses et tumeurs bénignes?		• côlon, • prostate
• Forme familiale de cancer de l'ovaire seul (AD)		• adénocarcinome • lésions précancéreuses et tumeurs bénignes	
• Syndrome de Li-Fraumeni (AD)	• adénocarcinome • tumeurs phylodes	• dysgerminomes	• sarcomes, • tumeurs cérébrales, • hémopathies malignes, • corticosurréalome...
• Syndromes de Lynch ou HNPCC (AD)		• adénocarcinome	• côlon, • estomac, • grêle, • voies biliaires, • endomètre, • voies urinaires, • tumeurs cutanées...
<u>Syndromes héréditaires rares :</u> • Maladie de Cowden ou Hamartomatose multiple (AD)	• adénocarcinome • mastopathie proliférative et fibrokystique	• kystes de l'ovaire	• trichilemmomes • polypes digestifs • adénome et cancer de la thyroïde • papillomatose buccale • méningiomes • lipome...
<u>Hérédité sans agrégation familiale évidente</u> • hétérozygote pour le gène de l'ataxie télangiectasie (AR)	• adénocarcinome	• dysgerminomes?	• autres tumeurs épithéliales? • hémopathies malignes
<u>Syndromes avec aberration chromosomique</u> • Syndrome de Klinefelter (XXY) • Syndrome de Turner (mosaïque XO /XY)	• cancer du sein chez l'homme	• dysgerminomes • gonadoblastomes	• testicule • tumeurs germinales extragonadiques

AD =autosomique dominant, AR =autosomique récessif, XR =récessif lié au chromosome X

1-3) Site spécifique :

Cette forme, appelée syndrome du cancer du sein familial isolé ou syndrome du cancer du sein seul est la plus commune (29). De la même manière, il a été décrit de rares formes familiales de cancer de l'ovaire isolé sans association à des cancers du sein précoces (30).

2-3) Sphère spécifique :

Les femmes d'une même famille peuvent développer indifféremment des tumeurs du sein ou de l'ovaire. Ce phénotype, appelé syndrome du cancer du sein et de l'ovaire, ou syndrome sein-ovaire, est le mieux défini. D'autres lésions ont été retrouvées associées aussi bien au cancer du sein seul qu'au syndrome sein-ovaire [29]. Pour les familles liées à *BRCA1*, il s'agit principalement des cancers du colon et de la prostate (14, 31, 32). Dans d'autres cas liés au gène *BRCA2*, on retrouve un spectre d'expression tumoral plus varié avec, outre les néoplasies précédemment décrites, des cancers du pancréas, de l'estomac, de l'endomètre, des hémopathies malignes (33, 34, 35). Ces associations peuvent rappeler des syndromes de Lynch ou HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer). Le pourcentage de cancers du sein lié à *BRCA2* semble plus faible que ce qui avait été initialement estimé et des analyses de liaison sont en faveur de l'existence d'un ou plusieurs autres gènes de prédisposition aux cancers du sein ou de l'ovaire (citons, en particulier, la localisation de *BRCA3* sur le bras court du chromosome 8 dans la région p12-21).

3-3) Sphère anatomique différent :

Le syndrome de Li-Fraumeni (37, 36) de transmission autosomique dominante associe, dans une branche familiale, un sarcome avant l'âge de 45 ans, un apparenté au premier degré ayant développé un cancer quel qu'il soit avant l'âge de 45 ans et un apparenté au premier degré ou deuxième degré ayant développé un sarcome quel que soit l'âge ou un cancer avant l'âge de 45 ans. Le cancer du sein est la

tumeur la plus représentée chez les femmes atteintes (43% d'après une étude internationale sur 81 familles) [38]. Le risque de cancer du sein d'une femme atteinte d'un syndrome de Li-Fraumeni, avant 45 ans, est multiplié par 18 par rapport à la population générale [39]. et pourrait être de 50% à 50 ans. Ce risque n'augmenterait que faiblement après la ménopause. L'anomalie responsable de la majorité des cas est une mutation germinale du gène TP53 qui a pu être mise en évidence dans 50 à 70% des familles étudiées. Ce gène, situé sur le bras court du chromosome 17, est

un gène suppresseur de tumeur qui joue un rôle central dans l'ensemble des mécanismes de l'ontogenèse, en particulier, la régulation du cycle cellulaire, l'induction du système de réparation de l'ADN, les processus d'apoptose.

Le syndrome de Lynch II (syndrome du cancer familial) de transmission autosomique dominante associe le plus souvent aux cancers mammaires, des tumeurs coliques, gastriques, endométriales, ovariennes et des voies urinaires [40,41]. Le cancer du sein ne fait pas habituellement partie du spectre d'expression tumorale de ce syndrome. Cependant, il a été décrit certaines familles présentant un nombre élevé de cancers du sein. Il peut s'agir d'agrégations fortuites, d'une double hérédité ou d'un phénomène rare non mis en évidence dans les études de population du fait de la trop petite taille des échantillons analysés. Cette association a notamment été décrite au sein de familles impliquant hMLH1 [42]. gène impliqué dans les systèmes de réparation de l'ADN. maladie de Cowden ou syndrome des hamartomes multiples est une maladie rare où l'on trouve principalement des lésions cutanéomuqueuses (plus de six trichilemmomes , hyperkératose palmoplantaire en îlot, papillomatose buccale, langue scrotale) et des néoplasies de divers organes (thyroïde, sphère gynécologique, tractus digestif). 20% des femmes présentent un adénocarcinome mammaire d'apparition précoce et souvent bilatéral.

La transmission héréditaire est de type autosomique dominant. Le gène en cause, PTEN, a été cloné en 1997 et est localisé sur le chromosome 10.

4-3)Cancer du sein chez l'homme :

Il est rare puisqu'il représente moins de 1% de l'ensemble des cancers du sein. On peut cependant retrouver chez certaines familles des cancers du sein chez l'homme associés aux tumeurs gynécologiques et principalement dans le cancer du sein seul et le syndrome sein-ovaire (43, 44). Par contre, les familles où seuls les hommes sont atteints sont exceptionnelles. C'est le cas du syndrome de Reifenstein, affection récessive liée au chromosome X, où les sujets présentent des signes de résistance aux androgènes. Dans la littérature, on ne retrouve que deux familles présentant ce syndrome associé au cancer du sein chez l'homme (45, 46).¹¹ correspondent à des mutations dans le gène codant le récepteur aux androgènes et se traduit phénotypiquement par une ambiguïté sexuelle chez un homme 46,XY avec un hypospadias périnéoscrotal, une pilosité pubienne et axillaire normales, une barbe rare, une gynécomastie, des testicules souvent cryptorchides, aucun dérivé mullérien et un développement des structures wolffiennes variable selon le degré de masculinisation. Biologiquement, on note un taux de LH plasmatique élevé, un taux de testostérone plasmatique normal ou élevé, un taux plasmatique et une production d'œstrogènes plus élevés que chez des hommes normaux.

5.3. Maladie par aberration chromosomique

Bien qu'il ne s'agisse pas à proprement parler de maladies héréditaires, citons le syndrome de Klinefelter et le syndrome de Turner pour lesquelles des associations respectivement avec le cancer du sein et de "ovaire ont été rapportées (47, 48).

III) Notion d'hérédité :

L'accumulation de certains types de cancers à l'intérieur de certaines familles a apporté un intérêt particulier à comprendre la place de la susceptibilité héréditaire de l'individu dans les carcinogenèses.

En effet, le cancer du sein tend à se présenter en regroupement à l'intérieur de certaines familles et plus de 12% des femmes atteintes d'un cancer du sein ont une parente au premier ou au deuxième degré aussi atteinte [49]. Bien que cette susceptibilité accrue puisse être le fruit du partage d'un même environnement ou d'habitudes de vie semblables, des études chez des jumeaux mono et di zygotes indiquent que la majeure partie de cette agrégation familiale est le résultat d'une susceptibilité transmise de façon héréditaire [50,51].

Parmi ces cancers survenant à l'intérieur d'une même famille, on considère comme héréditaire ceux pour lesquels une mutation d'un gène de susceptibilité est connue, ou qu'une telle mutation est suspectée sur la base du risque élevé retrouvé dans la famille. Le terme « familial » est quant à lui utilisé lorsque le cancer est retrouvé chez au moins deux parents au premier et ou second degré ; sans que la transmission mendélienne d'une susceptibilité soit apparente. Le reste des cas de cancers apparaît en l'absence d'une histoire familiale de cancer du sein et sont habituellement appelés des cas « sporadiques » [52]. Cependant la découverte de nouveaux allèles de susceptibilité et l'étude exhaustive des antécédents familiaux liés à certains cas pourraient permettre de reclasser une partie des cancers familiaux (et même certains cancers sporadiques) en tant que cancers héréditaires [53].

IV) Hérédité et prédisposition génétique :

Si dix à quinze pour cent des cancers du sein et de l'ovaire se développent dans le contexte d'antécédents familiaux au premier ou au second degré, réalisant une « susceptibilité » mal connue et probablement polygénique, quatre à 5 % surviennent dans le contexte d'un syndrome de « prédisposition héréditaire » liée à la transmission mendélienne d'une anomalie génétique (ou mutation). La prédisposition au cancer, classiquement due à une mutation germinale de type « perte de fonction » et présente à l'état hétérozygote dans toutes les cellules de l'organisme, n'est généralement pas associée à d'autres anomalies phénotypiques que le risque de cancer. Le spectre de cancers associé à chaque gène est particulier, en raison de la spécificité tissulaire d'expression et de fonction de ce gène. Le risque de cancer chez un individu, en fonction du gène et de la mutation en cause mais également du contexte multigénique et environnemental associé, peut varier d'un niveau très faible à un niveau de 100 % (pénétrance, mais aussi expressivité variables). Les cancers dans ce contexte surviennent à un âge généralement très inférieur à l'âge moyen au diagnostic dans la population générale, ce qui était la théorie Knudsonnienne [Knudson 1971] du « second événement » cellulaire somatique nécessaire, le cancer apparaissant plus précocement si le premier événement est présent à l'état germinal.. [54].

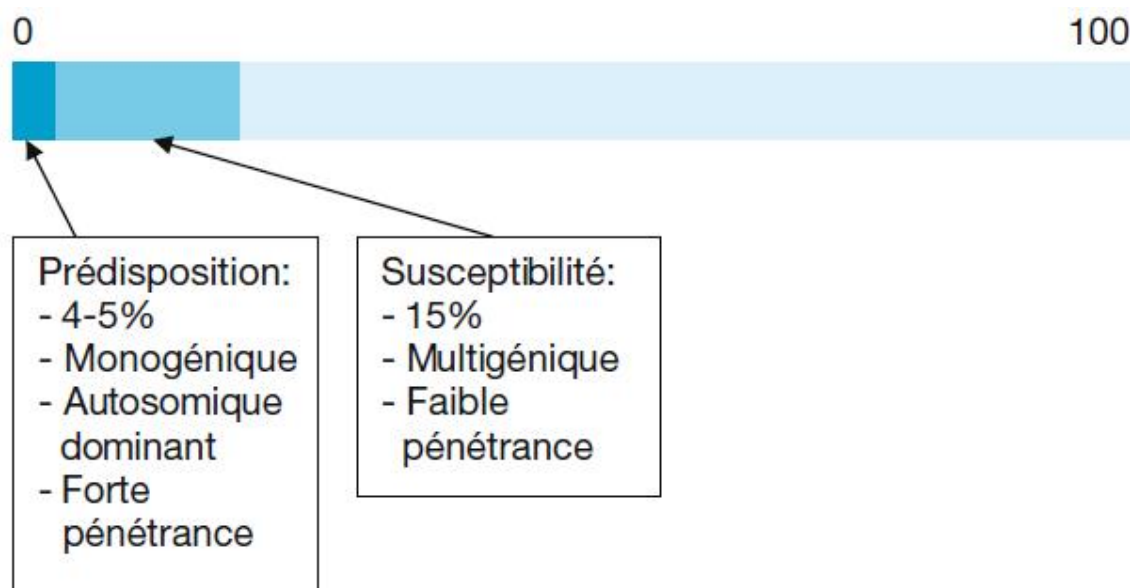


Figure 3 : Prédisposition et susceptibilité , sur 100 femmes atteintes de cancers du sein

V) Prédisposition héréditaire au cancer du sein et/ ou de l'ovaire :

L'altération génétique responsable d'une prédisposition héréditaire au cancer du sein et /ou de l'ovaire se rencontre le plus fréquemment dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2*, mais également, de façon plus rare, dans d'autres gènes tels les gènes *ATM* associé à l'ataxie télangiectasie (syndrome de Louis Bar), *p53* responsable du syndrome de Li-Fraumeni et *STK11* responsable du syndrome de peutz-Jeghers[55].

1. Transmission autosomique dominante :

Une prédisposition héréditaire au cancer du sein associée aux gènes *BRCA1* est transmise selon le mode autosomique dominant et répond aux 3 critères suivants [55]:

- des cas du cancer du sein et /ou de l'ovaire se retrouvent sur plusieurs générations, on parle de transmission verticale. Ainsi, pour être porteur d'une prédisposition, il faut avoir hérité la mutation d'un des deux parents porteurs.
- Lorsqu'un parent est atteint, chaque enfant à 50% de risque d'hériter la mutation de prédisposition
- Autant d'hommes que de femmes portent et transmettent la prédisposition autosomique dominante. Le gène muté est ainsi transmis aux enfants de sexe féminin et de sexe masculin. Même si le phénotype ne s'exprime spécifiquement que chez les femmes, un homme peut également être porteur et transmettre son gène altéré à sa descendance.

Ces critères essentiels sont recherchés lors de l'évaluation familiale ou lors de la réalisation de l'arbre généalogique, afin de différencier sur la base de l'anamnèse les formes familiales des formes héréditaires. La reconstitution d'un arbre généalogique va permettre de mettre en évidence le mode de transmission des cancers présents dans une famille. Il est important lors de son établissement, de

recueillir le plus précisément possible les données tant du côté maternel que du côté paternel, car la mutation de prédisposition peut se transmettre tant par l'homme que par la femme. L'arbre va permettre également de compter facilement le nombre de cas atteints dans la famille, de le comparer au nombre de cas qui auraient pu être atteints et de regarder les liens de parenté [55].

Une évaluation du risque de cancer héréditaire chez la personne qui consulte sera ainsi rendu possible. La présence de 3 cas de cancers du sein déclarés avant 50 ans chez des personnes unies par des liens de parenté au premier degré dans la même branche parentale par exemple , fait grimper la probabilité d'être porteur d'une mutation de prédisposition *BRCA1* ou *BRCA2* à plus de 33%, soit une chance sur 3 [55].

VI) Mécanismes moléculaires de la cancérogenèse :

Les avancées considérables de la biologie moléculaire ont permis d'identifier des altérations moléculaires à l'origine de tumeurs sporadiques ou de prédispositions génétiques aux cancers.

L'étude moléculaire des formes héréditaires et des formes sporadiques de cancers a montré que ces deux formes résultaient, dans la plupart des cas, de l'altération des mêmes gènes. Le cancer est une maladie génétique de la cellule. La transformation d'une cellule normale en une population de cellules tumorales passe par une accumulation d'altérations touchant des gènes intervenant dans le fonctionnement normal de la cellule. Chacune des anomalies génétiques acquises par la cellule lui confère un avantage sélectif. Cette cellule va se multiplier plus rapidement que les cellules voisines, donner naissance à des cellules filles identiques qui vont continuer à se diviser de façon anarchique. Cette population cellulaire va poursuivre le processus de cancérisation. L'exposition à des agents cancérogènes divers (substances chimiques, radiations...) augmente la probabilité d'aboutissement de ce processus multi-étapes (cancérogenèse) jusqu'au point où il devient irréversible et correspond alors à une tumeur maligne, un «cancer». Le nombre d'événements génétiques nécessaires intervenant dans la cancérogenèse est probablement très variable en fonction du type de processus néoplasique. 25 Les cancers sporadiques, fréquents dans la population générale, sont liés à l'accumulation d'anomalies génétiques acquises par les cellules tumorales.

Pour les cancers héréditaires, qui représentent seulement 5% [56, 57, 11] de la plupart des cancers, il existe une première anomalie génétique constitutionnelle (prédisposition génétique), transmissible, présente dans toutes les cellules du corps. Le fait qu'elle soit constitutionnelle (innée), explique la survenue précoce,

multifocale et bilatérale des cancers chez les sujets porteurs d'une telle anomalie génétique. Dans les formes héréditaires de cancer la première étape du processus de cancérisation est en effet franchie dès la conception du sujet dont on dira qu'il est prédisposé à un ou plusieurs cancer(s), selon le(s) gène(s) altéré(s).

1-Le cycle cellulaire :

Une cellule qui ne cesse de se diviser passe par quatre phases successives (figure 4) :

- la phase G1 (pour Gap1 ou intervalle 1) est une phase de préparation, sa durée est très variable (de quelques heures à quelques jours). Cette phase définit la durée du cycle cellulaire puisque les autres phases ont une durée relativement constante,
- après cette phase, la cellule entre en phase S, phase de synthèse durant laquelle l'ADN est dupliqué (7 heures),
- suit une deuxième phase Gap G2, d'une durée d'environ 3 heures.
- Enfin, se produit la phase de mitose M.

A la fin de la mitose, deux cellules identiques à la première sont obtenues ces deux cellules entrent en phase G1 et le cycle reprend. Il existe, en fin de phase G1, un point de restriction R qui constitue un point de non-retour. Quand les cellules ont atteint ce stade, elles ne peuvent qu'entamer un cycle cellulaire; auparavant, il leur est possible de se différencier.

Ce point constitue une limite de réversibilité entre les choix dans le développement d'une cellule. Si les cellules arrêtent de se diviser, le cycle est interrompu. Les cellules entrent en phase G0 ou phase quiescente. Certaines cellules, comme les cellules nerveuses, y resteront durant toute la vie de l'individu.

D'autres y resteront un temps indéterminé jusqu'à ce qu'un stimulus les introduise à nouveau en phase G1 et les réintègre dans un cycle mitotique

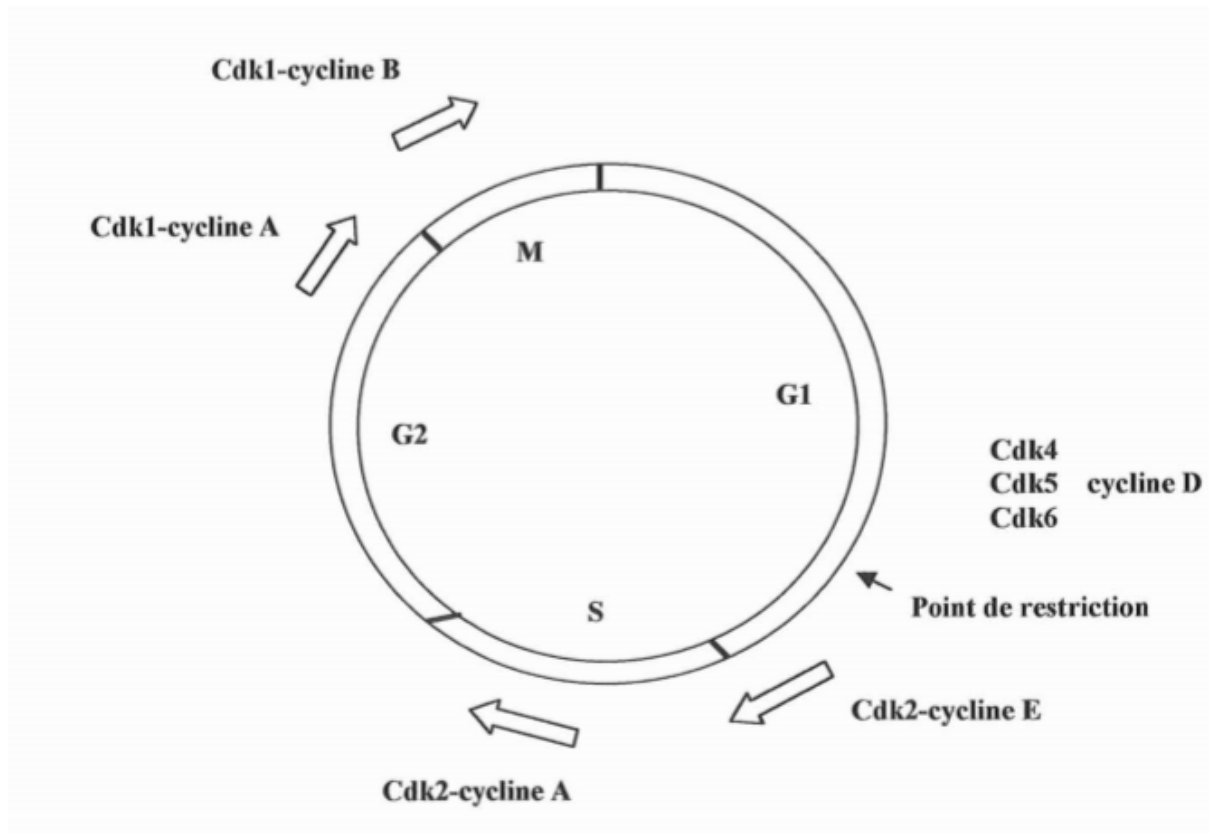


Figure 4. Cycle cellulaire physiologique. Principales Cdk-cyclines[58].

Dans les cellules humaines, plus d'une cinquantaine de gènes sont induits par la présence de dommages sur l'ADN. Des réponses cellulaires aux lésions de l'ADN concourent à initier le programme d'élimination des cellules endommagées (apoptose), à bloquer la progression des cellules dans le cycle et, par là-même, à accorder un délai au cours duquel la réparation de l'ADN lésé est effectuée. La coordination des événements associés à la progression des cellules dans le cycle est essentielle pour la transmission d'un matériel génétique non endommagé, d'où l'existence de voies métaboliques de contrôle de l'intégrité du génome. L'ensemble des transitions du cycle cellulaire est contrôlé par une famille de protéines kinases appelées Cdk (Cyclin-dependent kinase) et leurs partenaires obligatoires pour

activer le cycle cellulaire, les cyclines. A ce jour, huit Cdk (1 à 8) et les huit types de cyclines (A à H) ont été mises en évidence. La régulation du cycle cellulaire réside dans l'existence de « points de contrôle » entre les différentes phases. Le point de contrôle le plus important est le point de restriction R en fin de phase G1. La formation et l'activation des complexes Cdk-cyclines, à des moments précis et ordonnés, permettent la progression le long du cycle cellulaire et le passage des différents points de contrôle. Un dysfonctionnement de ces « points de contrôle » est observé dans un grand nombre de tumeurs. L'originalité de ce point de contrôle vient du fait que chaque cycline est synthétisée à une période bien précise du cycle cellulaire et s'associe avec une série définie de kinases Cdk. Les principales cyclines sont actuellement divisées en deux groupes, les cyclines mitotiques (A et B) et les cyclines G1 (C, D et E).

Aux cours des deux dernières décennies, de nombreuses altérations génétiques perturbant le cycle cellulaire ont été identifiées. Ces travaux ont conduit à reconnaître deux mécanismes fondamentaux dans la transformation maligne: l'activation de proto-oncogènes et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur. Par exemple, le produit du gène du rétinoblastome (RB), suppresseur de tumeur, joue un rôle important dans le passage des points de contrôle: inactivé lorsqu'il est phosphorylé, il se dissocie des facteurs de transcription de la famille E2F et permet l'expression des gènes impliqués dans la réparation de l'ADN par excision de nucléotides. La protéine p53, autre gène suppresseur de tumeur, est également un relais moléculaire important dans le contrôle du cycle cellulaire. Les dommages produits dans l'ADN par les radiations ou par certains agents chimiques provoquent une accumulation de cette protéine dans le noyau de cellules de mammifère conduisant à un arrêt du cycle cellulaire en G1S.

L'activation de proto-oncogènes représente la dérégulation d'un potentiel de stimulation de la prolifération cellulaire par un gène possédant déjà cette fonction bien contrôlée dans la physiologie de la cellule normale. Trois mécanismes peuvent expliquer ce gain de fonction:

- une modification qualitative de l'activité biologique du produit du gène par suite d'une mutation (exemple activité Tyrosine protéine kinase constitutive),
- une augmentation du nombre de copies du gène sauvage par amplification génique (exemple erbB-2) [58].
- une transcription constitutive par déplacement en aval d'un promoteur fort lors d'un réarrangement chromosomique (exemple myc privé de ses régions de contrôle et placé dans un domaine chromatinien actif dans la translocation [59, 60] est responsable du lymphome de Burkitt) [61].

Par opposition, l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeur a pour conséquence la perte de fonction d'un gène de contrôle négatif de la division cellulaire [62, 63]. Cette perte de fonction peut résulter soit d'une mutation ponctuelle (exemple TP53), soit d'une délétion partielle ou complète du gène (exemple p16), soit d'une anomalie de méthylation du gène (exemple hMLH1) dont la conséquence est l'extinction de l'expression. Les gènes RB ou TP53 sont les exemples les mieux décrits de gènes suppresseurs de tumeur.

Le cancer résulte de la transformation maligne de cellules ayant subi une cascade de mutations mettant en œuvre une combinatoire de gains et de pertes de fonction. La très grande majorité des cancers serait sporadique, les mutations ayant été acquises accidentellement à la suite de l'exposition à des agents génotoxiques (substances chimiques ou irradiations). On peut néanmoins reconnaître des formes héréditaires de la plupart des cancers (environ 5% de la totalité des cancers)

2. Les proto-oncogènes :

L'activation de proto-oncogènes cellulaires en oncogènes a été le premier mécanisme identifié lors de l'oncogénèse chez l'homme. Les proto-oncogènes cellulaires ont été initialement définis par leur homologie avec les oncogènes des rétrovirus transformants qui sont responsables de tumeurs d'apparition rapide chez l'animal. Ultérieurement, les proto oncogènes cellulaires ont été identifiés par des expériences de transformation in vitro de fibroblastes de souris, après transfection (introduction dans la cellule) d'ADN génomique extrait de tumeurs humaines. Cette expérience, permettant de détecter la forme activée de certains proto-oncogènes ou oncogènes, est positive dans environ 15% des tumeurs malignes humaines. Enfin, l'activation de proto-oncogènes pouvant résulter d'un réarrangement chromosomique (telle une translocation), leur étude moléculaire, réalisée spécifiquement dans les cancers, constitue une approche très efficace pour identifier de nouveaux proto-oncogènes. Les protéines codées par les proto-oncogènes interviennent normalement dans toutes les étapes de transduction de signaux de la membrane au noyau qui, en particulier, régissent de façon positive la division cellulaire et contrôlent la différenciation cellulaire.

3. Les gènes suppresseurs de tumeur

L'hypothèse de l'existence de facteurs cellulaires capables de prévenir le développement de tumeurs a été formulée pour la première fois en 1969. En effet, à cette époque, Harris et coll. [64] ont montré chez la souris que la fusion in vitro d'une lignée cellulaire tumorigène avec une lignée non tumorigène engendrait des hybrides non tumorigènes. En 1981, l'équipe de Stanbridge [65]. montra que de tels hybrides cultivés in vitro pouvaient redevenir tumorigènes à la suite de la perte

sélective de certains chromosomes suggérant que des gènes présents sur ces chromosomes étaient capables de supprimer le phénotype tumorigène. 30 L'histoire des gènes suppresseurs de tumeur est étroitement liée à l'étude des formes héréditaires de cancer. Dès 1971, Alfred Knudson [66]. proposait, pour expliquer la double présentation du rétinoblastome, sporadique ou familial, un modèle basé sur la nécessité de deux événements (figure 5). Dans les formes familiales, le premier événement est germinale et le second somatique. Le premier événement correspond à la transmission d'un allèle muté au niveau d'un locus hypothétique, appelé locus RB. Cette mutation est donc présente à l'état hétérozygote dans toutes les cellules de l'individu qui l'hérite, mais ne s'exprime pas phénotypiquement car elle est récessive au niveau cellulaire. Le second événement correspondrait à la perte ou à la mutation de l'allèle normal RB provenant de l'autre parent, ce qui démasquerait la mutation préexistante du gène RB. Ce deuxième événement serait somatique et conduirait à la transformation cellulaire lorsqu'il se produit dans certaines cellules, en particulier celles de la rétine. Dans les formes sporadiques, les deux événements altérant successivement les deux allèles surviendraient au niveau somatique. Ainsi, quelle que soit la présentation épidémiologique de la maladie, le résultat serait donc l'altération, dans une cellule de la rétine, des deux allèles RB.

L'identification du gène Rb en 1986 [67]. a permis de valider le modèle de Knudson sur le plan moléculaire. Par la suite, de nombreux gènes suppresseurs de tumeur ont été rapidement identifiés par une approche classique de clonage positionnel à partir des familles atteintes de formes héréditaires de cancer. L'observation d'anomalies chromosomiques constitutionnelles associées a facilité, dans certains cas, le clonage des gènes suppresseurs de tumeur. Ce fut le cas des délétions Dq14 identifiées chez environ 5% des patients atteints de rétinoblastomes héréditaires ou des translocations équilibrées impliquant la région q11 du

chromosome 17 observées dans la neurofibromatose de type 1. D'autres approches d'identification de nouveaux gènes suppresseurs de tumeur, basées sur le modèle de Knudson, ont été développées. Ces approches consistent à comparer le génome des cellules normales à celui des cellules tumorales afin de détecter et de localiser une ou des perte(s) allélique(s). Ces délétions sont mises en évidence en comparant l'ADN tumoral à l'ADN des lymphocytes du même patient au niveau de locus polymorphes, ce qui permet de détecter des pertes d'hétérozygotie (loss of heterozygosity ou LOR). Ces altérations identifiées à la fin des années 80 ne correspondaient pas aux altérations caractéristiques des proto-oncogènes, ce qui a étayé la thèse de l'existence d'un nouveau mécanisme à l'origine de la transformation maligne. Aujourd'hui, la perte d'hétérozygotie à un locus donné dans un cancer est un argument en faveur de la présence d'un gène suppresseur de tumeur dans la zone délétée. Il est important de noter qu'il existe un apparent paradoxe entre le mode de transmission et les mécanismes moléculaires: en effet, cet événement est dominant sur le plan génétique puisqu'il constitue la base moléculaire des formes héréditaires de cancer dont la transmission est autosomique dominante. En revanche, cet événement apparaît récessif sur le plan cellulaire, puisque la transformation maligne de la cellule nécessitera l'inactivation du second allèle. Cet apparent paradoxe s'explique probablement par le taux élevé de mutations somatiques dans un tissu. Alors que ces mutations n'auront pas d'effet phénotypique chez un individu normal, elles aboutiront de façon quasi systématique, en revanche, chez l'individu présentant dans toutes ses cellules une mutation constitutionnelle d'un gène suppresseur de tumeur, à l'inactivation complète de ce gène et donc à la transformation de la cellule.

4. Les gènes Caretakers et Gatekeepers

Ce concept récent [68] est né de la découverte de certains gènes qui ne sont pas impliqués directement dans le processus néoplasique mais qui augmentent le risque d'apparition d'un cancer: les gènes de réparation de l'ADN. Les gènes Gatekeepers sont des gènes qui agissent directement sur la croissance tumorale en l'inhibant ou en induisant l'apoptose (mort cellulaire programmée).

L'inactivation d'un gène Gatekeeper donné est responsable d'un cancer d'un tissu précis. Par exemples, les mutations héritées dans le cadre du rétinoblastome, de la neurofibromatose de type 1 ou de la polypose colique familiale touchent la rétine, les cellules de Schwann ou le colon, respectivement. L'apparition d'une tumeur nécessite l'altération des deux copies, maternelle et paternelle, du gène en accord avec le modèle de Knudson.

En revanche, l'inactivation d'un gène Caretaker n'initie pas directement la tumeur mais entraîne une instabilité génétique responsable d'une plus grande fréquence de mutations de tous les gènes dont les gènes Gatekeepers. Dans cette situation, trois événements supplémentaires sont nécessaires à l'apparition d'une tumeur: une mutation de l'allèle normal du gène Caretaker hérité du parent sain, suivi d'une mutation des deux allèles d'un gène 33 Gatekeeper. Trois mutations étant nécessaires, le risque de cancer dans une famille prédisposée est 5 à 50 fois supérieur à celui de la population générale mais reste cependant nettement inférieur à celui lié à une prédisposition d'un gène Gatekeeper. Qui plus est, les mutations des gènes Caretakers sont rarement attendues dans les cancers sporadiques, puisqu'il faut 4 mutations successives pour permettre l'apparition de la tumeur (l'altération des deux allèles du gène Caretaker suivie de l'inactivation des deux allèles du gène Gatekeeper). Parmi les gènes Caretakers connus, citons, entre

autres, les gènes de réparation de l'ADN responsable en particulier du syndrome HNPCC et du xeroderma pigmentosum et le gène ATM impliqué dans l'ataxie télangiectasie. Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* appartiennent également probablement à cette famille de gènes.

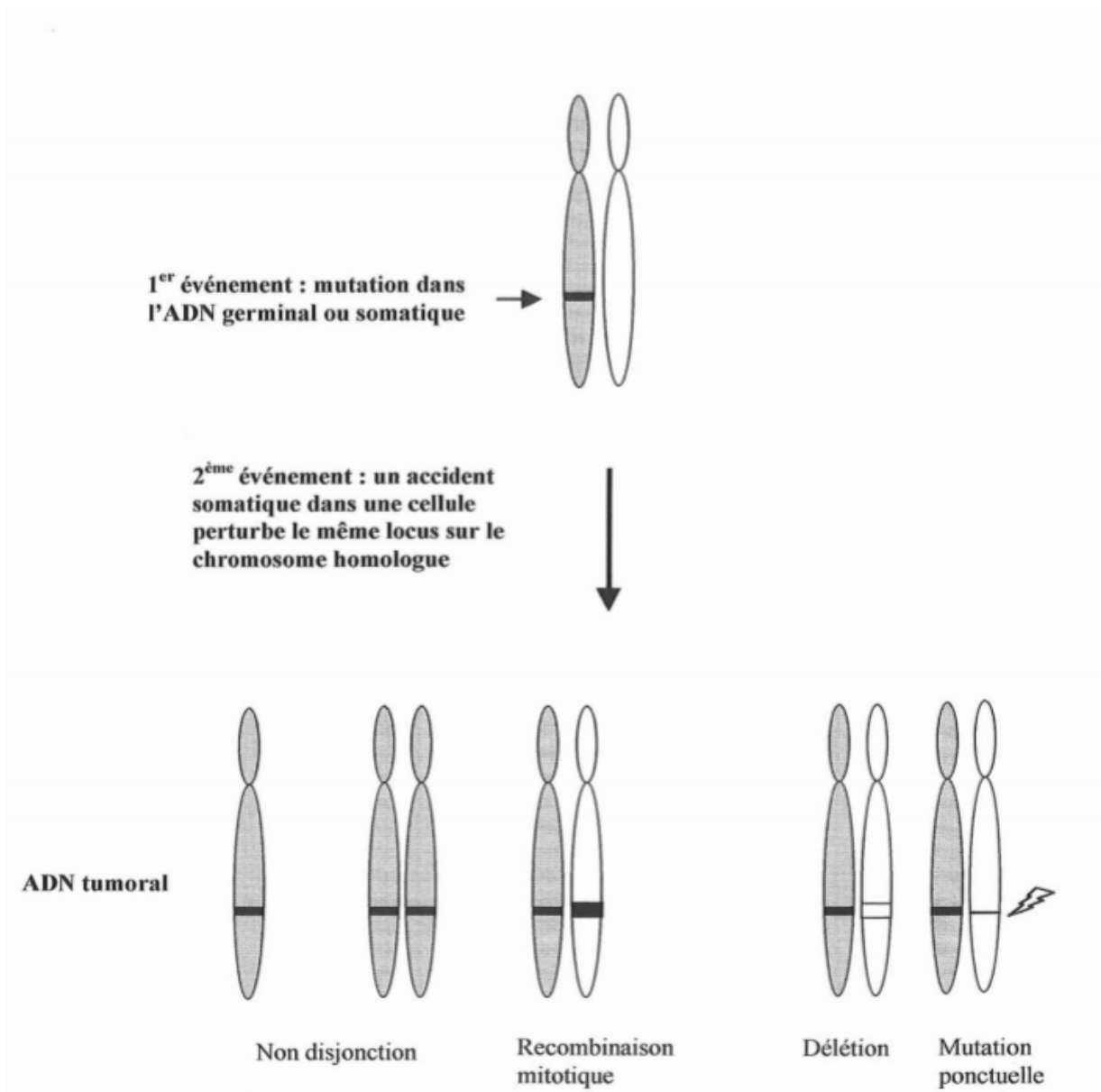


Figure 5. Modèle de Knudson. Déterminisme des mutations récessives portant sur des gènes suppresseurs de tumeur[66].

VII) Prévalence des mutations :

Dans la population générale, un individu sur 500 environ a été estimé « porteur » d'un allèle muté

de *BRCA1* ou de *BRCA2*, ce qui ferait de ce syndrome une des maladies génétiques les plus fréquentes. L'intervalle de confiance lié à cette estimation reste cependant large (1/200 à 1/900) [69]. La population d'origine ashkénaze a une fréquence plus élevée avec un taux de 2,4% en raison de la présence de 3 mutations fréquentes du fait d'effets fondateurs [70].

Une diminution du nombre de cancers canaux par rapport aux contrôles avec une p value de

0,006 pour les altérations de *BRCA1* et de 0,003 pour celles de *BRCA2* a été observée. D'autre

part, les adénocarcinomes canaux des porteuses de mutation *BRCA1* sont en général, d'un grade

histologique plus sévère que les contrôles (p value <0,0001). Ceci s'explique par une augmentation hautement significative du nombre de mitoses (p value <0,0001) mais aussi du nombre de pléomorphismes nucléaires (p value= 0,006) en cas de tumeur en association avec une altération de *BRCA1*. [71]

Les cancers du sein chez les patientes porteuses d'une mutation dans *BRCA1* sont plus souvent

négatifs pour les récepteurs aux oestrogènes, à la progestérone et pour HER2 tandis qu'ils sont

positifs pour la protéine p53 en comparaison avec des contrôles. [72].

VIII) Risques de cancers associés à une mutation *BRCA* :

Les estimations du risque cumulé (pénétrance) de cancer pour les femmes ayant une mutation constitutionnelle de *BRCA1* ou de *BRCA2* sont variables suivant le type et la population d'étude.

Les risques sont de l'ordre de 40 à 80% de développer un cancer du sein à 70 ans pour *BRCA1* et *BRCA2* comparés à 8 % dans la population générale, de 20 à 60 % pour le cancer de l'ovaire et *BRCA1* et de 6 à 27 % pour *BRCA2* comparé à 1 % dans la population générale.

Le tableau III résume ces données pour des études familiales qui donnent les risques les plus élevés et les études en population qui donnent, comme attendu, des risques plus faibles 2, 12, 13 et 14. Le risque ovarien lié à *BRCA1* est nettement plus élevé avant 50 ans que celui associé à *BRCA2*. [73]

Tableau III. Estimation des risques de cancer du sein et de l'ovaire suivant les types d'étude

	Risque de cancer du sein à 50ans, %	Risque de cancer du sein à 70ans, %	Risque de l'ovaire à 50ans, %	Risque de cancer de l'ovaire à 70ans, %
Etude de ségrégation	38	67		
Etudes familiales <i>BRCA1</i>	73 (49-97)	87 (72-95)	29 (16-40)	44 (28-56)
Etudes familiales <i>BRCA2</i>	28 (9-44)	84 (43-95)	0,4 (0-1)	27 (0-47)
Méta-analyse <i>BRCA1</i>	38 (30-50)	65 (51-75)	13 (8-18)	39 (22-51)
Méta-analyse <i>BRCA2</i>	16 (11-21)	45 (33-54)	1 (0-3)	11 (4-18)

IX) Génétique Moléculaire :

1) Apport des données de génétique moléculaire :

Au-delà d'une classification purement clinique se profile un abord bioclinique des maladies. En effet, la localisation et l'isolement des gènes de prédisposition permettent de déterminer quels sont les phénotypes associés à tel ou tel gène (spectre d'expression tumorale), voire à des mutations particulières (corrélations génotype phénotype). [74]

On peut attendre de ces éléments, s'ils sont confirmés, une aide diagnostic (détermination des profils cliniques, identification des sujets à risque) et une aide pour l'orientation de la prise en charge. A titre d'exemple, si l'on retrouve dans une généalogie des cancers du sein chez l'homme et peu ou pas de cancer de l'ovaire, on rechercherait en premier lieu une mutation germinale du gène *BRCA2*. A l'inverse, l'existence dans une famille d'un sujet présentant à la fois un cancer du sein et un cancer de l'ovaire est très en faveur d'une mutation constitutionnelle du gène *BRCA1*. De la même manière, l'identification d'une mutation germinale dans la partie proximale du gène *BRCA1* ou dans la région " OCCR " de l'exon 11 de *BRCA2* qui sont associées à un risque élevé de cancer de l'ovaire, seraient des arguments de poids dans la détermination des pratiques médicales à proposer.

Les études familiales ont permis d'individualiser un certain nombre de gènes impliqués dans la prédisposition génétique au cancer du sein dans le cadre des différentes présentations cliniques. Il existe clairement une hétérogénéité génétique, c'est-à-dire que des gènes différents peuvent être à l'origine des mêmes syndromes. Ces travaux apportent une preuve moléculaire à l'existence d'une prédisposition génétique et permettent une meilleure définition du cadre nosologique en débouchant sur une définition bio-clinique des maladies. [75]

2). Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* :

a) Données épidémiologiques moléculaires et syndromes associés :

Deux gènes majeurs de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire, *BRCA1* et *BRCA2* [76]., ont été isolés. L'existence d'un troisième gène *BRCA3* est confirmée, il serait localisé sur le bras court du chromosome 8 [77]. En ce qui concerne les deux premiers, un certain nombre d'études épidémiologiques et moléculaires ont permis d'estimer leur contribution respective et de déterminer les présentations cliniques associées, de même que le spectre d'expression tumorale qu'ils conditionnent. [75]

b) Présentations cliniques et proportions respectives associées aux différents gènes :

BRCA1 est impliqué dans près de 50 % des familles de cancers du sein seul et dans la majorité des familles de cancers du sein et de l'ovaire, les cancers du sein chez l'homme y sont rares (Tableau IV). Une étude récente portant sur 9 familles de cancers de l'ovaire seul retrouve également une association avec le locus *BRCA1*. Un travail collaboratif international explorant l'incidence des cancers du sein et de l'ovaire dans les familles liées au gène *BRCA1* suggère l'existence d'au moins deux types d'allèles, l'un prédisposant plus fortement que l'autre aux cancers de l'ovaire [77].

Tableau IV : Contribution des gènes de la famille *BRCA* aux formes familiales de cancers du sein et de l'ovaire (sous le modèle CASH, d'après les données de Breast Cancer Linkage Consortium D.Ford et al., 1996, communication personnelle) [78].

Type familiale(N=228)	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRCAx</i>
Tous types de familles : cancer du sein (H+F) et ou de l'ovaire (N=228)	0.50	0.35	0.15
Cancer du sein (F) et /Ou de l'ovaire (N=203)	0.55	0.29	0.16
Familles avec cancers du sein chez l'homme (N=25)	0.21	0.76	0.03
Familles avec cancers de l'ovaire (sans cancer du sein chez l'homme) (N=86)	0.79	0.16	0.05
Familles de cancer du sein seul (N=117)	0.26	0.36	0.38

c) Fonctions

BRCA1 et *BRCA2* sont associés par leurs fonctions apparentées, par exemple lors de la réparation

l'ADN, dans la régulation de la transcription et dans le remodelage de la chromatine [79].[80- 81]. De plus, de nombreuses protéines retrouvées dans des complexes avec *BRCA1* et *BRCA2* sont impliquées dans différents cancers et maladies souvent associés à une instabilité génomique tout

comme *BRCA1* et *BRCA2*. En effet, les protéines *BRCA1* et *BRCA2* sont essentielles dans les mécanismes de contrôle de la recombinaison homologe (HR) ainsi que dans la réparation des cassures double brin de l'ADN (Figure 6). Ces gènes

sont des suppresseurs de tumeurs agissant en tant que « caretakers » en maintenant la stabilité génomique par opposition à des « gatekeepers » qui, lorsque leur expression est altérée, n'ont plus un contrôle normal de la division, mort ou durée de vie cellulaire promouvant ainsi directement l'expansion des cellules cancéreuses. L'absence des activités de la protéine *BRCA1* ou *BRCA2* causerait une instabilité génomique par l'augmentation de la fréquence des altérations chromosomiques telles que les bris double brins, l'aneuploïdie, l'amplification du centrosome, les réarrangements chromosomiques, les mutations, la duplication de chromosomes et la délétion de chromosomes (perte d'hétérozygocité) [82]. Ces bris peuvent altérer éventuellement des gènes impliqués dans le maintien de la structure chromosomique, la division et viabilité cellulaire ainsi que des gènes « gatekeepers » comme l'oncogène p53, favorisant alors l'évolution tumorale.[86] [83-84]

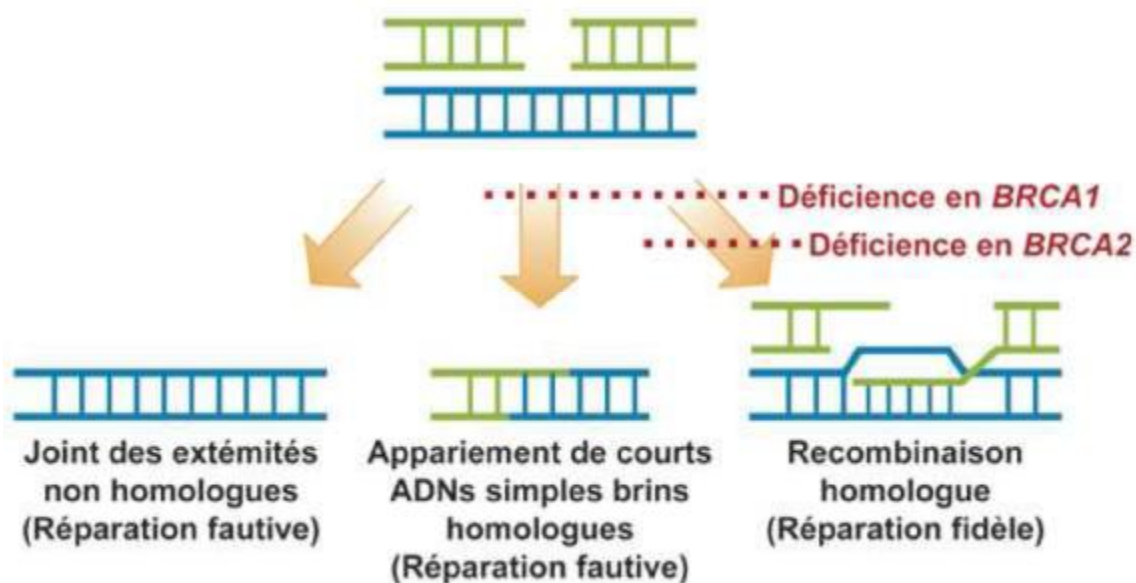


Figure 6: Instabilité chromosomique due à des réparations de bris d'ADN double brins inappropriées. [82]

Un bris double brins de l'ADN de cellules de mammifères peut être réparé par trois mécanismes mais lorsque *BRCA1* ou *BRCA2* sont déficients, le processus de réparation par recombinaison homologue normalement favorisé n'est plus fonctionnel.

3) *BRCA1* :

a)Le gène :

Le gène *BRCA1* est un grand gène situé sur le chromosome 17q contenant 22 exons codant 1.683 acides aminés. Plus de 500 mutations ou variations de séquence ont déjà été décrites, et le plus souvent une mutation semble unique pour chaque famille.

Près de 90% des familles atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire de transmission dominante autosomale présentent une anomalie chromosomique de cette région. Pour les familles n'ayant que des cancers du sein, on retrouve l'anomalie dans environ 45% des cas. Certaines familles, n'ayant que des cancers de l'ovaire, ont aussi une anomalie de *BRCA1*.

Les hommes porteurs d'une anomalie *BRCA1* ne semblent pas avoir un risque accru de cancer. L'anomalie génétique de *BRCA1* est transmise de façon dominante, autosomale mais avec une pénétrance incomplète. Environ 50% des enfants portent ce trait. Les femmes porteuses du trait ont un risque de développer un cancer du sein pendant leur vie dans 55 à 85% des cas et un cancer de l'ovaire dans 15 à 45% des cas. [76]

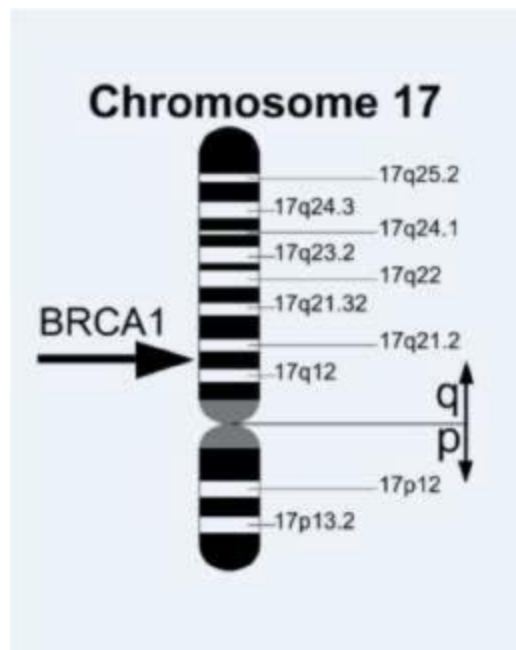


Figure 7 : localisation du gène *BRCA1* sur le chromosome 17 : (17q21) [76]

b)La région de l'exon 11 :

La région de l'exon 11 est indispensable à plusieurs fonctions de la protéine *BRCA1*.

1. Principalement, elle détermine sa localisation intranucléaire comme en témoignage de la présence de NLS ou signaux de localisation nucléaire[87].
2. Le domaine de l'exon 11 participe à la recombinaison homologe permettant la réparation des lésions chromosomiques. Cette action est rendue possible par l'intervention de kinases sensibles aux lésions génotoxiques (par exemple ATM, impliquée dans l'ataxie télangiectasie et dans la prédisposition du cancer du sein). La protéine *BRCA1* phosphorylée va ensuite activer des exonucléases (par exemple MRE11) aptes à scinder l'ADN

double brin en simple brin aux sites de cassures, étape préalable à tout échange de chromatides sœurs.

3. L'exon 11 est également l'intermédiaire d'une dimérisation avec la protéine RAD51. La formation d'un complexe avec cette enzyme catalytique capable de se fixer sur l'ADN double brin ou simple brin aux sites de cassures, est une étape préalable à la réparation de ce dernier [88].
4. Les résidus 260 à 553 de l'exon 11 sont indispensables à la liaison avec BRG1, protéine porteuse d'une activité ATPase ADN dépendante et faisant partie du complexe SWI/SNF. Ce complexe ne comporte pas moins de 26 protéines différentes. Il permet le remodelage de la chromatine par un mécanisme d'acétylation / déacétylation des histones [89]
5. Enfin, en interagissant avec le complexe MSH2/MSH6 du système de réparation des mésappariements (SRM), l'exon 11 permet à la protéine *BRCA1* de reconnaître des lésions nucléotidiques. Cette interaction est suspectée par l'accumulation d'erreurs de mésappariements au sein des lignées cellulaires déficientes en *BRCA1* [88]

c) La protéine BRCA1:

BRCA1 code pour une protéine complexe de 190 kDa et de 1863 acides aminés [91]. Sa fonction est encore inconnue, mais des éléments en faveur de son rôle suppresseur de tumeur [93] et de son implication dans le contrôle de la prolifération cellulaire de l'épithélium mammaire en réponse aux stimulations hormonales [90, 91, 92], dans les phénomènes d'apoptose (mort cellulaire programmée) ainsi qu'une participation au contrôle de l'intégrité du génome ont été rapportés.

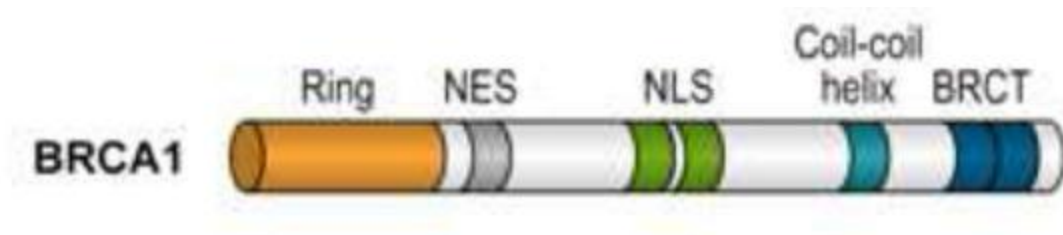


Figure 8 : Éléments structuraux de la protéine *BRCA1* [94']

Deux motifs particuliers ont été retrouvés. D'une part, au niveau de l'extrémité amino-terminale, un domaine de type RING finger (C3HC4) [94, 95], qui suppose une fonction de régulation de l'expression d'autres gènes (activation de la transcription) ou d'interactions protéine-protéine [96]. D'autre part, un motif de type granine, dans l'exon 11 (acides aminés 1214 à 1223) (Figure 8), suggèrent une potentialité sécrétoire, mais ce dernier point est l'objet de vives controverses (Figure 5). Deux régions de forte conservation de séquence, entre l'homme et la souris, ont été retrouvées [97, 98] (Figure 9). Elles correspondent d'une part, au domaine RING finger et d'autre part, à une région de 160 acides aminés près de l'extrémité carboxy-terminale, distincte du motif granine.

▼ *Le motif RING :*

A l'extrémité 5' du gène, une interaction avec BARD1 via le motif RING, riche en cystéines et histidines stabilisées par un atome de zinc (doigt de zinc), a été identifiée. La nature et la fonction du complexe *BRCA1/BARD1* doivent encore être établies de façon précise. Cependant, ce complexe pourrait jouer un rôle dans la maturation des ARNm qui serait transitoirement inhibé en cas de lésion de l'ADN [88]

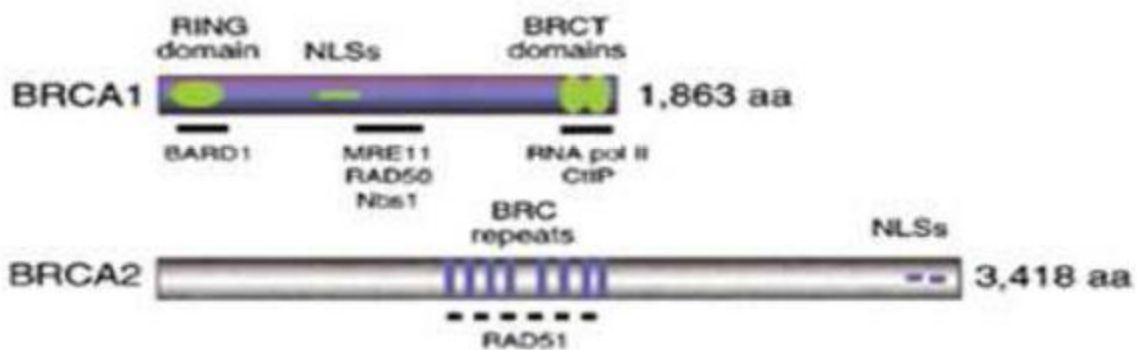


Figure 9 : Caractéristiques de la protéine humaine du *BRCA* [97, 98]

▼ *Les domaines BRCT :*

- *BRCA1* contient un domaine N-terminal RING, les signaux de localisation nucléaire (NLS), et deux domaines BRCT en C-terminal de 110 résidus.
- *BRCA2* contient huit répétitions des 40 résidus BRC motifs. Six des huit motifs de *BRCA2* humain peut se lier directement à RAD51 lorsqu'elle est exprimée in vitro.

d) Principaux rôles :

1-Détection et réparation des dommages de l'ADN :

Plusieurs éléments de preuve indiquent que *BRCA1* est impliqué dans la réparation de l'ADN endommagé. Le premier est venu à partir des résultats que *BRCA1* interagit avec trois protéines impliquées dans les voies de réparation des dommages d'ADN : RAD50, RAD51 et *BRCA2*. *BRCA1* non seulement interagit avec RAD51 [99] [100], mais elles se trouvent aussi colocalisées au niveau de structures intranucléaires où la réplication de l'ADN se produit après le traitement avec des réactifs endommageant l'ADN [101].RAD51 est impliqué dans les réactions d'échange de brins d'ADN ATP-dépendante et est connue pour être un homologue de Rec A de levure, qui fonctionne dans la recombinaison homologue et la réparation des dommages de l'ADN. RAD51 interagit avec les gènes *BRCA1* et *BRCA2* pour former un complexe stable au cours de la réparation des dommages de l'ADN [102]. Un autre membre de la famille RAD, RAD50, interagit également avec *BRCA1* à la fois in vitro et in vivo [103].

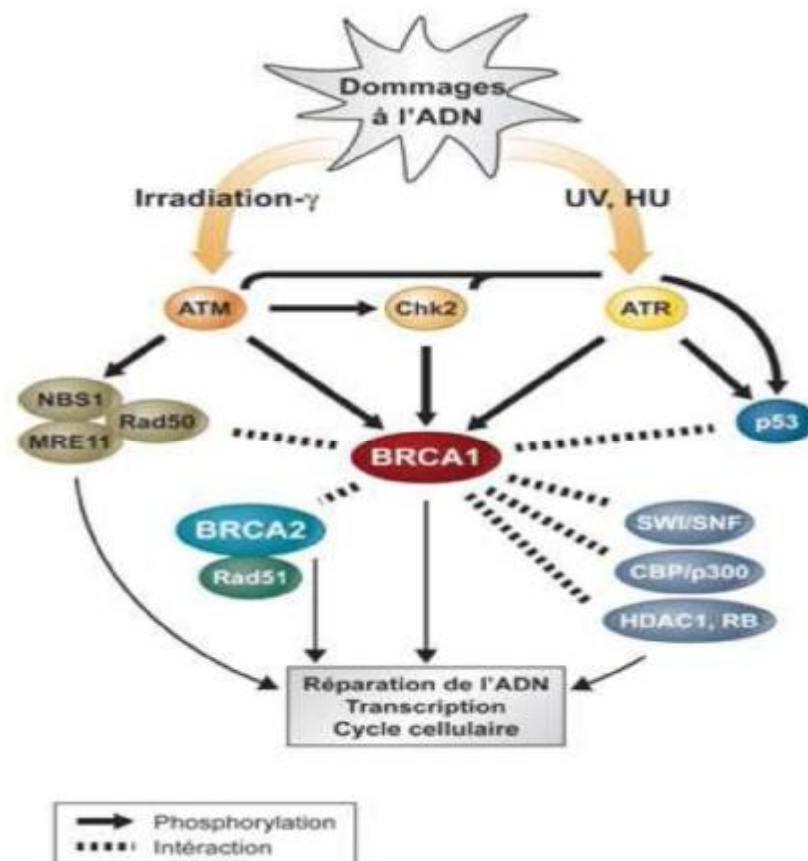


Figure 10 : Fonction de la protéine *BRCA1* en réponse aux dommages à l'ADN [104'

2-Réparation de l'ADN :

BRCA1 est impliquée dans la réparation de l'ADN par ses activités d'activation de la transcription de gènes de réparation par excision de nucléotides [104, 105,106]. Suite à des dommages à l'ADN, *BRCA1* stimule la liaison de p53 au promoteur de *DDB2*, ce qui active la transcription de ce gène produisant la petite sous-unité d'un hétérodimère (*DDB*) qui se lie à l'ADN endommagé [107,108]. De plus, *BRCA1* peut induire l'expression de *GADD45* [109, 110,111] ainsi que le *XPC*, qui est un facteur de réparation des lésions de l'ADN induites par les UV.[98,112]

3-Remodelage de la chromatine et de la structure de l'ADN :

BRCA1 est impliquée dans les événements suivant un dommage à l'ADN puisqu'elle migre rapidement à ces sites où des histones phosphorylées y sont remodelées facilitant ainsi l'accès à cet ADN endommagé pour la machinerie de réparation [113]

4-Duplication du centrosome :

BRCA1 serait aussi impliquée dans le processus de duplication du centrosome qui est un événement responsable de la ségrégation égale des chromosomes lors de la division nucléaire d'une cellule. En effet, la forme hypophosphorylée de *BRCA1* est localisée aux centrosomes pendant la mitose et interagit (a.a. 504 à 803) avec la gamma-tubuline, composante majeure des microtubules nucléaires sur lesquels migreront les chromosomes lors de leur séparation [114, 115]. Lorsque la région d'interaction de *BRCA1* avec la gamma-tubuline est tronquée (une partie de l'exon 11), on observe de multiples centrosomes, une ségrégation inégale de ceux-ci, une division nucléaire anormale et de l'aneuploidie [116]

5-Régulation de la transcription :

Une large région en C-terminal de la protéine *BRCA1* (a.a. 1293 à 1863) est impliquée dans la régulation de la transcription de nombreux gènes. De plus, les acides aminés 1650 à 1800 et 1560 à 1863 de *BRCA1* interagissent respectivement avec l'ARN hélicase A et l'ARN polymérase II qui sont des composants de l'holoenzyme ARN polymérase [117, 118] (Figure 4). Cette capacité démoduler l'expression de gènes au niveau de la transcription est mise en évidence dans plusieurs fonctions de *BRCA1* au niveau du cycle cellulaire et de la réparation de l'ADN. [119, 120, 121]

6-Contrôle du cycle cellulaire :

BRCA1 peut diriger la cellule vers l'apoptose [122] en activant d'une part la transcription de TNFalpha, un signal extracellulaire majeur dans la mort cellulaire programmée [123], et d'autre part, en abolissant l'inhibition transcriptionnelle de GADD45[124,125]. Cette inhibition de GADD45 prévaut dans des conditions normales par l'interaction de *BRCA1* (acides aminés 341 à 748) avec ZBRK1 appelé aussi KRAB (est une catégorie de domaines de répression de la transcription) sur une séquence dans l'intron 3 de GADD45 et elle est abolie par la dissociation du domaine BRCT de *BRCA1* avec CtIP lorsque celui-ci a été phosphorylé par ATM104, [126,127, 128] (Figure 11).

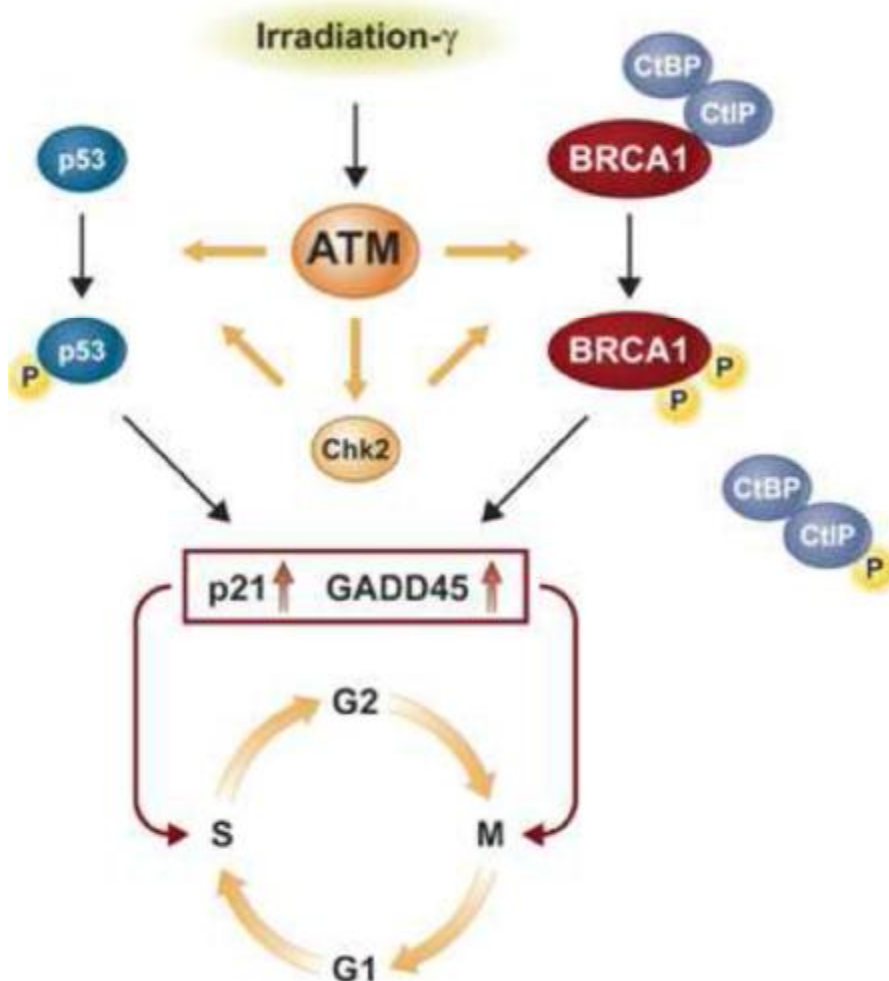


Figure 11 : Rôle de *BRCA1* dans la régulation de la transcription et le contrôle du cycle cellulaire après l'exposition aux radiations ionisantes. [127]

ATM est activée par ces irradiations et phosphoryle CtIP pour dissocier le complexe CtIP-CtBP*BRCA1*. *BRCA1* est alors libre et active p21 et GADD45. L'activation des points de contrôle du cycle cellulaire induit l'arrêt de la réplication pour permettre la réparation de l'ADN. [129]

7-Ubiquitination

Le domaine RING de *BRCA1* est le site d'hétérodimérisation de *BRCA1* avec *BARD1*, qui a lui aussi un domaine RING et ensemble, ils ont une affinité pour les acides nucléiques (Figure 12).

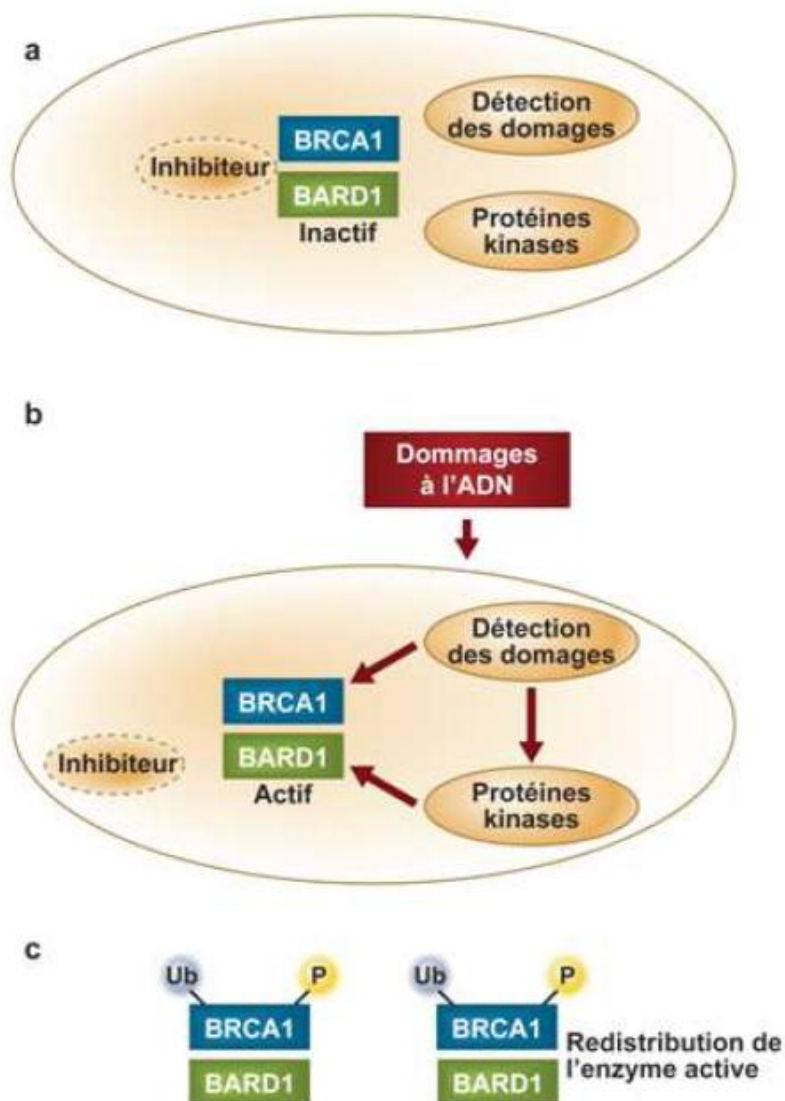


Figure 12 : Modèle de l'activation de l'hétérodimère *BRCA1*-*BARD1* par les dommages à l'ADN. [129']

L'hétérodimère *BRCA1*-*BARD1* s'associe avec les molécules qui peuvent reconnaître et se lier à différentes formes d'ADN endommagé (détecteur de dommages à l'ADN) telles que des protéines kinases. *BRCA1*-*BARD1* est de base inactif en tant qu'ubiquitine ligase (b). La détection des dommages à l'ADN active *BRCA1*-*BARD1* par des modifications comme la phosphorylation ou l'ubiquitination et/ou par le retrait de protéines inhibitrices. (c) L'enzyme activée est redistribuée à travers la cellule pour réaliser ses différentes fonctions effectrices dans la réponse aux dommages à l'ADN (remodelage de la chromatine, l'activation de la transcription, points de contrôle du cycle cellulaire et réparation de l'ADN). [86]

e) Les mutations :

Plus de 100 mutations germinales distinctes ont déjà été décrites. Elles sont dispersées tout au long de la séquence codante. Une banque de données internationale (BIC), où sont répertoriées la majorité des mutations constitutionnelles a été constituée. Seules quelques-unes d'entre elles peuvent être considérées comme récurrentes avec un ancêtre commun (effet fondateur), il s'agit de la mutation de l'exon 2: 185delAG retrouvée dans la population Juive Ashkénaz ce qui n'exclut pas que cette mutation soit retrouvée dans un contexte génétique autre, ou fréquentes, c'est-à-dire de même type mais d'origine différente, telles que la mutation de l'exon 20: 5382insC. Plus de 80 % des mutations entraînent une troncation de la protéine (modification du cadre de lecture, mutation non-sens, ou altération de l'épissage. Pour les mutations faux sens il est souvent difficile de faire la part entre un variant neutre sans conséquence phénotypique et une mutation délétère. En conséquence, ne sont retenues comme pathogènes, que les mutations

impliquant le domaine RING finger, les autres sont considérées, jusqu'à preuve du contraire, comme des polymorphismes. [75]

f)Corrélation génotype phénotype :

L'existence de différents syndromes (sein seul, sein ovaire, ovaire seul) ou phénotypes (cancers faiblement ou fortement prolifératifs), laissent augurer de possibles corrélations entre le génotype (type de mutation) et le phénotype (manifestations cliniques). Ainsi, il a été observé que les mutations siégeant avant l'exon 13 du gène *BRCA1* étaient associées à une plus grande incidence de cancers de l'ovaire. Ces données moléculaires sont à rapprocher de l'étude d'hétérogénéité génétique rapportée précédemment. Des analyses de transfection ont également montré que les mutations du gène *BRCA1* entraînant une troncation de la protéine dans la région 5', étaient incapables d'inhiber la prolifération de lignées de cancers de l'ovaire, alors que l'allèle sauvage avait cette propriété. Cette région semble donc jouer un rôle "protecteur ", ou tout au moins limitant, dans le développement des cancers de l’ovaire. [75]

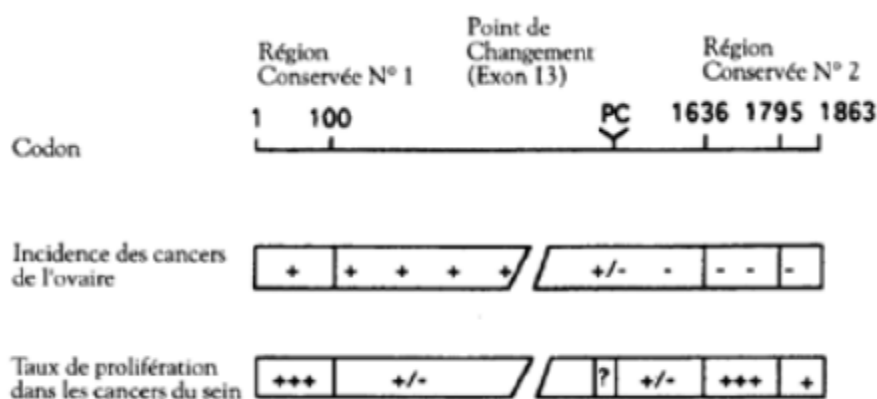


Figure 13: Résumé sur les connaissances actuelles concernant les corrélations entre le génotype et le phénotype dans les cancers du sein liés à *BRCA1* (adapté de Sobol et coll, 1996)

4. Le gène de prédisposition *BRCA2* et sa protéine :

Le gène *BRCA2* est localisé sur le chromosome 13 en q1213 [130]. Il présente certaines similarités avec *BRCA1* (par exemple la taille, la structure, l'expression tissulaire). Il s'agit d'un très grand gène comprenant 26 exons codants, avec 3 exons de grande taille dont l'exon 11, les deux autres étant les exons 10 et 27 [131]. Sa séquence est distribuée sur près de 70 kb d'ADN génomique et donne naissance à un transcrit de 10,4 kb. Il est exprimé dans les mêmes tissus que *BRCA1*.

La protéine est constituée de 3418 acides aminés et sa fonction est encore inconnue. Des délétions impliquant le locus *BRCA2* (analyse de pertes d'hétérozygotie) ont été retrouvées à la fois dans les cancers du sein héréditaires et sporadiques, ce qui apporte des éléments en faveur de son rôle suppresseur. Une séquence consensus de type granine a également été retrouvée dans la partie carboxy- terminale de la protéine (codée par l'exon 27). Cependant, comme pour *BRCA1*, son rôle est discuté [130,131].

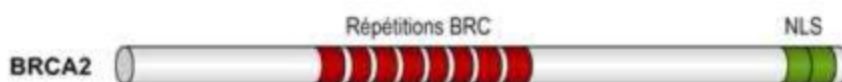


Figure 14 : Éléments structuraux de la protéine *BRCA2*. [131].

5. Autres gènes de prédisposition aux cancers du sein et / ou de l'ovaire

a) Le gène p53

Le gène p53, situé sur le bras court du chromosome 17, est le premier gène dont les mutations constitutionnelles ont été associées au cancer du sein. Des mutations germinales de ce gène ont été mises en évidence chez des sujets appartenant à des familles présentant un syndrome de Li et Fraumeni (SLF) [132, 133, 134]. Cependant, pour certaines familles typiques, aucune mutation n'a pu être identifiée, ce qui est en faveur d'une hétérogénéité génétique [135]. On peut très bien trouver une mutation germinale de p53 en l'absence d'un contexte évident de syndrome de Li et Fraumeni, notamment dans le cadre de familles de cancers du sein tardifs [136]. Une étude a récemment défini le profil des familles associées à des mutations constitutionnelles de p53 [135]. Le gène p53 est très fréquemment altéré au niveau somatique dans tous les types de tumeurs [137]. Il semble contrôler le cycle cellulaire de telle façon que la progression dans le cycle qui amène à la division cellulaire n'est possible que si l'intégrité du génome est respectée [138]. En cas de défaut, la protéine p53 arrêterait le cycle permettant une réparation, ou induirait la mort cellulaire. Un dysfonctionnement de p53 permettrait notamment à une cellule anormale de se diviser.

b) Le gène *BRCA3*

Les agrégations familiales de cancers du sein ne relèvent pas toutes de *BRCA1* et *BRCA2*. Une étude récente va dans ce sens et invoquerait un effet géographique dans la fréquence respective des différents gènes de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire [139]. Les analyses de liaison génétique portant sur des familles françaises et allemandes sont en faveur d'une localisation de *BRCA3* sur le bras court du chromosome 8 dans la région p12-21 [140].

Actuellement, les familles associées au locus 8p12 21 sont principalement de type cancer du sein seul, sans cancer du sein chez l'homme. Des arguments supplémentaires, soulignant l'importance de ce locus, ont été apportés par l'analyse de l'ADN d'une série de cancers du sein sporadiques. Près de 50 % des tumeurs présentent une délétion de la région 8p12-21[140].

c) Le gène de la maladie de Cowden :

Il est localisé sur le chromosome 10 [141], il s'agit du gène PTEN. Des analyses de liaison génétique réalisée pour des familles de cancer du sein non associées à *BRCA1* et 2 ne sont pas en faveur de son appartenance à la famille des gènes *BRCA* et des délétions dans cette région sont rarement observées [142].

d) Le gène AR (récepteur aux oestrogènes)

Une mutation germinale du récepteur aux androgènes chez des hommes présentant à la fois des signes de résistance aux androgènes et un cancer du sein a été rapportée dans de rares familles atteintes du syndrome de Reifenstein [143]. Bien qu'il soit hautement probable qu'il y ait une relation de cause à effet entre ces mutations et le développement du cancer du sein dans ces agrégations familiales, une association fortuite ne peut être exclue, vue la rareté des observations.

e) Les gènes hMSH2, hMLH1, hPMS1 ET hPMS2

Le syndrome de Lynch ou HNPCC associe principalement des cancers d'origine digestive (côlon, estomac), des tumeurs gynécologiques (ovaire, endomètre) et des voies urinaires. La recherche de mutations constitutionnelles au niveau de ces gènes permettra de savoir si le cancer du sein fait partie du spectre d'expression tumorale. Des études préliminaires font état d'un spectre d'expression tumorale plus étendu pour hMLH1 que pour les autres gènes [144].

f) Le gène ATM (Ataxie télangiectasie)

Swift a émis l'hypothèse que les sujets hétérozygotes pour le gène ATM, donc ne présentant pas le phénotype ataxie télangiectasie, avaient un risque augmenté de développer des tumeurs communes, et notamment des cancers du sein [145]. Ils estiment que 3,5 à 7.5 % des tumeurs communes se développeraient dans un tel contexte. Des délétions dans la région du locus ATM ont été retrouvées dans des cancers du sein sporadiques [146,147].

6) L'intérêt d'un diagnostic génétique :

Excepté la mise en évidence d'une mutation constitutionnelle, il n'existe pas d'examen spécifique capable de diagnostiquer une prédisposition héréditaire au cancer du sein.

Un test génétique de qualité couvrant l'ensemble des deux gènes connus *BRCA1* et *BRCA2*, est indispensable à la prise en charge de ces patients. Il permettra d'une part, de confirmer le diagnostic de prédisposition héréditaire au cancer du sein chez le patient, permettant l'adaptation de traitement et la prévention et d'autre part, de proposer des diagnostics prédictifs pour les membres de sa famille. Cette approche consiste à rechercher la mutation associée à une prédisposition héréditaire au cancer du sein et ou de l'ovaire chez une personne apparentée au malade mais qui ne présente aucun symptôme. Le but est de pouvoir proposer au sujet porteur une surveillance attentive ou une thérapeutique adaptée et de rassurer le sujet non porteur de la prédisposition. [35]

7) Indications de la consultation de génétique et des tests moléculaires :

Les indications d'étude des gènes *BRCA2* reposent sur un certain arbitraire qui est un compromis entre la probabilité d'identifier une mutation *BRCA2* et les capacités d'analyse des laboratoires [148]. Ces probabilités de prédisposition peuvent correspondre, à titre d'exemple, aux situations familiales suivantes :

- au moins trois cas de cancer du sein ou de l'ovaire appartenant à la même branche parentale et survenant chez des personnes apparentées au premier ou au second degré
- deux cas de cancer du sein chez des apparentées du premier degré dont l'âge au diagnostic d'au moins un cas est inférieur ou égal à 40 ans ;
- deux cas de cancer du sein chez des apparentés du premier degré dont au moins un cas est masculin
- deux cas chez des apparentées du premier degré dont au moins un cas est un cancer de l'ovaire.

Enfin, la mise à jour de 2004 a proposé un score permettant d'orienter la personne vers la consultation génétique. ce score peut aussi être utilisé comme base d'indication d'étude *BRCA* 1/2 cas index. Il est présenté sur le tableau V

Tableau V: Score d'indication de consultation de génétique et de l'indication des tests *BRCA2*, chez les cas index selon la mise a jour de 2004 des recommandations de prise en charge des femmes à risque de cancer du sein . [149]..

T sein chez une femme avant 30ans	4
T sein chez une femme entre 30 et 39ans	3
T sein chez une femme entre 40 et 49 ans	2
T sein chez une femme entre 50 et 70ans	1
T sein chez un homme	4
T ovaire	3

T : tumeur

5: excellente indication

3 ou 4 : indication possible

1 ou 2 : utilité médicale faible

8) Pronostic des cancers du sein chez les porteurs de mutation *BRCA*

Actuellement, aucune conclusion ne peut être portée sur le pronostic des cancers du sein associés à *BRCA1* ou *BRCA2*, comparé aux formes sporadiques. En conséquence, il n'existe pas de raison pour envisager de traiter ces cancers de façon différente à stade égal des formes sporadiques. Il semble cependant que les cellules ayant une perte de fonction des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* aient une sensibilité accrue aux rayonnements ionisants et aux chimiothérapies[150].

Une équipe marseillaise a mis en évidence des différences entre tumeurs liées à *BRCA1* et tumeurs sporadiques. Les cancers du sein liés à *BRCA1* sont plus volontiers précoces, de haut grade, avec des récepteurs hormonaux négatifs et rarement associés à une composante intracanalalaire, le type histologique médullaire semble être trouvé en excès [150].

DEUXIEME PARTIE

I. Matériel et méthode :

A/ Matériel :

1- Echantillonnage

a) Description de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur une période de 5ans ,allant de l'année 2010 à l'année 2015, et portant sur 40 familles, dont chacune est représentée par une femme. Ces patientes ont été recrutées au niveau du service de gynécologie et d'oncologie du centre universitaire hospitalier Hassan II de Fès, et suivies pour un cancer du sein. Toutes les patientes ont été invitées à fournir des informations détaillées au sujet des antécédents personnels et familiaux de cancer. Les caractéristiques cliniques et pathologiques ont été recueillies dans les dossiers médicaux, et les consentements éclairés ont été obtenus auprès de chaque personne concernée.

b) Critères d'inclusion :

Dans ce travail, des patientes marocaines présentant les symptômes cliniques du cancer du sein et les critères d'inclusion ci- dessous ont été recrutées.

- 3 cas ou plus de cancer du sein ou de l'ovaire dans la même branche familiale, un cas étant apparenté au premier degré aux deux autres, ou au deuxième degré en transmission paternelle.
- 2 cas de cancer du sein ou de l'ovaire déclarés avant l'âge de 35 ans chez les apparentés au premier degré entre eux.
- l'âge au diagnostic (avant 50 ans),
- la présence d'autres tumeurs, la bilatéralité du cancer du sein,
- l'atteinte d'un sujet de sexe masculin

c) Paramètres cliniques étudiés :

- Données administratives : sexe, âge, adresse
- Histoire médicale : antécédents familiaux, antécédents personnels ,
- La réponse clinique
- Arbres généalogiques
- Comptes rendus du service d'oncologie médicale
- Résultats du laboratoire d'anatomo-pathologie

B/ Méthodes :

1. Stratégie du travail :

Notre travail repose sur l'extraction d'ADN à partir du sang total des différentes patientes, suivie d'une quantification par dosage spectrophotométrique. L'ADN extrait est amplifié par la suite par la technique de PCR (pour amplification du gène *BRCA1*) et séquencé pour identifier les mutations recherchées.

2. Prélèvement sanguin et conservation :

Avant tout prélèvement, une fiche qui porte les renseignements, l'accord et le consentement de l'intéressé est obligatoire (annexe 1) . On prélève deux tubes EDTA de sang, pour l'extraction d'ADN par kit ou par sel. Les tubes peuvent être conservés à +4°C ou -20°C pour utilisation ultérieure.

3. Techniques de préparation et de purification des acides nucléiques :

L'extraction de l'ADN (acide désoxyribonucléique) est une technique qui isole de l'ADN à partir d'une cellule en quantité et en qualité suffisante pour permettre son analyse.

3.1 Extraction d'ADN par sel à partir du sang total (salting out)

a- Principe :

L'ADN utilisé, comme matrice d'amplification pour les réactions PCR, a été extrait par la technique classique de salting-Out. Le sang doit être initialement et vigoureusement mélangé à une solution hypotonique pour faire éclater les globules rouges. Le lysat est centrifugé et, après élimination du surnageant, le culot cellulaire, contenant les leucocytes, est traité par une solution de lyse des Globules blancs (SLB) contenant la protéinase K, enzyme qui digère les protéines cellulaires. Ces dernières seront par la suite éliminées par l'intermédiaire d'une force ionique du NaCl (5 M). La précipitation de l'ADN génomique est effectuée en utilisant une solution d'éthanol absolu à froid (-20 °C).

b- Réactifs nécessaires :

- Tris-EDTA 20 mM / 5 mM
- Tris-EDTA 10 mM /1 mM
- SLB à +42°C
- Protéinase K 10 mg/ml
- Na Cl 5 M
- Ethanol 75 % à +4°C
- Eau Distillé stérile

c- Protocole expérimental :

L'extraction d'ADN est réalisée à partir du sang total, conservé dans un tube EDTA et stocké à -20°C. Une décongélation de l'échantillon est donc nécessaire.

Ø Lyse des globules rouges

Le sang est récupéré dans un tube de 15 ml, traité avec deux volumes du tampon d'extraction TE 20/5 (V/V), puis incubé dans la glace pendant 20 mn. Plusieurs étapes permettent la lyse des globules rouges jusqu'à l'obtention d'un culot blanc ne renfermant que les globules blancs.

Ø Lyse des globules blancs

Le culot est suspendu dans 3 ml de SLB (Solution de lyse des globules blancs), puis 100 µl de protéinase K (10mg/ml) sont additionnés. L'incubation dure une nuit sous agitation douce à 42°C.

Ø Dénaturation et précipitation des protéines et impuretés

Après l'incubation, 4 ml d'eau distillée stérile et 4 ml de NaCl 5 M sont ajoutés, le tube est par la suite homogénéisé, puis centrifugé à 3000 tr/mn pendant 30 mn.

Ø Précipitation et lavage de l'ADN

Le surnageant est récupéré dans un nouveau tube de 50 ml, auquel deux volumes d'éthanol absolu froid sont ajoutés. Après homogénéisation, "la méduse" d'ADN se forme dans le tube. Cette dernière sera récupérée dans un tube eppendorff de 1.5 ml, puis lavée à l'éthanol 75 %. Après évaporation pour éliminer toute trace de l'éthanol, l'ADN est dilué dans 200 µl de TE (Tris-EDTA) puis stocké à +4°C pour toute utilisation ultérieure (pour un stockage prolongé il est préférable de conserver l'ADN à -20°C).

4-Dosage de l'ADN :

La concentration en ADN de l'échantillon est estimée par spectrophotométrie. En effet, les acides nucléiques présentent un pic d'absorption dans l'ultraviolet. Le maximum de cette absorption se situe à 260nm. L'interférence par des contaminants se reconnaît par calcul d'un « ratio ». Les protéines absorbant à 280 nm, le ratio A_{260}/A_{280} est utilisé pour estimer la pureté de l'acide nucléique. L'ADN pur devrait avoir un ratio d'environ 1,8, tandis que l'ARN pur devrait avoir une valeur d'environ 2,0. L'absorption à 230 nm reflète la contamination de l'échantillon par des substances telles que les hydrates de carbone, les peptides, les phénols ou les composés aromatiques. Dans le cas d'échantillons purs, le ratio A_{260}/A_{230} devrait être d'environ 2,2. Au laboratoire, le « NANODROP» (figure 11) est utilisé pour réaliser le dosage. Il suffit de déposer dans l'appareil 2 μ l d'ADN extrait pour déterminer sa concentration et obtenir la courbe qui renseigne sur sa pureté.

5- Amplification des deux gènes *BRCA1* et *BRCA2* par réaction de polymérisation en chaîne :

Tableau VI : Les différentes mutations recherchées au niveau du gène *BRCA1* et

BRCA2

Gène	Amorce séquence F/R :	Les mutations les plus fréquentes	exon	ARTICLES
<i>BRCA1</i>	5'- GCCAGTTGGTTGATTTCC ACC -3'	c.798-799delTT /917delTT	EX 11-1	(TAZZITE &al., 2012) [157]
<i>BRCA1</i>	5'- CCTTACTTCCAGCCCATC TG -3'	c.2805delA/2924delA	EX 11-2	(TAZZITE &al., 2012) [157]
<i>BRCA2</i>	:5'- GCTCTCTGAACATAACAT TAAG-3	c.3381delT /3609delT	Ex 11-1	[158] [159]
<i>BRCA2</i>	5'- TGAAAATTCAGCCTTAGC -3'	c.5073dupA	Ex 11-2	[159] [160]

5.1 Choix des amorces:

Les séquences d'amorces, utilisées pour le séquençage des mutations (Tableau VI), ont été déterminées à partir d'un article scientifique qui concerne l'étude des mutations du gène *BRCA2* [159] et *BRCA1*[157] , Les séquences ont été vérifiées par alignement avec le programme BLAST [159] .

5.2 Technique de PCR :

a. Principe :

La PCR permet d'obtenir un grand nombre de copies du fragment à étudier. L'utilisation de la Taq polymérase, purifiée à partir de *Thermusaquaticus*, a simplifié les protocoles. Elle permet d'amplifier une région précise de l'ADN grâce à deux amorces d'orientation opposée et complémentaires de la séquence adjacente à la région cible. Cette réaction permet d'amplifier un fragment d'ADN par une succession de cycles de dénaturation de l'ADN, d'hybridation des amorces et d'élongation pendant lesquelles la Taq polymérase assure la réplification de la séquence entre les deux amorces (figure15)

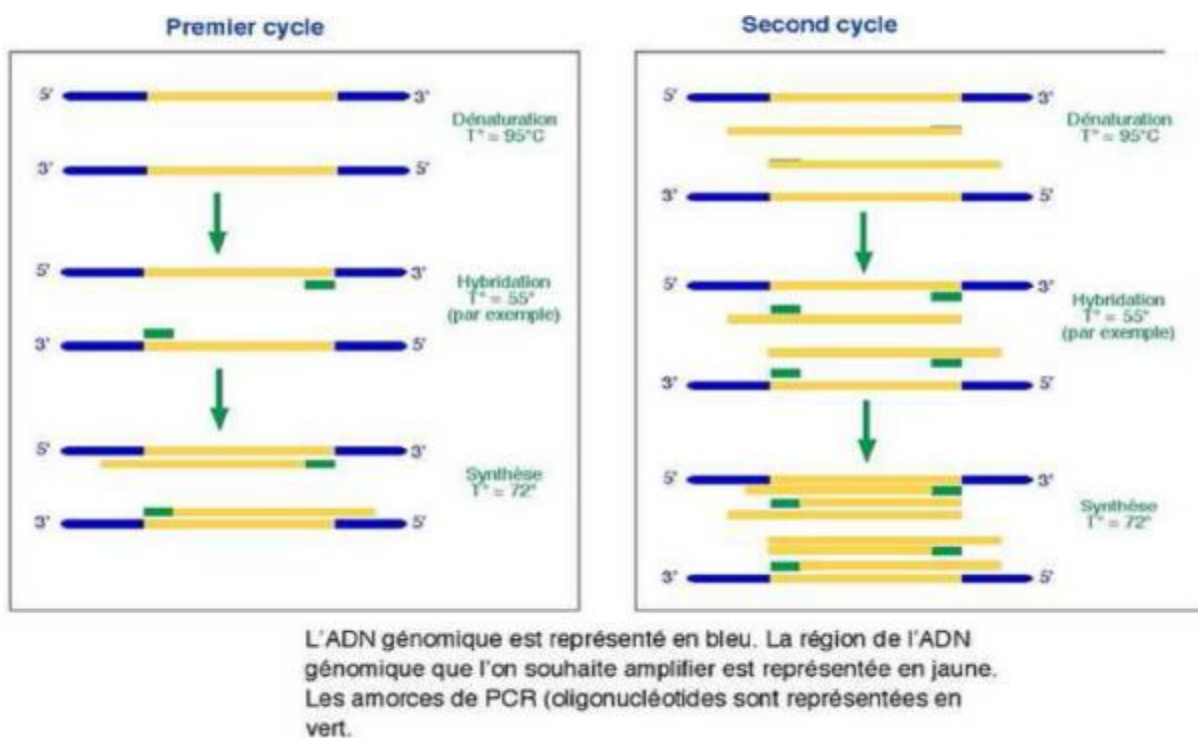


Figure 15 : les étapes de la réaction de polymérisation en chaîne

b. Réactifs nécessaires :

Ø La Taq polymérase est une protéine recombinante de 94 kDa, isolée de la bactérie *Thermusaquaticus* et clonée dans *E.Coli*. Une unité de Taq correspond à la quantité d'enzyme nécessaire pour transformer 10 nmoles de dNTP en matériel acide insoluble. La concentration de la Taq utilisée est 5 unité/ μ l.

- Tampon d'enzyme 10X (Kit Proméga)
- Solution de MgCl₂ (25mM) (Kit Proméga)
- La solution de dNTP constituée de dATP, dTTP, dGTP, dCTP (100mM pour chacun)
- L'eau recommandée pour la PCR doit être de qualité ultra pure.
- Les amorces sont fournies à l'état lyophilisé, elles seront reconstituées avec du Tris-EDTA (TE) pour avoir une solution mère de 200pmol/ μ l, puis une dilution avec de l'eau ultra pure est réalisée afin d'obtenir une solution finale de 10 μ M.

c. Milieu réactionnel et programme de PCR :

Tous les éléments nécessaires à la réaction de PCR sont regroupés dans un tube eppendorf qui sera soumis aux différentes températures. Ces cycles de température sont réalisés automatiquement dans un thermocycleur.

L'amplification est effectuée en 35 cycles pour les amorces du *BRCA1* et 30 cycles pour les amorces du *BRCA2* qui sont précédés par une étape de dénaturation de 6 mn à 94°C.

Chaque cycle est constitué d'une étape de dénaturation (45s) à 94°C, d'une étape d'hybridation (30s) à une température spécifique et d'une étape d'extension (30 s) à 72°C.

Les cycles d'amplification sont suivis d'une étape d'élongation , qui permet à la Taq polymérase de terminer la synthèse des brins qu'elle n'a pas eu le temps de finir pendant les cycles précédents. La PCR est réalisée automatiquement dans un thermocycleur Applied Biosystem 2700

5.3 Visualisation des produits PCR

a. Principe:

Le contrôle des produits amplifiés se fait par électrophorèse sur gel d'agarose. L' ADN est une macromolécule chargée négativement, de ce fait, elle peut migrer dans un champ électrique de la cathode (-) vers l'anode (+) dans un tampon de migration (TAE ou TBE).

Les échantillons sont mélangés au bleu de bromophénol, colorant qui possède une masse moléculaire faible et qui permet de détecter le front de migration.

Lors de la préparation du gel d'agarose, le BET (Bromure d'éthidium), agent intercalant qui se fixe entre les bases nucléiques à l'intérieur de la double hélice, est ajouté. Cette molécule est fluorescente sous UV et permet de détecter les fragments d'acide nucléiques

b. Réactifs nécessaires :

- ü Poudre d'agarose
- ü TBE 1X
- ü BET
- ü Solution de charge

c. Protocole expérimental

Dans un premier temps, un gel d'agarose de 2% est préparé (1g d'agarose + 50ml de TBE 1X). Après ébullition et addition de 2µl de BET, le gel est coulé dans un moule, on y installe un peigne qui sera retiré après refroidissement du gel en laissant à sa place des puits où sera déposé l'ADN.

Après refroidissement, le moule est ensuite installé dans une cuve remplie du tampon de migration (TBE 1X). Dans chaque puits un mélange de 5 µl de produit PCR et de 2 µl de solution de charge sont déposés. La migration est réalisée à 100 V et les bandes d'ADN fluorescentes sont visualisées sous UV.

6. Séquençage Des deux gène *BRCA1* et *BRAC2* :

Le séquençage d'ADN est devenu un outil essentiel en biologie moléculaire tant en médecine que dans de nombreuses autres disciplines des sciences de la vie. Le séquençage a été décrit il y a environ 30 ans et n'a cessé d'évoluer depuis cette période.

Le séquençage de l'ADN constitue une méthode dont le but est de déterminer la succession linéaire des bases A, C, G et T prenant part à la structure de l'ADN.

C'est le niveau de résolution le plus élevé pour rechercher la présence de mutations ponctuelles dans un gène. La détermination de la séquence nucléotidique d'un gène est source d'informations importantes concernant sa structure, sa fonction et ses mutations.

L'automatisation du séquençage de l'ADN a rendu cette technique la méthode de choix pour l'exploration de la séquence nucléotidique.

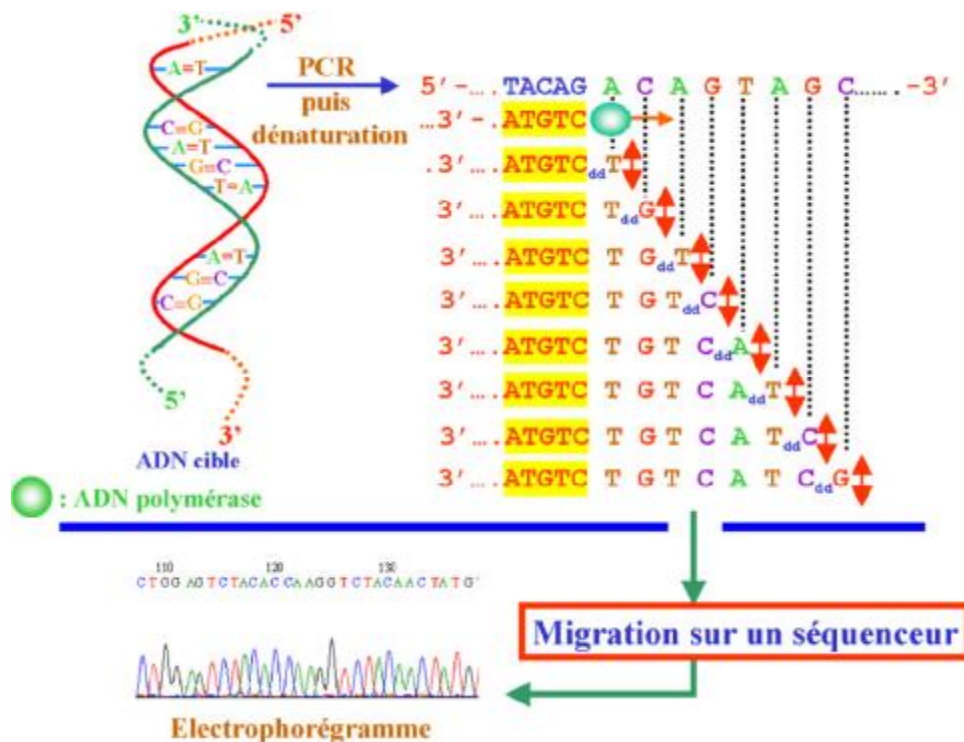
La méthode de référence est la méthode enzymatique (Sanger).

La méthode enzymatique, proposée par F. Sanger (prix Nobel de chimie en 1980), repose sur l'utilisation de nucléotides particuliers appelés didésoxynucléotides qui bloquent la synthèse de l'ADN par les ADN polymérases après leur incorporation. Cette méthode a considérablement évolué grâce à la mise au point de séquenceurs automatiques et de marquages des nucléotides à l'aide de fluorochromes.

Le séquençage de l'ADN est devenu une technique rapide et fiable utilisée fréquemment dans le diagnostic des maladies héréditaires. Il se pratique aujourd'hui à grande échelle (la séquence complète de plusieurs organismes vivants a été identifiée dont celle de l'Homme).

L'automatisation du séquençage de l'ADN est une combinaison de réactions toutes automatisées :

- des techniques de PCR.
- Des techniques de fluorescence avec usage de didésoxynucléotides (ddNTP) marqués par des fluochromes de couleur différente et qui permettent d'interrompre, à différents niveaux, la synthèse d'ADN. Ce blocage est dû à l'impossibilité qu'ont ces nucléotides de former une liaison phosphodiester avec un autre nucléotide en raison de l'absence du groupement hydroxyle sur le carbone 3'
- Migration des brins d'ADN marqués dans un gel contenu dans un capillaire de séquençage.
- Excitation par un rayon Laser fixe qui émet un signal spécifique, différent selon le nucléotide marqué
- Les signaux sont lus électroniquement, enregistrés puis visualisés sous forme de pics de quatre couleurs différentes (correspondants aux bases A, G, C et T).



Principes du séquençage selon la méthode de Sanger. Après dénaturation du produit amplifié par séquençage, l’un des deux brins (ici, le brin sens) s’hybride à une amorce spécifique. Pour la simplicité du schéma, nous avons pris une amorce de 5 pb, la taille habituelle des amorces étant de 20 pb environ. Le mélange réactionnel contient, outre les tampons et l’ADN polymérase, des déoxynucléotides triphosphates (dNTP, dA-, dC-, dG-, dT-TP) mais aussi des didéoxynucléotides triphosphates (ddNTP, ddA-, ddC-, ddG-, ddT-TP). L’incorporation aléatoire d’un ddNTP à la place d’un dNTP ne permet plus la polymérisation par l’ADN polymérase. L’extension s’arrête. À la fin de la réaction de séquence effectuée selon des cycles thermiques identiques à ceux de la PCR (on parle de PCR asymétrique, une seule amorce étant utilisée au lieu de deux), nous avons des fragments de taille différente. Ces fragments sont soumis à migration dans un champs électrique. Il s’agit le plus souvent d’une électrophorèse capillaire. Chaque ddNTP étant marqué par un fluorophore différent, un signal lumineux sera généré, spécifique de la base didéoxy

incorporée. Les fragments étant de taille différente et la résolution allant jusqu'à une base de différence, il sera simple de recueillir ce signal et en déduire la séquence. Les signaux lumineux sont analysés par un logiciel spécifique, et le résultat de l'analyse peut être lu sous forme d'un électrophorégramme de lecture facile. Des logiciels d'interprétation des séquences sont également disponibles. Pour confirmer un résultat, toute réaction de séquence d'un fragment d'ADN est systématiquement faite sur le brin sens et le brin antisens.

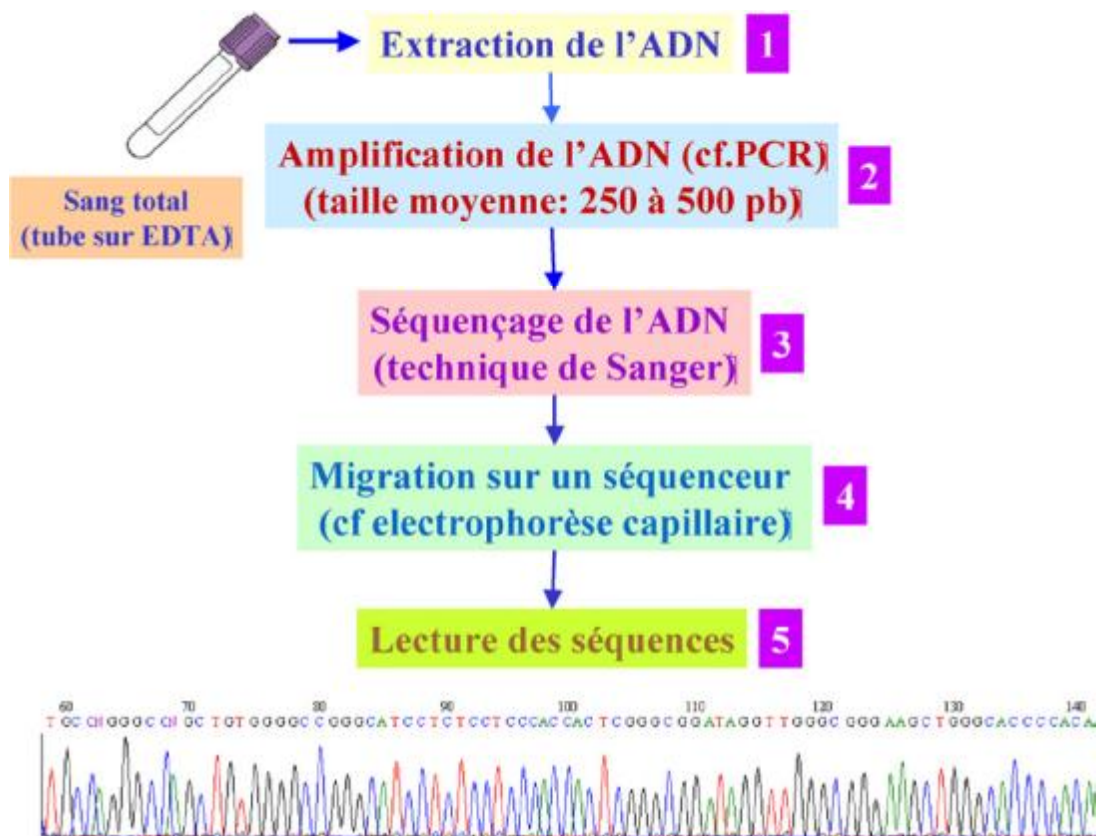


Figure 16 :Le séquençage en milieu hospitalier : exemple pratique.

7. Les outils de bioinformatique :

7.1 .Logiciel BLAST Primer

BLAST Primer est un logiciel accessible en ligne, qui permet de définir les amorces à partir d'une séquence donnée.

7.2 .Logiciel BLAST

Le logiciel blast permet de comparer une séquence nucléique dite requête à une banque de séquences nucléiques sur les 2 brins, c'est-à-dire la séquence étudiée (brin +) et son complémentaire (brin -)

II Résultats :

1- Evaluation clinique :

1.1 Histoire familiale :

Les patientes incluses dans cette étude présentent une histoire personnelle et familiale d'un cancer du sein, dont 10% des patientes présentent en plus un cancer de l'ovaire. Toutes les femmes ont été diagnostiquées pour un cancer du sein unilatéral à l'exception de 9 patientes qui ont un cancer du sein bilatéral. Cette étude montre que 67,5% des patientes présentent une histoire familiale du cancer du sein avec la présence chez 5% des patientes d'autres cancers clinique (cancer du colon et le cancer de l'endomètre) .(Figure 19)

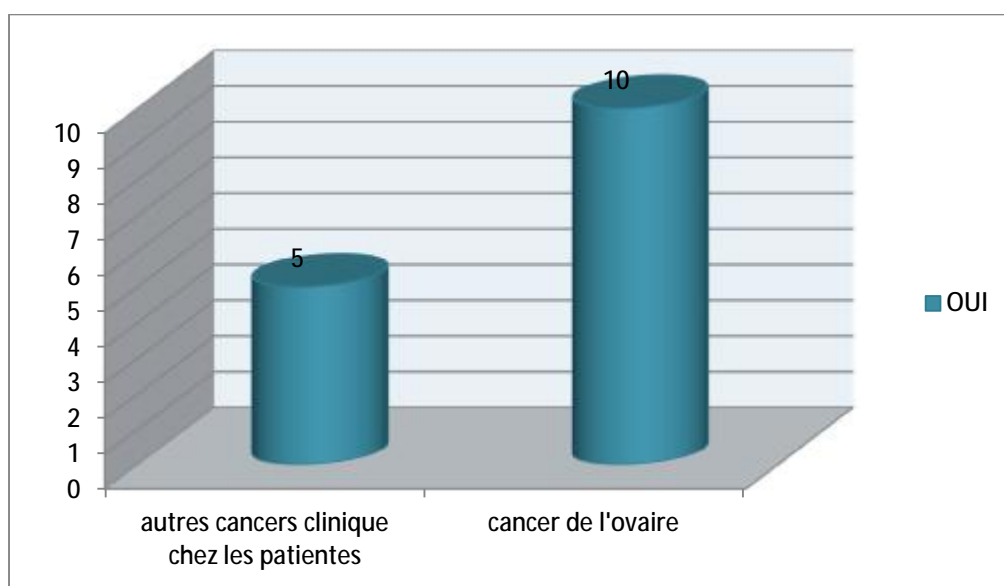


Figure 18 : Pourcentage des patientes qui ont un cancer de l'ovaire associé et d autres cancers clinique

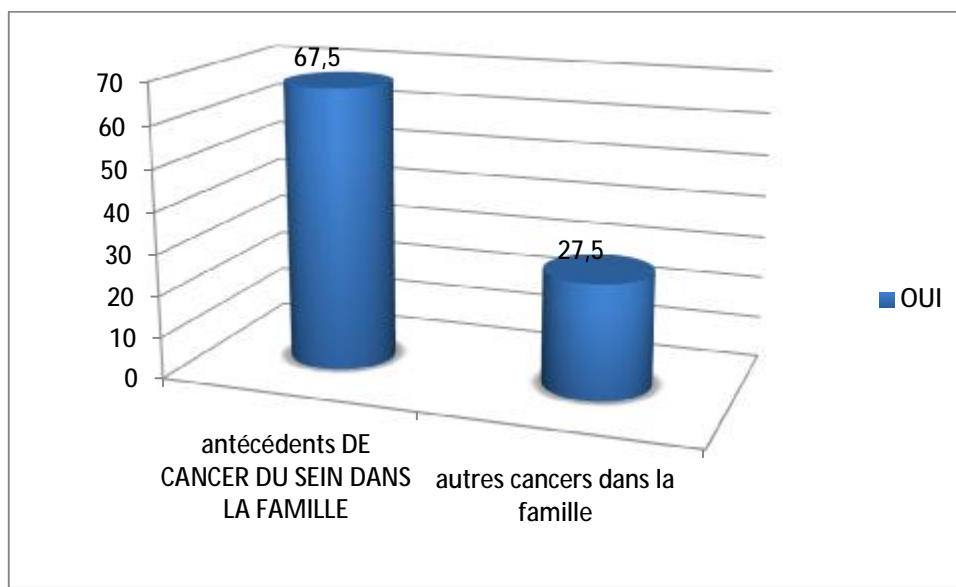


Figure 19 : Antécédents de cancer du sein dans la famille et présence d'autres cancers

Chez 27,5% des patientes, on note la présence d'autres types de cancer dans leur famille, comme le cancer de la prostate et le cancer du colon. (figure 20)

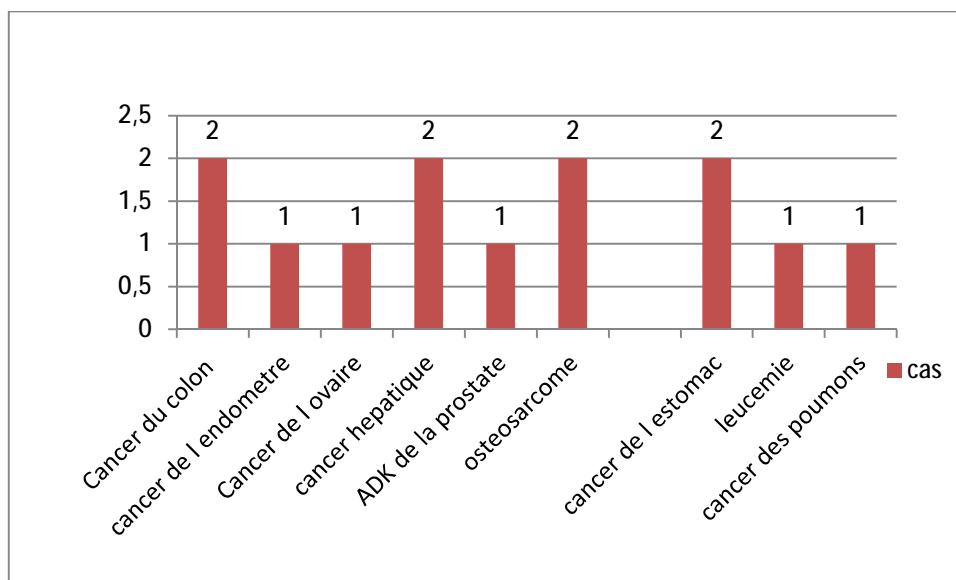


Figure 20 : les différents Types de cancer associés au cancer du sein dans la famille

1.2 Les données épidémiologiques et cliniques:

Après l'analyse des différentes tranches d'âge des patientes, on constate que L'âge moyen des patientes est de 39,4 ans, avec des extrêmes allant de 19 ans à 54 ans.

L'âge des ménarches a été précisé chez la totalité des femmes, avec des extrêmes de 10 a 16 ans, ce qui représente une moyenne de 12,67

Nos malades proviennent de provinces différentes avec prédominance de la région Fès boulmane.

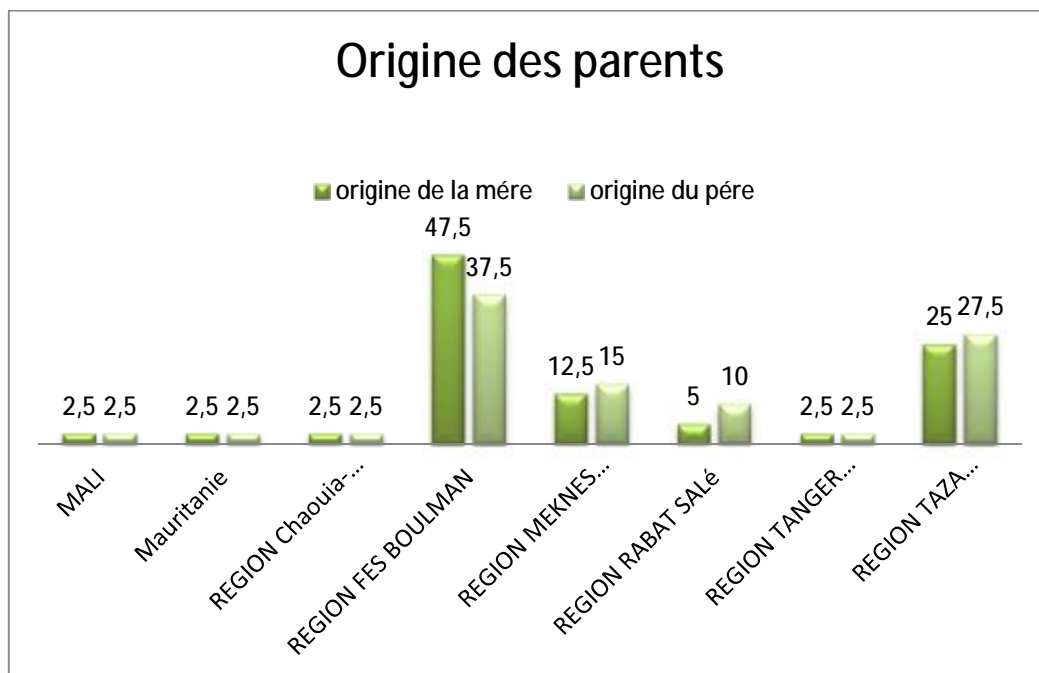


Figure 21 : Origine géographique des parents :

1.3-Les données physiques :

3.1-Taille tumorale :

La taille tumorale moyenne dans notre étude a été de 2,59 cm, avec des extrêmes de 0,5 à 6,5 cm.

3.2-Signes inflammatoires :

Les signes inflammatoires ont été retrouvés chez 5% des patientes. Ces signes étaient dominés par la rougeur et la chaleur locale.

1.4-Les données histologiques :

La tumeur est de type CCI dans 77,5% des cas avec un grade II de SBR dans 50 % des cas et un grade III de SBR dans 20% des cas. (Figure 22)

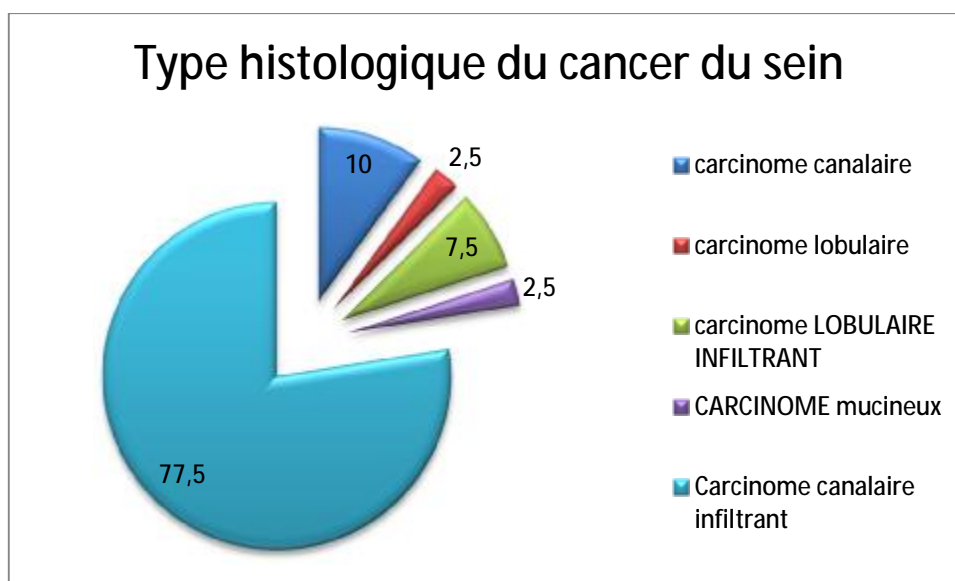


Figure 22 : Type histologique du cancer du sein

L'étude immuno-histochimique de la tumeur révèle une expression des 2 récepteurs hormonaux (RE et RP) dans 57,5 % des cas, alors que l'expression des RE sans expression des RP est observée dans 20% des cas, et l'expression des RP seuls

dans 19,3% des cas. L'oncoprotéine HER2 est exprimée dans 52,5 % des cas.

(Figure 22)

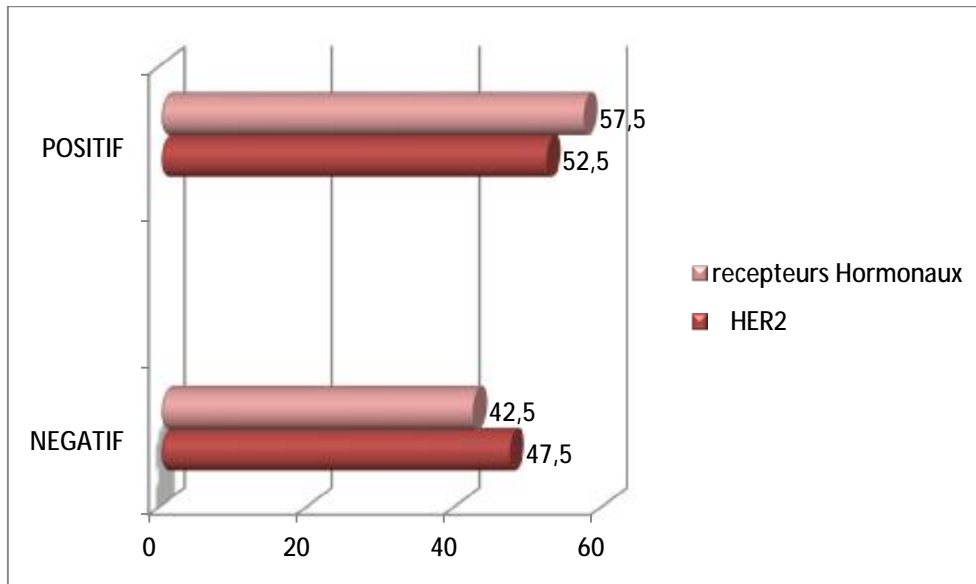


Figure 23 : Taux d'expression des RH et de HER2

2. Résultats oncogénétique :

Après analyses de biologie moléculaire, en vue de la recherche des mutations c.798 799delTT/917delTT et c.2805delA/ 2924delA au niveau du gène *BRCA1*, aucune mutation n'a été détectée chez les 40 patientes, par ailleurs un polymorphisme a été retrouvé chez 5 patientes.

Concernant la mutation c.3381delT/3609delT c.5073dupA au niveau du gène *BRCA2* dans l'exon 11, aucune n'a été retrouvée, néanmoins une mutation de substitution à l'état hétérozygote a été retrouvée chez 26% des cas (n=6), cette mutation représente un polymorphisme qui est sans conséquences phénotypiques.

Gènes	MUTATIONS REHERCHEE	NOMBRE DES FAMILLES	MUTATIONS RETROUVEES	POLYMORPHISME
Exon 11 (BRCA1)	c.2805delA/2924delA c.798-799delTT /917delTT	40	0	5
Exon11-1 (BRCA2)	c.3381delT/3609delT c.5073dupA	40	0	6

3- MODALITES THERAPEUTIQUES :

Le traitement du cancer du sein est multimodal, basé sur l'association d'un traitement locorégional et d'un traitement systémique. Le traitement locorégional repose sur la chirurgie et la radiothérapie ; quant au traitement général, il fait appel à la chimiothérapie et/ou l'hormonothérapie.

1. TRAITEMENT LOCOREGIONAL :

1.1-Chirurgie :

Dans notre série, 92,5% des patientes (37 malades) ont bénéficié d'un traitement chirurgical,

- La chirurgie radicale type mastectomie avec curage ganglionnaire a été pratiquée chez 72,5% % des patientes de notre série. ·

- La chirurgie conservatrice à type de tumorectomie, Pyramidectomie ou zonectomie avec curage ganglionnaire a été pratiquée chez 27.5 % des patientes.

Trois patientes ont été perdues de vue juste après l'annonce du diagnostic

1.2-Radiothérapie (RTH) :

Elle fait partie du traitement locorégional et participe essentiellement au contrôle locorégional de la maladie, Elle a été réalisée chez 33 patientes.

1.3-Chimiothérapie (CTH) :

Dans notre série, 33 malades ont reçu un traitement par chimiothérapie soit 84,2% associé à l'herceptine pour les patientes porteuses des tumeurs avec profil HER positif .

1.4-Hormonothérapie :

Réalisée chez toutes les patientes porteuses d'une tumeur avec récepteurs hormonaux positifs soit un taux de 23 malades , il s'agissait d'une hormonothérapie par traitement anti-ostrogénique type Tamoxifène à dose de 20mg par jour en une seule prise chez les patientes non ménopausées et les antiaromatases pour les patientes ménopausées. (Figure 24)

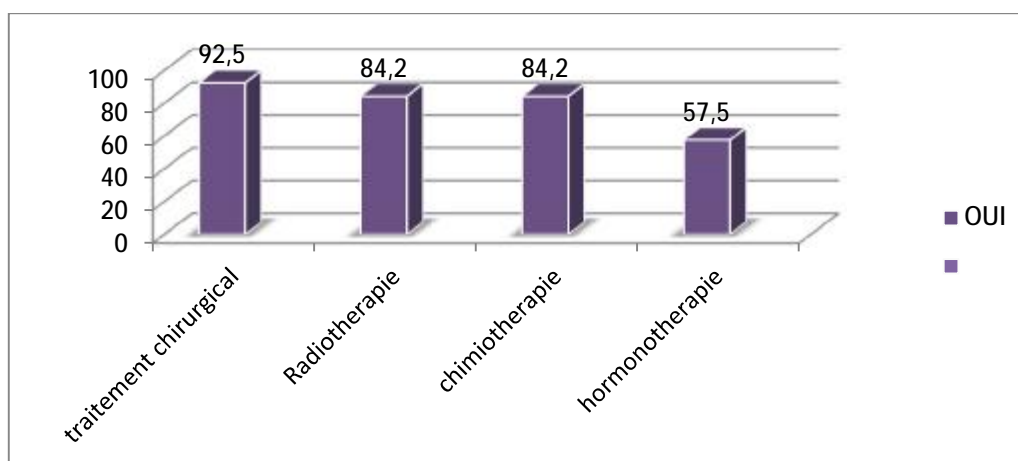


Figure 24 : Les différents traitements reçus par les patientes

2-Réponse clinique :

1-6 : Après 3 mois :

L'évolution a été marquée par une bonne réponse clinique chez 97,5% des patientes, l'apparition d'emblée des métastases à distance a été retrouvée chez 2,5% des patientes.

2-6 : Après 6mois :

Après 6mois de traitement, l'évolution a été marquée par une bonne réponse clinique chez 90% des patientes, la survenue de métastase à distance a été retrouvée dans 5% des cas , 2,5% des patientes ont développé des métastases osseuses et 2,5% des métastases hépatiques et pulmonaires , avec un seul cas de décès .(Figure 25)

3-6 : Après 1an

Le taux des patientes ayant une bonne réponse au traitement a diminué légèrement, passant de 97,5% a 92,5% , avec un seul cas de décès.

4-6 : Après 5ans :

Parmi les patientes sélectionnées dans notre étude , 17 patientes ont été diagnostiquées entre 2010 et 2011 parmi elles,5% ont présenté une bonne réponse au traitement après 5ans de suivi , et 29,5% ont été perdu de vue.

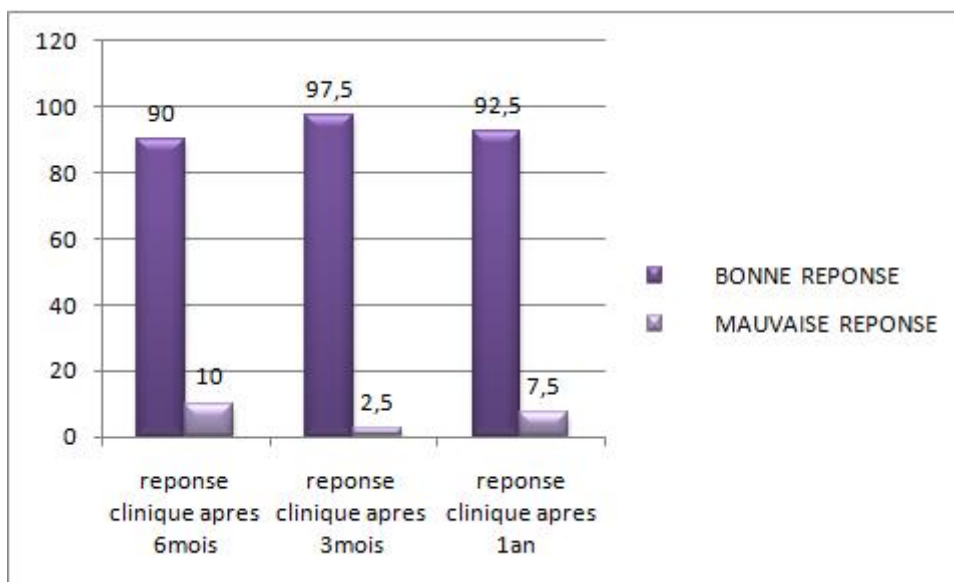


Figure 28 : La réponse clinique après 3mois, 6mois et 1an d évolution

III) Discussion :

1)Prédisposition génétique aux cancers :

La prédisposition génétique au(x) cancers(s) correspond à une augmentation du risque de cancers ou d'un cancer donné d'une personne mesuré par rapport au risque moyen de la population générale ou plus précisément par rapport aux personnes non porteuses d'un marqueur génétique donné. Il s'agit de la mesure d'un risque relatif.

La transformation d'une cellule normale en cellule maligne est liée à l'accumulation d'altération chromosomiques et géniques, conduisant progressivement la cellule à acquérir un état dédifférencié et des capacités de prolifération locale et métastatique. Ces altérations, ou mutations, sont acquises spontanément du fait d'erreurs de réplication de l'ADN lors de la division cellulaire ou sont induites par des agents mutagènes. Ces mutations acquises sont des mutations somatiques. On oppose ces mutations aux mutations constitutionnelles ou germinales. Présentes dès la conception et dans l'ensemble des cellules de l'organisme.

La présentation clinique de la maladie tumorale est d'un apport essentiel pour dépister une prédisposition génétique sous-jacente. Aujourd'hui quatre types d'arguments conduisent à évoquer une prédisposition génétique :

- l'existence d'une histoire familiale
- l'âge précoce du diagnostic d'une tumeur par rapport à son âge moyen de survenue
- La multifocalité des tumeurs primitives
- l'existence d'une maladie sous-jacente

Le tableau VII regroupe les différentes caractéristiques qui orientent vers une prédisposition génétique au(x) cancer(s)

Tableau VII: Différentes caractéristiques, qui orientent vers un /une prédisposition génétique au(x) cancer(s)

Différentes caractéristiques, qui orientent vers un /une prédisposition génétique au(x) cancer(s)

- Age précoce du cancer
- plus d'un membre de la famille atteint d'un cancer
- Association de deux cancers ou plus chez le même individu (Cancer du colon/ Cancer de l'endomètre, Cancer du sein/ Cancer de l'ovaire, Mélanome /cancer du pancréas..)
- plusieurs générations atteintes d'un cancer
- cancer bilatéral (cancer du sein bilatéral..)
- Cancers rares
- lésions précancéreuses

La recherche d'une prédisposition génétique est une démarche qui doit être codifiée par les lois de bioéthique et doit s'orienter par les recommandations de bonnes pratiques en oncogénétique.

L'identification d'une prédisposition génétique au cancer et l'indication du test génétique passeront obligatoirement par la consultation d'oncogénétique qui est un acte clinico-biologique. Elle représente une nouvelle pratique médicale, nécessitant une approche multidisciplinaire et constitue un processus long et complexe, dont l'objectifs sont :

- Evaluer un risque héréditaire de cancer pour le retenir ou infirmer
- Proposer des recherches moléculaires sur les gènes de prédisposition au cancer
- Proposer une attitude de surveillance
- Assurer une prise en charge psychologique et un suivi à long terme des individus et des familles.
- Infirmer la suspicion de Syndrome de prédisposition et donc extraire la famille d'une prise en charge inadaptée à leur niveau de risque

D'une façon générale, les indications de la consultation d'oncogénétique sont présentées par les critères suivants :

- ✓ présence d'au moins 3 cas de cancers du même type chez des apparentés au 1^{er} degré dans la même branche parentale
- ✓ Présence de 2 cas de cancer chez des apparentés au premier degré associée à la survenue précoce d'un des cas de cancer par rapport à l'âge habituel
- ✓ cancer associé à une maladie prédisposant

Les prédispositions aux cancers qui font l'objet de tests génétiques diagnostic, sont celles pour lesquelles les risques tumoraux ont été établis. La prise en charge des risques à pour objectif une diminution de la morbidité et de la mortalité , Dans la majorité des cas par une surveillance précoce et rapprochée, cependant dans certains cas et selon des recommandations adoptées par des groupes d'experts, une prévention chirurgicale est recommandée tel qu'une annexectomie prophylactique dès l'âge de 40ans voir 35ans si le projet parental est accompli et en cas d altération du gène *BRCA1*. [158]

2) La Consultation d'oncogénétique passera par trois étape :

- La première étape se base sur la rédaction de l'arbre généalogique, l'analyse précise et détaillée de l'histoire familiale, la précision des causes de décès et des maladies des membres de la famille ainsi que l'âge au moment du diagnostic ou du décès. L'objectif de la première étape est de poser l'indication du test génétique, en évaluant la probabilité de l'existence d'une prédisposition génétique au cancer et les différentes possibilités d'infirmier ou de confirmer cette hypothèse, mettre en place la stratégie de dépistage , en évaluant les risques de cancer chez la personne qui consulte et de décrire les différentes stratégies adaptées aux différents niveaux de risque
- La deuxième étape est représentée par l'analyse génétique qui consiste à l'exploration moléculaire du consultant via une simple prise de sang , Cette étape nécessite un consentement éclairé. Et elle est souvent longue liée à la nature des techniques de biologie moléculaire, à la taille et aux nombre des gènes
- La troisième étape, appelée étape du compte rendu diagnostic, confirme ou infirme une prédisposition génétique et va permettre la mise en place des dispositions à prendre en matière de dépistage , de prévention et d'intervention médicale et /ou chirurgicale. L'information des résultats du test génétique des cas-index, les engagent à assumer la responsabilité de transmettre l'information à leurs apparentés.

En effet, une fois la mutation chez le cas index identifiée, elle permet de lancer les différentes démarches de prise en charge à travers des recommandations validées par des sociétés savante et sous la responsabilité d'une équipe pluridisciplinaire. L'identification de la mutation du cas index permet d'organiser le

test génétique des apparentés, qui permet d'identifier les personnes à risque porteuse de la mutation et ainsi d'adapter stratégie de dépistage.

Les progrès récents en génétique moléculaire rendent possible *le diagnostic présymptomatique (DPS)* c'est-à-dire la détermination du statut génétique d'un individu à risque de développer une maladie pendant l'enfance ou l'âge adulte, En effet beaucoup de paramètre peuvent intervenir dans une prise en charge familiale en oncogénétique .[158]

3) Données épidémiologique et clinique du cancer du sein avec mutation *BRCA1/BRCA2* :

L'analyse et la comparaison des résultats de cette étude, avec les autres études de la littérature, permettent de faire certains commentaires

1. Histoire familial :

l'estimation du risque de cancer du sein a reposé, jusqu'au début des années 1990, sur une histoire familiale de cancer du sein, sur la présence de certaines mastopathies (hyperplasie atypique, carcinome lobulaire in situ) ou sur l'exposition aux estrogènes, qu'ils soient d'origine endogène ou exogène. La présence d'antécédents familiaux de cancer du sein, surtout si plus de deux femmes apparentées sont atteintes et si les âges au diagnostic sont jeunes (< 50 ans), est cependant le facteur qui augmente le plus le risque de cancer du sein. [159]

Cette étude montre que 67,5% des patientes présentent une histoire familiale de cancer du sein d'un parent du premier degré, deuxième degré et troisième degré.

2. Age :

Le syndrome seins-ovaires est caractérisé par quatre ou plus de cancers du sein ou de l'ovaire dans une famille, se produisant généralement à un jeune âge ou bilatéralement dans le cas du cancer du sein. Le cancer de l'ovaire est généralement

épithélial, avec un jeune âge d'apparition chez les porteurs du gène *BRCA1* (moyenne 54 ans), par rapport aux cancers de l'ovaire sporadiques (moyenne 63 ans), qui ont un âge comparable de l'apparition aux porteurs du gène *BRCA2* (moyenne 62 ans). Le cancer du sein dans ces familles est aussi généralement noté chez les plus jeunes, en particulier chez les porteurs du gène *BRCA1*, par rapport à celui de la population générale [160] .

Il peut être pour la femme plus rassurante, réaliste et informative de regarder les risques annuels plutôt que les risques cumulatifs (cf. Tableau 1). En effet, il est important de noter que dans les tranches d'âge pour lesquelles le risque cumulé est le plus élevé, 98 % des femmes n'auront pas dans l'année un cancer du sein.

TABLEAU VIII : Risque annuel de cancer du sein pour *BRCA1* et *BRCA2* [161]

ÂGE	BRCA1	BRCA2
20-24 ans	0,02 %	0,02 %
25-29 ans	0,11 %	0,12 %
30-34 ans	0,74 %	0,36 %
35-39 ans	1,59 %	0,78 %
40-44 ans	2,92 %	0,91 %
45-49 ans	4,28 %	1,34 %
50-54 ans	2,65 %	1,76 %
55-59 ans	3,01 %	2,00 %
60-64 ans	2,70 %	2,17 %
65-69 ans	2,96 %	2,38 %

Dans notre série, l'âge moyen au moment du diagnostic était de 39,4ans.

IV) Données génétiques :

Les mutations germinales dans l'une des deux gènes prédisposant, *BRCA1* et *BRCA2*, représentent une part importante du cancer héréditaire du sein et de l'ovaire. Environ 10% des cas de cancer de l'ovaire et 3-5% des cas de cancer du sein sont dus à des mutations germinales dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2* [162]. dans la population générale, on estime qu'environ 1 à 300-1 à 800 individus porteurs d'une mutation dans *BRCA1* ou *BRCA2* respectivement [163]. Un grand nombre de différentes mutations dans les deux gènes ont été rapportés, dont certains sont des mutations fondatrices notées dans les groupes ethniques des Juifs ashkénazes, les Islandais, les Français et d'autres populations [164, 165]. Trois mutations fondatrices ont été identifiées chez les Juifs ashkénazes, *BRCA1-185delAG*, *BRCA1-5382insC* et *6174delT* dans le gène *BRCA2*. le taux des trois mutations fondatrices est de 2,6% (1/40) par rapport au taux de 0,2% (1/500) des porteurs de mutations dans le gène *BRCA1* / 2 dans la population générale [166, 167]. dans la population d'Afrique du Nord la Mutation *c.798_799delTT* a été observée dans deux familles algériennes, ainsi que dans deux familles tunisiennes présentant un cancer du sein, ce qui indique la première mutation fondatrice non-juive décrite en Afrique du Nord [168] .Par ailleurs , une autre Mutation : *G1770V* a été observée chez 5 familles marocaines d'après une étude réalisée dernièrement par une équipe des généticiens en Espagne, Au Maroc la mutation *185delAG* dans l'exon 2 du gène *BRCA1* et la mutation *c.5073dupA* dans l'exon 11 du gène *BRCA2* sont les premières mutations décrites dans les familles marocaines avec cancer héréditaire du sein et de l'ovaire.La mutation *185delAG* dans l'exon 2 du gène *BRCA1* a été détectée chez 2 les familles ainsi que la mutation *c.5073dupA* dans l'exon 11 du gène *BRCA2* a été trouvée chez une seule famille. [[169]]

Dans notre étude, on s'est intéressé aux mutations c.2805delA/2924delA/c.798-799delTT /917delTT au niveau de l'exon 11 du gène *BRCA1* et c.3381delT/3609delT /c.5073dupA au niveau de l'exon 11 du gène *BRCA2*. Aucune mutations délétères n'a été détectée chez les 40 patientes Marocaine de la ville de Fès et ses régions. Toutefois un polymorphisme a été trouvé chez 26 % des cas.

V).Prise en charge prophylactique des patientes atteintes du cancer du sein avec prédisposition génétique

1 Chez les femmes porteuses d'une mutation *brca1/2*, atteintes d'un cancer du sein (risque controlatéral) :

Les risques de cancer controlatéral sont très élevés en présence d'une mutation *BRCA1/2*. Selon les séries, ce risque varie de 10 à 31 % à 5 ans et de 25 à 31 % à 10 ans en cas de mutation, alors qu'il est de 2 à 12 % à 5 ans et de 4 à 8 % à 10 ans pour les cas sporadiques. Cela correspond à un risque annuel de 2 à 3 % [170]. L'étude de Metcalfe [171] estime un risque de pratiquement 30 % à 10 ans, risque réduit par le tamoxifène, la castration (surtout avant 50 ans) et pour les mutations de *BRCA2*. Les mêmes risques (26 % à 10 ans et 39 % à 15 ans) sont calculés par Pierce [172].

a. Indications de la mastectomie controlatérale :

Une revue Cochrane a répertorié en 2004 huit études incluant 1 708 patientes qui ont eu une chirurgie mammaire prophylactique controlatérale [173]. Les auteurs concluent que cette chirurgie diminue le risque de cancer controlatéral d'environ 95 % mais sans modifier la survie. Dans cette revue systématique les reculs sont variables, les indications dépassent le cadre de l'hérédité, les analyses moléculaires n'ont pas été faites, les modalités du geste chirurgical sont variables et ne répondent plus aux « standards » actuels. En particulier, les anciennes mastectomies « sous-cutanées » conservant la plaque aréolo-mamelonnaire laissent en place une partie substantielle de la glande [174]. Il n'y a pas d'études randomisées, elles n'ont pas été faites et ne le seront sans doute jamais. Nous n'avons donc pas les moyens d'éviter le biais de sélection inévitable qui amène à la chirurgie controlatérale les patientes qui ont un pronostic favorable. Dans la série de Metcalfe

(491 patientes atteintes de cancer du sein stade I et II, mutées *BRCA1* ou *BRCA2*) [171] avec un suivi médian de 9,2 ans, une seule rechute sur la cicatrice est survenue parmi 146 femmes qui avaient eu une mastectomie bilatérale d'emblée ou une mastectomie préventive controlatérale secondaire, alors que dans le groupe des 336 femmes qui ont gardé le sein controlatéral, on compte 97 cancers controlatéraux (Hazard ratio 0,03 ; $p = 0,0005$). Dans la série de Rotterdam (181 patientes, environ la moitié sont mutées *BRCA1/2*), aucune n'a eu de cancer du sein controlatéral à quatre ans et demi, mais 16 sont décédées du premier cancer du sein [175].

Le nombre de femmes atteintes qui s'orientent secondairement vers une chirurgie préventive controlatérale est important mais varie selon les séries (18 % à Washington [176], 53 % aux Pays-Bas [177]). Il varie aussi selon le moment où la mutation est connue [178]. Les études récentes confirment les différences de taux de chirurgies préventives controlatérales en fonction du pays [179, 180]. Ce taux varie de 0 en Norvège à quasiment 50 % aux États-Unis, et 5 % en Europe. Les facteurs prédictifs de mastectomie controlatérale en Amérique du nord sont le jeune âge, le type de chirurgie initiale (15 % en cas de chirurgie conservatrice et 63 % en cas de mastectomie). Les femmes qui ont eu une annexectomie sont plus susceptibles d'avoir une mastectomie controlatérale (33 versus 18 %) [181]. Le même auteur [183] a décrit une importante variation en fonction de la région du taux de chirurgies préventives faites dans son pays (le Canada) suggérant que la part de différence de « culture » n'est sans doute pas la seule à expliquer les variations connues entre les pays [184]. Il est vraisemblable que les différences de la relation médecin-patient expliquent aussi une partie de ces divergences. Dans la série de Montgomery [185], l'avis du médecin vient en premier lieu comme déterminant du choix de la chirurgie controlatérale. À noter que dans cette

importante enquête internationale (n = 927) le taux de reconstruction mammaire immadiate (RMI) n'est pas mentionné et le cancer du sein était connu au moment du test génétique [182].

b .L'annexectomie bilatérale

L'annexectomie bilatérale en préménopause réduit le risque de cancer du sein d'environ 50 % . La chirurgie ovarienne réduit probablement le risque de cancer du sein associé à *BRCA1* mais il est vraisemblable que l'effet prédomine sur les tumeurs qui expriment les récepteurs hormonaux. Comme les tumeurs liées à *BRCA1* sont généralement RE- et les tumeurs liées à *BRCA2* le plus souvent RE+, on s'attend à ce que la réduction du risque soit plus prononcée pour *BRCA2* que pour *BRCA1*. Le choix d'une ovariectomie, dans le but de réduire le risque de cancer du sein, ne peut être dissocié du choix de l'annexectomie préventive des cancers de l'ovaire et de la trompe et aussi de la décision de faire ou non une chirurgie préventive mammaire. Les symptômes de privation hormonale peuvent être soulagés par un traitement de substitution, œstrogénique en cas d'hystérectomie associée, œstroprogestatif sinon. Chez les femmes jeunes, une prescription d'analogues de la LHRH sur une courte période (trois mois), avant la décision d'ovariectomie prophylactique, peut aider à prendre conscience du retentissement de la privation hormonale avant la décision de ce geste chirurgical irréversible. Une éventuelle diminution par le traitement de substitution du bénéfice attendu sur la réduction du risque mammaire est possible, elle n'est pas quantifiée actuellement. En cas de symptomatologie liée à la ménopause induite, la prescription d'un THS aux doses adaptées et sur un temps réduit n'est donc pas contre-indiquée [186'].

c.LES AUTRES MOYENS DE RÉDUCTION DU RISQUE

Schrag et al. ont évalué l'intérêt de plusieurs stratégies chez les patientes avec mutation en utilisant un modèle de Markov [186]. Cinq stratégies ont été prises en compte : tamoxifène 5 ans, ovariectomie, mastectomie controlatérale ou association des stratégies. Les résultats dépendent du type de mutation mais globalement pour les jeunes femmes porteuses d'une mutation, le tamoxifène permet à l'âge de 30 ans un gain de vie de 0,4 à 1,3 ans, l'ovariectomie prophylactique de 0,2 à 1,8 ans et la mastectomie controlatérale de 0,6 à 2,1 ans. Une enquête cas témoins [187] suggère que le tamoxifène protège du cancer du sein controlatéral. L'étude compare l'utilisation du tamoxifène chez 209 femmes porteuses d'une mutation avec un cancer bilatéral par rapport à 384 femmes porteuses d'une mutation avec un cancer unilatéral : l'utilisation du tamoxifène pendant 2 à 4 ans est associée à une diminution du risque de 75 % qu'il y ait eu ovariectomie ou non.

2 FEMME NON PORTEUSE D'UNE MUTATION *BRCA1/2*, À RISQUE GÉNÉTIQUE PROBABLE

Pour une femme dont l'histoire familiale et/ou individuelle (âge de la patiente) a justifié une analyse *BRCA1/2* qui n'a pas identifié de mutation, la probabilité de mutation établie selon plusieurs modèles (Claus, BRCAPRO, BOADICEA, Manchester, Tyrer-Cuzick) peut aider à estimer la possibilité d'une prédisposition génétique, mais celle-ci reste incertaine. Des éléments comme la précocité, la multifocalité, le nombre de cas, la verticalité, ou l'association sein-ovaire, prennent toute leur valeur pour le calcul du risque individuel (expertise collective INSERM [188], recommandations de Saint-Paul-de-Vence [189]). Indépendamment de l'histoire familiale, les critères morphologiques (triple négatif, phénotype basal) peuvent aider

à prévoir la probabilité de mutation en particulier pour *BRCA1* et dans les familles avec un cancer du sein chez l'homme ou lorsque les antécédents sont mal connus. Pour une femme dont l'histoire familiale n'a pas fait retenir l'analyse *BRCA1/2*, une méthode utilisant différents paramètres, surtout non familiaux, peut permettre d'estimer un risque de cancer du sein, tels que le modèle de Gail ou le modèle de Barlow. Il faut cependant être bien conscient que ce calcul de risque, solide pour un groupe, ne permet pas d'estimer de façon fiable un risque individuel et a peu de valeur discriminante entre les niveaux de risque [190].

A. INDICATIONS DE LA CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE :

La discussion d'une chirurgie prophylactique ne peut dans ce cas s'appuyer sur un calcul de risque précis. En dehors du cas où la femme a déjà développé un cancer du sein, la probabilité qu'elle ne soit pas porteuse de la prédisposition génétique familiale est de 50 % si elle est apparentée au premier degré, ce qui ne paraît pas être un risque « à priori » suffisant pour envisager un geste mutilant, d'autant que les tumeurs non *BRCA1/2* sont peut-être moins évolutives que celles liées aux mutations [189].

VII) Stratégie de surveillance :

v Chez les femmes:

- La sensibilisation du cancer du sein à partir de 18 ans
- Examen clinique des seins, chaque 6-12mois, à partir de 25 ans.
- Le dépistage du cancer du sein:
 - °Age 25-29ans : un dépistage annuel par l'IRM du sein (de préférence) ou mammographie si l'IRM est indisponible ou si le diagnostic de cancer du sein est posé avant 25 ans.
 - Age 30-75 ans : dépistage par mammographie annuelle et l'IRM du sein.
 - Age > 75ans : la prise en charge doit être considérée selon les cas.
 - Technique de mammographie : - Deux incidences par sein: face et oblique externe [154]
- Première lecture immédiate permettant de décider d'une incidence supplémentaire ou d'une échographie.
- Deuxième lecture systématique [155]
- Les examens doivent être pratiqués dans des centres ayant une expérience et une pratique suffisante des examens sénologiques et ayant adhéré à un centre assurant le contrôle de qualité
- En cas d'anomalie douteuse (catégorie 3 à 5 de l'American College of Radiology) la décision d'effectuer une biopsie ou de surveiller doit être prise de manière collégiale
- Le dépistage du cancer de l'ovaire :
 - Examen clinique 2 fois/an avec dosage des marqueurs CA-125
 - °Echographie doppler endovaginal annuelle

-Discuter l'option de la mastectomie prophylactique

- La mastectomie n'est pas systématiquement recommandée mais peut être proposée à partir de 30 ans avec un niveau de risque supérieur ou égal à 60% de développer la maladie.
- La décision de se faire opérer est un choix tout à fait individuel qui nécessite une réflexion approfondie.
- La patiente doit être sensibilisée qui il y'a toujours un risque de développer une récurrence sur le site de mastectomie dans 5% des cas .

-La salpingo-ovariectomie prophylactique est recommandée (idéalement en consultation avec un oncologue gynécologue), généralement entre 35 et 40 ans.

- L'indication tient compte des désirs en matière de reproduction, l'ampleur du risque de cancer, le degré de protection du cancer du sein et de l'ovaire, la prise en charge des symptômes de la ménopause la prescription d'un THS aux doses adaptées et sur un temps réduit n'est donc pas contre-indiquée.
- La salpingectomie seule n'est pas suffisante et elle est déconseillée en dehors d'un essai clinique vu que les femmes ont toujours un risque de développer un cancer de l'ovaire. En outre, chez les femmes préménopausées, l'ovariectomie réduit le risque de développer un cancer du sein à 50%.

-Indiquer un suivi psychologique chez les patientes ayant à subir une mastectomie ou salpingo-ovariectomie prophylactique.

▼ Chez les hommes:

- l'éducation et La formation sur L'auto-palpation des seins à partir de l'âge de 35 ans.
- Examen clinique des seins, tous les 12 mois, à partir de 35ans .
- À partir de l'âge de 40 ans:
 - recommander le dépistage du cancer de la prostate pour les porteurs du gène *BRCA2*
 - envisager le dépistage du cancer de la prostate pour les porteurs du gène *BRCA1*.

▼ Risque pour les apparentés:

- Informer sur le risque possible de développer un cancer du sein, les options pour l'évaluation des risques, et la prise en charge.
- Recommander le conseil génétique et les tests génétiques pour les apparentés à risque. [191].

VIII) Rôle des nouvelles générations de séquençage :

Afin de compléter cette étude, des analyses sur un plus grand nombre de patients sont nécessaires afin de confirmer l'implication des mutations des deux gènes *BRCA2* et *BRCA1* dans le cancer du sein et/ou de l'ovaire héréditaire, et d'évaluer la prévalence des mutations dans la population Marocaine, Les NGS « Next Generation Sequencing » ou séquençage à haut débit réalisent l'analyse simultanée des gènes impliqués dans les formes < héréditaires > de cancers en un temps record ne dépassant pas une à deux semaines entre la partie technique, l'interprétation des résultats moléculaires par bioinformatique et la validation médicale, Ainsi la baisse rapide des couts de séquençage haut débit aux laboratoires de diagnostic permettra d'identifier plusieurs mutations avec une prise en charge rapide des familles , les vastes capacités des nouvelles approches technologiques de pointe et nanotechnologiques offriront aux patients et à leurs familles des possibilités extraordinaires pour le développement et la mise à disposition de tests rapides ouvrant ainsi les perspectives vers une médecine personnalisée .[158]

TROISIEME

PARTIE

Conclusion :

L'étude moléculaire, réalisée dans ce travail, s'intègre dans la recherche d'une mutation germinale au sein de l'exon 11 du gène *BRCA2* et *BRCA1*.

Dans un premier temps nous avons étudié les dossiers cliniques à travers la consultation d'onco-génétique . L'étude moléculaire de l'exon 11 du gène *BRCA2* par PCR et séquençage . Une des limites de notre approche est de ne tester qu'une partie de la séquence codante du gène *BRCA1/2*. Les mutations siégeant dans les exons non testés ou dans des régions non codantes (pouvant affecter la stabilité de l'ARN ou de la protéine) ne sont pas détectées, d'où l'intérêt de passer aux nouvelles générations de séquençages NGS « Next Generation Sequencing » qui réalisent l'analyse simultanée des gènes en un temps record ne dépassant pas une à deux semaines. Ainsi la baisse rapide des couts de séquençage haut débit permettra de définir le spectre des mutations dans notre population.

Dans notre étude, Aucune mutation délétère au niveau de l'exon 11 des deux gènes n'a été détectée chez les 40 patientes Marocaine de la ville de Fès et ses régions.

Au décours de ces résultats préliminaires, une investigation des autres exons du gène *BRCA2* et également du gène *BRCA1* sont nécessaires pour compléter cette étude.

Le diagnostic de prédisposition conduira à la mise en place d'une stratégie de surveillance adaptée au niveau de risque..

RESUME

La majorité des cancers du sein sont sporadiques tandis que 5 à 10 % sont dus à une prédisposition héréditaire. L'identification des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, qui confèrent un risque élevé de développer un cancer du sein et/ou de l'ovaire, a permis une meilleure compréhension des formes familiales de cancer du sein . L'estimation de la prévalence et de la pénétrance des mutations de *BRCA1* et *BRCA2* est très variable suivant les populations étudiées, les stratégies d'étude, et la sensibilité des méthodes de détection des mutations.

Notre travail a consisté en une étude rétrospective de 40 cas a travers la consultation d'oncogénétique et les explorations moléculaires des gènes *BRCA1* et *BRCA2* au niveau du laboratoire génétique médicale CHU Hassan II Fès, durant une période de 5ans ; entre Janvier 2010 et Décembre 2015. Le but de cette étude est de mettre en valeur la place de l'approche oncogénétique clinique et moléculaire dans le prise en charge des patients et des familles a prédisposition héréditaire au cancer du sein et ou de l'ovaire.

La fréquence des patientes qui présentent une histoire personnelle et familiale d'un cancer du sein est de 67,5% ,dont 10% présentent en plus un cancer de l'ovaire.

L'âge moyen de nos patientes est de 39,4 ans , avec des extrêmes allant de 19 ans à 54 ans .

Nos patientes proviennent de provinces différentes avec prédominance de la région Fès boulmane.

Sur le plan anatomopathologique, le carcinome canalaire infiltrant a été le plus fréquent noté dans 77,5% cas, le grade SBR III a été noté dans 20% des cas, et le SBR II dans 50 % des cas .

Sur le plan onco-génétique , Après analyses de biologie moléculaire, en vue de la recherche des mutations c.798 799delTT/917delTT et c.2805delA/ 2924delA au niveau du gène *BRCA1* et les mutations c.3381delT/3609delT c.5073dupA au niveau du gène *BRCA2* dans l'exon 11 , aucune mutation n'a été détectée chez les 40 patientes, par ailleurs un polymorphisme a été retrouvé chez 11 patientes.

La mise en place du séquençage a haut débit (NGS) dans l'exploration des gènes de prédisposition héréditaire au cancer du sein et /ou de l'ovaire permettra une meilleure prise en charge du cancer du sein et/ou de l'ovaire des patientes et leurs familles..

A travers cette thèse, nous mettrons à jour les dernières actualités scientifiques sur la prédisposition héréditaire du cancer du sein et / ou de l'ovaire en visant les objectifs suivants :

- Rappeler l'intérêt du diagnostic présymptomatique dans la prise en charge des patients et des familles a prédisposition héréditaire au cancer du sein et ou de l'ovaire.
- Montrer l'importance du séquençage à haut débit pour mieux définir le spectre des mutations dans notre population.

ABSTRACT

Most of breast cancers are sporadic, while only 5% of the cases are due to a hereditary predisposition. Identifying the genes *BRCA1* and *BRCA2* which confer a high risk to develop a breast and/or ovary cancer, gives us a better understanding of the familial forms of breast cancer.

The estimation of prevalence and penetrance of the mutations of genes *BRCA1* and *BRCA2* ranges a lot according to the populations studied, the strategies adopted, and the mutation detection methods.

Our work was a retrospective study of 40 cases via the oncogenetic consultations and the molecular explorations of the genes *BRCA1* and *BRCA2* in the genetic medical laboratory CHU Hassan 2 Fes during a 5 years period, from January 2010 until December 2015.

The main objective of this study is to enhance the oncogenetic clinic and molecular approach during the care of patients and their families with the susceptibility of breast and / or ovary cancer.

The frequency of patients with a personal and familial breast cancer history is about 67.5%, with 10% with the ovary cancer as well the average age of our patients is 39.4 years: from 19 years to 54 years.

Our patients are coming from a multiple Moroccan regions with predominance of the region Fes-Boulmane

On the clinical pathology plan, the infiltrating ductal carcinoma was the most frequently recorded in 70% of the cases, the SBR III in 20% and the SBR II in 50%.

On the onco-genetic plan and after biologic molecular analyses, contrary to the research of the mutations c.798 799delTT/917delTT et c.2805delA/ 2924delA in *BRCA1* and the mutation c.3381delT/3609delT c.5073dupA in *BRCA2*, no

mutation has been detected in the 40 cases, on the other hand the polymorphism has been found in 11 cases.

By the current work we refresh the last scientific updates in the subject of the hereditary predisposition of the breast and / or ovary cancer with the goals mentioned below:

- Remind the importance of presymptomatic diagnosis in the care of patients and families with hereditary predisposition to breast cancer or ovarian cancer.
- Show the significant importance of high-throughput sequencing in order to define the spectrum of mutations better in our population.

مطى

تنسج معظم حالات سرطان الثدي ضمن خانة الإصابة بفجائية، بينما تشكل الإصابة بذلك بعد الوراثي فقط من 5% لدى 10% من الحالات. اذ مكى تحديدا الجينك BRCA1 و BRCA2 اللذان يصفين مخطوعالية للإصابة بسرطان الثدي أو المبيض أو كليهما، مع أهم أعتق الأشكال عائلية لمطاني الثدي المبيض.

كهي تغو مدى انتشارها فاذ كل من BRCA1 و BRCA2 حسب الساكنة لموسسة، وإلذق اتي جيلة تبعه، كذلك حسبلية طرق لكشف عن الطوفك.

يتمثل علنا في ولسو جعية لأبعنا لوة ذلك من خلال اعتمادا لتشخيص الجيني الإذ تبولنا لجينية الجينك BRCA1 و BRCA2 في مذتوا لبلبي عال موراثا لعل لسد تشفى لجمعي الطنل ثاني بفل، حيث دفنا لولدة لخسذوك ما بن يناو 2010 وديمو 2015.

ويذلعل لهدف الرئس للولدة في تغولم قلوبنل لجينية الخيئة خلال تبع الموضك قو يباتي ذولنا لعدد الوراثي للإصابة بمطاني الثدي المبيض.

تقوسدبة الموضك و اتي سدبف وسجك لسابك من قبل لدقو يباتي ب 67.5%، كما سجل في 10% من الحالات و اجد لموطن المبيض ايضا قو ح لولعينة الموسسة بن 19 سنة و 54 سنة، بمعدل عو يناو 39.4 سنة.

قتا لولللم ذكور قعلى موضك من ذل فو بو ع لم ملكة مع هيمنة للموضك لقامت من جهة فل بو لمن. على لسدوى الموي له و حظ و اجد الموطننا ف ذب سدبفها لية قوت ب 77.5%، سجلي هتا و اجدل SBR II سدببة 20% و SBR III سدببة 50% على لسدوى لجيني، و باعل تحاليل المحلدية و لوجيا الخيئبغية إيجاد الطوفك c.798

و الطوفك و الطوفك BRCA1 في الجينك c.2805delA/ 2924delA و 799delTT/917delTT

الأربعن، في حن سجنك 1 لكاله قظ بو لفة تعدد الأشكال (polymorphisme) من خلالها تملظ و حة، نحن صدد تحديلا ك تشا فلنا عمليا لحدول لإسد تعدد الوراثي للإصابة بمطاني الثدي الورم و ذلك عو:

المذكوب أهية لتشخيص لما بق للأعوض خلال فقرة لوعاية لبلية للموضك و لوهن الحملات لسد تعدد الوراثي للإصابة بسرطان الثدي أو سرطان المبيض

- إول أهية لسد لعل علي لورد (NGS). هدف إيجاد طيف أكؤد قلقو عية لظ و لفتا و اجد تلدينا.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de consentement

موافقة مريض بعد التوعية من اجل الدراسة في الجينات
لمرض

الاسم
الشخصي.....

الاسم
العائلي.....

اقرار المريض

اقرأنا الموقع أدناه..... موافقتي الإرادية على
المشاركة من اجل دراسة الجينات لمرض

حرر في: بتاريخ.....

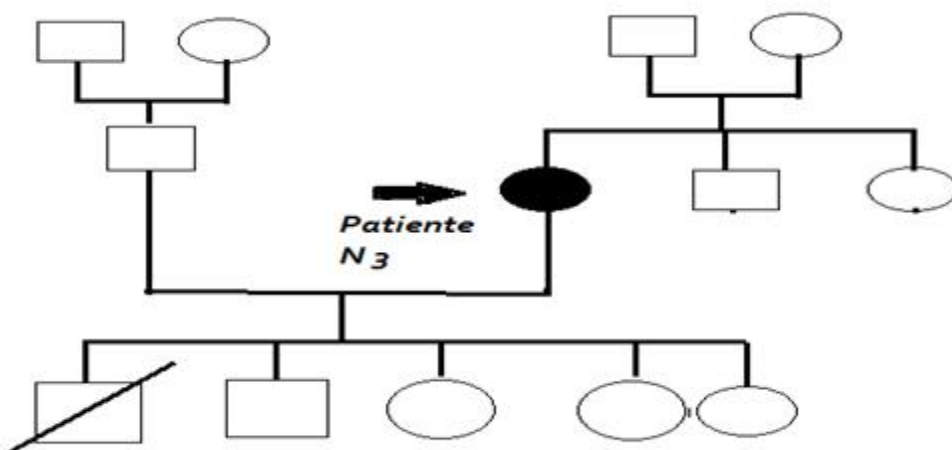
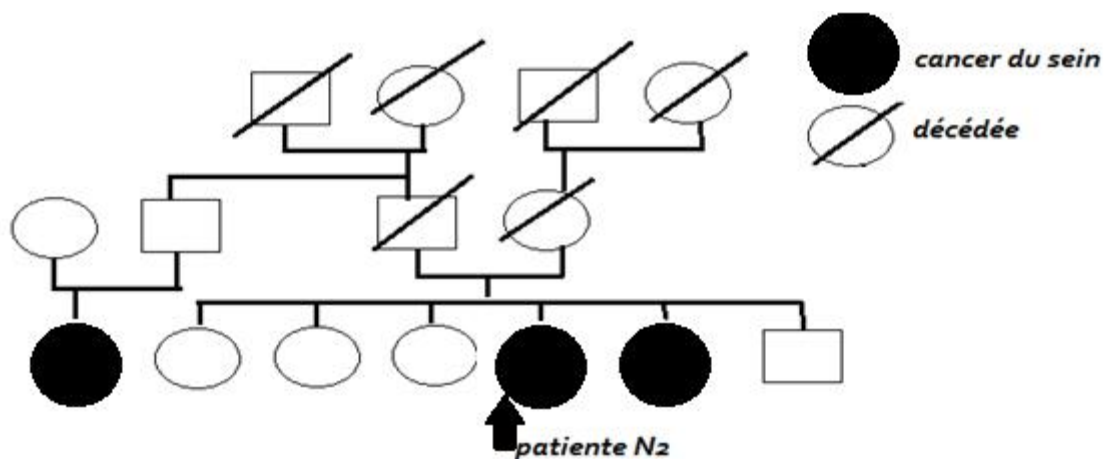
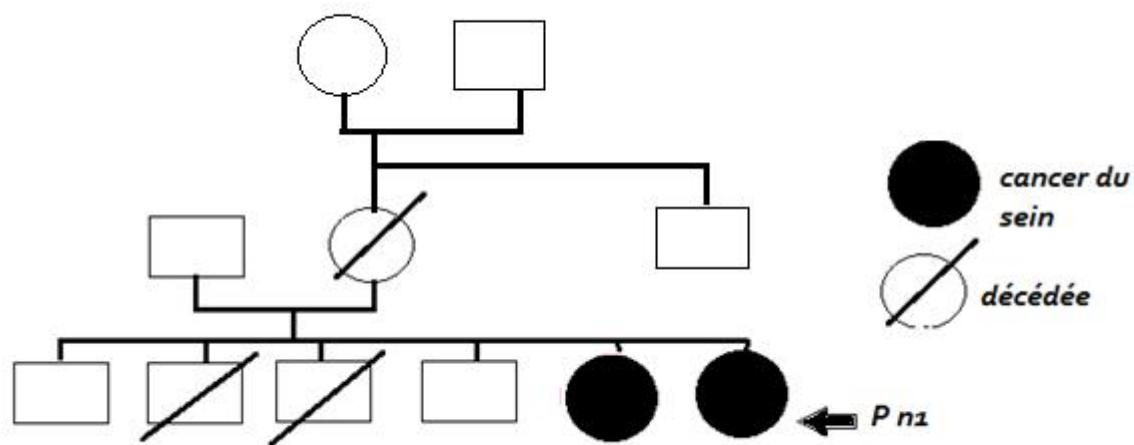
التوقيع:

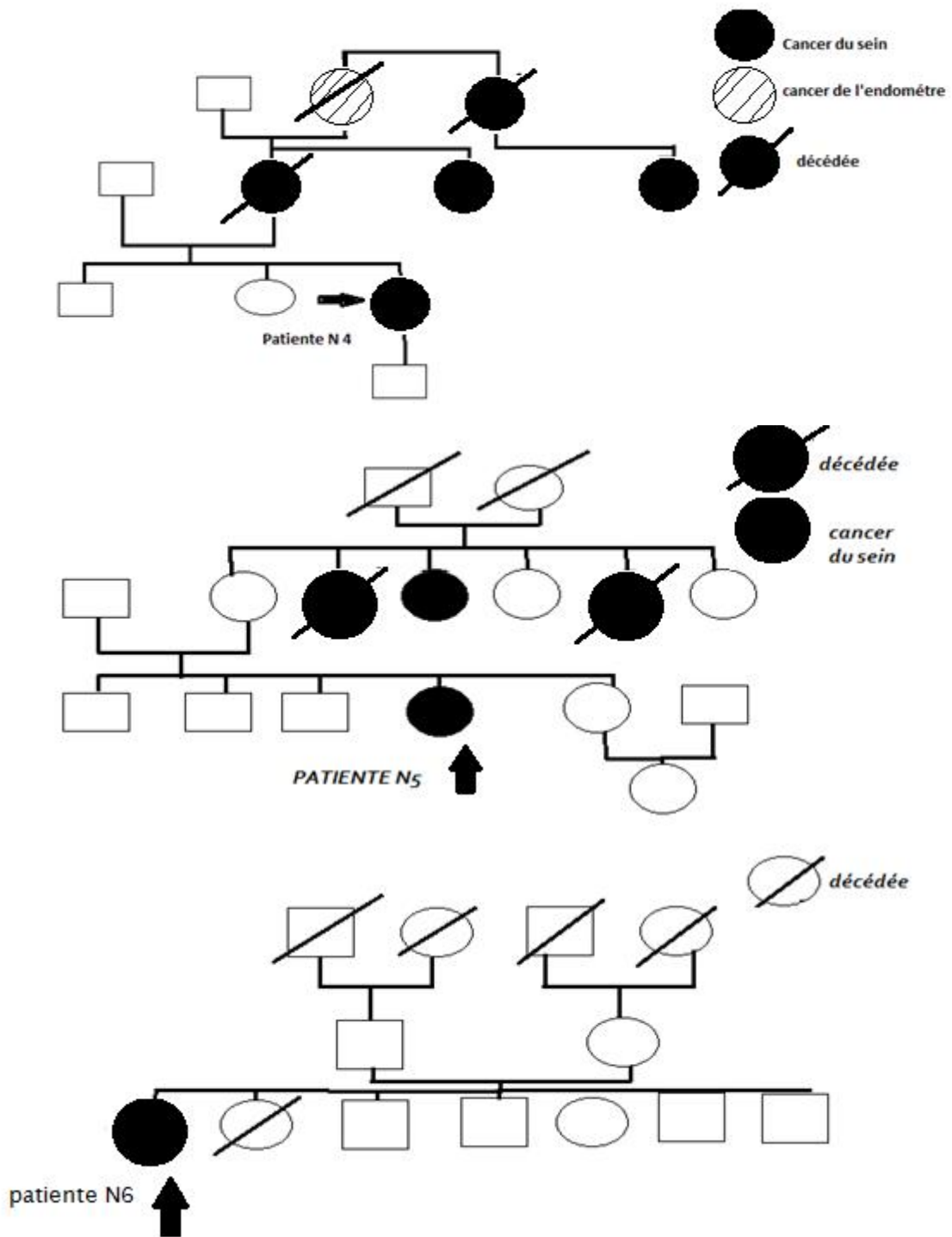
اقرار الطبيب

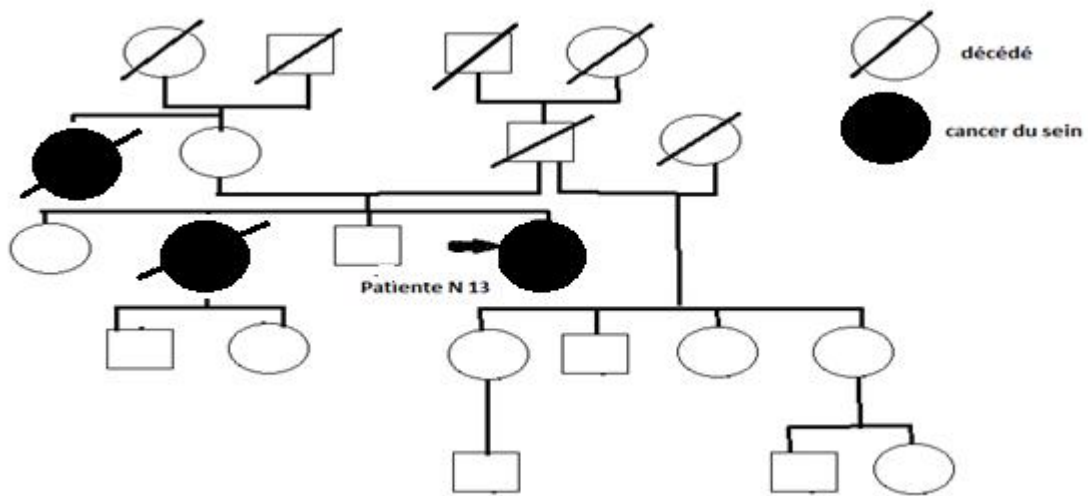
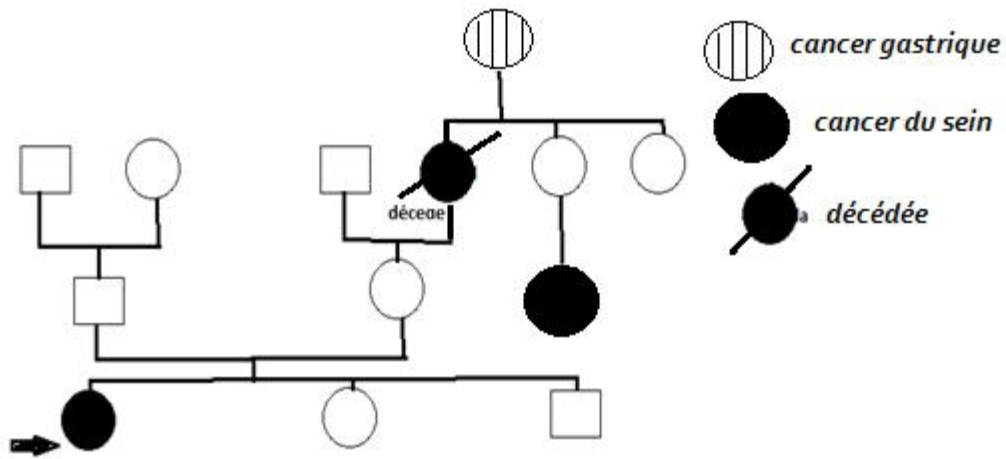
اقر أنا الطبيب بأنني شرحت بالقدر الوافي للمريض طبيعة
هذه الدراسة والهدف منها وانه وافق بمحض إرادته.

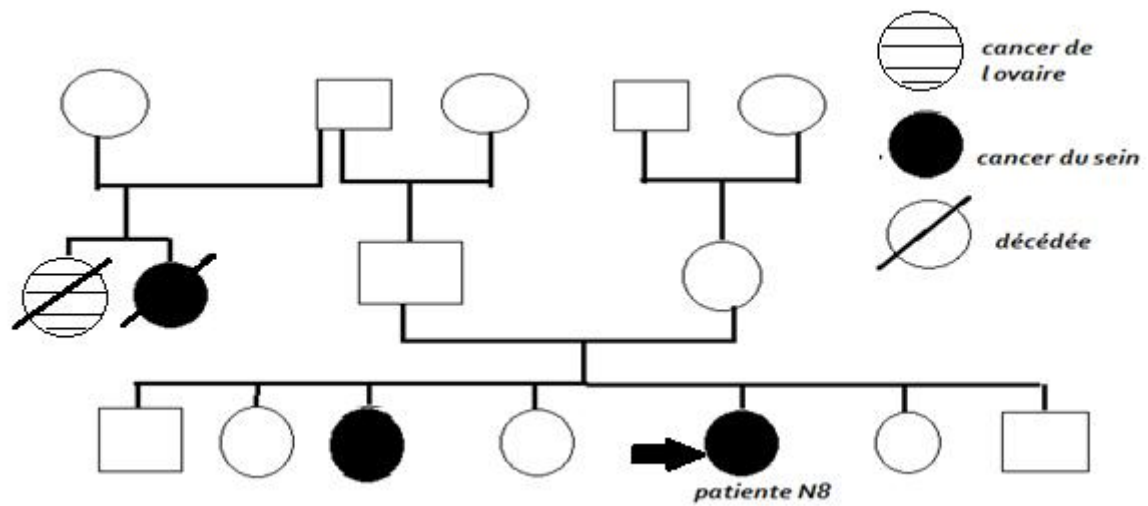
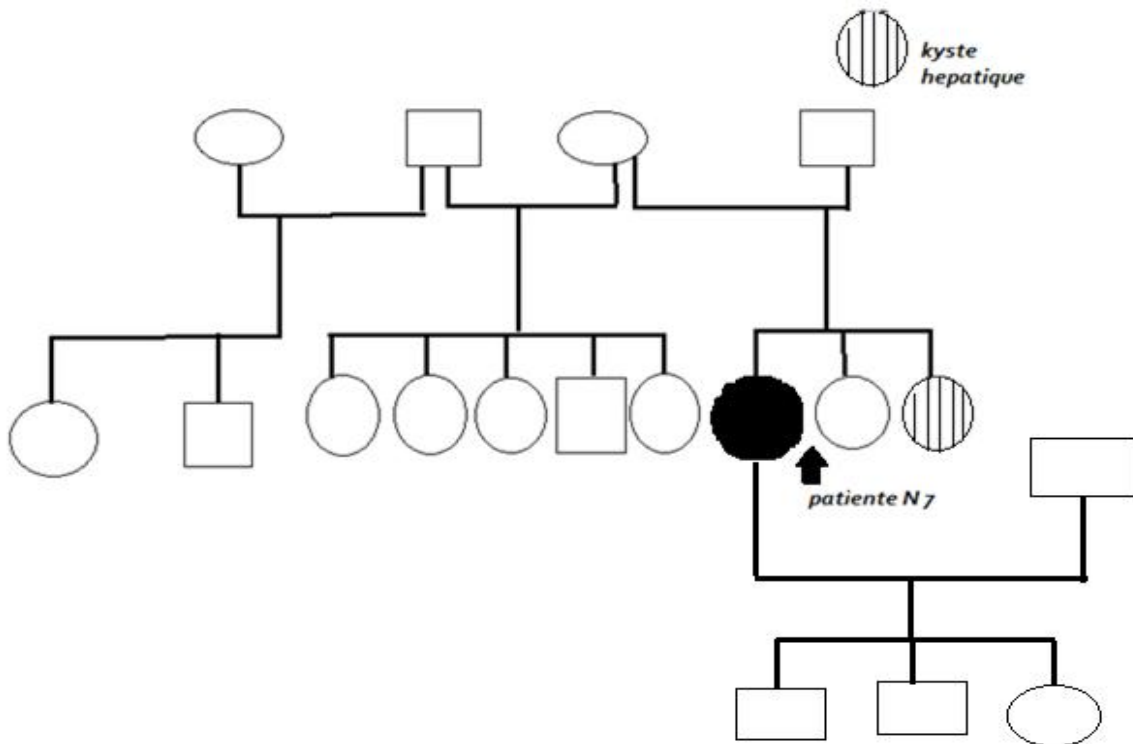
.....حرر في: بتاريخ.....

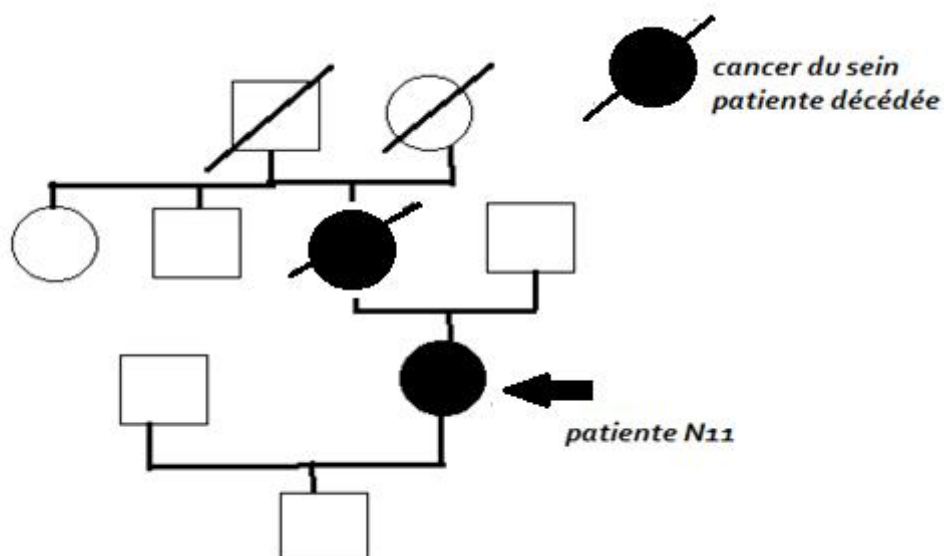
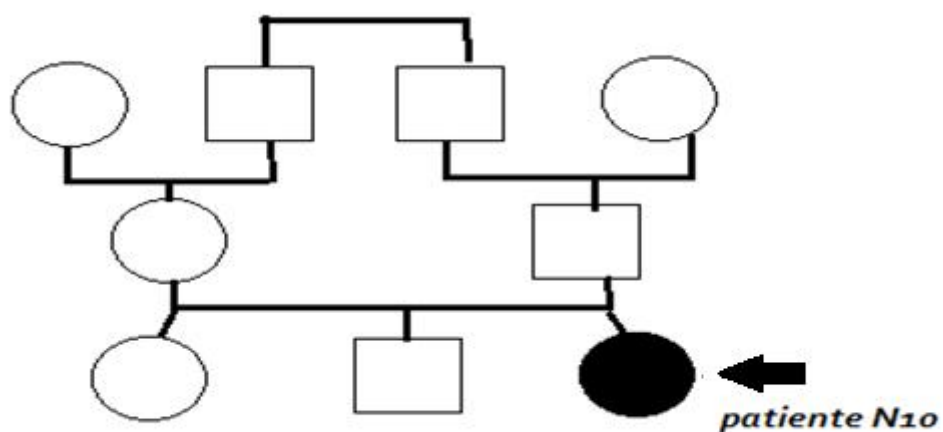
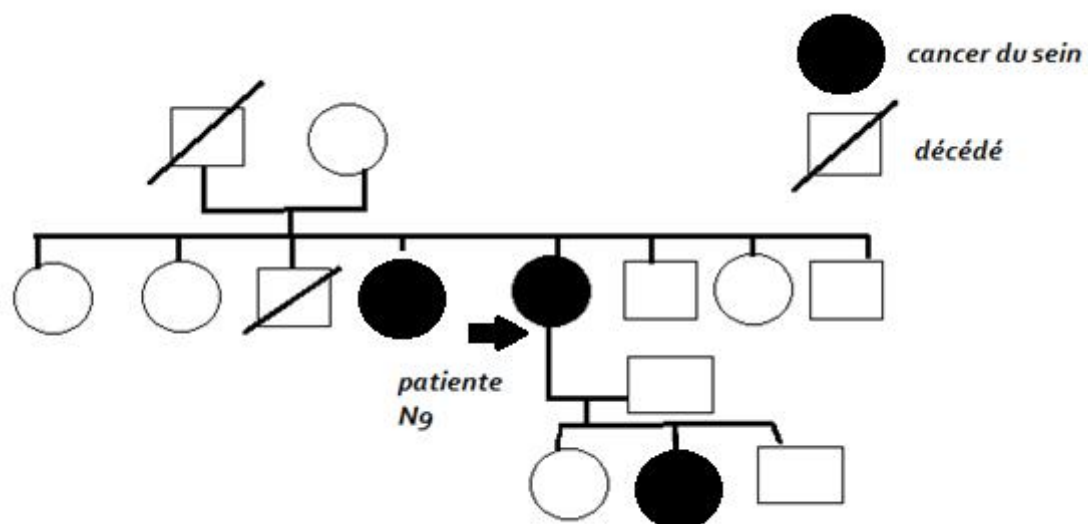
Annexe 2 : les arbres généalogiques

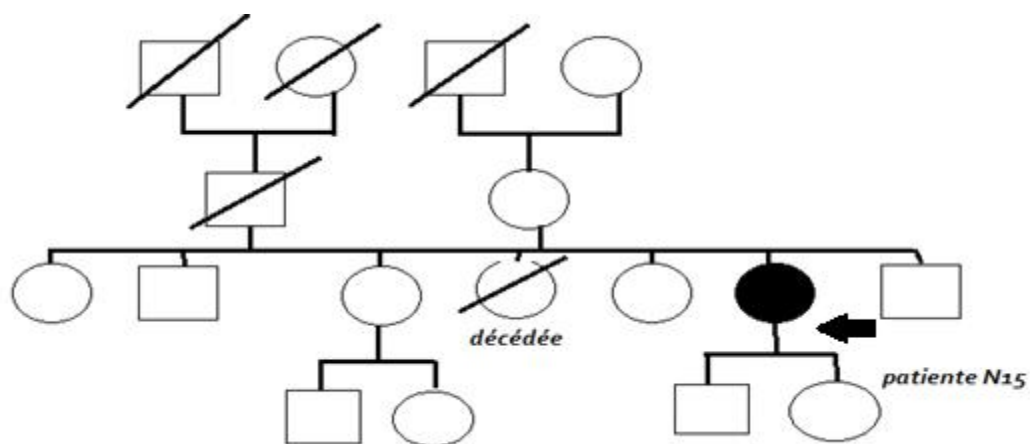
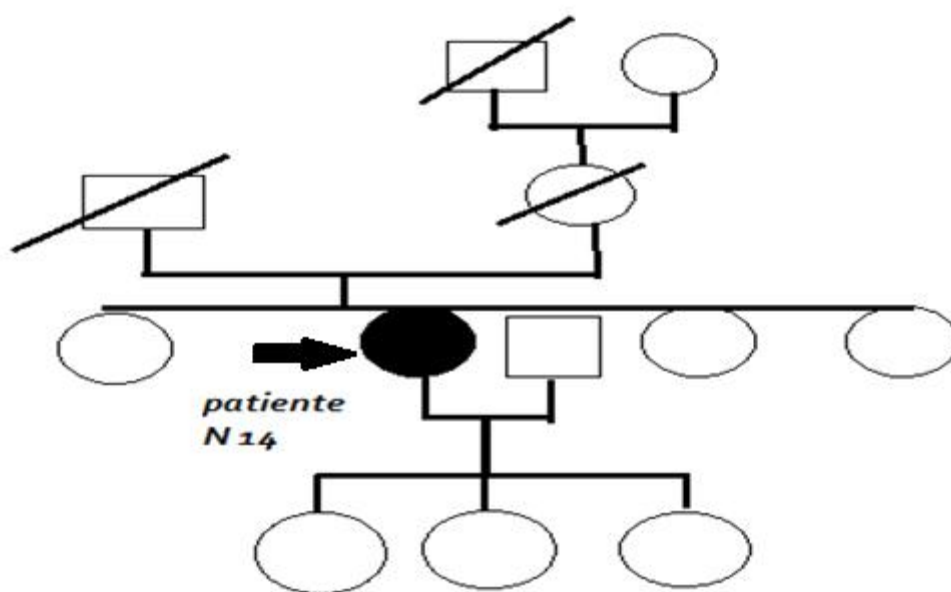
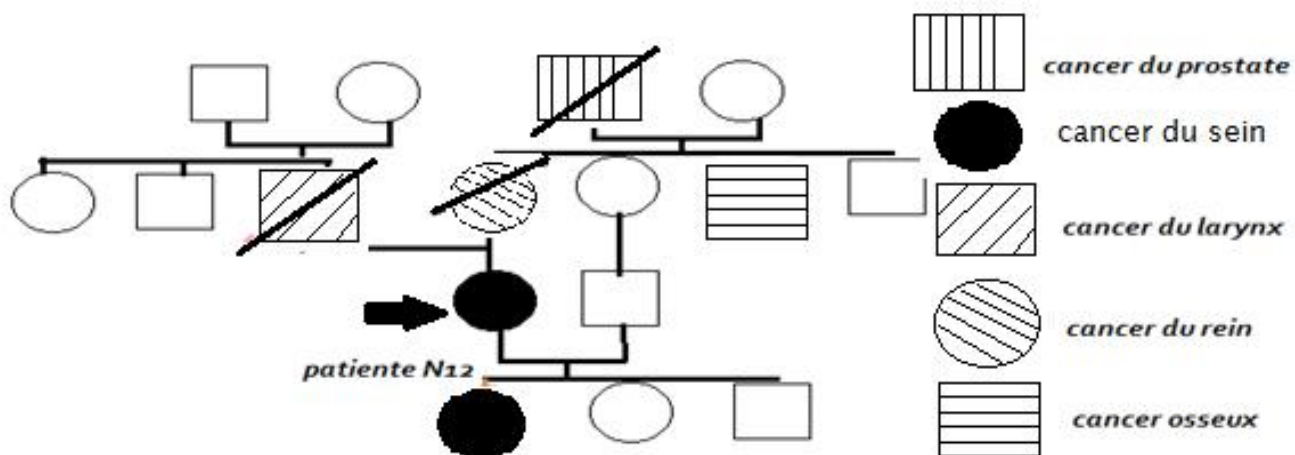


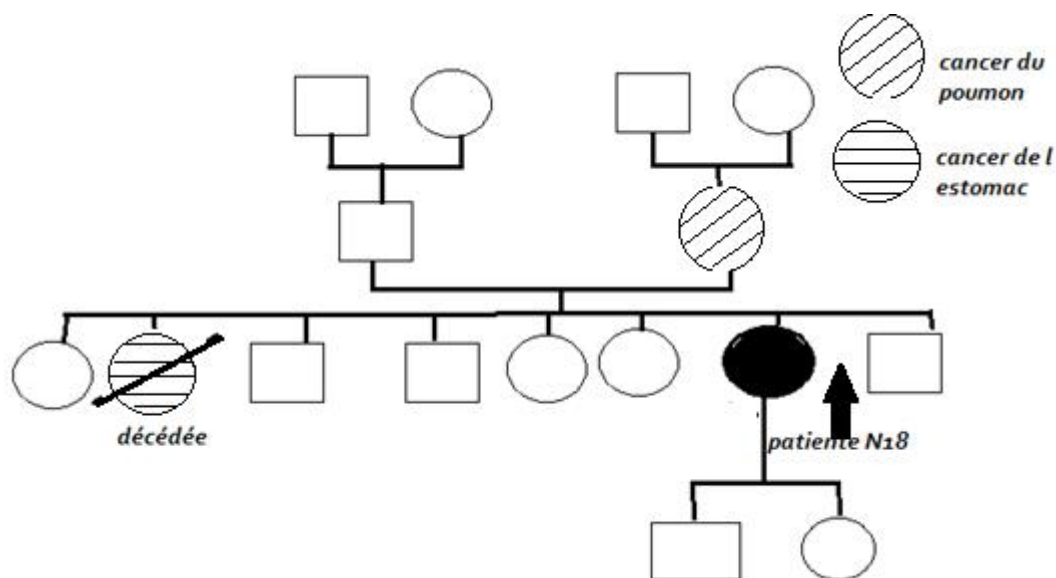
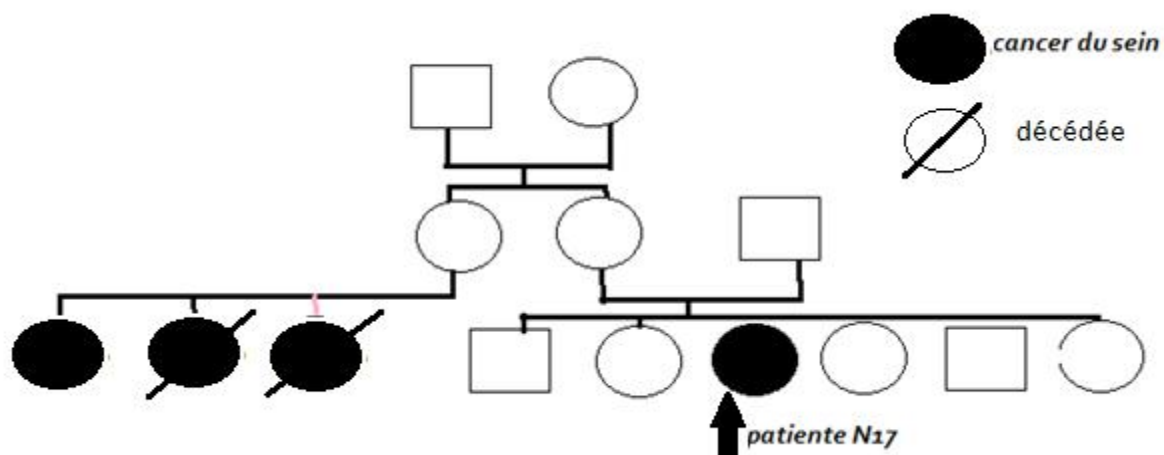
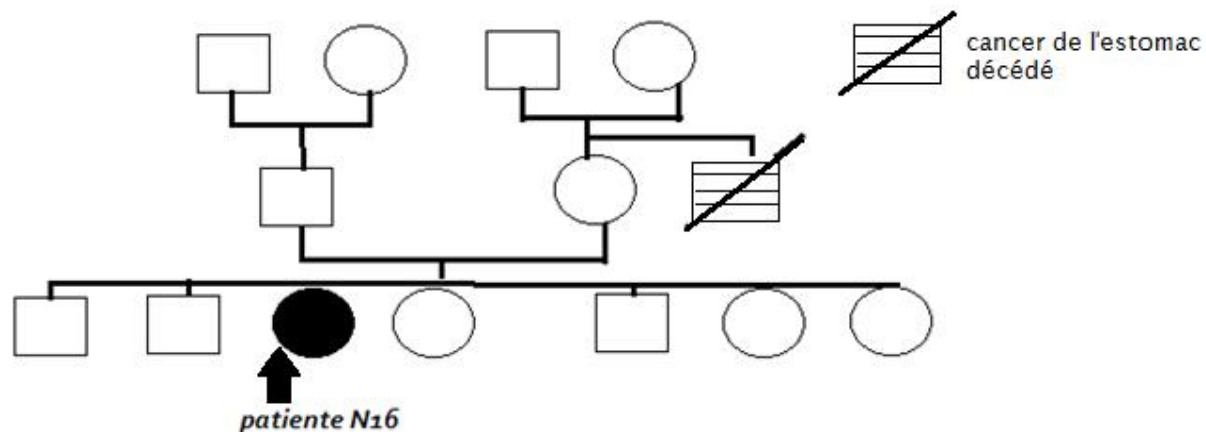


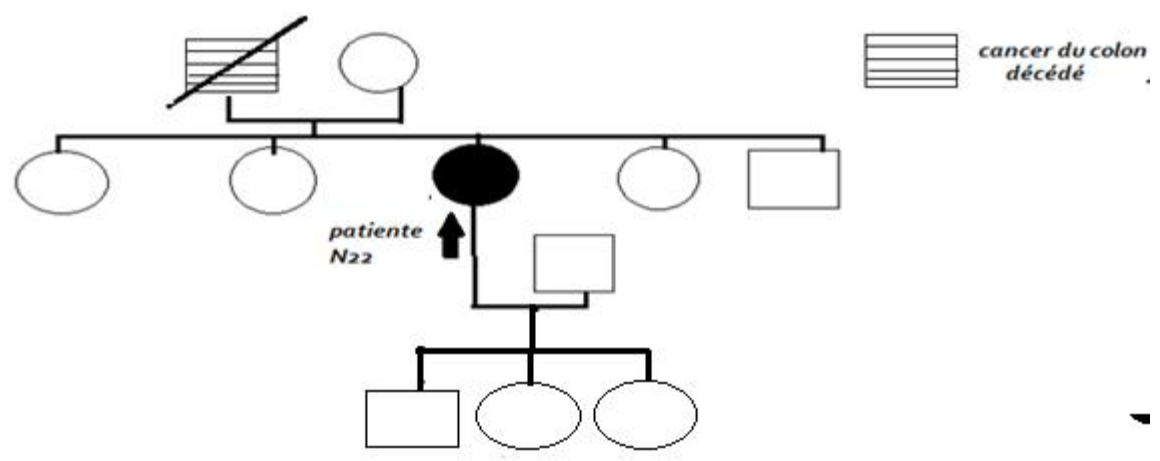
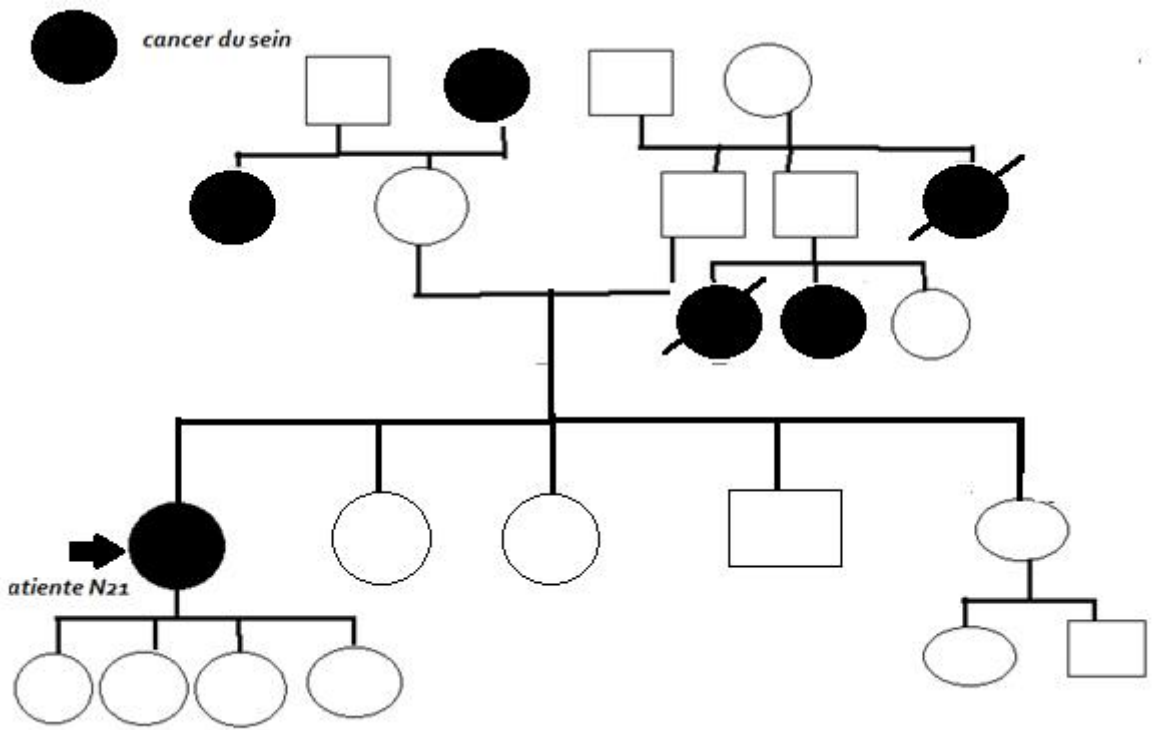
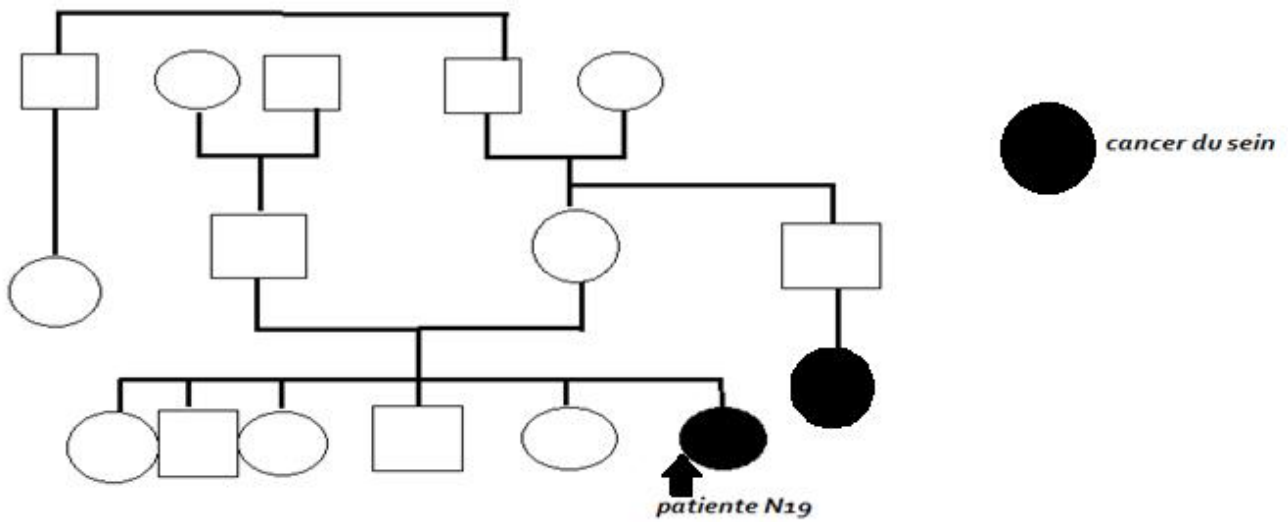


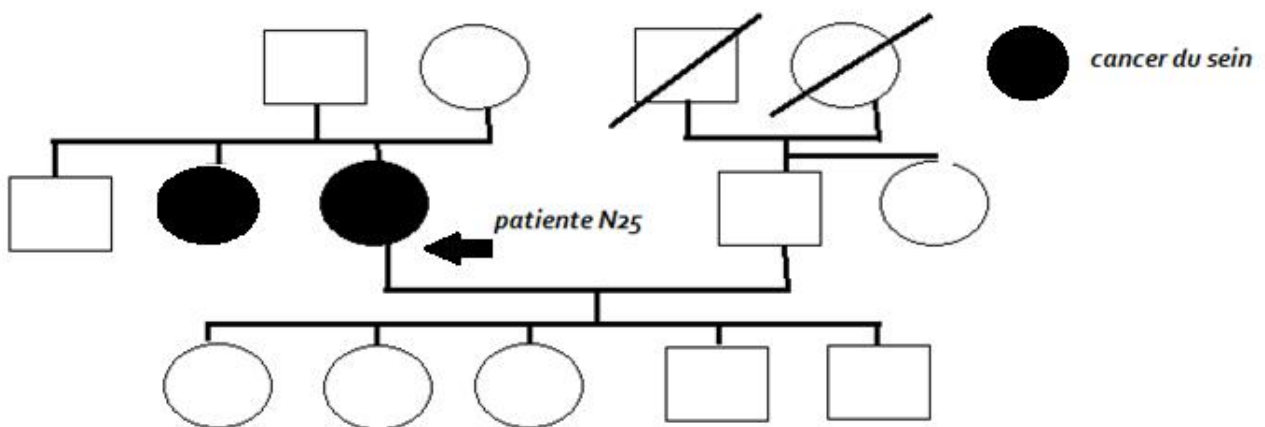
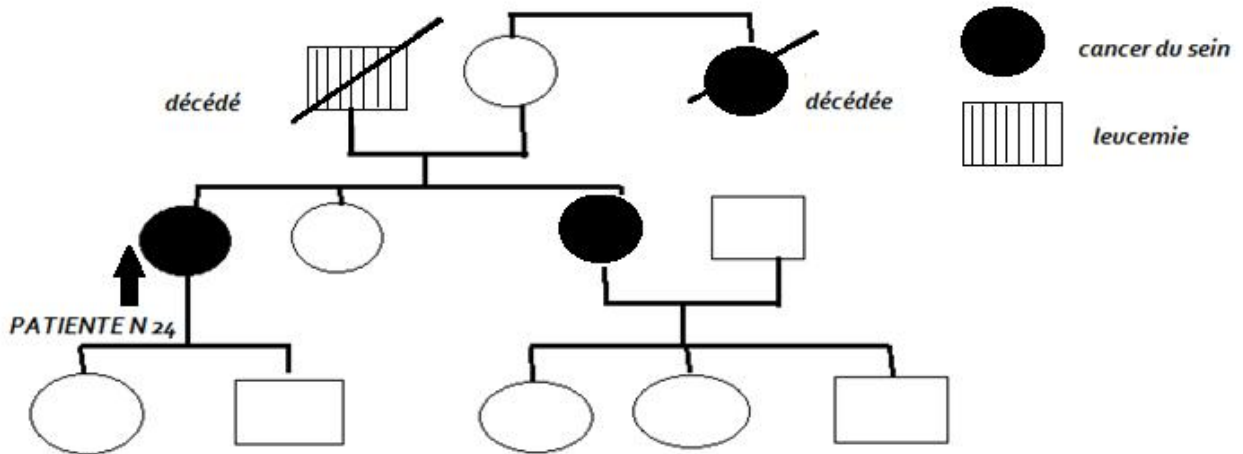
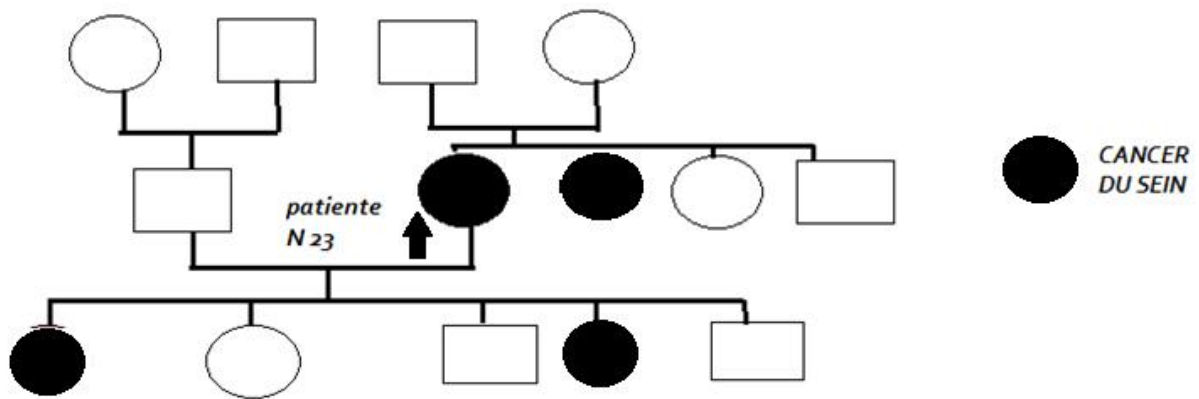


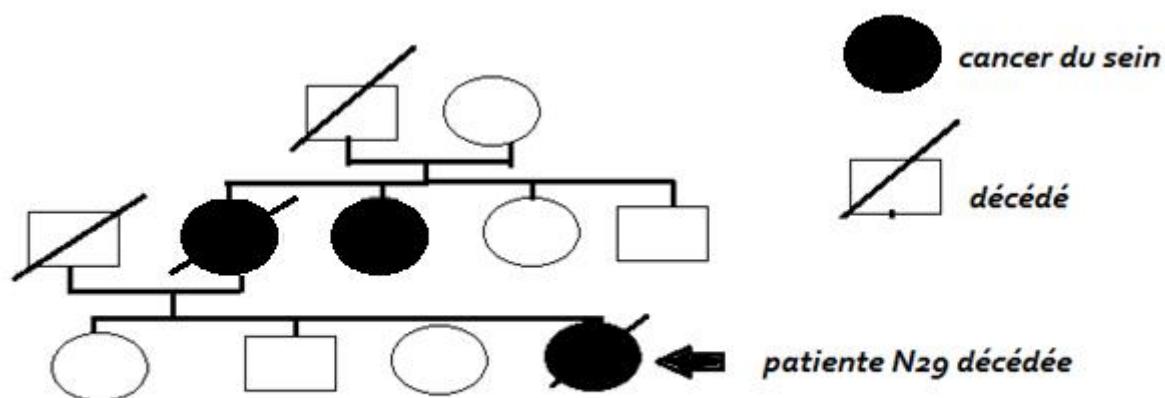
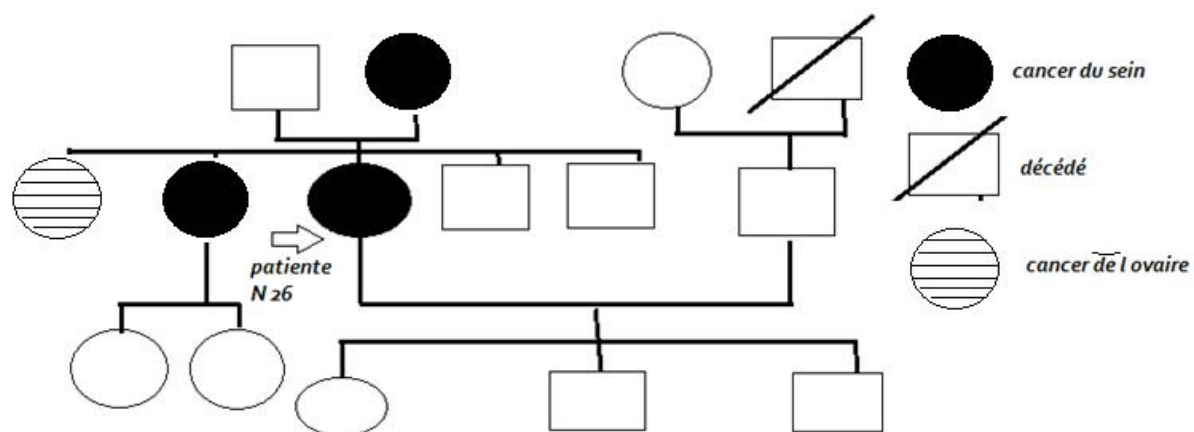












Références

Bibliographiques

- [1]. Belkacemi, Boussen, Errihani. Épidémiologie des cancers du sein de la femme jeune en Afrique du Nord. novembre 2010. 32èmes Journées de la SFSPM. Strasbourg.
- [2]. Yoshida K, Miki Y. Role of *BRCA1* and *BRCA2* as regulators of DNA repair transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Science*. 2004; 95:866–71.
- [3]. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer gene *BRCA2*. *Nature* 1995; 378:789–91.
- [4]. Parkin D.M. et al., 2002. Cancer Incidence in Five Continents. International Agency for Research on Cancer., France, Lyon. 155.
- [5]. Moss SM., 1997. Breast carcinoma mortality rates and screening. *Cancer*., 79, 1-2..
- [6]. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am. J. Hum. Genet*. 1991;48:232-242
- [7]. Stewart B.W., Kleihues P., 2005 . Le cancer dans le monde. Lyon., IARC press.
- [8]. Ferlay J. et al., 2004. International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Lyon, France., IARC Press
- [9]. Devesa SS, Blot WJ, Stone BJ, Miller BA, Tarone RE, Fraumeni JF Jr. Recent cancer trends in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 1995 Feb 1;87(3):175-82.
- [10]. Laplanche A. Benhamou E. [Estimation of cancer incidence in France]. *Bull Cancer (Paris)*. 1991 ;78(5):405-14.
- [11] Ponder BA. Inherited predisposition to cancer. *Trends Genet*. 1990 Jul;6(7):213-

- [12] Whittemore AS, Gong G, Itnyre 1. Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: results from three V.S. population-based case-control studies of ovarian cancer. *Am J Hum Genet.* 1997;60:496-504
- [13] Stmewing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, Timmerman MM, Brody LC, Tucker MA. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *New Eng. J. Med.* 1997;336: 1401-1408
- [14] Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Lancet.* 1994;343:692-5
- [15] Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base No. 5. Lyon 2004; version 2.0
- [16] Spain BH, Larson CJ, Shihabuddin LS, Gage FH, Verma IM. Truncated BRCA2 is cytoplasmic: implications for cancer-linked mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Nov 1999 23;96(24):13920-5
- [17] P. Merviel, O. Jouvance, P. Naepels, R. Fauvet, R. Cabry-Goubet, O. Gagneur, J. Gondry. Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein ?. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 39 (2011). 486-49
- [18]. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base No. 5. Lyon 2004; version 2.0.
- [19]. Kelsey JL, Bernstein L. Epidemiology and prevention of breast cancer. *Annu Rev Public Health* 1996;17:47-67.

- [20]. Liu Q, Wu J, Lambe M, Hsieh SF, Ekblom A, Hsieh CC. Transient increase in breast cancer risk after giving birth: postpartum period with the highest risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 2002;13:299-305
- [21]. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713-27.
- [22]. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350 : 1047-59
- [23]. Helzlsouer KJ., Harris EL., Parshad R. et al., 1995. Familial clustering of breast cancer: possible interaction between DNA repair proficiency and radiation exposure in the development of breast. *Int J Cancer.*, 64 (1), 14-17.
- [24].. Rosenberg L., Metzger LS., Palmer JR., 1993. Alcohol consumption and risk of breast cancer: a review of the epidemiologic evidence. *Epidemiologic Reviews* 15 (1):133-144.
- [25]... Thune I., Brenn T., Lund E. et al., 1997. Physical activity and the risk of breast cancer. *New Engl J Med.*, 336 (18), 1269-1275.
- [26].. Pharoah PD., Day NE., Duffy S. et al, 1997. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.*, 71 (5), 800-809
- [27]. FRANK H. NETTER, M.D. Atlas d'anatomie humaine, Deuxième édition, p : 167169

- [28]. Sobol H, Mazoyer S, Smith SA, Lyonnet D, Bignon YJ, Narod SA, Ardoin A, Biron P, Bobin JY, Bremond A, et al. Familial ovarian carcinoma: pedigree studies and preliminary results from linkage analysis. *Bull Cancer (Paris)*. 1993 Feb;80(2): 121-34
- [29]. Easton DF, Bishop DT, Ford D, Crockford GP. Breast Cancer Linkage Consortium: Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. *Am. J. Hum. Genet.* 1993;52: 678-701.
- [30]. Steichen-Gersdorf E, Gallion HH, Ford D, Girodet C, Easton DF, DiCioccio RA, Evans G, Ponder MA, Pye C, Mazoyer S, et al. Familial site-specific ovarian cancer is linked to BRCA1 on 17q12-21. *Am J Hum Genet.* 1994 Nov;55(5):870-5.
- [31]. Arason A, Barkardottir RB, Egilsson V. Linkage analysis of chromosome 17q markers and breast-ovarian cancer in Icelandic families, and possible relationship to prostatic cancer. *Am. J. Hum. Genet.* 1993;52: 711-717.
- [32]. Durocher F, Tonin P, Shattuck-Eidens D, Skolnick M, Narod SA, Simard J. Mutation analysis of the BRCA1 gene in 23 families with cases of cancer of the breast, ovary, and multiple other sites. *J Med Genet.* 1996 Oct;33(10):814-9
- [33]. Berman DB, Costalas J, Schultz OC, Grana G, Daly M, Godwin AK. A common mutation in BRCA2 predisposes to a variety of cancers is found in both Jewish Ashkenazi and non-Jewish individuals. *Cancer Res.* 1996;56:3409-1
- [34]. Thorlacius S, Olafsdottir G, Tryggvadottir L, Neuhausen S, Jonasson JG, Tavitigian SV, Tulinius H, Ogmundsdottir HM, Eyfjord JE. A single BRCA2 mutation in male and female breast cancer families from Iceland with varied cancer phenotypes. *Nat Genet.* 1996; 13: 117-9

- [35].Tanin P, Ghadirian P, Phelan C, Lenoir GM, Lynch HT, Letendre F, Belanger D, Monte M, Narod SA. A large multisite cancer family is linked to BRCA2. *J Med Genet.* 1995 Dec;32(12):982-4
- [36].Li FP & Fraumeni IF Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med.* 1969;71:747-5
- [37]. Li FP, Fraumeni IF Jr, Mulvihill JJ, Blattner WA, Dreyfus MG, Tucker MA, Miller RW. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res.* 1988 Sep 15;48(18):5358-62
- [38]. Thoresen SA. [Li-Fraumeni syndrome and the p53 gene]. *Tidsskr Nor Lægeforen.* 1992 Mar 10; 112(7):8879
- [39].Garber JE, Goldstein AM, Kantor AF, Dreyfus MG, Fraumeni IF Jr, Li FP. Follow-up study of twenty-four families with Li-Fraumeni syndrome. *Cancer Res.* 1991 Nov 15;51(22):6094-7
- [40]. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch IF, Lynch PM, Cavalieri RI, Boland CR. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology.* 1993 May;104(5):1535-49.
- [41].Lynch HT, Watson P, Lanspa SJ, Marcus J, Smyrk T, Fitzgibbons RJ Jr, Krieglert M, Lynch IF. Natural history of colorectal cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I and II). *Dis Colon Rectum.* 1988 Jun;31(6):439-44.
- [42]. Hutter P, Couturier A, Scott RJ, Alday P, Delozier-Blanchet C, Cachat F, Antonarakis SE, Joris F, Gaudin M, D'Amato L, Buerstedde JM. Complex genetic predisposition to cancer in an extended HNPCC family with an ancestral hMLH1 mutation. *J Med Genet.* 1996 Aug;33(8):636-40.

- [43]. Kozak FK, Hall JG, Baird PA. Familial breast cancer in males. A case report and review of the literature. *Cancer*. 1986Dec 15;58(12):2736-9.
- [44].Stratton MR, Ford D, Neuhausen S, Seal S, Wooster R, Friedman LS, King MC, Egilsson V, Devilee P, McManus R, et al. Familial male breast cancer is not linked to the BRCA1 locus on chromosome 17q. *Nat Genet*. 1994;7:103-7
- [45].Lobaccaro JM, Lumbroso S, Belon C, Galtier-Dereure F, Bringer J, Lesimple T, Heron IF, Pujol H, Sultan C. Male breast cancer and the androgen receptor gene. *Nat Genet*. 1993 Oct;5(2):109-10
- [46].Wooster R, Mangion J, Eeles R, Smith S, Dowsett M, Averis H D, BarreU-Lee P, Easton DF, Ponder BA, Stratton MR. Germline mutation in the androgen receptor gene in two brothers with breast cancer and Reifenstein syndrome. *Nat Genet*. 1992 Oct;2(2):132-4.
- [47].Evans DB, Crichlow RW. Carcinoma of the male breast and Klinefelter's syndrome: is there an association? *CA Cancer J Clin*. 1987 Jul-Aug;37(4):246-51
- [48].Lynch HT, Bewtra C, Lynch IF. Familial ovarian carcinoma. Clinical nuances. *Am J Med*. 1986 Dec;81(6): 1073-6.
- [49]. Peto J., Mack TM., 2000. High constant incidence in twins and other relatives of women with breast cancer. *Nat genet.*, 26 (4), 411-4.
- [50].Lichtenstein P., Holm NV., 2000. Environmental and heritable factors in the causation of cancer – analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland . *N Engl J Med.*, 343 (2), 78 -85.
- [51].Berliner JL., Fay AM., 2007. Practice Issues Subcommittee of the National Society of Risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian *Genet Couns.*, 16 (3), 241-6

- [52].Campeau PM., Foulkes WD., 2008. Hereditary brats cancer: new genetic developments, new therapeutic avenues. Hum Genet., 124,31-42
- [53].H. Sobol., D. Stoppa-Lyonnet., 2005. Prédispositions génétiques aux cancers : actualités et perspectives.
- [54].Vanderstichenlen Alice., 2002. Etude chez 98 patients du gène BRCA1 dans le dépistage de la prédisposition héréditaire au cancer du sein et ou de l'ovaire. Mémoire en sciences biomédicales cliniques. Centre de génétique humaine de l'UCL.
- [55].Eisinger F., Bressac B., Castaigne D. et al., 2004. Identification et prise en charge des prédisposition héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire . Bull Cancer., 91, 219-237
- [56].Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. Am. J. Hum. Genet. 1991;48:232-242.
- [57]. Easton D, Peto 1. The contribution of inherited predisposition 10 cancer incidence. Cancer SUry. 1990;9(3):395-416
- [58]. Varley JM, Swallow JE, Brammar WJ, Whittaker IL, Walker RA. Alterations ta either c-erbB-2(neu) or cmye proto-oncogenes in breast carcinomas correlate with paor short-term prognosis. Oncogene. 1987;1(4):423-30.
- [59]. Broeks A, Urbanus JH, Floore AN, Dahler EC, Klijn JG, Rutgers EJ, Devilee P, Russell NS, van Leeuwen FE, van't Veer LI. ATM-heterozygous germline mutations contribute to breast cancer-susceptibility. Am J Hum Genet. 2000 Feb;66(2):494-500.
- [60].Berman DB, Costalas J, Schultz OC, Grana G, Daly M, Godwin AK. A common mutation in BRCA2 predisposes to a variety of cancers is found in both Jewish Ashkenazi and non-Jewish individuals. Cancer Res. 1996;56:3409-14

- [61]. Escot C, Theillet C, Lidereau R, Spyrtos F, Champeme MH, Gest J, Callahan R. Genome Genetic alteration of the c-myc protooncogene (MYC) in human primary breast carcinomas. Proc Natl Acad Sci U S A. 1986 Jul;83(13):4834-8.
- [62]. Knudson AG. Antioncogenes and human cancer. Proc Natl Acad Sci USA. 1993 Dec 1;90(23):10914-21
- [63]. Weinberg RA. Tumor suppressor genes. Science. 1991 Nov 22;254(5035):1138-46
- [64]. Harris H, Sidbottom E, Grace DM, Bramwell ME. The expression of genetic information: a study with hybrid animal cells. J Cell Sci. 1969 Mar;4(2):499-525
- [65]. Stanbridge EJ, Flandermeyer RR, Daniels DW, Nelson-Rees WA. Specific chromosome loss associated with the expression of tumorigenicity in human cell hybrids. Somatic Cell Genet. 1981 Nov;7(6):699-712.
- [66]. Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci USA. 1971 Apr;68(4):820-3
- [67]. Friend SH, Bernards R, Rogelj S, Weinberg RA, Rapaport JM, Albert DM, Dryja TP. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. Nature. 1986;323: 643-646
- [68]. Kinzler KW, Vogelstein. Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. Nature. 1997 Apr 24;386(6627):761,763
- [69]. Warner E., Foulkes W., Goodwin P., Meschino W., Blondal J., Paterson C. et al., 1999. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in unselected Ashkenazi Jewish women with breast cancer. J Natl Cancer Inst., 14, 1241-1247.

- [70]. Sunil R. Lakhani., Jocelyne Jacquemier., John P. Sloane., Barry A. Gusterson.et al, 1998. Multifactorial Analysis of Differences Between Sporadic Breast Cancers and Cancers Involving BRCA1 and BRCA2 Mutations. Oxford Journals Medicine JNCI J Natl Cancer Inst.,90, 1138-1145.
- [71]. Lakhani SR., Van De Vijver MJ., Jacquemier J., Anderson TJ., Osin PP., McGuffog L., Easton DF.,2002. The Pathology of Familial Breast Cancer: Predictive Value of Immunohistochemical Markers Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, HER-2, and p53 in Patients With Mutations in BRCA1 and BRCA2. J Clin Oncol., ,20(9):2310-8
- [72]. Agnès Chompret., Catherine Noguès., Dominique Stoppa-Lyonnet., 2007. Consultation d'oncogénétique pour le cancer du sein. La Presse Médicale.,36, 357-363.
- [73]. H. Sobol., J. Jacquemier., D. Stoppa Lyonnet., F. Etsinger., D. Birnbaum., 2005. Prédisposition génétique aux cancers du sein et de l'ovaire: généralités et aspects cliniques.
- [74]. Sobol. H., Jacquemier. J., Stoppa Lyonnet D., Etsinger.F., Birnbaum D., 2005.Caractéristiques des cancers du sein héréditaires liés aux gènes BRCA1 et BRCA2 : aspects moléculaires et morphologiques.
- [75]. Miki Y., Swensen J., Shtuk-Eidens D., Futreal PA., Harshman K., Tavtigian S., Liu Q., Cochran C., Bennett LM., Ding W.et al., 1994. A strong candidate for the breast and ovarian susceptibility gene BRCA1. Science.,266, 66-71.
- [76].. Kerangueven F., Essloux L., Dib A. et al., 1995 .Loss of heterozygosity and linkage analysis in breast carcinoma: indication for a putative third susceptibility gene on the short arm of chromosome 8. Oncogene.,10, 1023-1026.

- [77].. Easton DF., Ford D., 1995. Bishop DT and breast Cancer Linkage Consortium. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *Am J Hum Genet.*, 56, 265-271.
- [78].Jessyka Fortin., 2005. Analyses génomiques et transcriptionnelles des gènes de susceptibilité aux cancers du sein et/ ou de l'ovaire BRCA1 et BRCA2 chez les canadiennes françaises. Thèse de l'université LAVAL, Quebec.
- [79].. Pellegrini L. et al., 2002. Insights into DNA recombination from the structure of a RAD51BRCA2 complex. *Nature* .,420, 287-93
- [80].Rosen EM., Fan S., Pestell RG., Goldberg ID., 2003. BRCA1 gene in breast cancer. *J Cell Physiol.*, 196, 19-41.
- [81].Deng CX., Scott F., 2000. Role of the tumor suppressor gene Brca1 in genetic stability and mammary gland tumor formation. *Oncogene.*,19, 1059-64
- [82].Pellegrini L. et al., 2002. Insights into DNA recombination from the structure of a RAD51BRCA2 complex. *Nature.*, 420, 287-93.
- [83].Connor F. et al., 1997. Tumorigenesis and a DNA repair defect in mice with a truncating Brca2 mutation. *Nat Genet.*, 17, 423-30.
- [84].Lu M., Conzen S., Cole C., Arrick B., 1996. Characterization of functional messenger RNA splice variants of BRCA1 expressed in nonmalignant and tumor derived breast cells. *Cancer Res.*, 56 , 4575-4581.
- [86]. Chen C-F., Li S., Chen P-L., Sharp ZD. Lee W-H. J., 1996 .the nuclear localization sequences of the BRCA1 protein interact with the importin-alpha subunit of the nuclear transport signal receptor. *Biol.Chem.*, 271, 32863-32868
- [87].. venkitaraman AR., 2002. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell* 25.,108 (2),171-182.

- [88]. Bochar DA., Wang L., Beniya H. et al., 2000. BRCA1 is associated with a human SWI/SNF- related complex: linking chromatin remodeling to breast cancer. *Cell.*, 102,257-265.
- [89]. Thompson ME., Jensen RA., Obermiller PS., Page DL., Holt JT., 1995. Decreased expression of BRCA1 accelerates growth and is often present during sporadic breast cancer progression. *Nature Genet.*, 9, 444-450
- [90].. Roy A. Jensen., Marilyn E. Thompson., Thomas L. Jetton., Csilla I. Szabo., Riet van der Meer., Bassam Helou., Steven R. Tronick., David L. Page., Mary-Claire King., Jeffrey T. Holt .,1996. BRCA1 is secreted and exhibits properties of a granin. *Nature Genetics.*, 12, 303 – 308.
- [91]. Marquis ST., Rajan Y., Wynshaw-Boris A. et al.,1995.The developmental pattern of Breal expression implies a role in differentiation of the breast and other tissues. *Nature Genet.*,11, 17-26.
- [92]. Cornelis RS., Neuhausen S Johansson .et al., 1995. High allele loss rates at17q12-q21 in breast and ovarian tumors from BRCA1-linked families. *Genes Chrom Cancer.*, 13, 203210.
- [93]. Savitsky K., Bar-shira A., Gilad S. et al., 1995. A Single Ataxia Te1angiectasia Gene with a product similar to PI-3 Kinase. *Science.*, 268,1749-1753.
- [94'] Koonin, E. V., Altschul, S. F. & Bork, P. BRCA1 protein products. Functional motifs. *Nat Genet* 13, 266-8 (1996)
- [94] Vorechovsky C., Rasio D., Luo L. et al., 1996.The ATM gene and susceptibility to breast cancer: analysis of 38 breast tumors reveals no evidence for mutation. *Cancer Res .*,56, 2726-2732.
- [95].. Saurin A., Borden L., Boddy M., Freemont P.,1996. Does this have a familiar ring.*Trends Biochem Sci.*, 21, 208-214.

- [96]. Abel KJ, Xu J., Yin GY., Lyons RH., Meisler MH., Weber BL., 1995. Mouse Brca1: localization, sequence analysis and identification of evolutionarily conserved domains. *Hum Mol Genet.*, 4, 2265-2273.
- [97]. Sharan S., Morimatsu M., Albrecht U., Lim D., Regel E., Dinh C. et al., 1997. Embryonic lethality and radiation hypersensitivity mediated by Rad51 in 144 mice lacking Brca2. *Nature*, 386, 804-810
- [98]. Chu-Xia Deng., and Steven G., 2000. Roles of BRCA1 and its interacting proteins. *BioEssays.*, 22, 728±737.
- [99]. Scully R., Chen J., Plug A., Xiao Y., Weaver D., Feunteun J., Ashley T., Livingston DM. 1997. Association of BRCA1 with Rad 51 in mitotic and meiotic cells. *Cell.*, 88, 265±275.
- [100]. Scully RC., Ochs RL., Keegan K., Hoekstra M., Feunteun J., and Livingston DM., 1997. Dynamic changes of BRCA1 subnuclear location and phosphorylation state are initiated by DNA damage. *Cell.*, 90, 425±436.
- [101]. Chen JJ., Silver D., Cantor S., Livingston DM., Scully R., 1999. BRCA1, BRCA2, and Rad51 operate in a common DNA damage response pathway. *Cancer Res.*, 59, 1752s±1756s.
- [102]. Zhong Q., Chen CF., Li S., Chen Y., Wang CC., Xiao J., Chen PL., Sharp ZD., Lee WH., 1999. Association of BRCA1 with the hRad50-hMre11-p95 complex and the DNA damage response. *Science.*, 285, 747±750.
- [103]. Liu Y., Virshup., D. M., White., R. L., Hsu., L. C., 2002. Regulation of BRCA1 phosphorylation by interaction with protein phosphatase 1alpha. *Cancer Res.*, 62, 6357-61.
- [104] Yoshida, K. & Miki, Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Sci* 95, 866-71 (2004)

- [104] El-Deiry., W. S., 2002. Transactivation of repair genes by BRCA1. *Cancer Biol Ther.*, 1, 490-1.
- [105]. Boukamp. P. et al., 1988. Normal keratinization in a spontaneously immortalized aneuploid human keratinocyte cell line. *J Cell Biol.*, 106, 761-71.
- [106]. Takimoto R. et al., 2002. BRCA1 transcriptionally regulates damaged DNA binding protein (DDB2) in the DNA repair response following UV-irradiation. *Cancer Biol Ther.*, 1, 177-86.
- [107]. Hartman AR. and Ford, JM., 2002. BRCA1 induces DNA damage recognition factors and enhances nucleotide excision repair. *Nat Genet.*, 32, 180-4.
- [108]. Boukamp.P. et al., 1988. Normal keratinization in a spontaneously immortalized aneuploid human keratinocyte cell line. *J Cell Biol.*, 106, 761-71.
- [109]. Jin.S. et al., 2000. BRCA1 activation of the GADD45 promoter. *Oncogene.*, 19, 4050-7
- [110]. Liu. Y., Virshup., D M., White RL. and Hsu LC., 2002. Regulation of BRCA1 phosphorylation by interaction with protein phosphatase 1alpha. *Cancer Res.*, 62, 6357-61.
- [111]. Aprelikova O., Pace AJ., Fang B., Koller BH., & Liu ET., 2001. BRCA1 is a selective coactivator of 14-3-3 sigma gene transcription in mouse embryonic stem cells. *J Biol Chem.*, 276, 25647-50 .
- [112]. Paull TT. et al., 2000. A critical role for histone H2AX in recruitment of repair factors to nuclear foci after DNA damage. *Curr Biol.*, 10, 886-95.
- [113]. Hsu LC. and White RL., 1998. BRCA1 is associated with the centrosome during mitosis. *Proc Natl Acad Sci U S A .*, 95, 12983-8.
- [114]. Hsu LC., Doan TP. and White RL., 2001. Identification of a gamma-tubulin-binding domain in BRCA1. *Cancer Res* 61., 7713-8.

- [115]. Xu X. et al, 1999. Centrosome amplification and a defective G2-M cell cycle checkpoint induce genetic instability in BRCA1 exon 11 isoform-deficient cells. *Mol Cell.*, 3, 389-95.
- [116]. Schlegel BP., Green VJ., Ladas JA. and Parvin JD., 2000. BRCA1 interaction with RNA polymerase II reveals a role for hRPB2 and hRPB10alpha in activated transcription. *ProcNatlAcadSci U S A.*, 97, 3148-53.
- [117]. Anderson SF., Schlegel BP., Nakajima T., Wolpin ES. and Parvin JD.,1998. BRCA1 protein is linked to the RNA polymerase II holoenzyme complex via RNA helicase A. *Nat Genet.*, 19, 254-6.
- [118].. Simon A. Gayther., Paul Russell., Patricia Harrington., Antonis C. Antoniou., Douglas F. Easton., and Bruce A. J. Ponder., 1999. The Contribution of Germline BRCA1 and BRCA2
- [119].MacLachlan TK. et al., 2000. BRCA1 effects on the cell cycle and the DNA damage response are linked to altered gene expression. *J BiolChem.*,275, 2777-85.
- [120]. SomasundaramK., 2003. Breast cancer gene 1 (BRCA1): role in cell cycle regulation and DNA repair--perhaps through transcription. *J Cell Biochem.*, 88, 1084-91.
- [121]. Shao N., Chai YL., Shyam E., Reddy P. and Rao VN.,1996.Induction of apoptosis by the tumor suppressor protein BRCA1.*Oncogene.*, 13, 1-7.
- [122].Houvras Y. et al., 2000. BRCA1 physically and functionally interacts with ATF1. *J BiolChem .*,275, 36230-7.
- [123] Harkin DP. et al., 1999. Induction of GADD 45 and JNK/SAPK-dependent apoptosis following inducible expression of BRCA1.*Cell.*, 97, 575-86
- [124] Fan S. et al., 2002. p300 Modulates the BRCA1 inhibition of estrogen receptor activity. *Cancer Res.*, 62, 141-51.

- [125] Yun J., Lee WH.,2003. Degradation of transcription repressor ZBRK1 through the ubiquitinproteasome pathway relieves repression of Gadd45a upon DNA damage. *Mol Cell Biol.*, 23, 730514.
- [126] Andres JL. et al., 1998. Regulation of BRCA1 and BRCA2 expression in human breast cancer cells by DNA-damaging agents. *Oncogene.*, 16, 2229-41.
- [127] Arizti P. et al., 2000. Tumor suppressor p53 is required to modulate BRCA1 expression. *Mol Cell Biol.*, 20, 7450-9.
- [128]. Yoshida K. and Miki Y., 2004. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Sci.*, 95, 866-71.
- [129'] Meza, J. E., Brzovic, P. S., King, M. C. & Klevit, R. E. Mapping the functional domains of BRCA1. Interaction of the ring finger domains of BRCA1 and BARD1. *J Biol Chem* 274, 5659-65 (1999).
- [129] Wooster R., Bignell G., Lancaster J. et al., 1995. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature.*, 378, 789-792
- [130] Tagvitian S., Simard J., Rommens J. et al., 1996. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nature Genet.*, 12, 333-337.
- [131]. Mazoyer S., Lalle P., Moiret C. et al., 1994. Two germ-line mutations affecting the same nucleotide at codon 257 of p53 gene, a rare site for mutations. *Oncogene* ., 9, 1237-1239.
- [132] Malkin D., Li F, Strong L. et al., 1990. Germ-line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* ., 250, 1233-1238.
- [134] Srivastava S., Zou Z., Pirollo K., Blattner W., Chang H., 1990. Germ-line transmission of a mutated p53 gene in a cancer-prone family with LiFraumeni syndrome. *Nature.*, 348, 747-749.

- [135] Wang Q., Lasset C., Sobol H., Ozturk M., 1996. Evidence of a hereditary p53 syndrome in cancer prone families. *Int Cancer.*, 65, 554-557.
- [136] Sun X., Johannsson O., Hakansson S. et al, 1996. A novel p53 germline alteration identified in a late onset breast cancer kindred. *Oncogene.*, 13, 407-411.
- [137]. Greenblatt M.S., Bennett W.P., Hollstein M., Harris C., 1994. Mutations in the p53 tumor suppressor gene : clue to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res.*, 54, 4855-4878.
- [138] Finlay C., Hinds P., Levine A., 1989. The p53 proto-oncogene can act as a suppressor of transformation. *Cell.*, 57, 1083-1093. [139] . Sobol H., Birnbaum D., Eisinger F. 1994. Evidence for a third breast-cancer susceptibility gene. *Lancet.*, 344, 1151-1152.
- [139] Sobol H., Birnbaum D., Eisinger F. 1994. Evidence for a third breast-cancer susceptibility gene. *Lancet.*, 344, 1151-1152.
- [140] Kerangueven F., Essloux L., Dib A. et al., 1995 .Loss of heterozygosity and linkage analysis in breast carcinoma: indication for a putative third susceptibility gene on the short arm of chromosome 8. *Oncogene.*, 10, 1023-1026
- [141] Nelen M., Padberg G., Petters E. et al., 1996. Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-23. *Nature Gene .*, 13, 114-116.
- [142] Kerangueven F., Eisinger F., Noguchi T. 1996. et al. ,Loss of heterozygosity in human breast carcinomas in the ataxia telangiectasia, Cowden disease and BRCA1 gene regions. *Oncogene.*, 14, 339-347.
- [143] Wooster R., Mangion J., Eeles R. et al, 1992 .A germ-line mutation in the androgen receptor gene in two brothers with breast cancer and Reifenstein syndrome. *Nature Genet.*, 2, 132-134.

- [144] Hutter P., Couturier A., Scotter. et al, 1996. Complex genetic predisposition to cancer in an extended HNPCC family with an ancestral hMLH1 mutation. *J Med Genet.*, 33, 636-640
- [145] . Swift M., Reitnauer P., Morrell D., Chase C., 1987. Breast and other cancers in families with ataxia telangiectasia. *N Engl Med.*, 1289~1294.
- [146] . Kerangueven F., Nouguchi T., Wagniez V. et al., 1996. Multiple sites of loss of heterozygosity on chromosome arms 3p and 3q in human breast carcinomas. *Oncology Rep.*, 3, 313316.
- [147] Negrini M., Rasio D., Hampton G. et al., 1995. Definition and refinement of chromosome II regions of loss of heterozygosity in breast cancer: identification of a new region at 11q23.3. *Cancer Res.*, 55, 3003-3007
- [148]. Eisinger F, Alby N., Bremond A. et al., Inserm ad hoc committee: recommendations for the management of women with a genetic risk for developing cancer of the breast and/or the ovary, *Bull. Cancer* 8 (1999) 307-313.
- [149]. Eisinger F. Bressac B, et al. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire (mise à jour 2004), *Bull, Cancer* 91(2004) 219-237.
- [150]. Eisinger F., Bressac B., Castaigne D. et al., 2004. Identification et prise en charge des prédisposition héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire . *Bull Cancer.*, 91, 219-237.
- [154]. Waid NJ, Murphy P, Major P, Parkes C, Townsend J, Frast C. UKCCCR multicentre randomised controlled trial of one and two view mammography in breast cancer screening. *BMJ.* 1995 Nov 4;311(7014):1189-93

- [155]. Thurfjell EL, Lemevall KA, Taube AA. Benefit of independent double reading in a population-based mammography screening program. *Radiology*. 1994 Apr;191(1):241-4
- [157]. Amal Tazzitea., Hassan Juhadi b., SellamaNadifi a., Paolo Aretini c., ElisabettaFalaschi c., Anita Collavoli c., Abdellatif Benider b., Maria AdelaideCaligo c., 2012. BRCA1 and BRCA2 germline mutations in Moroccan breast/ovarian cancer families: Novel mutations and unclassified variants., *Gynecologic Oncology*., 125, 687-692
- [158] Cancer , données générales , diagnostic et traitement
- [159] Eisinger F, Bressac B, Castaigne D et al. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire (mise à jour 2004). *Bull Cancer* 2004; 91: 219-37.
- [160] Hanson H and Hodgson S: Cancer genetics and reproduction, best practice and research. *Clin Obstet Gynaecol* 24: 3-18, 2010.
- [161] Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, 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 : 1117-30
- [162] Robson ME, Boyd J, Borgen Pi and Cody HS iii: Hereditary breast cancer. *Curr Probl Surg* 38: 387-480, 2001.
- [163] Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, et al: Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer inst* 98: 1694-1706, 2006
- [164] Neuhausen SL: Ethnic differences in cancer risk resulting from genetic variation. *Cancer* 86: 2575-2582, 1999.

- [165] Ferla R, Calo V, Cascio S, Rinaldi G, Badalamenti G, Carreca i, Surmacz E, Colucci G, Bazan V and Russo A: Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. *Ann Oncol* 18: 93-98, 2007
- [166] Roa BB, Boyd AA, Volcik k, et al: Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nat Genet* 14: 185-187, 1996.
- [167]] Neuhausen S, Gilewski T, Norton L, et al: Recurrent BRCA2 6174delT mutations in Ashkenazi Jewish women affected by breast cancer. *Nat Genet* 13: 126-128, 1996
- [168] uhrhammer N, Abdelouahab A, Lafarge L, Feillel V, Ben Dib A and Bignon YJ: BRCA1 mutations in Algerian breast cancer patients: high frequency in young, sporadic cases. *int J Med Sci* 5: 197-202, 2008.
- [169] laarabi et al: Presymptomatic Diagnosis of Breast cancer in Morocco
- [170] Liebans FP, Carly B, Pastijn A, Rozenberg S. Management of BRCA1/2 associated breast cancer: a systematic qualitative review of the state of knowledge in 2006. *Eur J Cancer* 2007; 43 : 238-57
- [171] Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004; 22 : 2328-35
- [172] Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24 : 2437-43
- [173] Lostumbo L, Carbine N, Wallace J, Ezzo J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD002748
- [174] Tuttle TM, Habermann EB, Grund EH, Morris TJ, Virnig BA. Increasing use of contralateral prophylactic mastectomy for breast cancer patients: a trend toward more aggressive surgical treatment. *J Clin Oncol* 2007; 25 : 5203- 9

- [175]] Heemskerk-Gerritsen BA, Brekelmans CT, Menke-Pluymers MB, et al. Prophylactic mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers and women at risk of hereditary breast cancer: long-term experiences at the Rotterdam Family Cancer Clinic. *Ann Surg Oncol* 2007; 14 : 3335-44
- [176] Graves KD, Peshkin BN, Halbert CH, DeMarco TA, Isaacs C, Schwartz MD. Predictors and outcomes of contralateral prophylactic mastectomy among breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 104 : 321-9
- [177] van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer* 2005; 93 : 287-92
- [178] Meijers-Heijboer H, Brekelmans CT, Menke-Pluymers M, et al. Use of genetic testing and prophylactic mastectomy and oophorectomy in women with breast or ovarian cancer from families with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 2003; 21 : 1675-81
- [179] Metcalfe KA, Lubinski J, Ghadirian P, et al. Predictors of contralateral prophylactic mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: the Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26 : 1093-7
- [180] Metcalfe KA, Birenbaum-Carmeli D, Lubinski J, et al. International variation in rates of uptake of preventive options in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer* 2008; 122 : 2017-22
- [181] Metcalfe K. Breast Cancer Prevention in Women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *Open Medicine*; Vol 1, No 3 (2007) 2007;

- [182] Julian-Reynier CM, Bouchard LJ, Evans DG, et al. Women's attitudes toward preventive strategies for hereditary breast or ovarian carcinoma differ from one country to another: differences among English, French, and Canadian women. *Cancer* 2001; 92 : 959-68
- [183] Montgomery LL, Tran KN, Heelan MC, et al. Issues of regret in women with contralateral prophylactic mastectomies. *Ann Surg Oncol* 1999; 6 : 546-52
- [184] Schrag D, Kuntz KM, Garber JE, Weeks JC. Life expectancy gains from cancer prevention strategies for women with breast cancer and BRCA1 or BRCA2 mutations. *JAMA* 2000; 283 : 617-24
- [185] Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *Lancet* 2000; 356 : 1876-81
- [186']. Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, et al. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100 : 1361-7
- [186] Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, et al. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire (mise à jour 2004). *Bull Cancer* 2004; 91 : 219-37
- [187] Recommandations pour la Pratique Clinique : Saint Paul de Vence 2007 « cancers du sein » [online]. 10/2007. Available: URL: <http://www.courssaintpaul.fr/10/recommandations/texteintegral.pdf>
- [188] Rockhill B, Spiegelman D, Byrne C, Hunter DJ, Colditz GA. Validation of the Gail et al. model of breast cancer risk prediction and implications for chemoprevention. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93 : 358-66

- [189] Tilanus-Linthorst MM, Obdeijn IM, Hop WC, et al. BRCA1 mutation and young age predict fast breast cancer growth in the Dutch, United Kingdom, and Canadian magnetic resonance imaging screening trials. Clin Cancer Res 2007; 13 : 7357-62
- [190] Rockhill B, Spiegelman D, Byrne C, Hunter DJ, Colditz GA. Validation of the Gail et al. model of breast cancer risk prediction and implications for chemoprevention. J Natl Cancer Inst 2001; 93 : 358-66
- [191] NCCN Guidelines Version 2.2015 hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome