

Université Cadi Ayyad
Faculté de Médecine et de
Pharmacie
Marrakech



جامعة القاضي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

Année 2009

Thèse N°22/2009

LE CANCER DU SEIN

ETUDE MOLECULAIRE

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE .../.../200

PAR

Mlle. **Maroua Brahimi**

Née le 04/05/1983 à El Jadida

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

Cancer du sein héréditaire-prédisposition génétique

BRCA1- BRCA2

JURY

Mr. A. OUSEHAL

Professeur de Radiologie

Mme. B.BELAABIDIA

Professeur d'Anatomie- Pathologique

Mr. H. ABBASSI

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

Mr. Y-J BIGNON

Professeur d'Oncogénétique

Mme. N. UHRHAMMER

Docteur biologiste

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGE

MEMBRE ASSOCIE

MEMBRE ASSOCIE

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948.

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

DOYEN HONORAIRE : Pr. MEHADJI Badie-azzamann
VICE DOYENS HONORAIRES : Pr. FEDOUACH Sabah
: Pr. AIT BEN ALI Said
: Pr. BOURAS Najib

ADMINISTRATION

DOYEN : Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI
VICE DOYEN A LA RECHERCHE ET : Pr. Ahmed OUSEHAL
COOPERATION : Pr. Abdelmounaim ABOUSSAD
VICE DOYEN AUX AFFAIRES
PEDAGOGIQUES

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

Pr. ABBASSI	Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. ABBASSI	Hassan	Gynécologie – Obstétrique B
Pr. ABOUSSAD	Abdelmounaim	Pédiatrie
Pr. AIT BEN ALI	Said	Neurochirurgie
Pr. ALAOUI YAZIDI	Abdelhaq	Pneumo-phtisiologie
Pr. ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique A
Pr. BELAABIDIA	Badia	Anatomie-Pathologique
Pr. BOUSKRAOUI	Mohamed	Pédiatrie
Pr. EL FIZAZI	Redouane	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL HASSANI	Selma	Rhumatologie
Pr. EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie (Néonatalogie)

Pr. EL IDRISSE DAFALI	My abdelhamid	Chirurgie Générale
Pr. ESSADKI	Omar	Radiologie
Pr. FIKRI	Tarik	Traumatologie
Pr. KISSANI	Najib	Neurologie
Pr. KRATI	Khadija	Gastro-Entérologie
Pr. LATIFI	Mohamed	Traumato – Orthopédie
Pr. MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophthalmologie
Pr. OUSEHAL	Ahmed	Radiologie
Pr. RAJI	Abdelaziz	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. SAMKAOUI	Mohamed Abdenasser	Anesthésie-R&animation
Pr. SARF	Ismail	Urologie
Pr. SBIHI	Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOUMMANI	Abderraouf	Gynécologie-Obstétrique
Pr. TAZI	Imane	Psychiatrie

PROFESSEURS AGREGES

Pr. ABOULFALAH	Abderrahim	Gynécologie – Obstétrique
Pr. AMAL	Said	Dermatologie
Pr. AIT SAB	Imane	Pédiatrie
Pr. ASRI	Fatima	Psychiatrie
Pr. ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique
Pr. AKHDARI	Nadia	Dermatologie
Pr. BEN ELKHAÏAT BEN	Ridouan	Chirurgie – Générale
Pr. BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
Pr. CHABAA	Leila	Biochimie
Pr. ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
Pr. FINECH	Benasser	Chirurgie – Générale
Pr. GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
Pr. GUENNOUN	Nezha	Gastro – Entérologie
Pr. LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
Pr. MAHMAL	Lahoucine	Hématologie clinique
Pr. MANSOURI	Nadia	Chirurgie maxillo-faciale Et stomatologie
Pr. MOUDOUNI	Said mohamed	Urologie
Pr. MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophtalmologie
Pr. NAJEB	Youssef	Traumato - Orthopédie
Pr. SAMKAOUI	Mohamed	Anesthésie-Réanimation
Pr. YOUNOUS	Saïd	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAHRI JOUTEH HASSANI	Ali	Radiothérapie
Pr. SAIDI	Halim	Traumato - Orthopédie

PROFESSEURS ASSISTANTS

Pr. ADERDOUR	Lahcen	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. ADMOU	Brahim	Immunologie
Pr. ALAOUI	Mustapha	Chirurgie Vasculaire périphérique
Pr. AMINE	Mohamed	Epidémiologie - Clinique
Pr. ARSALANE	Lamia	Microbiologie-Virologie
Pr. ATMANE	El Mehdi	Radiologie
Pr. BAHA ALI	Tarik	Ophtalmologie
Pr. BOURROUS	Monir	Pédiatrie
Pr. CHAFIK	Aziz	Chirurgie Thoracique
Pr. CHAIB	ALI	Cardiologie
Pr. CHERIF IDRISSE EL GANOUNI	Najat	Radiologie
Pr. DAHAMI	Zakaria	Urologie
Pr. DIOURI AYAD	Afaf	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. Drissi	Mohamed	Anesthésie -Réanimation
Pr. EL ADIB	Ahmed rhasane	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL ATTAR	Hicham	Anatomie - Pathologique
Pr. EL ATTAR	Hicham	Anatomie Pathologique
Pr. EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
Pr. EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie
Pr. EL JASTIMI	Said	Gastro-Entérologie
Pr. ETTALBI	Saloua	Chirurgie - Réparatrice
Pr. HERRAG	Mohamed	Pneumo-Phtisiologie
Pr. KHALLOUKI	Mohammed	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHOULALI IDRISSE	Khalid	Traumatologie-orthopédie

Pr. LAOUAD	Inas	Néphrologie
Pr. LMEJJATTI	Mohamed	Neurochirurgie
Pr. MAHMAL	Aziz	Pneumo - Phtisiologie
Pr. MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
Pr. MOUFID	Kamal	Urologie
Pr. NEJMI	Hicham	Anesthésie - Réanimation
Pr. OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie pédiatrique
Pr. QACIF	Hassan	Médecine Interne
Pr. TASSI	Nora	Maladies - Infectieuses
Pr. ZOUGAGHI	Leila	Parasitologie –Mycologie



DEDICACES

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour,

le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que



Je dédie cette Thèse...

A mes chers parents

A qui je dois tout, et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ma gratitude, ni mon infinie reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices et des souffrances que vous avez enduré pour pouvoir m'éduquer, votre souci majeur a toujours été la réussite de vos enfants. Vous nous avez appris la patience et la tolérance. Vos prières ont été pour moi un grand soutien moral tout au long de mes études. Que dieu vous accorde longue vie afin que vous puissiez goûter au fruit de votre labeur.

A mes très chères sœurs Safae et Manal

Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour que je vous porte. Je vous souhaite le bonheur et la réussite.

A ma chère grande mère

Vous étiez toujours présente à mes côtés tant par vos prières que par votre soutien. Je vous souhaite une longue vie.

A mes chers grands parents

Que cette thèse soit le témoignage de ma profonde affection et de ma reconnaissance pour les nombreux sacrifices que vous avez consentis à mon égard et à celui de mes parents. Que dieu vous bénisse.

A mes tendres amies : Asmae et Fatine

Vous représentez pour moi les témoins de l'amitié sans frontières. Votre présence constante, votre soutien m'ont été d'un intérêt inestimable. Que dieu vous garde encore à mes cotés. Que ce travail soit l'expression de notre amitié et notre fraternité. Je vous aime énormément.

A tous les membres de l'AMIMA, spécialement à la 6^{ème} promotion des médecins internes et à mes adorables amis (es) :

Bouziani Youness, Kabbour Jamal, Forsi Oumnia, En-nasri Sana, Elatiqi Oumkeltoum, Harkani Abdelatif, Jlaïdi Aziz, Saloua Ait Lhaj. ...

Ce travail est le votre, merci pour les encouragements.

A tous mes collègues :

Houmaid Hanane, Baallal Hasnaa, Hazmiri Fatima Zahra, Jgaimi Faiçal
Je vous dédie ce travail en témoignage de mes sentiments d'amour et de respect. Merci pour votre soutien.

A mes amies,

Loubna, Badia, Hayat, Intissar, Jamila, Meriem, Hanane, Oumnia, Ibtissam...

Merci pour votre soutien et votre amitié.

A toute l'équipe du service d'anatomie pathologique,

A Mme. Sellami et à Mr. Chouaf

A Salima, Amina, Karima, Nawal, Ilham, Yassine

A Mlle Hind et à Mr. Akka

Grâce à vous, j'ai abouti à ce travail, je vous le dédie.

Aux équipes de Gynécologie-Obstétrique, Chirurgie Viscérale, Réanimation Anesthésie

Vous m'avez accueilli à bras ouverts durant mon parcours d'internat. Merci pour tout ce que vous m'aviez offert.

Aux familles Brahimi et Azelmat,

Votre soutien n'a jamais fait défaut, je vous en remercie.

A mes amis (es),

Yacoubi Rajaa, Daden Monia, Tagmouti Bouchra, Kadiri Mohamed, Hamrouane Mohamed Amine, Idrissi Kenza, Achiri Meriem, Sebbane Ghita, Marahati Loubna, Amdjar Sana, Adnak Soumia, Miriam Smyej, Nekrou Leila, Dahmani Najoua, Wardak Morad, Ansiti Tarik, ...

J'espère que nos routes se croisent de nouveau.

A mes amis et collègues,

A tous ceux qui me sont chers et que je n'ai pas pu citer

*Pour tous les moments qu'on a passés ensemble qui me seront inoubliables,
je vous dédie ce travail en témoignage de mon admiration et de mon respect.*

*A tous mes enseignants du primaire, secondaire et de la faculté de médecine
de Marrakech*



REMERCIEMENTS

A notre maître et rapporteur de thèse : Professeur B. BELAABIDIA

Nous sommes très honorés d'être sous vos directives, Professeur, en tant que résidante en Anatomie Pathologique et en tant que thésard. Nous avons été marquées par votre disponibilité, votre acharnement, votre rigueur et votre courage dans le travail.

Nous sommes très fières d'apprendre auprès de vous et espérons être à la hauteur de votre attente.

Trouvez ici, Cher Maître, le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A notre maître et président de thèse : Professeur A. OUSEHAL

Nous sommes très reconnaissants à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce Jury malgré vos multiples occupations. Nous sommes toujours impressionnés par vos qualités humaines et professionnelles.

Nous avons été marqués par votre Simplicité, la Clarté et la Rigueur de votre enseignement. Permettez-nous, Cher Maître, de vous exprimer toute notre gratitude.

A notre maître et juge de thèse : Professeur H. ABBASSI

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant de faire part de notre jury. Votre disponibilité et vos précieuses recommandations ont été pour nous d'une grande aide.

Nous avons été séduits par votre abord facile, votre extrême disponibilité, votre simplicité, et vos grandes qualités de pédagogue. Trouvez ici, Cher maître, l'expression de nos humbles et sincères remerciements.

A notre maître : Professeur Y-J BIGNON

Nous sommes très honorés de vous compter dans ce Jury et de bénéficier une fois de plus de votre apport pour améliorer la qualité de ce travail.

Qu'il nous soit permis, Cher Maître, de vous exprimer notre profonde estime et reconnaissance.

A Madame: N. UHRHAMMER

Votre présence au sein de notre jury constitue pour nous un grand honneur. Qu'il nous soit permis de vous présenter à travers ce travail le témoignage de notre grand respect et de notre profonde reconnaissance.



A Dr Fadoua Mansouri : Professeur assistante en anatomie pathologique

Votre plein aide et disponibilité m'ont beaucoup marqué. Merci pour tout.

A Dr Karima Fichtali : Gynécologue Obstétricienne

Je vous remercie pleinement pour votre collaboration.



ABBREVIATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS

ACE: Antigène carcino-embryonnaire
ACR: American college of Radiology Institut national d'oncologie
ACACA: Acétyl carboxylase a co-enzyme A
AD: associated domaine
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ARN : Acide RiboNucléique
BASC : BRCA1 Associated genome Surveillance Complex
BRCA1 : Breast cancer gene1
BRCA2 : Breast cancer gene2
CCI : Carcinome canalaire infiltrant
CD: Cluster of differentiation
CCIS : Carcinome canalaire in situ
CIC: Composante intra-canalaire
CLI: Carcinome lobulaire infiltrant
CLIS : Carcinome lobulaire in situ
CO : Contraception orale
CTH : chimiothérapie
ddNTP : 3'-didésoxynucléotide-5'-triphosphate
DHPLC : Denaturation High Performance Liquid
dNTP : désoxynucléotide-5'-triphosphate
EDTA : Acide Ethylène-Diamine-Tétracétique
EGF(R) : Epithelial Growth Factor (Receptor)
ERCC : Excision Repair Cross Complementation
FISH : Florescent In Situ Hybrydation
GS: Ganglion sentinelle
HAD : heteroduplex Analysis
HES: Hématéine Eosine
HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HRT : Hormonothérapie
kb : kilo base
kDa : kiloDalton
LIN: Néoplasie intra-lobulaire
LOH : Loss Of Heterozygosity
MAPH : Multiplex Amplifiable Probe Hybridization
NER : Nucleotide Excision Repair
NES : Nuclear Export Sequence
NHEJ : Non Homologous End Joining
NLS : Nuclear Localization Sequences

NMD : Nonsense-Mediated Decay
OCCR : Ovarian Cancer Cluster Region
P/CAF : p300/CBP Associated Factor
PAM : Plaque aréolo-mamelonnaire
PAS: Periodic Acid Schiff
Pb : Paire de bases
PCR : Polymerase Chain Reaction
PEV: Poussée évolutive
QSE: Quadrant supéro-externe
RE: Récepteur estrogène
RH : Recombinaison Homologue
RP: Récepteur progestérone
RR : Risque Relatif
RT-PCR : Reverse transcriptase Polymerase Chain Reaction
SBR : Scarff Bloom Richardson
SSCP : Single Strand conformation Polymorphism
THS: Traitement Hormonal substitutif
TNM : Tumor Node Metastasis
UICC : Union Internationale Contre le Cancer
UTDL: Unité terminale ductulo-lobulaire



PLAN

INTRODUCTION	1
RAPPELS	3
I. Embryologie de la glande mammaire	4
II. Anatomie de la glande mammaire	5
1- Situation	6
2- Configuration interne et externe	6
3- Les rapports de la glande mammaire	7
4- Vascularisation, innervation, drainage lymphatique	8
III. Histologie de la glande mammaire	13
1-L'histologie du sein	13
2- Les variations histologiques durant la vie génitale	14
2-1 Au cours du cycle menstruel	14
2-2 Au cours de la grossesse	14
2-3 Pendant la lactation	14
2-4 Au cours de la ménopause	14
IV. Physiologie de la glande mammaire	15
1- Les variations morphologiques du sein au cours de la vie génitale féminine	15
1-1 Avant la puberté	15
1-2 A la puberté	15
1-3 Au cours du Cycle menstruel	16
1-4 Au cours de la grossesse	16
1-5 Au cours de la lactation	16
1-6 Au cours de la Ménopause	17
2- Les récepteurs hormonaux	17
V. Histogénèse du cancer du sein	21
VI. Génétique du cancer du sein	25

1- Structure des gènes BRCA	25
1-1 : Gène BRCA1 :	25
- Structure du gène	25
- Domaines fonctionnels	25
1-2 : Gène BRCA2 :	26
- Structure du gène	26
- Domaines fonctionnels	26
2- Fonctions biologiques des protéines BRCA1 et BRCA2	27
2-1 : Rôles biologiques de BRCA1	27
- Localisation et expression cellulaire	27
- Régulation de l'ADN	27
- Régulation de la transcription	28
- Contrôle du cycle cellulaire	28
2-2 : Rôles biologiques de BRCA2	29
- Localisation et expression cellulaire	29
- Régulation de l'ADN	29
- Régulation de la transcription	29
- Contrôle du cycle cellulaire	30
PATIENTS ET METHODES	31

But de l'étude	32
Constitution de l'échantillon	32
Méthode de recueil des données	34
Définitions des variables analysées	35
Méthodes d'analyse biologique	35
Analyse des données	41
RESULTATS	42
A) Etude chez la famille	43
I. Aspects épidémiologiques	43
1- L'âge	43
2- Répartition des cancers selon le sexe	43
3- Répartition des cancers du sein selon l'âge de ménarche	44
4- Répartition des cancers du sein selon l'âge de la première grossesse	44
5- Répartition des cas selon la parité	44
6- Nombre d'avortements	45
7- Répartition des cancers du sein selon l'antécédent d'allaitement au sein et sa durée	45
8- Répartition des cancers du sein selon la prise de contraception orale et sa durée	46
9- Répartition des cas selon l'âge de la ménopause	46
10- répartition des cas selon la prise de traitement hormonal substitutif	47
11 - Les antécédents personnels médicaux	47
11-1 Répartition des cas selon les antécédents de cancer du sein	47
11-2 Répartition des cas selon les antécédents de mastopathie non tumorale	47

11-3 Répartition des cas selon les antécédents de cancer de l’ovaire	48
11-4 Répartition des cas selon l’antécédent d’irradiation	48
12- Les antécédents familiaux	48
12- 1 Cancer du sein, de l’ovaire et de l’endomètre	48
II. Aspects cliniques	49
1- Le délai de consultation clinique	49
2- Les circonstances de découverte	49
3- Les signes révélateurs	49
4- Répartition des cas de cancer du sein fonction de la symétrie du sein	49
5- Répartition des cas en fonction des anomalies aréolo mamelonnaires	50
6- Répartition des cas de cancer du sein fonction des anomalies cutanées	50
7- Caractéristiques du nodule diagnostiqué	51
7-1 Répartition selon le côté atteint	51
7-2 Répartition selon la localisation du nodule	51
7-3 La taille tumorale	52
7-4 Les limites de la tumeur	52
7-5 La mobilité de la tumeur	53
7-6 La focalité	53
8- Anomalies du sein controlatéral	53
9- Signes généraux	53
10- Examen des aires ganglionnaires	53
10-1 Adénopathies axillaires	54
10-2 Adénopathies sus claviculaires	54
III. Aspects radiologiques	55
1- La mammographie	55
2- L’échographie mammaire	55

3- Le couple mammographie-échographie	56
4- La galactographie	56
5- L'IRM du sein	56
6- Le bilan d'extension	56
7- Résultats du bilan d'extension	58
8- Dosage des marqueurs tumoraux	58
IV. Aspects anatomo-pathologiques	59
1- Les moyens d'étude	59
1-1 La cytoponction	59
1-2 la biopsie à l'aiguille (au trucut)	59
1-3 La biopsie chirurgicale simple	59
1-4 L'examen extemporané	60
1-5 Pièce de tumorectomie	60
1-6 Pièce de quadrantectomie	60
1-7 Pièce de mastectomie	60
1-8 Pièce de curage axillaire	60
2-Macroscopie	61
2-1 Aspect macroscopique des pièces étudiées	61
2-2 Nombre de nodule à l'examen macroscopique	61
2-3 Taille macroscopique du premier nodule	61
2-4 Taille macroscopique du deuxième nodule	61
3- Microscopie	61
3-1 Répartition en fonction du type histologique	62
3-2 Répartition en fonction de la différenciation	62
3-3 Nombre de mitoses par 10GC (x 400)	62
3-4 Répartition en fonction du grade histopronostique (SBR) modifié	62

3-5 Répartition selon le degré de nécrose	63
3-6 Répartition selon la présence d'infiltrat inflammatoire	63
3-7 Répartition selon l'association à un carcinome intra canalaire (CIC)	64
3-8 Répartition selon la présence d'embols tumoraux	64
3-9 La taille histologique de la tumeur	64
3-10 Les limites d'exérèse	64
3-11 Répartition selon la présence de la maladie de Paget du mamelon	64
3-12 Etude histologique des pièces post-chimiothérapie	66
4- Le curage ganglionnaire axillaire	66
5- L'immunohistochimie	67
V. L'étude génétique moléculaire	68
1- Les critères de sélection	68
2- Le déroulement des étapes	68
3- Les arbres généalogiques effectués	69
4- Les prélèvements sanguins effectués	82
5- Les mutations retrouvées	83
VI. Le traitement	87
1- Le traitement chirurgical	87
2- Le traitement complémentaire	87
VII. L'évolution	88
B) Etude chez la famille	89
1- L'âge	89
2- Répartition des cancers selon le sexe	89
3- Les antécédents personnels des membres de famille	90
4- L'étude génétique moléculaire	91
DISCUSSION	92

I. Epidémiologie du cancer du sein	93
1-Epidémiologie descriptive	93
1-1 Situation en France	94
1-2 Situation au Maghreb	94
2-Epidémiologie analytique	94
2-1 L'âge	95
2-2 Les facteurs hormonaux	95
2-3 Le sexe	102
2-4 Antécédent personnel du cancer du sein	102
2-5 Facteurs environnementaux	103
2-6 Facteurs familiaux	105
2-7 Facteurs génétiques	106
II. Pathogénie du cancer du sein	108
1-Anomalies chromosomiques	108
2-Anomalies nucléotidiques	109
2-1.Activation des oncogènes	109
2-2.Inactivation des gènes suppresseurs de tumeur	112
a) P53	112
b) Instabilité génétique	115
2-3.Estimation du risque tumoral	117
2-4.Spectre des mutations BRCA1 et BRCA2	119
2-5.Grands réarrangements génomiques	120
2-6.Effet fondateur	121
2-7.Mutations somatiques	122
2-8.Autres gènes de prédisposition	123
III. Le diagnostic du cancer du sein	127

1- Le diagnostic clinique	127
1-1 Les circonstances de découverte	128
1-2 L'examen clinique	128
2- Le diagnostic par imagerie	135
2-1 La mammographie	136
2-2 L'échographie	137
2-3 L'IRM	139
2-4 Autres examens	140
3- Le diagnostic cyto-anatomo-pathologique	141
3-1 Matériel d'étude	142
a- La cytologie mammaire	142
b- La biopsie par forage (au trucut)	143
c- La macrobiopsie	144
d- La biopsie chirurgicale	144
e- L'examen extemporané	145
f- Les pièces opératoires	146
g- Le ganglion sentinelle	146
3-2 Le conditionnement des prélèvements et des pièces mammaires	146
3-3 Les aspects anatomo-pathologiques du cancer du sein	147
A- Les carcinomes mammaires	148
A1- Carcinome in situ	149
A2- Carcinome infiltrant	151
A3- Maladie de Paget du mamelon	153
A4- Cas particuliers	154
3-4 L'immunohistochimie (IHC)	154
4-Le diagnostic par biologie moléculaire	155

IV. Le diagnostic différentiel	158
V. Bilan pré thérapeutique et Classifications	159
VI. Le traitement du cancer du sein	160
1- But du traitement	160
2- Les moyens thérapeutiques	161
VII. Evolution et pronostic	166
VIII. Dépistage	173
Conclusion	
Annexes	
Bibliographie	



INTRODUCTION

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. En effet, il constitue le premier cancer féminin au Maroc ainsi qu'à l'échelle mondiale. [1]. Cinq (5%) à dix (10%) de ces cancers sont dus à une composante héréditaire à transmission autosomique dominante. En effet, 60 à 75 % des cancers du sein survenant chez des femmes jeunes de moins de 35 ans sont attribués à une mutation du gène: BRCA1 ou BRCA2. [2]. Une histoire familiale de cancer du sein et/ de l'ovaire rend plus probable la présence d'une mutation génétique. [3]. Néanmoins, le cancer du sein est un cancer multifactoriel. Les facteurs de risque d'ordre hormonal et environnemental interviennent dans la pénétrance de ces mutations.

L'objectif actuel devant la gravité de cette maladie est d'améliorer le pronostic à travers le diagnostic moléculaire précoce tout en réduisant le taux des thérapeutiques mutilantes [3], et d'assurer un suivi rapproché.

Ainsi pour mieux appréhender le problème, nous avons mené cette étude afin de décrire les mutations dans les familles des patients atteints, et d'identifier les sujets à haut risque.

Les résultats de cette étude permettraient d'établir des stratégies de prise en charge; de réduire le taux des thérapeutiques mutilantes, et d'assurer un suivi rapproché.

Les objectifs du travail :

- Connaître le profil génétique de la population
- Décrire les mutations dans les familles des patients atteints
- Identifier des sujets à haut risque et établir des stratégies de prise en charge



RAPPELS

I. Embryologie de la glande mammaire :

Le sein est une glande d'origine ectodermique. Son stroma et ses vaisseaux dérivent du mésenchyme [4]. Son ébauche apparaît au cours de la 4ème semaine de la vie intra utérine sous forme d'un épaissement linéaire de l'ectoderme. C'est la crête mammaire. Elle s'étend entre la racine des bourgeons des membres [5].

Entre la 5ème et la 10ème semaine, la crête change d'aspect, sa partie caudale disparaît et la partie crâniale se réduit à un amas épithélial épaissi. C'est le bourgeon mammaire primaire[4].

La croissance rapide de celui-ci le transforme en plusieurs formes ; au début la forme d'un disque, puis d'un globe et enfin d'un cône. Dès lors, le mamelon et l'aréole sont ébauchés[5].

A partir de la 13ème semaine, la face profonde du bourgeon mammaire bourgeonne vers le parenchyme sous jacent dans lequel, elle envoie des cordons cellulaires pleins ; ce sont les ébauches des canaux galactophores principaux [5].

Au cours de la 15ème semaine, apparaît la différenciation de la structure lobulaire à partir des canaux galactophores qui se creusent d'une lumière et acquièrent leur double assise cellulaire : les cellules cylindriques de revêtement et les cellules myoépithéliales. Ces canaux galactophores débouchent vers le mamelon [6]. (Figure 1)

Ainsi, le fœtus à terme possède une glande mammaire histologiquement complète et physiologiquement fonctionnelle [6].

Ce bref résumé d'embryologie met en évidence les origines embryologiques différentes des éléments constituant le sein ; la glande mammaire, la peau qui la recouvre, et la plaque aréolo-mamelonnaire où se conjuguent des ébauches cutanées et canalaies. Cette dualité embryologique explique en pratique clinique l'originalité du cancer du sein.

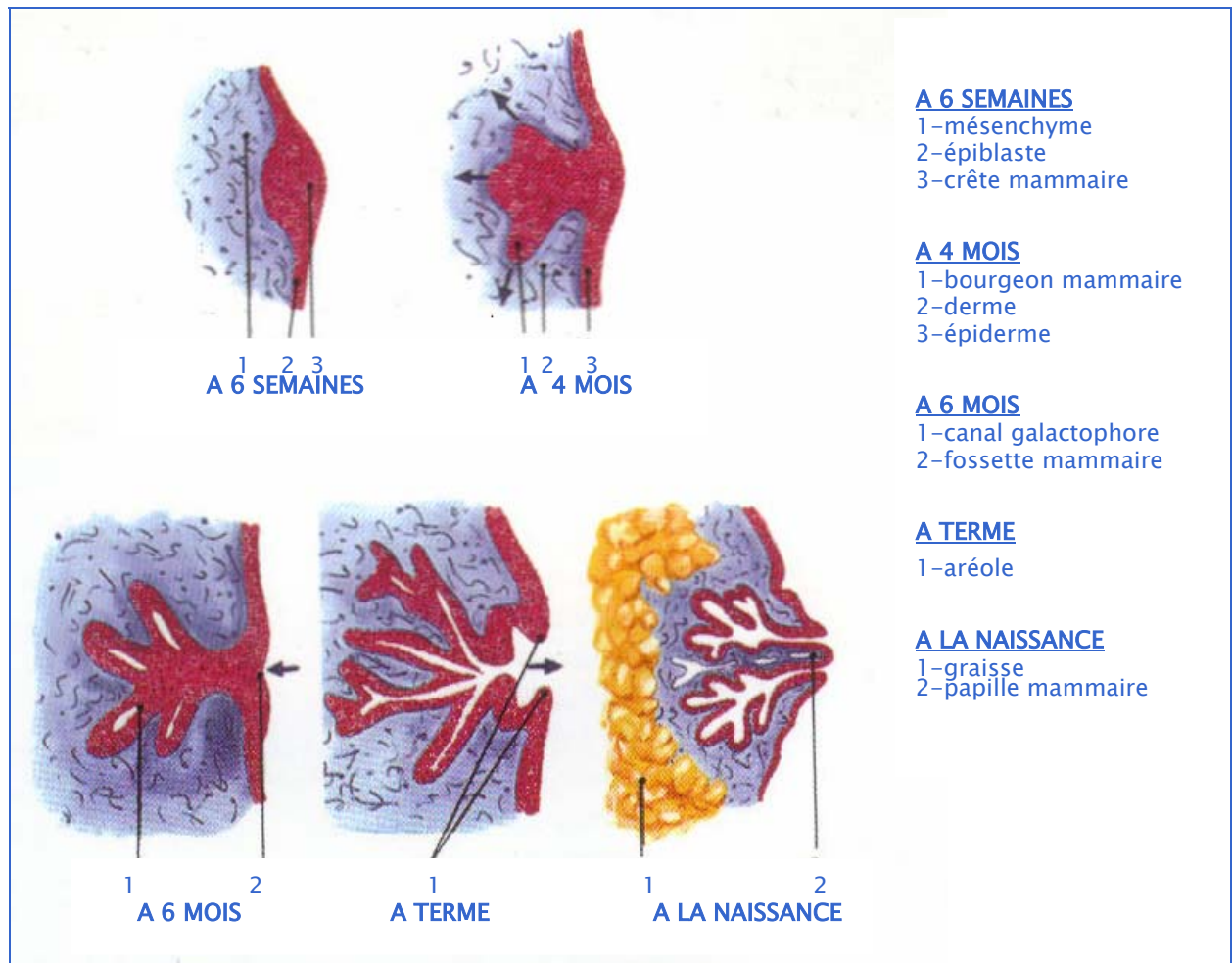


Figure 1 : Organogénèse de la glande mammaire [7]

II. Anatomie de la glande mammaire :

La description anatomique de la glande mammaire est en perpétuel développement permettant de décrire des structures anatomiques de plus en plus petites. La connaissance de ces dispositifs est de grande importance dans les applications cliniques de la pathologie mammaire.

1- Situation :

Le sein a la forme d'un cône à base thoracique. Il est encapsulé dans un dédoublement du fascia superficialis thoracique. Il est situé en avant du muscle grand pectoral, du bord externe du sternum en dedans à la ligne axillaire antérieure en dehors et du deuxième au sixième espace intercostal, correspondant respectivement aux sillons supra et infra mammaires [8]. Les sillons mammaires délimitent la hauteur du sein et le sillon sous mammaire permet par stabilité de déterminer le degré de ptose de la glande [4].

2- Configuration interne et externe :

Une coupe sagittale passant par le mamelon permet de reconnaître de la superficie à la profondeur :

- Une enveloppe cutanée ;
- La glande mammaire ;
- Une enveloppe cellulo-adipeuse ;

2-1 L'enveloppe cutanée :

Elle présente vers la partie centrale une saillie, c'est le mamelon entouré d'une zone pigmentée appelée l'aréole, le tout forme la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) [9].

Le mamelon est cylindrique pigmenté avec une longueur de 10 mm et une largeur de 15 mm environ. Sur son sommet s'ouvrent les orifices externes des canaux galactophores [4]. L'aréole est de surface irrégulière par l'existence de tubercules de Morgani. Il comporte également des glandes sudoripares ainsi que des fibres musculaires lisses selon une disposition caractéristique ; circulaires autour des terminaisons galactophoriques et longitudinales en dehors de celles-ci [6]. La PAM se continue par une peau lisse et souple recouvrant la totalité de la glande.

La forme du sein est déterminée par l'enveloppe cutanée et par les structures de soutien (le sillon sous-mammaire et le prolongement axillaire). Ainsi la préservation de ces structures dans les interventions chirurgicales du sein fournit un avantage esthétique majeur [4]. (Figure 2)

2-2 La glande mammaire :

Elle est recouverte par une lame de tissu conjonctif appelée : capsule fibreuse de la glande. C'est une glande en grappe constituée de 10 à 20 lobes subdivisés eux-mêmes en lobules et acini. Chaque lobe possède un canal galactophore dans lequel se jettent les canaux secondaires des acini et lobules.

Les canaux galactophores se dirigent selon un trajet sinueux vers la base du mamelon où ils présentent une dilatation appelée sinus lactifère avant de s'aboucher au sommet du mamelon [10].

Les lobes sont délimités par des cloisons conjonctives denses alors que les lobules sont entourés par un tissu conjonctif lâche ou tissu palléal [4]. (Figure 2)

2-3 L'enveloppe cellulo-adipeuse :

Elle est située en avant de la glande, et forme une couche graisseuse sous dermique dont l'épaisseur dépend de la morphologie féminine [10]. Cette enveloppe est divisée en pelotons cellulo-adipeux remplissant les fosses adipeuses qui sont limitées par le prolongement de la capsule fibreuse du sommet jusqu'à la face profonde glandulaire [8].

3- Les rapports de la glande mammaire :

Le pannicule adipeux de la glande mammaire est limité en profondeur par une membrane conjonctive ou fascia superficialis.

En haut le fascia adhère au bord antérieur de la clavicule en bas il se subdivise en deux feuillets :

- Le premier se confond avec la capsule fibreuse du sein ;
- Le second passe en arrière de la lame adipeuse qui double la face profonde du sein.

Le fascia superficialis est séparé de l'aponévrose de revêtement du muscle grand pectoral, grand dentelé et oblique externe sur lesquels repose la glande mammaire par une couche de tissu adipeux de 5 à 10 mm d'épaisseur appelée espace rétro-mammaire [4], décrite par certains auteurs comme la bourse séreuse sous mammaire [9].

4- La vascularisation, l'innervation, le drainage lymphatique :

4-1 La vascularisation artérielle :

Elle est assurée par deux pédicules antérieurs et un contingent postérieur.

Les deux pédicules principaux abordent la glande par sa face antérieure et forment le réseau pré glandulaire. On distingue l'artère principale mammaire externe qui donne de nombreuses collatérales perforantes glandulaires et se termine par deux branches qui viennent s'anastomoser avec leurs homologues du pédicule interne.

Ce dernier est constitué par les perforantes internes de l'artère mammaire interne.

Le contingent postérieur est constitué par des branches issues de la troisième, quatrième et cinquième artère intercostales abordant la glande par sa face postérieure [4, 11].

La bonne connaissance de la vascularisation mammaire permet en outre d'éviter les complications hémorragiques, la réussite de la reconstruction mammaire après traitement d'un cancer du sein [11]. (Figure.3).

4-2 Le drainage veineux :

Il est assuré par un réseau profond superposable à celui des artères et un réseau superficiel surtout visible pendant la grossesse et la lactation. Celui-ci forme un cercle péri-mamelonnaire (le cercle veineux de Haller) qui se draine vers les veines jugulaires externes, céphalique et sous cutané de l'abdomen [4].

4-3 L'innervation :

L'innervation du sein est cutanéoglandulaire à partir de trois groupes de nerfs :

- Le groupe latéral provenant du troisième, quatrième et cinquième nerf intercostal;

- Le groupe antérieur provenant du deuxième, troisième et cinquième nerf intercostal ;
- Le groupe central provenant du troisième, quatrième et cinquième nerf intercostal ;

L'innervation végétative du sein est assurée par les nerfs provenant des parties cervicale et thoracique du tronc sympathique [4, 6]. (Figure.4).

4-4 Le drainage lymphatique

Il existe deux types de drainage lymphatique :

- Un drainage purement mammaire constitué de réseau lymphatique superficiel cutané et de réseau profond se drainant vers la région sous aréolaire;
- Un drainage à distance se faisant essentiellement vers les groupes ganglionnaires axillaires, vers la chaîne mammaire interne et le creux sus claviculaire [6].

Dans la pathologie cancéreuse mammaire, l'envahissement de chacun de ces groupes lymphatiques pose des indications chirurgicales variables. En effet le progrès dans l'exploration du drainage lymphatique du sein a permis la réduction des curages mammaires avec comme corollaire une diminution des séquelles. (Figure 4)

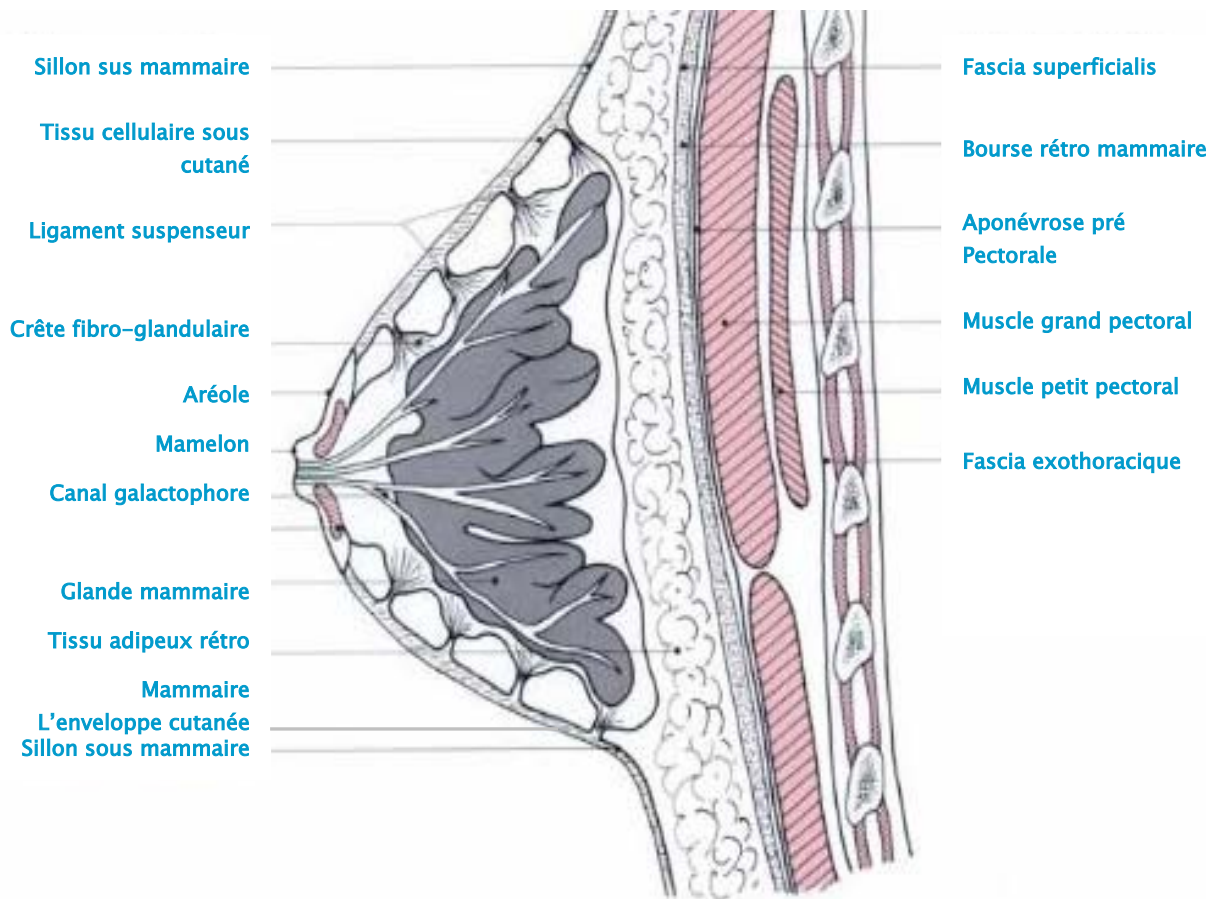


Figure 2: Coupe sagittale de la glande mammaire et de la paroi ventro-sagittale du thorax [12]

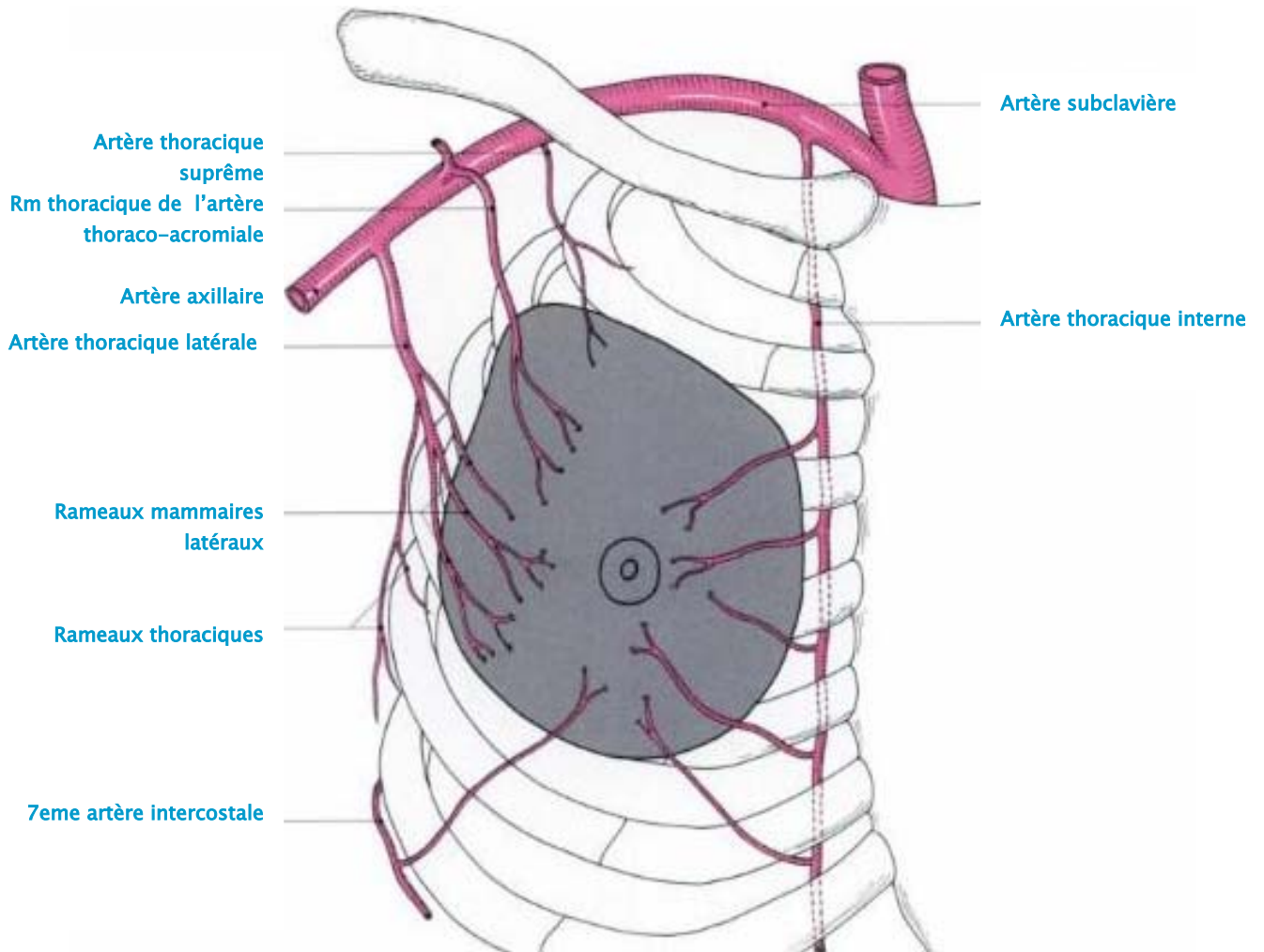


Figure 3: La vascularisation artérielle de la glande mammaire [12]

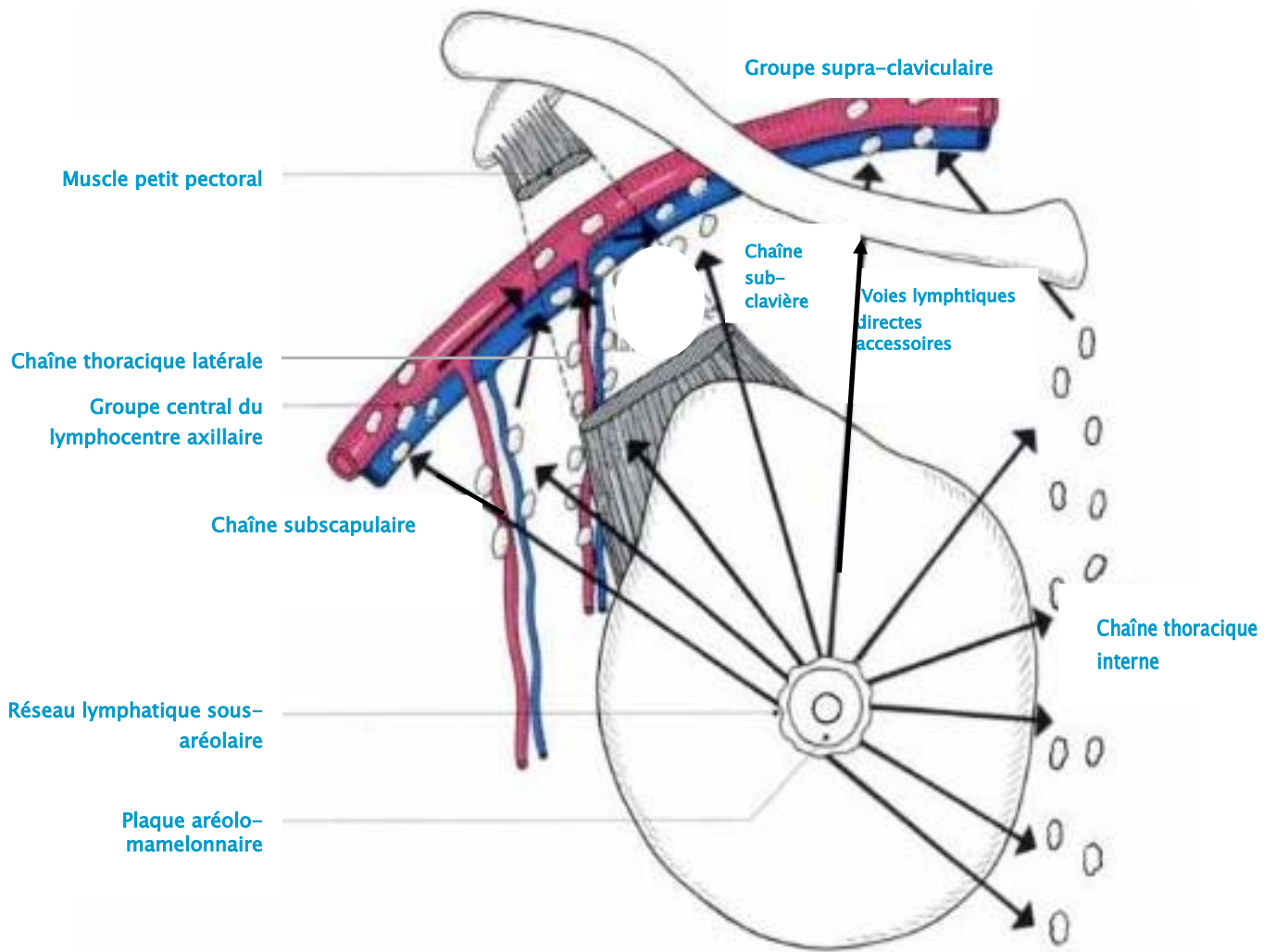


Figure 4 : Représentation schématique du drainage lymphatique de la glande mammaire [12]

III. Histologie de la glande mammaire

1- L'histologie du sein :

Le sein est une glande tubulo-alvéolaire ramifiée comportant quinze à vingt lobes. Ces unités glandulaires lobaires sont délimitées par des cloisons conjonctives denses issues de tissu sous cutané d'où se détachent des travées conjonctives individualisant des lobules au sein de chaque lobe. Ces quinzaines d'unités glandulaires sont drainées chacune par un canal galactophore s'abouchant au mamelon. Ces canaux galactophores sont ramifiés et drainent des canaux de plus en plus fins. La petite portion du canal terminal est les canalicules constituant le lobule est appelée : unité terminale ductulo-lobulaire (UTDL). (Figure 7 et 8)

Le tissu conjonctif intra-lobulaire qui entoure les canalicules au sein du lobule appelé encore tissu palléal est lâche, plus cellulaire que celui des travées inter-lobulaires et sensibles aux influences hormonales. Le système canalaire représente la composante fonctionnelle du sein même si le tissu fibro- adipeux environnant forme la masse principale de la glande.

Le système canalaire quelque soit son niveau au niveau de l'arbre galactophorique est tapissé par une double assise cellulaire comportant une couche épithéliale interne doublée par une couche discontinue de cellules myoépithéliales. Les cellules épithéliales cylindriques sont disposées perpendiculairement aux cellules myoépithéliales qui ont une forme allongée. Ces deux couches cellulaires reposent sur une membrane basale. (Figure 9 et 10)

Le tissu mammaire est donc caractérisé par sa grande hétérogénéité histologique, son taux de réplication peu actif, une prédominance du tissu adipeux et du tissu conjonctif par rapport aux structures épithéliales qui sont minoritaires, mais d'où émergent les cancers. En effet la bonne connaissance de l'histologie normale du sein permet de déceler les aspects pathogènes et d'en déterminer la gravité [17, 19].

2- Les variations histologiques durant la vie génitale :

2-1 Au cours du cycle menstruel :

La phase proliférative (première moitié du cycle) est caractérisée par des lumières étroites, des cellules présentant une intense activité mitotique, des cellules épithéliales non vacuolisées et un stroma cellulaire dense. A l'opposer, durant la phase sécrétoire (seconde moitié du cycle) les lumières des tubes sont larges, le stroma est œdémateux lâche et les cellules épithéliales présentent une activité sécrétoire [20].

2-2 Au cours de la grossesse :

Durant la gestation, les influences hormonales deviennent croissantes ce qui induit une activité proliférative intense au niveau du sein. Celle-ci se traduit par une multiplication du nombre des acini constituant le lobule, tandis que le stroma se réduit.

A partir du deuxième trimestre se produit une accumulation de matériel sécrétoire dans les cellules épithéliales lobulaires, c'est la période colostrogène [16].

2-3 Pendant la lactation :

Après l'accouchement, c'est la phase de sécrétion lactée qui vient se substituer à la sécrétion du colostrum. Durant cette période, les cellules épithéliales décrivent un cycle classique. Tantôt, elles sont hautes avec un cytoplasme chargé de grains de sécrétion avec une lumière réduite, tantôt la lumière est distendue par l'accumulation du produit lacté excrété par les cellules épithéliales devenant ainsi de petite taille. La contraction des cellules myoépithéliales fait chasser le lait vers le mamelon suite à une stimulation par la succion [16].

2-4 Au cours de la ménopause :

Les acini et les parties proximales des canaux excréteurs régressent. Le stroma conjonctif subit aussi une involution touchant les fibres élastiques et collagènes aboutissant à une perte du tissu conjonctif de soutien et à une augmentation du tissu adipeux [19].

IV. Physiologie de la glande mammaire :

Le sein est une glande exocrine hormono-sensible ayant pour fonction l'apport nutritionnel au nouveau-né [6]. Son développement et son fonctionnement sont sous la dépendance d'un certain nombre d'hormones, ainsi ses aspects histologique et morphologique changent selon les fluctuations de ces stimuli hormonaux. Ce qui explique les variations du volume de la glande avec l'âge, au cours du cycle menstruel, pendant la grossesse et l'allaitement [13]. (Figure 6)

Les deux principales hormones qui contrôlent le renouvellement de la structure mammaire sont : l'œstradiol et la progestérone. Ils réalisent une association à la fois synergique et antagoniste comme au niveau de l'endomètre. Sans oublier la prolactine, l'hormone de croissance, les gonadostimulines qui contrôlent le métabolisme des stéroïdes et d'autres hormones qui interviennent dans la lactation [14]. (Figure 5)

L'étude de la physiologie mammaire permet de comprendre l'étiopathogénie hormonale en cause dans le cancer du sein.

1- Les variations morphologiques du sein durant la vie génitale féminine :

1-1 Avant la puberté :

La glande mammaire semble quiescente. En fait, elle subit une évolution histologique lente mais régulière portant sur les ramifications galactophoriques et l'accentuation de la structure lobulaire [6].

1-2 A la puberté :

Cette période s'accompagne de profondes modifications à la fois morphologiques et histologiques de la glande mammaire.

Le mécanisme initial responsable du déclenchement de la puberté est mal connu. Toutefois, le développement de la glande ou thélarche semble particulièrement lié à l'augmentation progressive des taux d'œstradiol et de la somatomédine C.

La prolactine participe sans doute à ce développement glandulaire puisque son taux augmente au cours de la puberté [6, 10].

1-3 Au cours du cycle menstruel :

La phase proliférative (première partie du cycle sous l'effet des oestrogènes) est marquée par une multiplication des cellules épithéliales, une réduction de la lumière des acini et un afflux de lymphocytes dans le tissu conjonctif.

La phase lutéale (deuxième partie du cycle sous l'effet de la progestérone) est caractérisée par une dilatation de la lumière des acini, par un épithélium quiescent, une vacuolisation des cellules myoépithéliales et un œdème (surcharge en eau) du tissu conjonctif.

Ces modifications entraînent un changement du volume du sein qui apparaît généralement plus tendu voir sensible ou douloureux au cours de cette phase [13, 15].

1-4 Au cours de la grossesse :

Pendant la grossesse, le sein se prépare à sa fonction de lactation. C'est une phase où la glande subit une croissance et une prolifération importantes [6]. Les incitations hormonales sont nombreuses et complexes, les œstrogènes et la progestérone sont secrétées de façon importante ainsi que l'hormone lactogène placentaire et l'hormone chorionique somatotrope [16].

La sécrétion lactée pendant cette période est inhibée grâce à la progestérone qui exerce un double frein. Elle s'oppose à la sécrétion de prolactine par l'hypophyse et atténue les effets de l'hormone lactogène placentaire [14].

La croissance du tissu mammaire commence tôt pendant la grossesse et intéresse à la fois les structures canalo-glandulaires et le tissu fibro-adipeux de soutien [10].

1-5 Au cours de la lactation :

Après l'accouchement, les effets inhibiteurs de l'œstrogène et de la progestérone sur la prolactine disparaissent ce qui induit la lactogénèse.

Les produits sécrétés synthétisant le lait s'accumulent dans la lumière des alvéoles. Ceux-ci sont organisés en cellules épithéliales ceinturées par des cellules myoépithéliales qui en se contractant provoquent l'éjection du lait par le mamelon via les canaux galactophores. Ceci est sous l'influence de l'ocytocine sécrétée par la post hypophyse lorsqu'une stimulation est appliquée au téton.

En effet, la production du lait cesse dans les 7 à 10 jours s'il n'y a pas de stimulation par la succion du mamelon [14, 15].

1-6 Au cours de la Ménopause :

Au cours de la ménopause, l'arrêt de la sécrétion œstro-progestative d'origine ovarienne aboutit à une involution de la glande mammaire.

Celle-ci est due à la raréfaction des acini et à l'atrophie des cellules épithéliales et myoépithéliales alors que la membrane basale s'épaissit.

Le tissu conjonctif subit une involution avec altération des fibres élastiques et collagènes aboutissant à une ptose mammaire. En effet le sein de la femme ménopausée devient essentiellement constitué de tissu adipeux [14, 15, 17]

2- Les récepteurs hormonaux :

Dés 1952, JENSEN a mis en évidence l'œstradiol et sa structure intra cellulaire spécifique présente au niveau de tous les tissus cibles.

Au niveau du sein, le récepteur hormonal est capable de :

- Reconnaître l'hormone au niveau cellulaire ;
- Transmettre l'information qu'elle véhicule ;
- Permettre les synthèses protéiques et les multiplications cellulaires qu'elle induit.

On distingue :

- Les récepteurs stéroïdes qui ont été mis en évidence au niveau des tissus tumoraux mammaires ;
- Les récepteurs à la prolactine siégeant au niveau de la membrane de la cellule cible ;

La synthèse des récepteurs hormonaux est induite par les œstrogènes. En effet, l'activation de ces récepteurs, au niveau du tissu mammaire, est importante lorsque l'incitation hormonale est croissante. Cette activation induit une multiplication des cellules mammaires échappant à tout mécanisme de régulation.

Le récepteur de l'œstradiol est un marqueur de la différenciation tumorale. Le récepteur de la progestérone étant normalement induit par l'œstradiol est un reflet de la fonctionnalité du récepteur de l'œstradiol.

La recherche de ces récepteurs par des méthodes de biologie moléculaire ou d'immunohistochimie a un double intérêt pronostique et thérapeutique chez les patientes atteintes de cancer du sein [4,6]

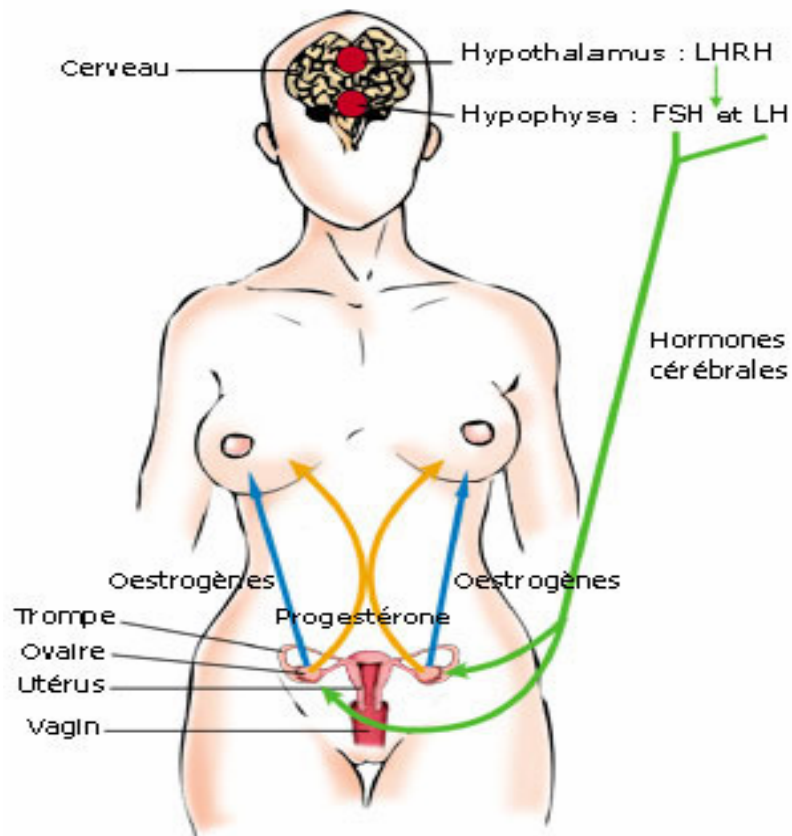


Figure 5: Présentation schématique rappelant la physiologie hormonale du sein

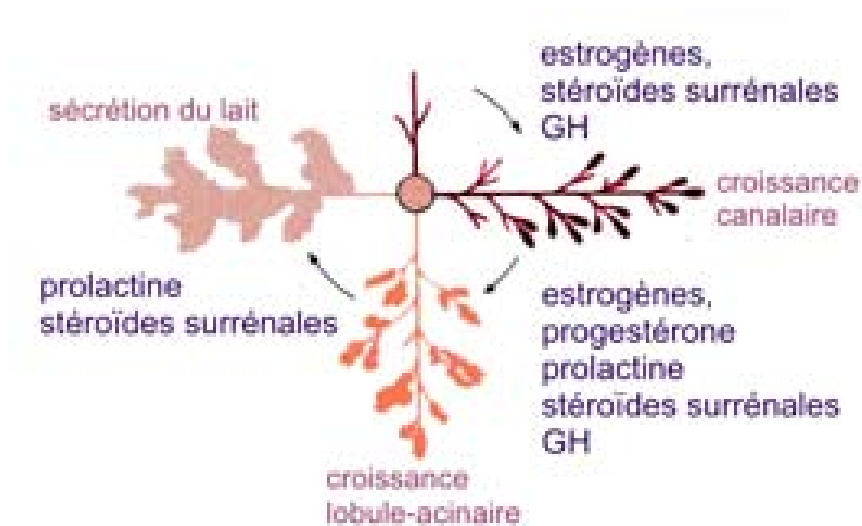
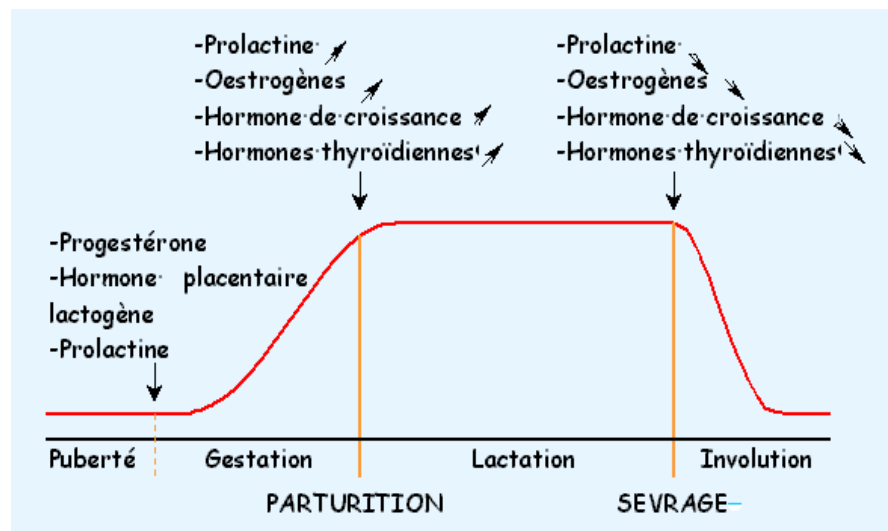


Figure 6 : Présentation schématique des variations morphologiques mammaires au cours de la vie génitale féminine [13].



Figure 7 : Structure schématique d'un canal galactophore [22]

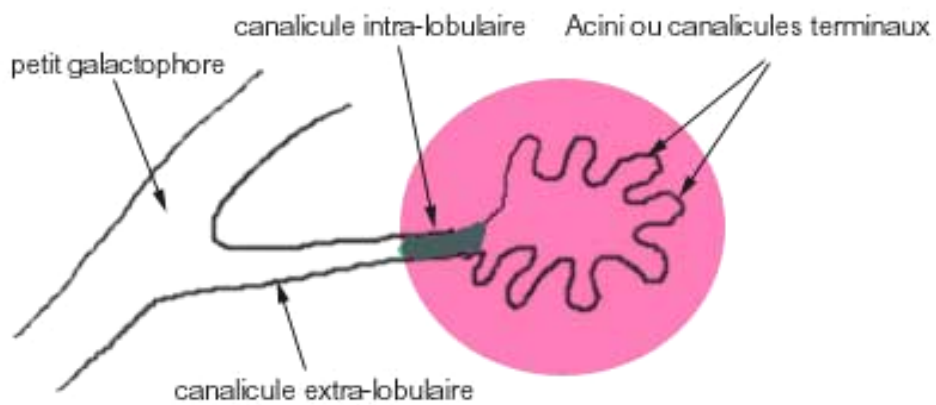


Figure 8 : Structure schématique d'une UTDL [22]

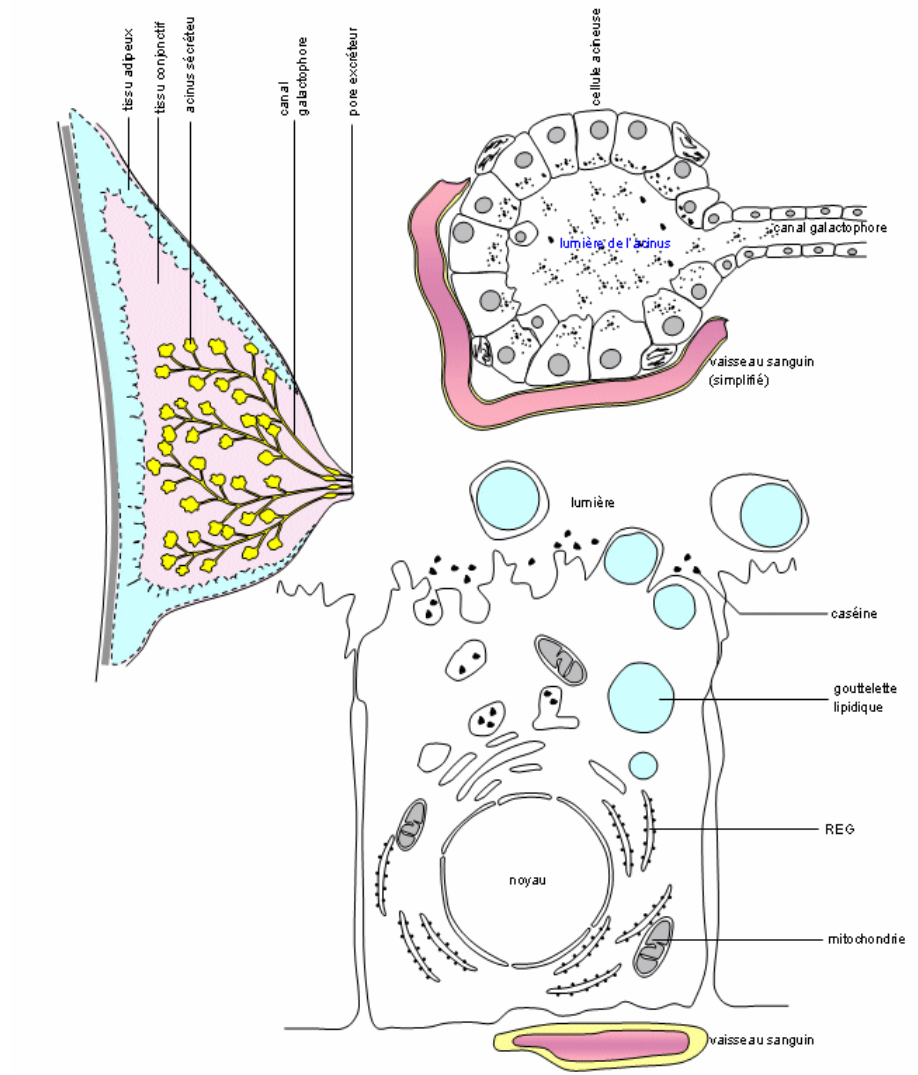


Figure 9 : coupes schématiques d'une cellule acineuse en haut, d'un acinus en bas et d'une glande mammaire à gauche [23].

V. Histogénèse du cancer du sein

La carcinogénèse mammaire est un phénomène complexe et multifactoriel dans les formes héréditaires comme dans les formes sporadiques.

Le cancer est une maladie de la cellule. Il touche le matériel génétique du noyau et induit des troubles de la division et de la différenciation terminale des cellules. En effet, il naît à partir de l'épithélium du canal galactophore terminal précédent le lobule ou l'UTDL.

Avant l'émergence clinique du cancer plusieurs étapes se déroulent ; allant de l'exposition aux carcinogènes (phase d'initiation), la promotion d'un clone transformé (phase de promotion) à l'indépendance de ce clone vis-à-vis des facteurs de régulation physiologiques avec acquisition de nouvelles propriétés (pouvoir d'invasion et pouvoir métastatique).

Les cellules de l'organisme sont programmées pour se multiplier, croître, se différencier, puis mourir en réponse à un système complexe de signaux régis par le cycle cellulaire. Mais lors de la cancérogenèse, il y a rupture des contraintes normales de la croissance cellulaire, aboutissant à la prolifération anormale et anarchique d'un clone cellulaire particulier. De ce fait, les cellules de ce clone vont présenter des caractéristiques de croissance et de morphologie complètement différentes de celles des cellules normales : autonomie vis à vis des facteurs régulant le cycle cellulaire (indépendance de facteurs de croissance cellulaires, insensibilité aux inhibiteurs de croissance), échappement à l'apoptose, pouvoir réplicatif illimité, activation de l'angiogénèse, pouvoir métastatique (capacité de migrer et d'envahir différents tissus) et instabilité génétique (24). C'est l'interaction entre ces différentes caractéristiques selon une chaîne d'évènements coordonnés qui entraîne la progression du cancer. Les changements phénotypiques sont le reflet de l'accumulation d'altérations génétiques multiples. Les événements génétiques et épigénétiques durant ce processus multi-étapes touchent une multitude de gènes, dont les gènes suppresseurs de tumeur.

Un gène suppresseur de tumeur est un gène dont l'altération durant la carcinogénèse résulte de la perte de fonction essentielle pour le contrôle de la prolifération cellulaire normale. Cette perte de fonction est un mécanisme récessif, c'est à dire que les deux allèles du gène doivent être inactivés. L'inactivation de ces gènes peut être due à la perte des allèles du gène, à des petites délétions ou insertions qui altèrent la trame de lecture du gène, à des mutations ponctuelles changeant les acides aminés cruciaux pour l'activité de la protéine ou à la baisse de la transcription par l'altération du promoteur. Récemment, les gènes suppresseurs de tumeur ont été classés selon leurs fonctions : les « gatekeepers », intervenant dans le contrôle du déroulement du cycle cellulaire, et les « caretakers » qui interviennent pour maintenir l'intégrité

du cycle cellulaire. L'inactivation des caretakers n'augmente pas la prolifération cellulaire mais initie l'acquisition de changements génétiques supplémentaires (25).

BRCA1 et BRCA2 constituent un modèle de gènes suppresseurs de tumeur. Ils sont exprimés d'une manière ubiquitaire. Leurs caractéristiques : transmission autosomique dominante, perte de l'hétérozygotie (LOH) au niveau du locus du gène retrouvé dans les tumeurs héréditaires, avec conservation de l'allèle prédisposant au cancer.

La combinaison de l'activation des oncogènes et l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeur concourent à la progression tumorale. Les changements au niveau de ces gènes sont initiés soit par des facteurs environnementaux ou physiologiques (carcinogènes chimiques, radiation, virus, grossesse.....), soit par des facteurs génétiques (mutations germinales).

La mise en évidence d'une prédisposition au cancer n'est pas toujours aisée. Une fréquence élevée de cancers du sein au sein d'une même famille suggère une éventuelle prédisposition, due vraisemblablement à l'altération d'un gène majeur, et cela d'autant plus si le type de cancer est rare ou si les tumeurs surviennent à un âge précoce.

La multiplication des cellules entraîne un passage du stade d'hyperplasie simple à celui d'hyperplasie atypique, puis de carcinome in situ. Au stade de carcinome intracanalair, les cellules acquièrent un caractère malin sans pour autant franchir la membrane basale. Enfin l'évolution se fait vers le stade de carcinome invasif par rupture de la membrane basale et invasion du tissu conjonctif sous jacent ce qui rend possible la dissémination métastatique [20].

1 – Les lésions précancéreuses

L'hyperplasie est une prolifération désordonnée de cellules épithéliales observées à tous les niveaux de l'arbre galactophorique. Suivant l'épaisseur de la couche cellulaire, elle est classée en hyperplasie légère (3 à 4 couches de cellules), modérée (5 à 6) ou floride (plus de 6). Ces trois types histologiques sont définis comme hyperplasies typiques et constituent des lésions bénignes. En revanche, l'hyperplasie atypique comporte certaines caractéristiques d'un carcinome in situ et appartient aux lésions risquant de développer un cancer du sein (26).

2- Les lésions préinvasives

On distingue plus particulièrement les carcinomes intracanaux des carcinomes lobulaires in situ. Le carcinome intracanaux in situ est un carcinome des canaux galactophores qui ne franchit pas la membrane basale. Le carcinome lobulaire in situ (CLIS) est défini comme un carcinome des canalicules intralobulaires.

3- Les lésions invasives

Il existe des phénomènes d'invasion microscopique de la membrane basale qui font passer la tumeur d'un état de carcinome in situ à un état de carcinome invasif. L'identification et la classification des tumeurs malignes sont basées sur des critères anatomopathologiques. Généralement, les états invasifs sont répartis de la façon suivante :

- Les carcinomes canaux infiltrants, représentant 75% des cancers du sein, sont des tumeurs qui métastasent souvent au niveau des ganglions axillaires et sont par conséquent de mauvais pronostic.
- Les carcinomes lobulaires infiltrants, représentant 5 à 10% des tumeurs du sein.
- Les carcinomes infiltrants plus rares tels que le carcinome mucineux, tubuleux, médullaires, papillaires et la maladie de Paget du mamelon (15% des cancers du sein).

VI. Génétique du cancer du sein

1. Structure des gènes BRCA1 :

1-1 Gène BRCA1 :

a- Structure du gène:

Le gène BRCA1 est localisé sur le chromosome 17q21-1. Il est constitué de 23 exons répartis sur 81 kb d'ADN, dont 22 sont codants. La caractéristique de BRCA1 est la présence

d'un grand exon central, l'exon 11 de 3 426 pb, qui représente 60% de la séquence codante. La taille des autres exons varie de 41 à 311 pb. Les introns quant à eux représentent 91% de la séquence du gène, et comportent de nombreuses séquences répétées, dont 42% sont de type Alu. BRCA1 est ainsi l'un des plus riches gènes humains en séquence Alu.

Le gène BRCA1 code pour une phosphoprotéine de 1 863 acides aminés. La région terminale de BRCA1 ferait l'objet de plusieurs épissages. Différentes études ont mis en évidence l'existence de divers transcrits résultant d'un épissage alternatif. (27)

Tous ces variants sont exprimés de façon ubiquitaire aussi bien dans les cellules épithéliales mammaires que dans les lignées cellulaires dérivées de tumeurs du sein.

b- Domaines fonctionnels :

De nombreux domaines, ayant des fonctions différentes, ont été identifiés au niveau de la séquence de BRCA1 :

– un domaine **RING finger**, ou domaine en doigt de zinc à l'extrémité amino-terminale. Il s'agit d'une région riche en résidus cystéine et histidine, pouvant lier des ions zinc. Il serait impliqué au niveau de différentes interactions protéines/protéines ;

– 2 domaines **BRCT** (BRCA1 C Terminus) à l'extrémité carboxy terminale, s'étendant sur les résidus aminés 1 646 à 1 859. Il s'agit d'un motif d'acides aminés acides répétés en tandem. Ils interviendraient au niveau des interactions protéines/protéines et dans la réponse aux dommages de l'ADN (28)

– 2 domaines de signalisation de localisation nucléaire **NLS**;

– un domaine d'exportation nucléaire **NES** à proximité de l'extrémité amino terminale. Ce domaine faciliterait l'exportation de la protéine du noyau vers le cytoplasme par un mécanisme dépendant d'un récepteur d'export nucléaire.

1-2 Gène BRCA2

a- Structure du gène :

Le gène BRCA2 se trouve sur le chromosome 13q12-13. Il est constitué de 27 exons, dont 26 sont codants, répartis sur 84 kb d'ADN. Deux exons centraux de grande taille (les exons 10 de 1 116 pb et 11 de 4 932 pb) représentent 59% de la séquence codante. Les introns représentent 86% de la séquence génomique. Les éléments répétés occupent 47% de la séquence génomique de BRCA2. Ce sont des éléments de type Alu (20%) (29). Le transcrit principal de BRCA2 de 11 kb code pour une phosphoprotéine de 3 418 acides aminés. Comme pour BRCA1, il existe différents transcrits BRCA2 résultant d'un épissage alternatif (30).

b- Domaines fonctionnels :

Deux domaines fonctionnels ont été identifiés au niveau de la séquence de BRCA2 :

- 8 éléments répétés constituant le motif **BRC** se trouvant au niveau de l'exon 11 (31). Ces domaines se composent de 30 à 40 résidus aminés, sont conservés entre plusieurs espèces de mammifères, suggérant une fonction primordiale. Ces domaines seraient essentiellement impliqués dans la liaison directe avec la protéine de recombinaison et de réparation de l'ADN, RAD51 ;
- 2 sites impliqués dans le signal de localisation nucléaire **NLS** à l'extrémité carboxy terminal

2- Fonctions biologiques des protéines BRCA1 et BRCA2

2-1 Rôles biologiques de BRCA1 :

a- Localisation et expression cellulaire

BRCA1 est une phosphoprotéine majoritairement nucléaire de 220 kDa, qui naviguerait entre les deux compartiments cellulaires du fait de la mise en évidence des signaux d'export et de localisation nucléaire. Elle est fortement exprimée durant la phase S. Dans l'organisme, BRCA1 est exprimée ubiquitairement avec une prédominance dans la rate, le thymus et les testicules.

b- Régulation de l'ADN

Les cellules BRCA1 présentent une hypersensibilité aux radiations ionisantes, accumulant spontanément des aberrations chromosomiques (cassures des chromosomes, translocations, formation de micronoyaux, duplication du centrosome). De plus, elles montrent un défaut au niveau de la réparation par la recombinaison homologue, alors que la recombinaison non-homologue apparaît indemne. Ces résultats suggèrent l'implication de BRCA1 dans la réponse aux lésions de l'ADN. Par ailleurs, la participation de BRCA1 dans la réparation des lésions de l'ADN a été confortée par sa co-localisation et son interaction avec RAD51. (32).

La protéine RAD51 se lie aux structures simples brins de l'ADN au niveau des cassures doubles brins, afin de former un filament nucléoprotéique permettant l'échange d'informations entre les molécules d'ADN. BRCA1 ne se lie pas directement à RAD51 mais s'associe à des complexes protéiques : interaction avec le complexe BASC (BRCA1 Associated genome Surveillance Complex) de 15 sous unités comprenant des suppresseurs de tumeur et des protéines de la réparation.

Suite à des lésions de l'ADN, BRCA1 va être hyperphosphorylée par différentes kinases selon le type de dommage induit. BRCA1 quitte alors les foci nucléaires pour s'accumuler au niveau des structures réplcatives lésées et déclenche alors toute la machinerie de réparation de

l'ADN. En fait, BRCA1 jouerait un rôle de chef d'orchestre, coordonnant les différentes réponses cellulaires mises en jeu lors de la détection des lésions de l'ADN.

c- Régulation de la transcription

L'implication de BRCA1 dans la régulation transcriptionnelle a tout d'abord été suggérée par la nature de sa séquence. En effet, BRCA1 possède à son extrémité carboxy terminal un domaine riche en résidus aminés chargés négativement, pouvant activer la transcription. Or, ce type de domaine constitue le plus souvent le domaine de transactivation des facteurs de transcription. Récemment, un deuxième domaine d'activation AD1, doté d'un potentiel supérieur, a été identifié juste en amont du précédent appelé AD2. AD1 activerait la transcription de façon ubiquitaire. Par ailleurs, BRCA1 est associé au complexe de l'holoenzyme ARN II polymérase, via son interaction avec un des éléments, l'ARN hélicase A. L'ARN II polymérase est un complexe indispensable à la transcription.

BRCA1, de par son association avec des complexes remodelant la chromatine (33) et des régulateurs d'acétylation/désacétylation des histones (34), faciliterait l'accessibilité de l'ADN aux complexes de la transcription et de la réparation.

De plus, un nouveau partenaire de BRCA1, l'acétyl-CoA carboxylase α , a été récemment identifié (35). Cette protéine est une enzyme intervenant dans le métabolisme des lipides. Les facteurs nutritionnels sont des facteurs de risque non négligeables de cancer du sein, et la synthèse des acides gras par les cellules tumorales pourrait constituer une source d'énergie significative pour la prolifération des cellules (36). L'interaction ACACA/BRCA1 pourrait donc jouer un rôle important dans le risque de cancer du sein en contrôlant la balance énergétique.

d- Contrôle du cycle cellulaire

BRCA1 régulerait le point de contrôle G1/S, et en association avec les centrosomes, interagirait avec d'autres protéines comme p53 régulant le point de contrôle G2/M. BRCA1 active de plus la kinase qui retarde l'entrée en mitose jusqu'à ce que la réparation des sites lésés soit effectuée. (37)

2-2 Rôles biologiques de BRCA2

a- Localisation et expression cellulaire

BRCA2 est une phosphoprotéine nucléaire de poids moléculaire apparent de 390 kDa. L'expression de la protéine BRCA2 est régulée au cours du cycle cellulaire. Il a été montré que BRCA2 est exprimée en réponse à la prolifération cellulaire, et que son expression est maximale en phase S (38)

b- Régulation de l'ADN

Comme pour BRCA1, les cellules BRCA2 présentent une hypersensibilité aux radiations ionisantes, accumulant spontanément des aberrations chromosomiques. De plus, elles montrent un défaut au niveau de la réparation par recombinaison homologe. Ces résultats suggèrent l'implication de BRCA2 dans la réponse aux lésions de l'ADN. Le fait que BRCA2 co localise et interagisse avec RAD51 plaident en faveur de son implication dans la réparation de l'ADN. Contrairement à BRCA1, BRCA2 se lie directement à RAD51 au niveau des 40 premiers acides aminés des motifs BRC. BRCA2 aurait un rôle central dans la recombinaison de l'ADN en contrôlant la disponibilité et l'activité de RAD51. En effet, dans des cellules déficientes pour BRCA2, RAD51 est inefficacement transportée vers le noyau, ce qui laisse penser que BRCA2 faciliterait le transport de RAD51 vers les sites d'ADN lésés.

c- Régulation de la transcription

Il n'est pas certain que BRCA2 soit la cible de kinases contrôlant les points du cycle cellulaire. Mais, il a été suggéré que BRCA2 participerait directement au contrôle G2/M (39). Pour l'instant, parce que BRCA2 est essentielle pour la réparation de l'ADN, son dysfonctionnement engendre l'apparition de lésions non réparées, conduisant à un retard du cycle via l'activation de point de contrôle connu qui régulent les structures d'ADN. De plus amples données sont nécessaires afin de savoir si BRCA2 régule le cycle cellulaire indépendamment de son rôle dans la réparation de l'ADN.

d- Contrôle du cycle cellulaire

L'implication de BRCA2 dans la régulation de la transcription est moins évidente que pour BRCA1. Toutefois, l'exon 3 de BRCA2 présente une homologie de séquences avec le domaine d'activation du facteur de transcription c-Jun. Ce domaine possède une activité transcriptionnelle. BRCA2 interagit avec P/CAF, co-activateur ayant une activité histone acétyl transférase. Ce complexe pourrait intervenir dans la régulation transcriptionnelle en modifiant les histones (40)

En conclusion, BRCA1 et BRCA2 sont des **protéines à rôles multiples**. Toutefois, il semble que BRCA1 serait plus impliquée dans la surveillance générale des processus de réponse aux dommages de l'ADN, alors que BRCA2 semblerait avoir un rôle plus ciblé dans le mécanisme de réparation de l'ADN. Leur rôle majeur dans la réparation de l'ADN les définit comme des « caretakers », c'est à dire qu'elles **maintiennent l'intégrité et la stabilité du génome**.



*PATIENTS
&
METHODES*

Il s'agit d'une étude prospective menée au centre hospitalier Mohammed VI de Marrakech dans le laboratoire d'anatomie pathologique et le service de Gynécologie Obstétrique, en collaboration avec le centre Jean Perrin de Clermont Ferrand. Cette étude était réalisée durant une période de deux années du mois de Janvier 2007 au mois de Décembre 2008.

Buts de l'étude :

La prévalence du cancer du sein dans le monde, et dans les pays du Maghreb, en particulier, est en augmentation progressive. Ces dernières années, des modifications épidémiologiques et anatomo-cliniques sont notées, suggérant l'intervention d'une composante génétique et héréditaire dans la genèse du cancer du sein. En effet, l'âge d'atteinte des patientes est plus précoce, une histoire familiale est le plus souvent retrouvée. Des facteurs de mauvais pronostic cliniques et anatomopathologiques, dont la bilatéralité, la multifocalité de l'atteinte, le haut grade tumoral et le caractère indifférencié du cancer du sein sont de plus en plus retrouvés. Ces constatations nous ont incitées à mener notre travail afin d'étudier le profil génétique et moléculaire des patientes consultants au centre hospitalier et universitaire Mohammed VI. Ceci, pour mettre en évidence des mutations chez ces patientes atteintes et chez les membres de leur famille.

1 - Constitution de l'échantillon :

Le travail réalisé a concerné 31 familles à risque héréditaire de cancer du sein dans l'hôpital Mohamed VI à Marrakech.

Les patientes ont été sélectionnées durant la période d'hospitalisation et par envoi de courriers postaux selon des critères d'inclusion. Ceux-ci ont été établis en commun entre le service d'anatomie pathologique, de gynécologie obstétrique et du centre Jean Perrin de Clermont Ferrand. En effet, les cas sélectionnés pour la recherche des mutations BRCA1 et BRCA2 répondaient tous à ces critères :

Critères de sélection :

- Trois cas de cancer du sein survenant chez des personnes ayant un lien de parenté au premier degré.
 - Les personnes atteintes sont à prélever ainsi que tous les membres désignés de la famille.
- Deux cas familiaux d'atteinte de cancer du sein, l'un des deux doit être :
 - Agé de moins de 40 ans
 - De sexe masculin
- Deux cas familiaux : l'un atteint de cancer du sein et l'autre atteint de cancer de l'ovaire.
- Un seul cas atteint de cancer du sein suffit pour l'inclure dans l'étude si:
 - Le cancer du sein est bilatéral
 - Le cancer du sein est multifocal ou multicentrique.
 - L'âge de survenue est inférieur à 40 ans.
 - Le cancer est de type histologique « médullaire »

Critères de l'INSERM :

Ainsi, des prélèvements sanguins ont été réalisés chez les patientes sélectionnées et chez les membres de leur famille.

Le consentement éclairé des patientes a été obtenu, après que nous les avons renseignées sur l'intérêt de l'étude et sur la nécessité d'obtenir des prélèvements sanguins des membres de leur famille.

Des arbres généalogiques ont été réalisés afin de mieux préciser le risque héréditaire familial, avant de réaliser ces prélèvements sanguins.

Vingt sept (27) personnes, membres des familles des patientes sélectionnées ont été présents. Ils étaient répartis comme suit :

- Membres ayant un lien de parenté de premier degré : 10 personnes soit 37,03%
- Membres ayant un lien de parenté de Deuxième degré : 9 personnes soit 33,33%

- Membres ayant un lien de parenté de troisième degré : 3 personnes soit 11,11%

Cinquante huit (58) échantillons sanguins appartenant à ces patientes et aux membres de familles étaient acheminés en France, au centre JEAN PERRIN. Ces échantillons ont été analysés pour les mutations BRCA1 et BRCA2.

2- Méthode de recueil des données :

Les patients ont été identifiés à partir des :

- Cas atteints de cancer du sein, obéissants aux critères d'inclusion, hospitalisées au service de Gynécologie obstétrique.
- L'envoi des courriers de convocations des malades et des familles des malades
- Interrogatoire familial: arbre généalogique de la famille et désignation des membres de famille concernés par l'étude, avec obtention du consentement.

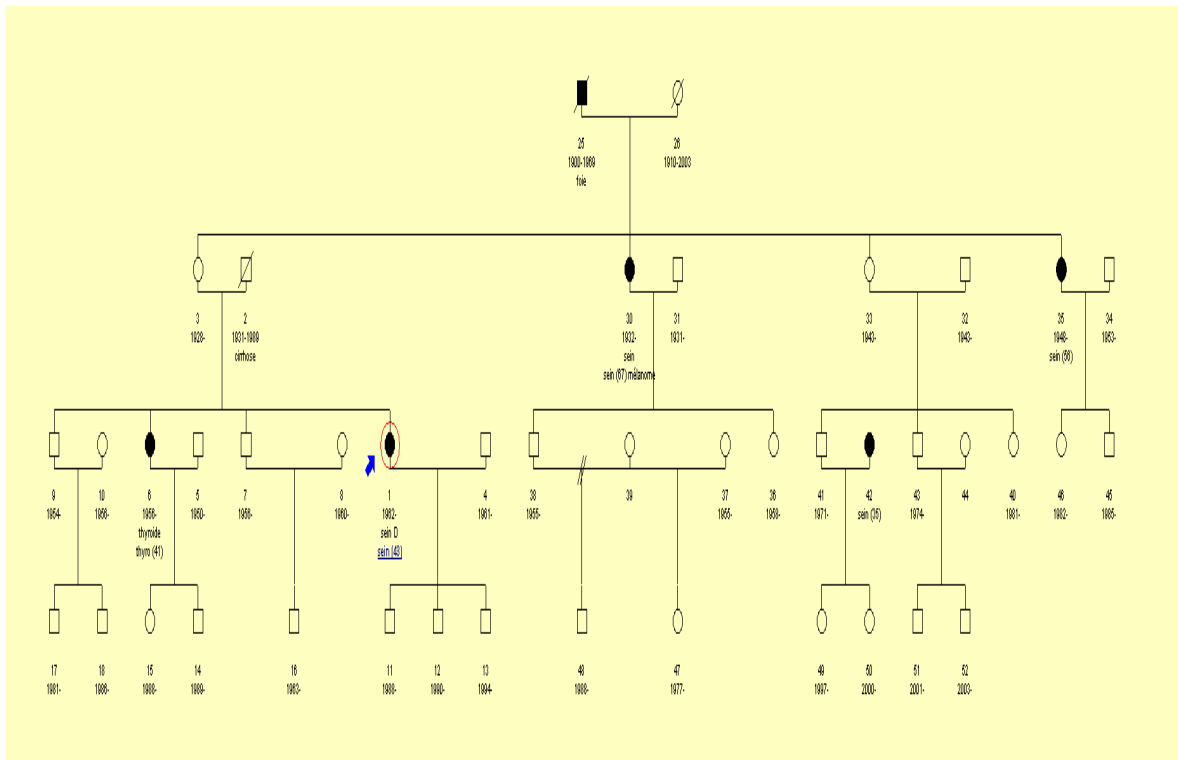


Figure.10 : Arbre généalogique typique d'une famille à risque héréditaire

Les carrés correspondent aux hommes, les cercles à des femmes.

Les symboles remplis indiquent un cancer: le type et l'âge au diagnostic est indiqué en-dessous. Les symboles barrés sont les personnes décédées. Le symbole cerclé et fléché est la proposante. Chaque personne a un numéro unique. Si c'est la famille 1812, le proposant ici est la 1812-01. Pour chaque personne on affiche son numéro, son nom et son prénom (supprimé de tout document qui sort du laboratoire), l'année de naissance (et le décès s'il y a lieu), la pathologie avec l'âge au moment du diagnostic.

Le lien horizontal connectant deux personnes en-dessous de leurs symboles signifie un mariage (par exemple entre le 25 et 26) ; un lien barré signifie un divorce (comme entre le 36 et 39). Un lien vertical lie un couple avec leurs enfants, avec une barre horizontale s'il y a plusieurs enfants. Donc, les enfants des personnes 30 et 31 sont le 38 et 36. L'homme 38 a eu un fils avec la femme 39, puis divorcé et il a eu une fille avec la femme 37.

3 – Définition des variables analysées :

L'étude a été réalisée à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie qui renseigne sur :

- L'âge, le sexe ;
- Les ATCD personnels et familiaux ;
- Les données cliniques ;
- Les données radiologiques ;
- Les données anatomo-pathologiques ;
- Les données moléculaires
- Le traitement
- L'évolution ; (Voir annexe I)

Ces variables ont été étudiées chez les patientes atteintes et chez les membres de leur famille.

4– Méthode d'analyse biologique :

4-1 La gestion des échantillons :

La conservation du sang prélevé se fait à une température de -80°C.

Tous les prélèvements ont été acheminés au centre Jean Perrin dans des conditions optimales de conditionnement et de transport.

La vérification et le contrôle de sa conformité sont faits selon des critères bien établis. (Voir annexe II).

4-2 L'extraction de l'ADN génomique :

Le but est d'obtenir de l'ADN à partir des prélèvements sanguins congelés, et ceci, en suivant les étapes suivantes :

- Décongeler le sang conservé à - 80°C.
- Agiter par retournement et centrifuger pendant 15 minutes.
- Eliminer le surnageant et suspendre le culot.
- Incuber à 68°C pendant au moins 10 minutes (jusqu'à 2h).
- Pendant cette incubation, centrifuger pendant 5min à 4000 tours/minutes.
- Noter le code de chaque patient sur chaque tube.
- Transférer l'échantillon sur du chloroforme et agiter vigoureusement.
- Centrifuger pendant 15min.
- Compléter la préparation avec l'Ethanol à 100° pour précipiter le produit.
- Agiter par retournement.
- Centrifuger pendant 10 min.
- Rincer à l'éthanol à 70° puis laisser sécher à l'air libre.
- Récupérer du produit.
- Rotation à température ambiante.

4-3 L'enregistrement :

Après dosage de l'ADN extrait, il faut établir une étiquette comportant le nom, le prénom, le numéro de la famille, le code, la concentration de l'ADN, le numéro d'extraction et la date du jour d'extraction.

Le tube est placé dans la DNAtèque et répertorié dans le classeur de la DNAtèque ainsi que dans le tableau correspondant, de même que la concentration, le numéro de la famille, le code, le numéro d'extraction et la date du jour d'extraction.

Tableau I : Modèle illustrant quelques prélèvements enregistrés

N° DGEM	Nom prénom	C° (ng/μl)	V ADN pr Cf = 25ng/μl	Vol d'H2O	fact. dilution.
2338-01a	R. J 8573	64	97,7	152,3	2,6
2338-01A	R. J 8574	173	36,1	213,9	6,9
2339-01A	N. H. F 8575	196	31,9	218,1	7,8
2339-05A	N. Y 8576	295	21,2	228,8	11,8
2339-06A	N. J 8577	399	15,7	234,3	16,0
2340-01A	B. A 8578	52	120,2	129,8	2,1
2341-01A	Z. S 8579	290	21,6	228,4	11,6
2341-04A	Z. A 8580	193	32,4	217,6	7,7
2341-05A	Z. H8581	290	21,6	228,4	11,6
2341-06A	Z. F 8582	60	104,2	145,8	2,4
2342-04A	L. D 8583	208	30,0	220,0	8,3
2342-05A	L. A 8584	281	22,2	227,8	11,2
2343-01A	A. F 8585	73	85,6	164,4	2,9
2344-01A	A. A 8586	378	16,5	233,5	15,1
2345-01A	A. L 8587	131	47,7	202,3	5,2
2346-01A	Y. H 8588	113	55,3	194,7	4,5

4-4 Réaction d'amplification de l'ADN par PCR

Tableau II: produits utilisés dans la réaction d'amplification

- ADN à 50 ng/μl	- 25ng/μl
- Tampon 10X	- 1,5μl
- Dntp	- 0,6μl
- Primer R à 10μmol	- 0,6μl
- Primer F à 10μmol	- 0,6μl
- Taq polymérase	- 0,32μl
- Eau	- 8,58μl

Dans chaque tube correspondant à chaque individu prélevé, il est primordial de :

- S'assurer du numéro de lot de tous les produits utilisés.
- Mettre dans le thermocycleur avec le programme suivant :
 - o 94°C, 5 minutes
 - o (94°C, 20 secondes ; X°C, 20 secondes ; 72°C, 30 secondes) X 35 cycles.
 - o 72°C, 7 minutes.
 - o 4°C à l'infini.

La température varie suivant la composition des primer correspondant à chaque exon du gène étudié (BRCA1, BRCA2.....etc.).

- Vérifier la PCR sur le gel d'agarose.
- Purifier par microfiltration

Tableau III : Modèle illustrant la réaction de l'amplification de l'ADN

	H	G	F	E	D	C	B	A		
1	2341-05A	2341-04A	2341-01A	2340-01A	2339-06A	2339-05A	2339-01A	2338-01A	<i>Produits :</i> ADN 50 TP10X 1.5 dNTP 0.6 PrimerF 0.6 PrimerR0.6 Taq 0.12 H2O 8.58 <i>Lots :</i> TP10X dNTP Taq <i>Programme</i>	ng µl µl µl µl µl
2	T-	2346-01A	2345-01A	2344-01A	2343-01A	2342-05A	2342-04A	2341-06A		
3	2341-05A	2341-04A	2341-01A	2340-01A	2339-06A	2339-05A	2339-01A	2338-01A		
4	T-	2346-01A	2345-01A	2344-01A	2343-01A	2342-05A	2342-04A	2341-06A		
5	2341-05A	2341-04A	2341-01A	2340-01A	2339-06A	2339-05A	2339-01A	2338-01A		
6	T-	2346-01A	2345-01A	2344-01A	2343-01A	2342-05A	2342-04A	2341-06A		
7	2341-05A	2341-04A	2341-01A	2340-01A	2339-06A	2339-05A	2339-01A	2338-01A		
8	T-	2346-01A	2345-01A	2344-01A	2343-01A	2342-05A	2342-04A	2341-06A		
9	2341-05A	2341-04A	2341-01A	2340-01A	2339-06A	2339-05A	2339-01A	2338-01A		
10	T-	2346-01A	2345-01A	2344-01A	2343-01A	2342-05A	2342-04A	2341-06A		
11	2341-05A	2341-04A	2341-01A	2340-01A	2339-06A	2339-05A	2339-01A	2338-01A		
12	T-	2346-01A	2345-01A	2344-01A	2343-01A	2342-05A	2342-04A	2341-06A		

4-5 Séquencage :

Dans chaque tube, mettre :

- Le produit PCR purifié.
- Du dNTP + ddNTP + Tampon + Taq.
- Le primer à 10 µM.
- L'eau.

Réaliser deux plaques de séquences.

Purifier le produit de la séquence.

Faire passer ce produit sur le séquenceur et le conserver à -20°C.

Analyser la séquence en comparaison avec une référence

Le cancer du sein. Etude moléculaire

groupe Alger																									
EXON N° FAM																									
	1	2	3	5	6	7	8	9	10	11	112	113	114	115	116	117	118	119	12	13	14	15	16		
1354-01A	E1P7	E1P2	E1P2	E1P7	E1P6	E1P6	E1P6	E1P6	E1P6	E1P7	E1P6	E1P6	E1P7	2	E1P2	E1P2	E1P7	E1P2	E1P7	E1P8	E1P7	E1P6	E1P6		
1354-02A	E1P7	E1P2	E1P2	E1P7	E1P6	E1P6	E1P6	1	E1P6	E1P2	E1P6	E1P6	E1P7	E1P6	E1P6	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P6	E1P6		
1355-01A	E1P7	E1P2	E1P2	E1P7	E1P6	E1P6	E1P6	E1P6	E1P6	E1P2	E1P2	E1P2	E1P2	E1P6	E1P8	E1P6	E1P2	E1P7	E1P2	E1P7	E1P7	E1P7	E1P6	E1P6	
1356-01A	E1P7	E1P2	E1P2	E1P7	E1P6	E1P6	E1P6	E1P6	E1P6	E1P2	E1P2	E1P2	E1P2	E1P6	E1P8	E1P6	E1P7	E1P7	E1P2	E1P7	E1P7	E1P7	E1P6	E1P7	
1357-01A	E1P7	138d	E1P2	E1P2	E1P6	E1P6	E1P6	E1P6	E1P6	E1P2	E1P2	E1P2	E1P2	E1P2	E1P2	E1P2	E1P2	E1P2	E1P2	E1P2	E1P2	E1P2	E1P6	E1P6	
1358-01A	E1P7	E1P2	202d	E1P2	E1P6	E1P6	E1P6	E1P6	E1P6	E1P2	E1P2	E1P2	E1P2	E1P2	E1P2	E1P2	E1P2	E1P2	E1P2	E1P2	E1P2	E1P2	E1P6	E1P6	
1359-01A	E1P7	E1P2	E1P2	E1P2	E1P6	E1P6	E1P6	1	E1P6	E1P6	E1P2	E1P2	E1P2	E1P2	E1P8	E1P6	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P6	E1P6	
1360-01A	E1P7	E1P2	E1P2	E1P2	E1P6	8	E1P6	E1P6	E1P6	E1P7	E1P6	E1P3	E1P3	E1P3	4	E1P3	E1P8	E1P3	E1P7	E1P3	E1P3	E1P6	E1P6		
1361-01A	E1P7	E1P8	E1P2	E1P2	E1P6	E1P6	E1P6	1	E1P6	E1P3	E1P3	E1P3	E1P3	E1P3	E1P3	E1P3	E1P3	E1P3	E1P3	E1P3	E1P3	E1P6	E1P6		
1362-01A	E1P7	E1P8	E1P2	E1P2	E1P6	E1P6	E1P6	E1P6	E1P6	E1P7	E1P3	E1P3	E1P3	2	E1P8	E1P8	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P3	E1P6	E1P6		
1363-01A	E1P7	E1P8	E1P2	E1P7	E1P6	E1P6	E1P6	E1P6	E1P6	E1P7	E1P3	E1P3	E1P3	2	E1P8	E1P7	E1P7	E1P3	E1P7	E1P7	E1P3	E1P6	E1P6		
1364-01A	E1P7	E1P2	E1P2	E1P7	E1P6	E1P6	E1P6	E1P6	E1P6	E1P7	E1P3	E1P3	E1P3	0	E1P8	E1P3	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P3	E1P6	E1P6		
1365-01A	E1P7	E1P2	E1P2	E1P7	E1P6	E1P6	E1P6	1	E1P6	E1P8	E1P3	E1P3	E1P2	E1P8	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P6	E1P7		
1366-01A	E1P7	E1P2	E1P2	E1P7	E1P6	E1P6	E1P6	E1P6	E1P6	E1P7	E1P3	E1P3	E1P2	E1P8	E1P7	E1P7	2	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P6	E1P7		
1367-01A	E1P7	E1P2	E1P2	E1P7	E1P6	E1P6	E1P6	1	E1P6	E1P7	E1P3	E1P3	E1P2	E1P8	E1P7	E1P7	2	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P6	E1P6		
1368-01A	E1P7	E1P2	E1P2	E1P7	E1P6	8	E1P6	E1P6	E1P6	E1P7	E1P7	E1P3	E1P3	E1P7	E1P8	E1P3	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P6	E1P6		
1369-01A	E1P8	E1P2	E1P2	E1P7	E1P6	E1P6	E1P6	E1P6	E1P6	E1P7	E1P3	E1P3	E1P2	E1P8	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P3	E1P6	E1P6		
1370-01A	E1P7	E1P2	E1P2	20	E1P6	E1P6	E1P6	E1P6	E1P6	E1P2	E1P2	E1P2	E1P2	E1P2	E1P2	E1P2	E1P2	E1P2	E1P2	E1P2	E1P2	E1P6	E1P6		
1371-01A	E1P7	E1P8	E1P2	E1P2	E1P6	E1P6	E1P6	1	E1P8	E1P3	E1P3	E1P3	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P3	E1P6	E1P7		
1372-01A	E1P7	E1P8	E1P2	E1P2	E1P6	E1P6	E1P6	E1P6	E1P6	E1P7	E1P3	E1P3	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P3	E1P6	E1P6		
1373-01A	E1P7	E1P8	E1P2	E1P7	E1P6	E1P6	E1P6	E1P6	E1P6	E1P7	E1P3	E1P3	E1P2	E1P8	E1P3	E1P3	E1P7	E1P3	E1P3	E1P3	E1P3	E1P6	E1P6		
1374-01A	E1P7	E1P8	E1P2	E1P7	E1P6	E1P6	E1P6	E1P6	E1P6	E1P7	E1P3	E1P3	E1P2	E1P3	E1P3	2	E1P7	E1P3	E1P3	E1P3	E1P3	E1P6	E1P6		
1352-01A	E1P7	E1P2	E1P2	E1P2	E1P6	E1P6	E1P6	1	E1P6	E1P7	2	E1P3	E1P2	2	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P3	E1P6	E1P7		
1376-01A	E1P7	E1P2	E1P2	E1P2	E1P6	E1P6	E1P6	0	E1P6	E1P3	E1P6	E1P6	E1P3	E1P8	E1P7	E1P7	2	E1P7	E1P3	E1P3	E1P6	E1P6	E1P6		
1377-01A	E1P7	E1P8	E1P2	E1P2	E1P6	E1P6	E1P6	1	E1P8	E1P8	E1P7	E1P8	E1P7	2	E1P8	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P6	E1P7		
1378-01A	E1P7	E1P8	E1P8	E1P2	E1P6	8	E1P6	1	E1P6	E1P7	E1P7	E1P3	E1P3	E1P8	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P3	E1P6	E1P6		
1379-01A																									
1380-01A	E1P7	E1P2	E1P2	E1P2	E1P6	E1P6	2	E1P6	E1P6	E1P7	E1P3	E1P8	E1P7	C264	E1P8	E1P7	E1P3	E1P7	E1P7	E1P3	E1P7	E1P8	E1P7		
1381-01A	E1P7	E1P8	E1P2	E1P2	E1P6	E1P6	E1P6	E1P6	E1P6	E1P7	E1P7	E1P8	E1P2	E1P8	E1P7	E1P3	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P3	E1P6	E1P6		
1382-01A	E1P7	E1P2	E1P2	E1P2	E1P6	E1P6	E1P6	E1P6	E1P6	E1P7	E1P7	E1P3	E1P3	E1P6	E1P8	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P7	E1P6	E1P6		
1351-01A		E1P2	E1P2	E1P2	E1P6	E1P6	E1P6	E1P6	E1P6	E1P6	917delTT											E1P3	E1P6	E1P6	
of 31	30	30	30	30	30	27	29	20	30	29	30	29	30	16	26	30	29	27	30	30	30	30	30	30	
CODE COULEUR																									
	normal							a = C2201T			e = A2843G			i = S1613G			m = T2640C								
	muté							b = G2196A			f = A3238G			j = -56 del T			n = int7 - 34C/T								
	non-nécessaire							c = T2460C			g = Q1038G			k = T4427C			o = G4654T								
	à vérifier							d = C2731T			h = A3667G			l = A1186G			p = IVS18+66G/A								
	mutation UV																								

Figure 11 : Modèle d'une plaque de séquence

4-6 Lecture du résultat :

A l'aide d'un programme informatisé, on regroupe les séquences synthétisées des patientes et les séquences de références pour chaque exon de chaque gène étudié. La comparaison des deux types de séquences fait apparaître des variations (polymorphismes) et des mutations qui sont revérifiées pour s'assurer du diagnostic. Cette dernière étape nécessite environ 9 mois pour le patient. Par la suite, le diagnostic d'un autre membre de la famille de ce patient, sera facile et ne demande pas plus d'un mois au maximum.

5- Analyse des données :

Nous avons fait la saisie simple des textes et des tableaux sur le logiciel Word XP et celle des graphiques sur le logiciel Excel XP.

L'analyse statistique des données a été faite à l'aide du logiciel SPSS en collaboration avec l'épidémiologiste de la faculté de médecine de Marrakech.



RESULTATS

A) Etude chez les patientes :

I. Aspects épidémiologiques :

1- L'âge :

La médiane d'âge était de 47, 5 ans. L'âge moyen des patientes prélevées était de 42, 5 ans avec des extrêmes allant de 25 ans à 70 ans.

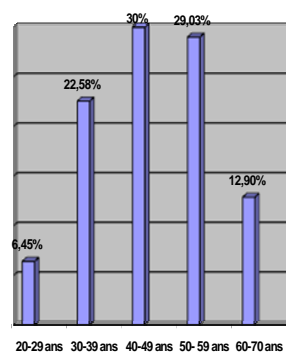


Figure 12 : Répartition des malades atteints de cancer du sein par tranches d'âge

La répartition des patientes par tranche d'âge (Figure 13) montrait que la tranche la plus touchée était celle de 40– 49 ans soit 30 % des cas.

Néanmoins, 29,03% des patientes avaient un âge inférieur à 40 ans, dont 6,45% avaient un âge entre 20 et 29 ans.

2- Répartition des cancers selon le sexe :

Dans notre série le cancer du sein a été diagnostiqué chez 31 femmes.

3- Répartition des cancers du sein selon l'âge de ménarche:

Tableau IV: Répartition des malades selon l'âge de ménarche.

Age de ménarche	Effectif	Pourcentage
≤ 12 ans	18	58%
> 12 ans	13	42%
Total	31	100%

La majorité de nos patientes (58%) avaient un âge de ménarche inférieur à 12 ans.

4- Répartition des cancers du sein selon l'âge de la première grossesse:

Tableau V : Répartition des malades selon l'âge de la première grossesse

Age de la 1ere grossesse	Effectif	Pourcentage
≤30 ans	20	64,51%
>30ans	2	6,45%
Pas de grossesse (nullipares)	9	29,03%
Total	31	100%

L'âge de la première grossesse était inférieur à 30 ans chez 64,51%. La nulliparité a été retrouvée chez 29,03% des patientes.

5- Répartition des cas selon la parité:

Parmi les 31 femmes, 17 femmes étaient multipares. Elles constituaient la majorité avec un taux de 54,83%. Neuf femmes étaient nullipares soit environ 29,03% et cinq femmes étaient paucipares (≤2 pares) soit 16,12%.

Tableau VI : Répartition des malades selon la parité

Parité	Effectif	Pourcentage
Nullipare	9	29,03%
Paucipare (≤2 pares)	5	16,12%
Multipare	17	54,83%
Total	31	100%

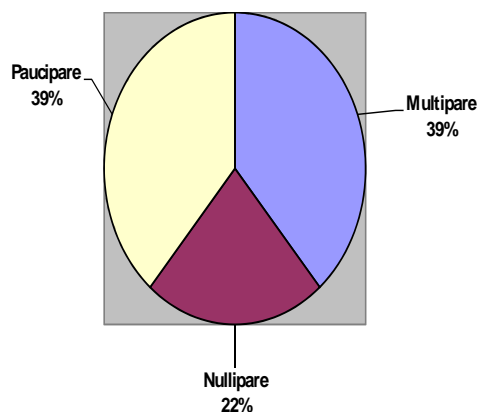


Figure 13: Répartition des malades selon la parité

6- Nombre d'avortements :

La moyenne des avortements était de 16,12 avec des extrêmes allant de 1 à 3 avortements.

7- Répartition des cancers du sein selon l'antécédent d'allaitement au sein et sa durée :

Parmi les 31 femmes, 15 femmes allaitaient au sein soit 48,38%, 16 cas n'avaient pas allaité au sein soit 51,61 %.

Parmi les 15 femmes allaitantes; 5 avaient allaité pour une durée supérieure à 2 ans soit 33,34% alors que cette durée était inférieure à 2 ans chez 10 femmes soit 66,66%.

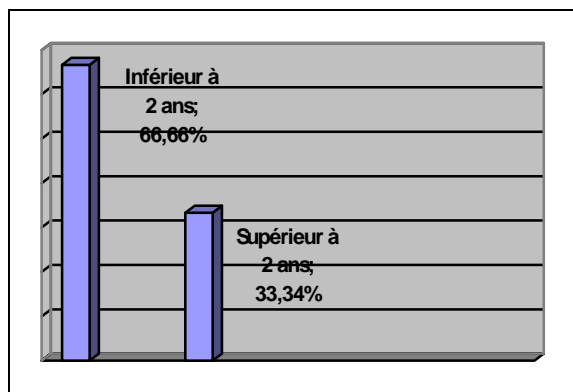


Figure 14: Répartition des malades selon la durée de l'allaitement

8- Répartition des cancers du sein selon la prise de contraception orale et sa durée :

La contraception orale était prise par 15 patientes soit 48,38 % alors que 16 femmes ne prenaient pas de contraceptifs oraux (51,61 %).

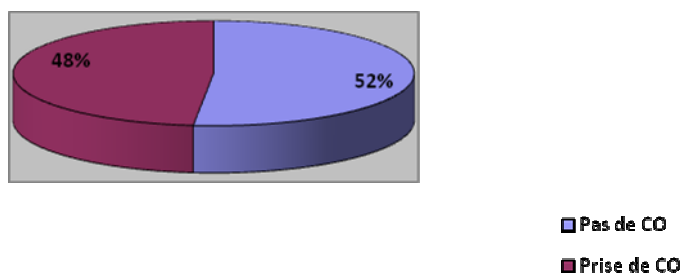


Figure 15: Répartition des malades selon la durée de l'allaitement

La durée moyenne de prise de contraceptifs oraux était estimée à 13 ans avec une médiane de 7 ans et des extrêmes allant de 3 mois à 14 ans.

Cinquante pour cent (50%) des prises de contraceptifs oraux étaient avant la 1^{ère} grossesse.

9- Répartition des cas selon l'âge de la ménopause:

Cinquante huit pour cent (58%) de nos femmes atteintes de cancer du sein étaient ménopausées.

Parmi les femmes ménopausées l'âge moyen de ménopause était de 53 ans avec des extrêmes allant de 46 à 55 ans.

Soixante-dix femmes parmi celles ménopausées avaient une ménopause tardive (>55ans) soit environ 35 % de la série des femmes.

10- Répartition des cas selon la prise du traitement hormonal substitutif :

Aucune de nos patientes n'étaient sous traitement hormonal substitutif (THS).

11- Les antécédents personnels médicaux:

11-1 Répartition selon l'antécédent de cancer du sein:

Tableau VII: Répartition selon la présence d'antécédents personnels de cancer du sein

ATCD de cancer du sein	Effectif	Pourcentage
Absent	26	83,87%
Présent	5	16,13%
Total	31	100%

Cinq cas de nos malades étaient déjà traités pour un cancer du sein.

11-2 Répartition selon l'antécédent de pathologie mammaire bénigne :

Tableau VIII: Répartition des malades selon l'antécédent (ATCD) de mastopathie bénigne

ATCD de mastopathie	Effectif	Pourcentage
Présent	2	6,45%
Absent	29	93,54%
Total	31	100%

Pour les 2 cas rapportés d'antécédents de mastopathie bénigne, il s'agissait de :

- 1 cas d'hyperplasie typique

- 1 cas de maladie fibro-kystique

11-3 Répartition selon les antécédents de cancer de l'ovaire :

Aucun cas de nos malades n'avait présenté un antécédent personnel de cancer de l'ovaire.

11-4 Répartition selon l'antécédent d'irradiation :

Tableau IX : Répartition des malades selon l'ATCD d'irradiation

ATCD d'irradiation	Effectif	Pourcentage
Présent	3	9,67%
Absent	28	90,33%
Total	31	100%

Les trois cas ayant un antécédent d'irradiation étaient répartis comme suit :

- Une malade avait un ATCD de cancer du sein traité de façon complémentaire par radiothérapie avec une mauvaise compliance aux doses prescrites.
- Deux malades avaient un ATCD d'irradiation pour un cancer du sein controlatéral.

12- Les antécédents familiaux:

12-1 Cancer du sein, de l'ovaire et de l'endomètre:

Les cas familiaux de cancer du sein ont été rapportés chez 5 cas, soient 48,38% dont :

- 11 cas de premier degré
- 3 cas de deuxième degré
- Un cas de troisième degré

Les cas familiaux de cancer de l'ovaire ont été trouvés chez un cas, ce qui correspond à 3,22 % des cas.

Les cas familiaux de cancer de l'endomètre n'ont été trouvés chez aucun cas.

II. Aspects cliniques :

1- Le délai de consultation clinique :

Dans notre étude ce délai était en moyenne 10 mois avec un minimum de 15 jours et un maximum de 180 mois.

2- Les circonstances de découverte :

Tableau X: Répartition des cas selon les circonstances de découverte

Circonstances de découverte	Effectif	Pourcentage
Mammographie de dépistage	-	-
Examen médical	-	-
Signe clinique révélateur	31 cas	100%

Tous les cas de cancer du sein ont été révélés par un signe clinique orientateur.

3- Les signes révélateurs :

Tableau XI: Répartition des cas selon les signes révélateurs

Le motif de consultation	Effectif	Pourcentage
Nodule	19	61,3%
Mastodynies	5	16,13%
Écoulement mamelonnaire	-	-
Modifications du mamelon	3	9,67%
Modifications de la peau	1	3,22%
ADP axillaire isolée	3	9,67%
Total	31	100%

La découverte d'un nodule du sein était le motif de consultation le plus fréquent dans cette série avec 61,3%. Suivi par des mastodynies dans 16,13%.

4- Répartition des cancers du sein en fonction de la symétrie du sein :

Tableau XII: Répartition des cas en fonction de la symétrie du sein

Symétrie du sein	Effectif	Pourcentage
Symétrique	29	93,55%
Asymétrique	2	6,45%
Total	31	100%

Le sein était symétrique dans 93,55% des cas.

5- Répartition des cas en fonction des anomalies aréolo-mamelonnaires :

Tableau XIII: Répartition des cas selon la présence d'anomalies aréolo-mamelonnaires

Anomalie du mamelon	Effectif	Pourcentage
Absente	23	74,19%
Présente	8	25,80%
Total	31	100%

Parmi les 8 cas présentant des anomalies mamelonnaires, la répartition de ces anomalies était la suivante :

- ombilication du mamelon observé chez 6 cas soit 75 %
- ulcération du mamelon observée chez 2 cas soit 25 %

6- Répartition des cas de cancer du sein en fonction des anomalies cutanées :

Tableau XIV: Répartition des malades selon la présence d'anomalies cutanées

Anomalie de la peau en regard	Effectif	Pourcentage
Absente	25	80,64%
Présente	6	19,36%
Total	31	100%

Les anomalies cutanées (6 cas) révélées à l'examen du revêtement cutané du sein se répartissaient de la manière suivante :

- rétraction cutanée observée chez 5 cas soit 83 %
- inflammation cutanée observée chez 1 cas soit 17%

7-Caractéristiques du nodule diagnostiqué:

7-1 Répartition des cancers du sein selon le côté atteint:

Tableau XV: Répartition des tumeurs selon le côté atteint

Le côté atteint	Effectif	Pourcentage
Droit	13	41,93%
Gauche	18	58,06%
Bilatéral	-	-
Total	31	100%

Le sein gauche était le plus atteint avec une fréquence de 58,06%.

7-2 Répartition des tumeurs selon la localisation du nodule:

Tableau XVI: Répartition des cas selon la localisation de la tumeur dans le sein

Siège de la tumeur	Effectif	Pourcentage
QSE	10	32,25%
Rétro aréolaire	6	19,35%
QSI	3	9,67%
UQS	1	3,22%
QIE	2	6,45%
QII	4	12,9%
Tous les quadrants	1	3,22%
UQE	1	3,22%
UQ Int	1	3,22%
UQ Inf	1	3,22%
Prolongement axillaire	1	3,22%
Total	31	100%

QSE : quadrant supéro-externe, QSI : quadrant supéro-interne, QII : quadrant inféro-interne
 QIE : quadrant inféro-externe, UQE : union des quadrants externes,
 UQS : union des quadrants supérieurs, UQInt : union des quadrants internes
 UQInf : union des quadrants inférieurs

Le QSE était le plus touché dans 32, 25 %, suivi de la région rétroaréolaire (19,35 %) puis du QSI (9,67%).

7-3 La taille tumorale:

La taille tumorale a été évaluée au moment du diagnostic. Elle a été évaluée au grand diamètre de la tumeur.

La taille tumorale moyenne était de 4,26 cm avec des extrêmes allant de 1 à 10 cm.

Tableau XVII: Répartition de la taille tumorale clinique selon la classification TNM de l'UICC [annexe III]

Taille tumorale	Effectif	Pourcentage
T0	1	3,22%
T1	3	9,67%
T2	6	19,35%
T3	7	22,58%
T4	14	45,16%
Total	31	100%

T0 (tumeur non palpable), T1 (tumeur ≤ 2 cm), T2 (tumeur > 2 cm et ≤ 5 cm), T3 (tumeur > 5 cm), T4 (tumeur de toute taille avec extension à la paroi thoracique ou à la peau). Le stade tumoral T4 était le stade prédominant dans notre série (45,16%). Environ dix neuf trente cinq pour cent (19,35%) des tumeurs étaient classées stade T2.

7-4 Les limites de la tumeur:

Tableau XVIII: Répartition des cas selon les limites tumorales à l'examen clinique

Limites de la tumeur	Effectif	Pourcentage
Irrégulières	24	77,42%
Régulières	7	22,58%
Total	31	100%

A l'examen clinique, 77,42 % des tumeurs diagnostiquées étaient à contours irréguliers

7-5 La mobilité de la tumeur:

Tableau XIX : Répartition des malades selon la mobilité de la tumeur à l'examen clinique

Mobilité de la tumeur	Effectif	Pourcentage
Tumeur fixe au plan superficiel	5	16,13%
Tumeur fixe au plan profond	5	16,13%
Tumeur fixe aux 2 plans	16	51,61%
Tumeur mobile	5	16,13%
Total	31	100%

Les tumeurs diagnostiquées étaient fixées aux plans superficiel et profond chez 16 cas soit 51,61%.

7-6 La focalité :

Le nombre de nodule variait de 1 à 2 nodules. Dix-neuf cas avaient 2 nodules soit 6,4%, alors que la majorité des cas (29) avaient un seul nodule soit 93,6%.

8- Anomalies du sein controlatéral :

Tableau XX : Répartition des cas selon les anomalies du sein controlatéral

Sein controlatéral	Effectif	Pourcentage
Normal	29	93, 54%
Anormal	2	6,45%
Total	31	100%

Parmi les 2 cas ayant une anomalie du sein controlatéral :

- Une malade présentait un nodule mammaire dont l'étude anatomopathologique a conclu en un carcinome canalaire infiltrant de grade 3 selon SBR.
- 1 cas avait une mastodynie sans nodule palpable ni anomalie notable.

9-Signes généraux :

Tableau XXI : Répartition selon la présence de signes généraux.

Signes généraux	Effectif	Pourcentage
Absents	23	74,20%
Présents	8	25,80%
Total	31	100%

Parmi les cas ayant des signes généraux, on a trouvé :

- 2 cas de signes digestifs
- 1 cas de signes osseux
- 1 cas de signes respiratoires
- 1 cas de signes neurologiques
- 3 cas avaient une altération de l'état général.

10-Examen des aires ganglionnaires :

10-1 Adénopathies axillaires :

A l'examen clinique, 3 cas n'avaient pas d'adénopathies axillaires soit 37,5%. Alors que 62,56% des cas (28 patientes) avaient des adénopathies axillaires.

Parmi les 28 cas présentant des adénopathies axillaires à l'examen clinique, 5 cas avaient des adénopathies axillaires homolatérales au sein atteint. Alors qu'aucune n'avait des adénopathies axillaires bilatérales.

Tableau XXII: Répartition des cas selon le stade N (TNM)

Stade N clinique selon TNM	Effectif	Pourcentage
Absence d'ADP axillaires	3	37,5%
ADP axillaires homolatérales	5	62,5%
ADP axillaires bilatérales	0	0%
Magma ganglionnaire	0	0%
Total	31	100%

10-2 Adénopathies sus claviculaires :

Tableau XXIII : Répartition selon la présence d'adénopathies sus claviculaires

Adénopathies sus claviculaire	Effectif	Pourcentage
Absentes	31	100%
Présentes	0	0%
Total	31	100%

**Tableau XXIV : Répartition des cas selon le stade N clinique de la classification TNM
[annexe V]**

Stade N clinique selon TNM	Effectif	Pourcentage
N0	3	37,5%
N1	3	37,5%
N2	2	25%
N3	0	0%
Non précisé	23	-
Total	31	100%

N0 (pas d'adénopathie), N1 (adénopathie axillaire homolatérale mobile)

N2 (adénopathie axillaire fixe), N3 (adénopathie sus claviculaire)

III. Aspects radiologiques :

1- La mammographie :

Les signes radiologiques de suspicion de malignité se répartissaient comme suit :

- Opacité stellaire : 15 cas
- Microcalcifications suspectes : 8 cas
- Opacité nodulaire à limites irrégulières : 4 cas
- Epaississement cutané en regard : 3 cas
- Désorganisation architecturale retrouvée : 2 cas

2- L'échographie mammaire :

Les signes de suspicion de malignité se répartissaient de la manière suivante :

- Masse tissulaire hypoéchogène irrégulière : 18 cas
- Le caractère hypoéchogène hétérogène de la masse : 4 cas
- Association à une composante kystique : 1 cas
- Atténuation postérieure des échos : 1 cas
- Présence d'adénopathies axillaires : 3 cas

L'image d'une masse tissulaire hypoéchogène hétérogène était la traduction radiologique la plus retrouvée chez nos malades atteints de cancer du sein.

Une masse tissulaire d'allure bénigne à l'échographie était retrouvée chez 4 cas soit 12,9% (une masse hypoéchogène homogène à limites régulières sans atténuation postérieure des échos).

3- Le couple mammographie-échographie :

Ce couple était suspect chez 27 cas soit 87,09 %.

4- La galactographie :

La galactographie n'a pas été effectuée chez nos patientes.

5- L'IRM du sein :

L'IRM n'a été faite chez aucune malade dans le cadre du diagnostic positif.

6- Le bilan d'extension :

Une fois le diagnostic positif est posé ou fortement suspecté, un bilan d'extension est réalisé comprenant :

- une radiographie thoracique
- une échographie abdominale

Les autres examens sont demandés en fonction des signes d'appel :

- Scintigraphie osseuse
- TDM cérébrale

6-1 La radiographie du thorax :

Elle a été réalisée chez 3 cas soit 9,67 %

Tableau XXV : Répartition des cas selon les résultats de la radiographie thoracique

Résultats de la radiographie du thorax	Effectif	Pourcentage
Normale	1	33,34%
Métastase	2	66,66%
Non faite	28	-
Total	31	100%

L'aspect radiologique des métastases pulmonaires diagnostiquées chez nos malades était :

- Une opacité nodulaire unique chez une patiente
- Une pleurésie chez une patiente

6-2 L'échographie abdominale :

Elle a été réalisée chez 28 malades soit 90,32 %.

Tableau XXVI : Répartition des cas selon les résultats de l'échographie abdominale

Résultats de l'échographie abdominale	Effectif	Pourcentage
Normale	27	87,09%
Métastase	1	3,22%
Echographie non faite	3	9,67%
Total	31	100%

La métastase diagnostiquée à l'échographie abdominale était de localisation hépatique.

6-3 La scintigraphie osseuse :

Elle a été faite chez une patiente soit 3,22 %.

Tableau XXVII : Répartition des cas selon les résultats de la scintigraphie osseuse

Résultats Scintigraphie osseuse	Effectif	Pourcentage
Métastase	1	3,22%
Scintigraphie non faite	30	96,78%
Total	31	100%

6-4 La TDM cérébrale :

Elle a été réalisée chez 2 malades présentant des signes neurologiques soit 6,45 % et a révélé la présence de métastases cérébrales.

Tableau XXVIII : Répartition selon les résultats de la TDM cérébrale

Résultats TDM cérébrale	Effectif	Pourcentage
Métastase	2	6,45%
TDM non faite	29	93,55%
Total	31	100%

7- Résultats du bilan d'extension :

Le bilan d'extension a objectivé 6 cas de métastases au moment du diagnostic (foie, poumon, os, cerveau) soit environ 19,35 %.

Tableau XXIX : Répartition selon les métastases diagnostiquées d'emblée

Métastase	Effectif	Pourcentage
Métastase d'emblée	6	19,36%
Absence de métastase	25	80,64%
Total	31	31

8- Dosage des marqueurs tumoraux :

Le dosage du CA15-3 a été fait chez 4 malades et s'est révélé normal (< 30 UI/ml) chez toutes nos patientes.

Tableau XXX: Répartition des cas selon la réalisation du dosage de CA15-3

Dosage du CA15-3	Effectif	Pourcentage
Faite	4	12,91%
non faite	27	87,09%
Total	31	100%

Tableau XXXI : Répartition des cas selon les résultats du dosage du CA15-3

Résultats du dosage du CA15-3	Effectif	Pourcentage
Normal (<30 UI/ml)	4	100%
Elevé (\geq 30 UI/ml)	NP	NP
Total	4	100%

IV. Aspects anatomo-pathologiques :

1- Les moyens d'étude :

Le diagnostic anatomopathologique a été porté par l'analyse de différents types de prélèvements mammaires ainsi que des pièces opératoires mammaires et axillaires.

1-1 La cytoponction :

La cytoponction n'a été faite chez aucun cas.

1-2 La biopsie à l'aiguille (trucut) :

La biopsie au trucut a permis de confirmer la malignité des tumeurs chez 8 cas soit 25,80%.

Le type de guidage biopsique ; manuel ou par imagerie n'a pas été précisé.

1-3 La biopsie chirurgicale simple :

Le diagnostic de malignité a été porté sur biopsie chirurgicale simple pratiquée chez 13 cas soit 41,94%.

1-4 L'examen extemporané :

L'examen extemporané a été réalisé chez 10 cas soit 32,26 %.

Tableau XXXII : Répartition des tumeurs selon les résultats de l'examen extemporané

Résultats de l'examen extemporané	Effectif	Pourcentage
Carcinome infiltrant	9	80%
Carcinome in situ nodulaire	1	20%
Total	10	100%

L'étude extemporanée a montré un carcinome infiltrant dans 80 % des cas.

1-5 Pièce de tumorectomie :

L'examen histologique était réalisé sur 4 pièces opératoires de tumorectomie mammaire faites pour des tumeurs localisées classées T1 et T2.

1-6 Pièce de quadrantectomie :

Le diagnostic anatomopathologique de cancer du sein était établi sur 5 pièces de quadrantectomie.

1-7 Pièce de mastectomie :

L'analyse histologique des tumeurs diagnostiquées par un des prélèvements suscités était faite sur 22 pièces de mastectomie :

Le diagnostic de malignité a été porté sur :

- Biopsie chirurgicale : 13 cas
- Examen extemporané : 9 cas

1-8 Pièce de curage ganglionnaire axillaire :

L'étude de l'envahissement ganglionnaire a été faite sur 25 pièces de curage axillaire parvenues seule ou accompagnant les pièces d'exérèse mammaires.

2- Macroscopie :

2-1 Aspect macroscopique des pièces étudiées :

L'aspect nodulaire était la forme macroscopique la plus fréquente, retrouvée dans 93,54% des cas.

Tableau XXXIII : Répartition des tumeurs selon l'aspect macroscopique

Aspect macroscopique	Effectif	Pourcentage
Aspect nodulaire	29	93,54%
Placard de fibrose	2	6,46%
Total	31	100%

2-2 le nombre de nodule à l'examen macroscopique :

Dans 15 des pièces présentant un aspect macroscopique nodulaire, il s'agissait d'un nodule tumoral unique.

Tableau XXXIV : Répartition selon le nombre de nodule à l'examen macroscopique

Nombre de nodule	Effectif	Pourcentage
Un seul nodule tumoral	15	51,72%
Bifocal	8	27,58%
Plurifocal	6	20,69%
Non précisé	2	-
Total	31	100%

2-3 La taille macroscopique du premier nodule :

La valeur moyenne de la taille du premier nodule était de 35 mm avec des extrêmes allant de 5 mm à 70 mm.

2-4 La taille macroscopique du deuxième nodule :

Pour les pièces opératoires présentant plus d'un nodule, la taille macroscopique du deuxième nodule variait entre 3 mm et 30 mm avec une moyenne de 15 mm.

3- Microscopie:

3-1 Répartition des tumeurs en fonction du type histologique :

Tableau XXXV : Répartition selon le type histologique des cancers diagnostiqués

Type histologique en clair	Effectif	Pourcentage
Carcinome canalaire in situ (CCIS)	1	3,22%
Carcinome canalaire infiltrant (CCI)	24	77,42%
Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)	6	19,35%
Total	31	100%

Le carcinome canalaire infiltrant était le type histologique le plus prédominant.

3-2 Répartition en fonction de la différenciation :

Tableau XXXVI : Répartition des cas selon la différenciation des tumeurs diagnostiquées

Différenciation histologique	Effectif	Pourcentage
bien différencié	2	6,45%
moyennement différencié	13	41,93%
peu différencié	12	38,71%
Indifférencié	4	12,91%
Total	31	100%

Les cancers peu et moyennement différenciés étaient largement prédominants dans notre série (80,64%). Alors que les cancers bien différenciés ne constituaient que 6,45%.

3-3 Nombre de mitoses par 10GC (x 400) :

L'activité mitotique a été spécifiée isolément pour les tumeurs diagnostiquées en outre de celle intégrée dans le grading SBR. Le nombre de mitoses a été compté sur 10 champs microscopiques au grossissement x400 (10 GC x400). La moyenne du nombre de mitoses était de 29 cas mitoses avec des extrêmes allant de 1 à 3 mitoses.

3-4 Répartition en fonction du grade histopronostique de SBR modifié:

Les cancers du sein diagnostiqués dans notre série ont été gradés selon le grading histopronostique de Scarff–Bloom–Richardson (SBR). Il prenait en compte la différenciation cellulaire, l'anisonucléose et les mitoses permettant ainsi de scinder les tumeurs en trois grades

histologiques de malignité : grade I (bas grade), grade II (grade intermédiaire) et grade III (haut grade). Cette classification s'est appliquée à tous les carcinomes infiltrants sauf le carcinome médullaire. En effet toutes les tumeurs ne pouvant pas être gradées selon le grading SBR étaient classées non gradables.

Tableau XXXVII : Répartition des tumeurs selon le grade SBR

Grade SBR	Effectif	Pourcentage
Grade I	1	3,22%
Grade II	14	45,16%
Grade III	16	51,62%
Total	31	100%

Les grades SBR II et III étaient les plus prédominants dans notre étude. Alors que le grade I qui est de bon pronostic ne représentait que 3,22%.

3-5 Répartition selon le degré de la nécrose :

Tableau XXXVIII : Répartition des tumeurs selon le degré de nécrose

La nécrose	Effectif	Pourcentage
Absente	19	61,30%
cellules isolées	7	22,58%
Plages de nécrose	5	16,12%
Total	31	100%

La nécrose était absente dans 61,30 % des tumeurs.

3-6 Répartition selon la présence d'un infiltrat inflammatoire :

Tableau XXXIX : Répartition des tumeurs selon la présence d'un infiltrat inflammatoire

Infiltrat inflammatoire	Effectif	Pourcentage
Absent	9	29,03%
Faible	13	41,94%
Important	9	29,03%
Total	31	100%

L'aspect de l'infiltrat inflammatoire parmi les tumeurs présentant un infiltrat inflammatoire se répartissait de la manière suivante :

- infiltrat inflammatoire de type lympho-plasmocytaire vu dans 65 % des cas.
- infiltrat inflammatoire de type lymphocytaire vu dans 35 % des cas.

3-7 Répartition des cas selon l'association à un carcinome intra canalaire (CIC) :

Tableau XL : Répartition des carcinomes selon l'association à un carcinome intra canalaire

Composante intracanalair associée	Effectif	Pourcentage
Absente	8	50%
< 10%	3	18,75%
10 - 40%	5	31,25%
50 - 90%	NP	NP
Carcinome microinvasif	NP	NP
Total	31	100%

3-8 Répartition des tumeurs selon la présence d'embols tumoraux :

Tableau XLI : Répartition des tumeurs selon la présence d'embols tumoraux

Embols tumoraux	Effectif	Pourcentage
Absents	11	35,48%
Présents	17	54,83%
Non précisé (NP)	3	9,67%
Total	31	100%

Les embols tumoraux étaient présents sur 54,83 % des tumeurs.

3-9 La taille histologique de la tumeur :

2 cas avaient une taille macroscopique inférieure à celle histologique, avec une différence moyenne de 25 mm et des extrêmes allant de 20 mm à 30 mm.

3-10 Les limites d'exérèse :

Tableau XLII : Répartition des cas selon l'état des limites d'exérèse.

Limites d'exérèse	Effectif	Pourcentage
Saines	26	83,87%
Envahies par carcinome in situ	2	6,45%
Envahies par carcinome infiltrant	3	9,67%
Total	31	100%

Dans la majorité des pièces opératoires étudiées les limites d'exérèse étaient saines dans 83,87% .

3-11 Répartition des cas selon la présence de la maladie de Paget du mamelon :

La maladie de Paget du mamelon a été recherchée sur les pièces de mastectomie. Les pièces de quadrantectomie n'ont pas porté sur le mamelon.

Tableau XLIII: Répartition des cas selon la présence de la maladie de Paget du mamelon

Paget du mamelon	Effectif	Pourcentage
Absente	22	100%
Présente	0	0%
Non précise	9	-
Total	31	100%

3-12 Etude histologique des pièces post chimiothérapie :

Pour les cas ayant bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante (2 cas) l'étude histologique des pièces opératoires en post chimiothérapie (CTH) a révélé :

Tableau XLIV : Répartition des cas selon les aspects histologiques post chimiothérapie néoadjuvante

Aspect microscopique post chimiothérapie	Effectif	Pourcentage
Absence de carcinome résiduel	1	50%
Embols seuls	-	-
Reliquat microscopique de carcinome infiltrant	-	-
Carcinome infiltrant modifié par CTH	-	-
Carcinome infiltrant non modifié par CTH	1	50%
Chimiothérapie non faite	29	-
Total	31	100%

La réponse mammaire à la chimiothérapie est stratifiée en deux catégories : réponse pathologique complète et absence de réponse pathologique complète (incluant donc les répondeurs presque complets, partiels et les non répondeurs).

En effet, le taux de non réponse pathologique à une chimiothérapie néoadjuvante était de 50%.

Tableau XLV : Répartition des cas selon le type des altérations cellulaires présentes sur les pièces opératoires post chimiothérapie

Altérations cellulaires post CTH	Effectif	Pourcentage
Absente	1	50%
Présente	1	50%
Monstruosités nucléaires	-	-
Chimiothérapie non faite	29	-
Total	31	100%

4- Le curage ganglionnaire axillaire :

4-1 Le nombre de ganglions examinés par curage :

Le curage ganglionnaire significatif correspond à un nombre de ganglions prélevés supérieur ou égal à 10.

Il est non significatif lorsque ce nombre est inférieur à 10 ganglions.

Tableau XLVI : Répartition des cas selon le taux des curages ganglionnaires significatifs

Curage ganglionnaire	Effectif	Pourcentage
Significatif	24	77,42%
Non significatif	7	22,58%
Total	31	100%

4-2 Répartition des métastases ganglionnaires selon la classification TNM:

Tableau XLVII : Répartition des cas selon le stade pN de la classification pTNM

Stade pN	Effectif	Pourcentage
pN0	9	29,03%
pN1	11	35,48%
pN2	7	22,58%
pN3	4	12,90%
Total	31	100%

pN0 (absence d'envahissement ganglionnaire), pN1 (métastase ganglionnaire axillaire dans 1 à 3 ganglions), pN2 (métastase ganglionnaire axillaire dans 4 à 9 ganglions), pN3 (métastase ganglionnaire axillaire dans au moins 10 ganglions)

Les métastases ganglionnaires étaient absentes dans 29,03 % des tumeurs de notre série.

4-3 Répartition des ganglions métastatiques selon l'effraction capsulaire:

Tableau XLVIII : Répartition des ganglions métastatiques selon la présence d'effraction capsulaire

Effraction capsulaire	Effectif	Pourcentage
Absente	13	60%
Présente	9	40%
Non précisé (NP)	9	-
Total	31	100%

5- L'immunohistochimie :

L'évaluation des récepteurs hormonaux par immunohistochimie dans un but pronostique et thérapeutique a été faite pour tous les cas de carcinomes mammaires.

Le profil triple négatif (RP -/RE - /HER2 -) a été retrouvé dans 48,38% des cas.

Tableau XLIX: Répartition des tumeurs selon l'expression des récepteurs hormonaux.

Récepteurs hormonaux	Effectif	Pourcentage
Positif	13	41,93%
Négatif	18	58,07%
Total	31	100%

Tableau L : Répartition des tumeurs selon l'expression de l'HER2.

Dosage HER2	Effectif	Pourcentage
Positif	6	19,35%
Négatif	25	80,65%
Total	31	100%

V. L'étude génétique moléculaire :

1) Critères de sélection :

Les cas sélectionnés pour la recherche des mutations BRCA1 et BRCA2 répondaient tous à nos critères de sélection:

- Trois cas de cancer du sein survenant chez des personnes ayant un lien de parenté au premier degré : une patiente
- Deux cas familiaux : l'un atteint de cancer du sein et l'autre atteint de cancer de l'ovaire : une patiente
- Un seul cas atteint de cancer du sein suffit pour l'inclure dans l'étude si:
 - Le cancer du sein était bilatéral : 1 cas
 - Le cancer du sein était multifocal ou multicentrique : 14 cas
 - L'âge de survenue était inférieur à 40 ans : 16 cas

2) Déroulement des étapes :

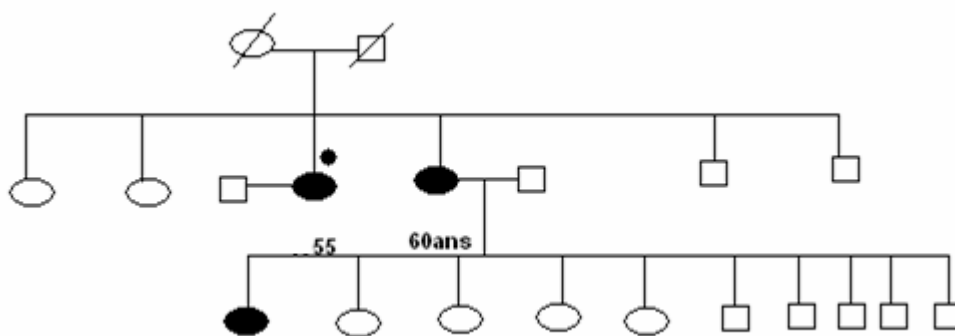
Une consultation d'oncogénétique a été faite pour ces patientes. Le consentement éclairé des patientes a été obtenu, après que nous les avons renseignées sur l'intérêt de l'étude et sur la nécessité d'obtenir des prélèvements sanguins des membres de leur famille.

Des arbres généalogiques ont été réalisés afin de mieux préciser le risque héréditaire familial, avant de réaliser ces prélèvements sanguins, et pour l'estimation du risque de transmission génétique chez tous les membres de la famille.

Ainsi, nous avons établi des arbres généalogiques pour toutes les patientes de l'étude.

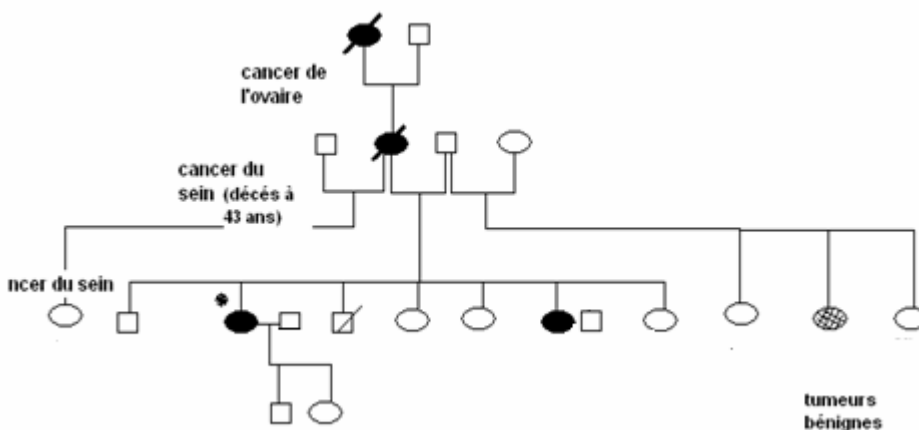
3) Les arbres généalogiques effectués :

Famille 1 :



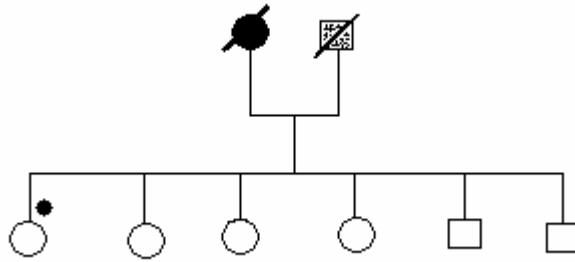
- Critères de sélection : Carcinome mammaire bilatéral

Famille 2 :



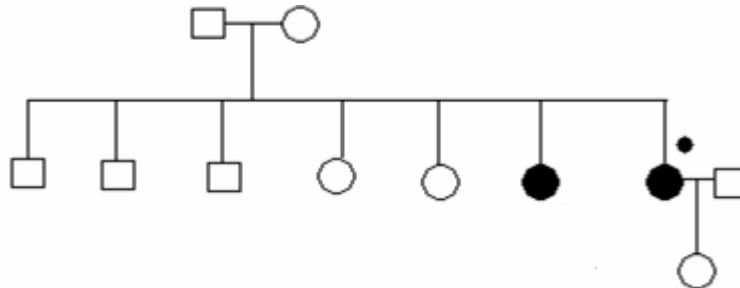
- Critères de sélection :
 - 2 cas familiaux : cancer du sein et cancer de l'ovaire

Famille 3 :



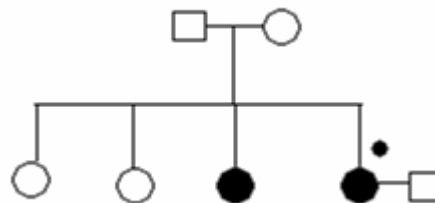
- Critères de sélection :
 - Age inférieur à 40 ans

Famille 4 :



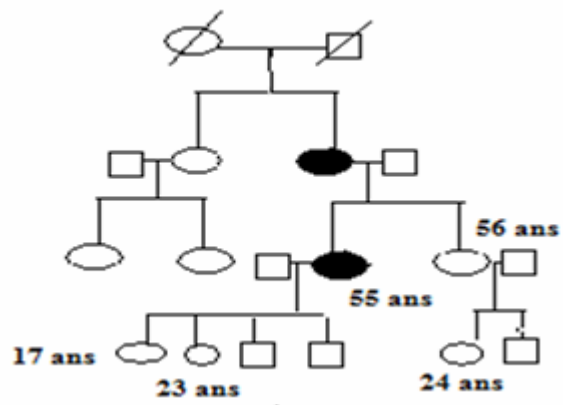
- Critères de sélection :
 - Age inférieur à 40 ans
 - Sœur atteinte de cancer du sein

Famille 5 :



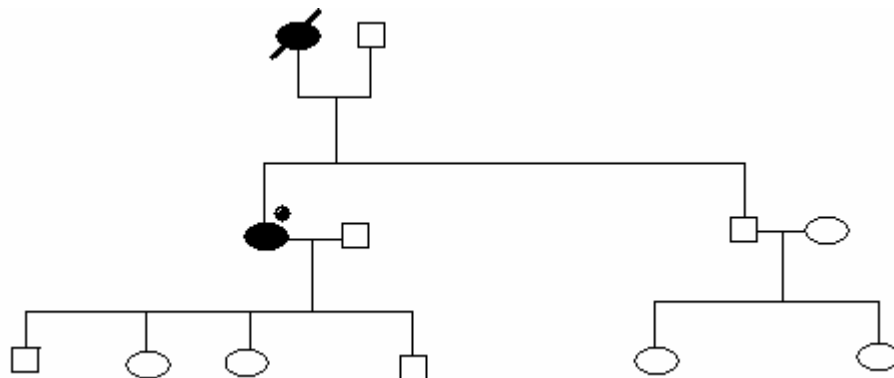
- Critères de sélection :
 - Age inférieur à 40 ans
 - Sœur atteinte de cancer du sein

Famille 6 :



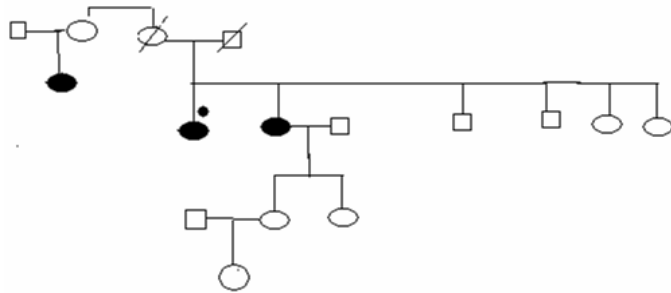
- Critères de sélection :
 - Cancer du sein multifocal

Famille 7 :



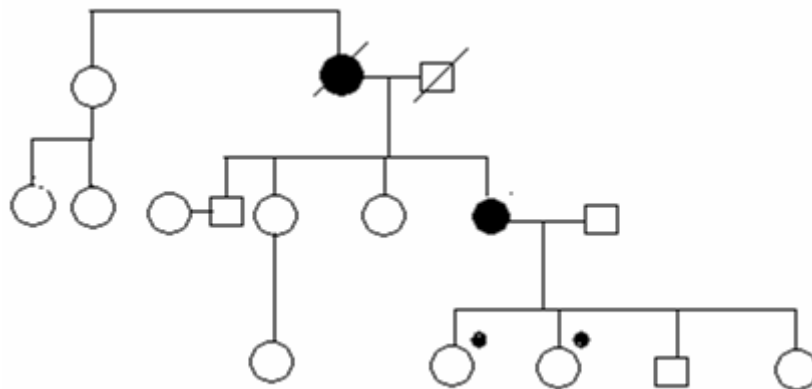
- Critères de sélection :
 - Cancer du sein inférieur à l'âge de 40 ans
 - Mère atteinte de cancer du sein

Famille 8 :



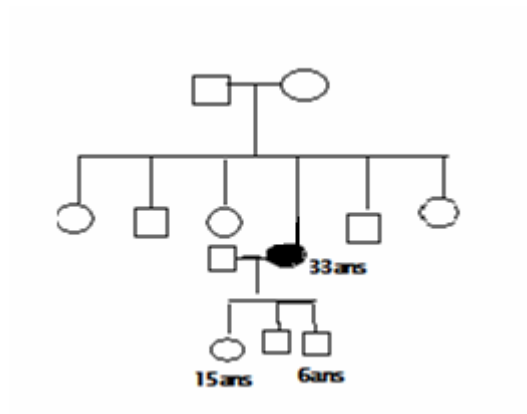
- Critères de sélection :
 - Cancer du sein inférieur à l'âge de 40 ans
 - Sœur et mère atteintes de cancer du sein

Famille 9 :



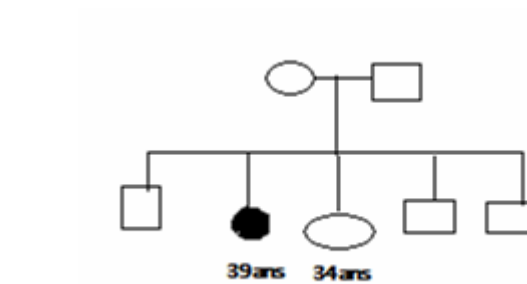
- Critères de sélection :
 - Cancer du sein inférieur à l'âge de 40 ans
 - Mère atteinte de cancer du sein

Famille 10 :



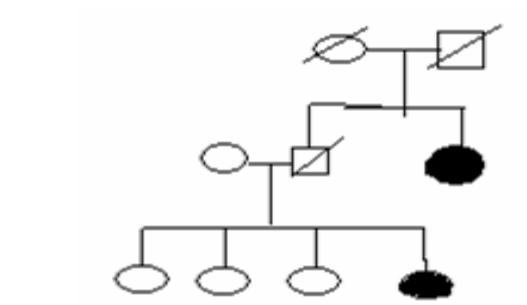
- Critères de sélection :
 - Cancer du sein à l'âge de 40 ans
 - Cancer du sein multifocal

Famille 11 :



- Critères de sélection :
 - Cancer du sein inférieur à l'âge de 40 ans

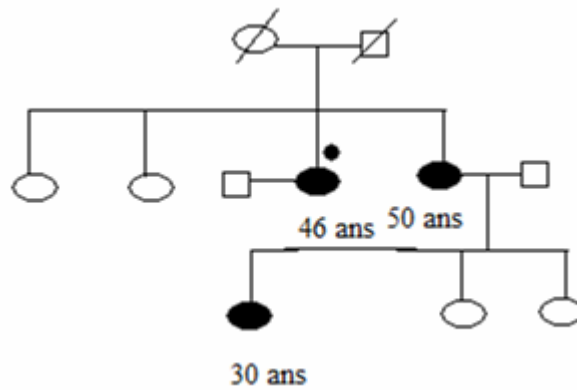
Famille 12 :



- Critères de sélection :

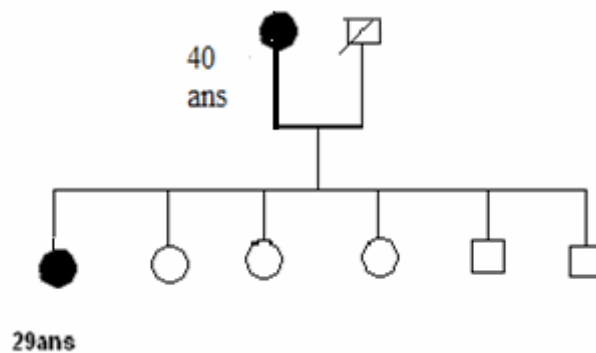
- Cancer du sein inférieur à l'âge de 40 ans

Famille 13 :



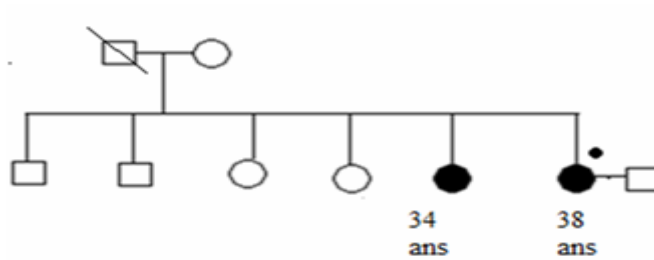
- Critères de sélection :
 - Cancer du sein inférieur à l'âge de 40 ans
 - Sœur et nièce atteintes de cancer du sein

Famille 14 :



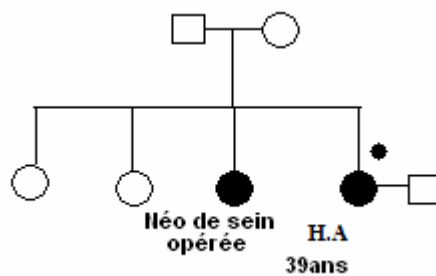
- Critères de sélection :
 - Cancer du sein à l'âge de 40 ans
 - Cancer multifocal

Famille 15 :



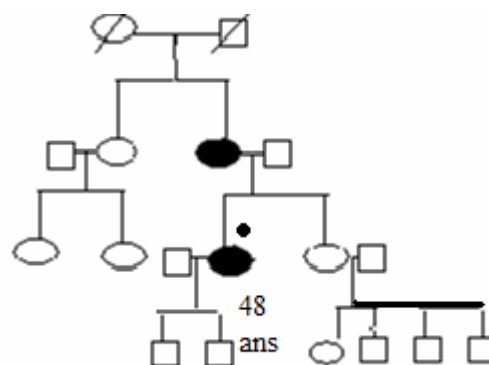
- Critères de sélection :
 - Cancer du sein inférieur à l'âge de 40 ans

Famille 16 :



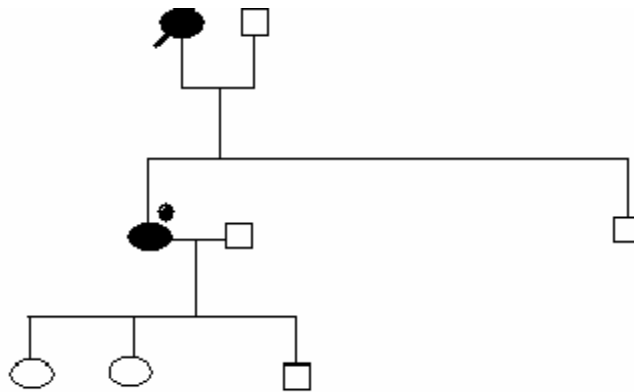
- Critères de sélection :
 - Cancer du sein inférieur à l'âge de 40 ans

Famille 17 :



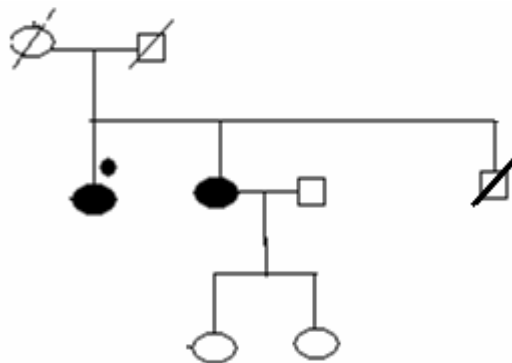
- Critères de sélection :
 - Cancer du sein multifocal
 - Mère atteinte de cancer du sein

Famille 18 :



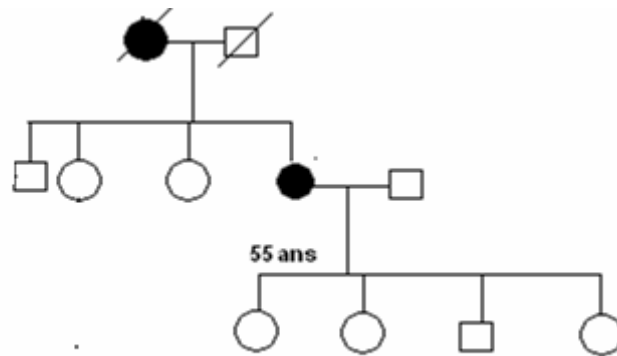
- Critères de sélection :
 - Cancer du sein à l'âge de 40 ans
 - Mère atteinte de cancer du sein
 - Cancer du sein multifocal

Famille 19 :



- Critères de sélection :
 - Cancer du sein inférieur à l'âge de 40 ans
 - Cousine maternelle atteinte de cancer du sein

Famille 20 :



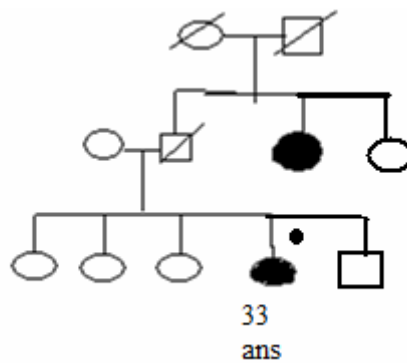
- Critères de sélection :
 - Cancer du sein inférieur à l'âge de 40 ans
 - Mère atteinte de cancer du sein

Famille 21 :



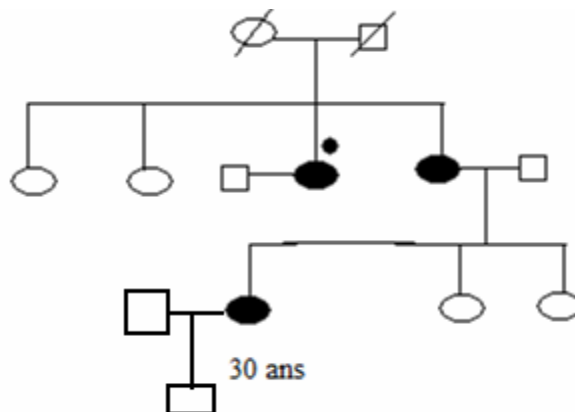
- Critères de sélection :
 - Cancer du sein multifocal
 - Age inférieur à 40 ans

Famille 22 :



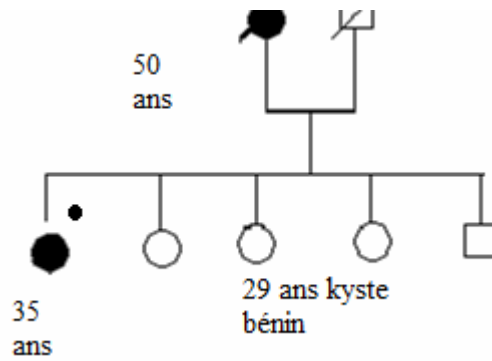
- Critères de sélection :
 - Cancer du sein inférieur à l'âge de 40 ans
 - Tante maternelle atteinte de cancer du sein

Famille 23 :



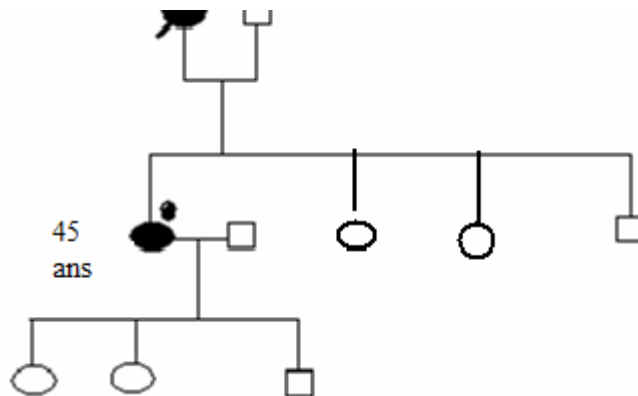
- Critères de sélection :
 - Cancer du sein inférieur à l'âge de 40 ans
 - Sœur et filles atteintes de cancer du sein

Famille 24 :



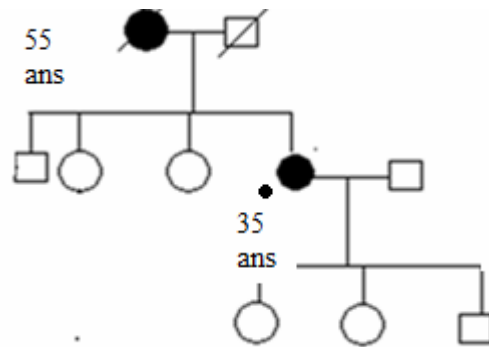
- Critères de sélection :
 - Cancer du sein inférieur à l'âge de 40 ans

Famille 25 :



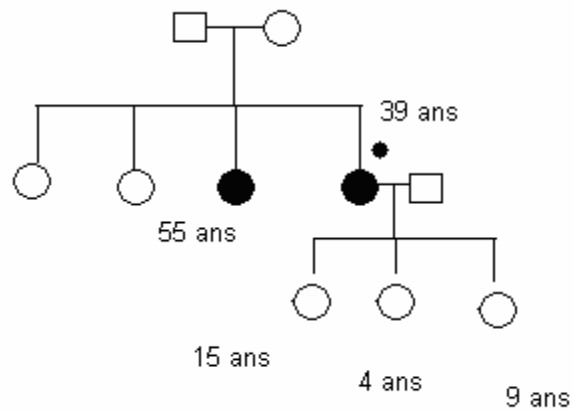
- Critères de sélection :
 - Cancer du sein multifocal
 - Mère atteinte de cancer du sein

Famille 26 :



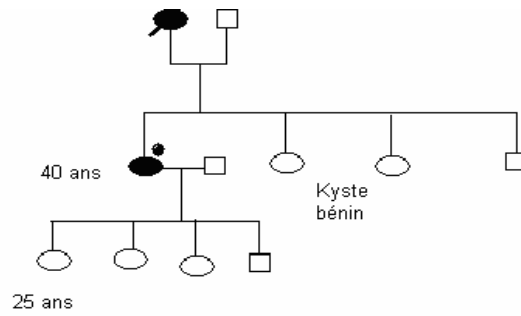
- Critères de sélection :
 - Cancer du sein inférieur à l'âge de 40 ans
 - Mère atteinte de cancer du sein

Famille 27 :



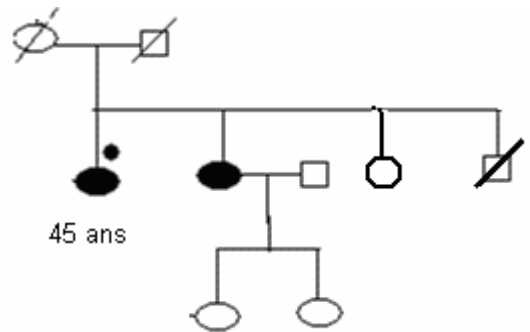
- Patiente atteinte à l'âge de 39 ans
- Sœur atteinte à l'âge de 55 ans

Famille 28 :



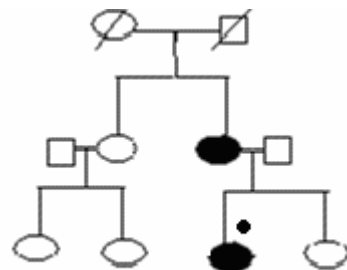
- Critères de sélection :
 - Cancer du sein à l'âge de 40 ans
 - Cancer du sein multifocal

Famille 29 :



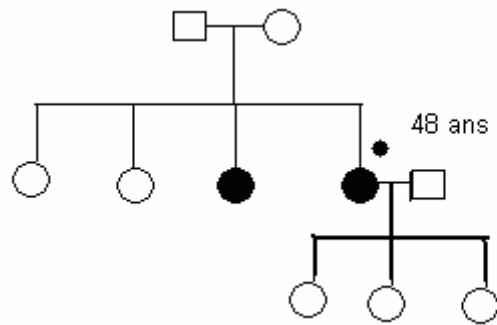
- Critères de sélection :
 - Cancer du sein multifocal
 - Sœur atteinte de cancer du sein

Famille 30 :



- Critères de sélection :
 - Mère atteinte de cancer du sein
 - Cancer du sein multifocal

Famille 31 :



- Critères de sélection :
 - Cancer du sein multifocal et sœur atteinte de cancer du sein

4) Les prélèvements sanguins effectués :

Des prélèvements sanguins ont été réalisés chez les patientes sélectionnées et chez les membres de leur famille. Vingt sept (27) personnes, membres des familles des patientes sélectionnées ont été présents. Ils étaient répartis comme suit :

- Membres ayant un lien de parenté de premier degré : 10 personnes soit 37,03%
- Membres ayant un lien de parenté de Deuxième degré : 9 personnes soit 33,33%
- Membres ayant un lien de parenté de troisième degré : 3 personnes soit 11,11%

Cinquante huit (58) échantillons sanguins appartenant à ces patientes et aux membres de familles étaient acheminés en France, au centre JEAN PERRIN. Ces échantillons ont été analysés pour les mutations BRCA1 et BRCA2.

Les prélèvements sanguins ont étaient acheminés au centre Jean Perrin, où l'étude moléculaire était réalisée.

L'ADN était extrait du sang périphérique. L'enregistrement et l'emplacement des prélèvements dans la DNA thèque étaient les étapes qui suivaient.

Ces étapes étaient suivies par l'amplification de l'ADN par PCR puis l'étape de séquençage:

- Tous les exons et chaque intron étaient amplifiés.
- Les produits de PCR étaient purifiés à travers une membrane de rétention.

- Les séquences étaient comparées aux gènes BRCA1 et aux séquences d'ADN de référence.
- Toutes les mutations retrouvées étaient confirmés sur une seconde amplification.
- Les échantillons pour lesquels aucune mutation ponctuelle n'a été trouvée étaient analysés par la méthode MLPA pour les grandes délétions ou duplications.

5) Les mutations retrouvées :

En dépit de la forte prévalence du cancer du sein dans la population marocaine, aucune étude n'a été réalisée auparavant pour la recherche des mutations BRCA1 et BRCA2 chez les patientes ayant eu un cancer du sein à caractère familial.

Notre étude s'est intéressée à rechercher les mutations BRCA1 et BRCA2 chez 31 cas de cancer du sein chez des patientes sélectionnées selon des critères précis, réparties comme suit :

- Un âge inférieur à 40 ans dans 29,03%
- Une histoire familiale de cancer du sein dans 43,38%
- Une atteinte bilatérale ou multifocale dans 38,70%

Nous avons mis en évidence deux mutations dans le gène BRCA1 soit (6,45%).

Ces mutations observées dans BRCA1 sont :

- c.2770_2772delAG
- c.356A>G(p.Tyr179Cys)

La mutation BRCA1 **c.2770_2772delAG** est une délétion AG (arginine-guanine) au niveau de la position 2770-2771 de l'exon 11 de l'ADNc. Elle a été retrouvée chez une patiente ayant eu le cancer du sein à l'âge de 40 ans, qui correspond à la famille 21.

La mutation BRCA1 **c.356A>G (p.Tyr179Cys)** est une mutation faux sens au niveau de l'exon 8 de l'ADN. Elle a été retrouvée chez une patiente ayant eu le cancer du sein à l'âge de 39

ans, avec un antécédent familial de cancer du sein (lien de parenté au premier degré), qui correspond à la famille 13.

Le cancer du sein. Etude moléculaire

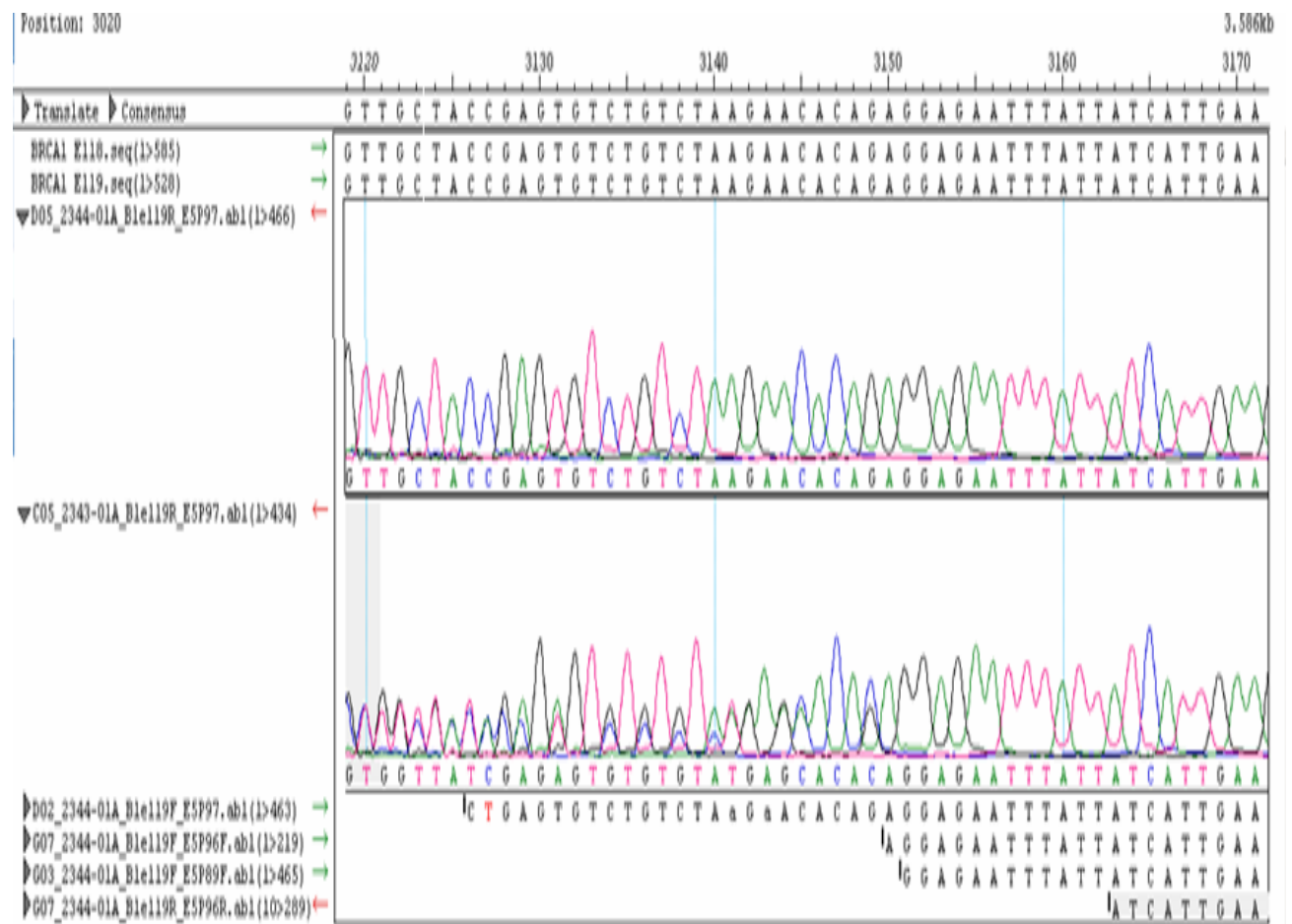
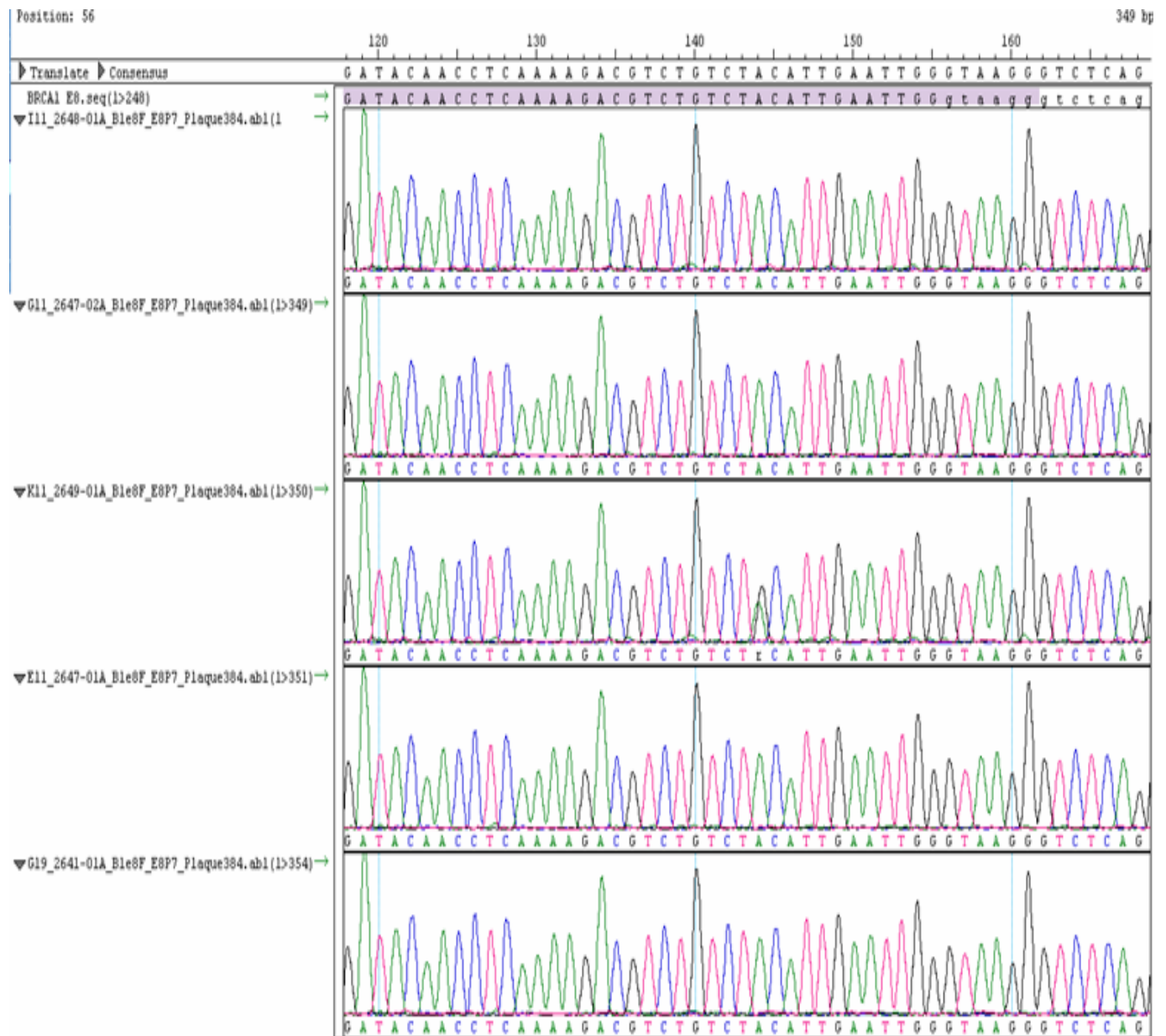


Figure 16 : La mutation BRCA1 c.2770_2772delAG



TAC = tyrosine



Figure 17 : La mutation BRCA1 c.356A>G(p.Tyr179Cys)

IV. Le traitement:

1- Le traitement chirurgical :

- Le traitement radical par mastectomie a été pratiqué chez 22 cas.

Tableau LI : Répartition des cas selon le type d'intervention chirurgicale réalisée.

Le traitement chirurgical	Effectif	Pourcentage
Traitement conservateur	9	29,03%
Patey	22	70,97%
Total	31	100%

L'intervention de type Patey était largement pratiquée chez 22 malades.

2- Le traitement complémentaire :

2-1 la chimiothérapie :

Le nombre de cures de chimiothérapie administrées chez nos malades était de 6 cures selon les protocoles suivants :

- CMF (Cyclophosphamide, Méthotrexate, 5 fluorouracile)
- FEC (5 fluorouracile, Endoxan, Cyclophosphamide)
- FAC (5 fluorouracile, Adriamycine, Cyclophosphamide)
- TC (Taxotere, Cyclophosphamide)
- FUV (5 fluorouracile, Vinorelbine)

Tableau LII : Répartition des malades selon le traitement par une chimiothérapie

Chimiothérapie	Effectif	Pourcentage
Néo adjuvante	4	12,90%
Adjuvante	20	64,51%
Palliative	-	-
Non faite	7	22,58%
Total	31	100%

2-2 La radiothérapie :

Les malades ont été irradiées selon le schéma suivant :

- 45Gy pendant 5 semaines fractionnée en 1,8Gy/jour à raison de 5jour/semaine
- 50Gy pendant 5 semaines fractionnée en 2Gy/jour à raison de 5jour/semaine

Tableau LIII : Répartition des malades selon le traitement par radiothérapie

Radiothérapie	Effectif	Pourcentage
Adjuvante	19	61,29%
Palliative	-	-
Non faite	12	38,70%
Total	31	100%

2-3 Le traitement par hormonothérapie et anticorps monoclonaux :

Le traitement par hormonothérapie a été administré chez les patients exprimant les récepteurs hormonaux à l'immunohistochimie.

Tableau LIV: Répartition des malades selon le traitement par hormonothérapie.

Hormonothérapie	Effectif	Pourcentage
Non faite	8	44,45%
Faite	10	55,55%
Non précisé (NP)	13	-
Total	31	100%

Le traitement par anticorps monoclonaux (l'herceptine®) a été indiqué chez 55,55% des patients, celles exprimant l'HER2 à l'immunohistochimie.

V. L'évolution :

Le suivi de nos patients avait révélé un cas de décès. Sept malades étaient déclarées perdus de vue, 14 cas ont évolué favorablement. Alors que 9 cas avaient une évolution défavorable (métastase à distance, récurrence locale et bilatéralisation de cancer).

Tableau LV : Répartition des malades selon les aspects évolutifs

Evolution	Effectif	Pourcentage
Bonne	14	45,16%
récidive locale	4	13%
Bilatéralisation	1	3,22%
métastase à distance	4	12,90%
Décès	1	3,22%
Perdu(e) de vue	7	22,58%
Total	31	100%

B) Etude chez la famille :

22 personnes à lien de parenté ont été étudiées dans les familles des 31 patientes incluses dans notre étude.

1- L'âge :

La médiane d'âge de nos patientes était de 42, 5 ans. Avec un âge moyen de 47, 5 ans et des extrêmes allant de 20 ans à 89 ans.

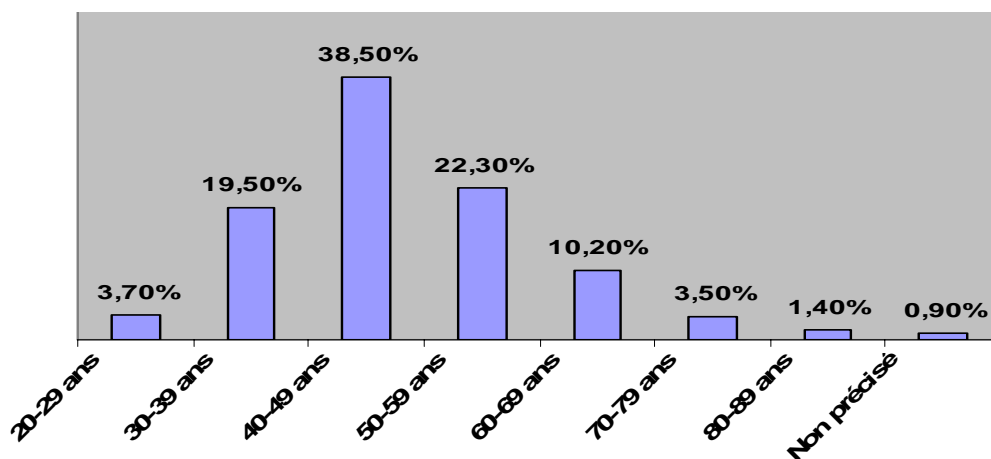


Figure 18: Répartition des malades atteints de cancer du sein par tranches d'âge

3- Répartition des cancers selon le sexe :

4-

Dans notre étude, la majorité des membres de famille intéressés par l'étude étaient des femmes. Le sex/ratio était de 3/9.

3- Les antécédents personnels des membres de famille:

3-1 Répartition selon l'antécédent de cancer du sein:

15 patientes avaient un parent atteint de cancer du sein :

- Six cas de cancer du sein chez une mère
- Cinq cas de cancer du sein chez des sœurs
- Trois cas de cancer du sein chez des cousines maternelles
- Un cas de cancer du sein chez une nièce

3-2 Répartition selon l'antécédent de pathologie mammaire bénigne :

Deux patientes avaient des membres de famille avec une mastopathie bénigne :

- Un cas de nodule mammaire bénin chez une sœur d'une des patientes de l'étude.
- Une patiente avait deux filles avec comme atteinte:
 - Des kystes mammaires bilatéraux, chez l'une des filles
 - Un kyste mammaire bénin chez l'autre fille

3-3 Répartition selon les antécédents de cancer de l'ovaire:

Une patiente avait une grand-mère qui a présenté un cancer de l'ovaire.

3-4 Répartition selon les antécédents de cancer du colon:

Une patiente avait un cousin maternel avec un cancer du côlon.

4- L'étude génétique moléculaire :

L'étude génétique moléculaire est toujours en cours chez les autres membres des familles prélevés, notamment chez ceux ayant un lien de parenté avec les patientes porteuses des mutations retrouvées afin de détecter tous les cas porteurs de la mutation.



DISCUSSION

I. Epidémiologie :

1- Epidémiologie descriptive :

La prévalence des mutations BRCA1 et BRCA2 à la naissance dans la population générale est faible. La prévalence des mutations BRCA1 et BRCA2 dans une population de cancer du sein augmente avec le nombre de cas dans la famille et un âge jeune au diagnostic (42).

Le risque cumulé de cancer du sein est plus élevé pour BRCA1 que pour BRCA2 où l'âge au diagnostic est en moyenne plus élevé (48,7 ans) que dans les familles BRCA1 (42,7 ans). Le risque annuel d'atteinte du sein controlatéral est de l'ordre de 3 à 6 % en cas d'altération de BRCA1, et de 2 à 4% en cas d'altération de BRCA2.

Le risque de rechute tardive dans le même sein est du même ordre de grandeur suggérant qu'il puisse s'agir d'un 2ème cancer. Le risque de cancer de l'ovaire après cancer du sein a été estimé à 19 % (14 %-24 %) pour BRCA1 (42, 44).

Le risque de cancer de l'ovaire est 40 fois plus élevé pour une femme ayant une mutation de BRCA1 que pour une femme de la population générale. Le risque est moins élevé pour celle qui présente une mutation de BRCA2, avec une moyenne d'âge au diagnostic de 52,6 ans pour BRCA1 versus 62,8 ans pour BRCA2. Le risque est plus faible dans la population juive ashkénaze. D'une façon générale, il survient rarement avant 40 ans mais le risque persiste au delà de 70 ans.

Les mutations de BRCA2 augmentent davantage chez la femme le risque relatif de cancer du sein que celui de l'ovaire. Chez l'homme, elles induisent un risque de cancer du sein d'environ 4 % à 70 ans comparé à 0,05 % dans la population générale. Cependant, des cancers du sein chez des hommes porteurs de mutation BRCA1 ont été décrits.

D'autre part, les mutations de ces gènes peuvent induire la survenue d'autres cancers. Le risque de cancer de la prostate est de respectivement 6 % et 10 % à 70 ans pour BRCA1 et BRCA2, celui du cancer du côlon de 6 % à 70 ans pour l'un ou l'autre gène. Un risque plus élevé de cancer du pancréas a été rapporté pour les 2 gènes, de mélanome cutané et de la choroïde

pour BRCA2, de l'estomac et du cancer du col de l'utérus et de l'endomètre pour BRCA1. Ces risques restent faibles et n'incitent pas à une surveillance particulière. Dans une famille donnée, la même mutation induit soit un cancer du sein, soit un cancer de l'ovaire soit les deux. Mais, certaines familles ont un risque majeur de cancer de l'ovaire jusqu'à présenter un tableau familial uniquement de cancers de l'ovaire, ceci étant surtout le fait de BRCA.

1-1 Situation en France :

En France, près de 1 000 décès par an sont liés à ces situations de prédisposition (41). On estime qu'à l'âge de 50 ans, 40 % des femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ont développé un cancer du sein(42). Les altérations des gènes BRCA sont à l'origine de 65 % des cas familiaux comptant au moins quatre cas survenus avant l'âge de 60 ans et appartenant à la même branche parentale.

1-2 Situation au Maghreb :

Des études du cancer du sein dans les pays du Maghreb (y compris le Maroc, l'Algérie, la Tunisie, la Libye et la Mauritanie) ont montré des différences importantes dans la survenue du cancer du sein. L'âge de survenue du cancer du sein par 100.000 était de 23,5 ans en Algérie contre 91,9 ans en France (43). La taille et le grade tumoral dans les pays du Maghreb sont accrus, tandis que l'âge moyen d'apparition (48 ans) est plus bas de dix ans de moins que l'Europe et l'Amérique du Nord qui est de 61 ans. Environ 11% des cas de cancer du sein en Algérie se produisent chez les femmes de moins de 35 ans, et 55% des cas à moins de 50 ans(43). Ces différences peuvent être expliquées par une exposition importante aux hormones féminines, l'alimentation, l'activité physique, ou d'autres facteurs combinés.

2- Epidémiologie analytique :

La pénétrance du cancer du sein à 70 ans est très élevée mais elle n'est pas de 100 %. La pénétrance incomplète, l'existence d'une variabilité inter et intrafamiliale, suggèrent l'action de facteurs génétiques associés ou non à des facteurs non-génétiques et/ou

environnementaux(40). La pénétrance peut être modifiée par d'autres facteurs de risque ou de protection des gènes ou par des facteurs environnementaux, notamment l'histoire de reproduction et l'alimentation. L'effet du mode de vie sur la pénétrance des mutations des gènes BRCA est important, car des études ont montré chez des populations de l'ouest que les personnes porteuses de ces mutations, nés après l'année 1940 ont développé beaucoup plus de cancer du sein que les personnes nées avant l'année 1940. Des facteurs génétiques et non génétiques modulent le risque de cancer du sein et de l'ovaire, mais il est difficile de les mettre en évidence en l'absence d'étude de grandes cohortes de femmes portant une mutation BRCA(41).

2-1 L'âge :

L'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge. Le pic de fréquence se situe entre 50 et 70 ans (WHO 1990) avec une moyenne située à 61ans. Cependant les cancers diagnostiqués avant 50ans représentent environ 15 à 20% des cas(1). C'est parmi ces cancers que la fréquence d'une mutation chromosomique de type BRCA1 ou BRCA2 est la plus fréquente [64, 66]. Dans notre étude, la distribution selon l'âge a montré que ce cancer était fréquent chez la femme jeune. Les plus grandes fréquences ont été observées surtout entre 30 et 50 ans avec un pic entre 40 et 49 ans. L'âge moyen de nos malades était de 42,5 ans. Ceci est superposé aux données de la littérature.

2-2 Les facteurs hormonaux :

Le rôle des hormones ovariennes dans l'étiopathogénie du cancer du sein héréditaire pourrait expliquer la fréquence élevée de ce cancer chez les femmes en pleine activité génitale. La recherche étiologique du cancer du sein héréditaire s'est tout d'abord orientée vers des facteurs liés à la vie reproductive. En effet, une exposition à l'œstrogène et à la progestérone contribue au développement de la maladie. Les hormones stéroïdes représentent également un facteur de risque. En effet, les œstrogènes favorisent la prolifération tumorale mammaire entraînant alors une augmentation du nombre de division cellulaire. Cette augmentation est

responsable d'un risque accru d'accumulation d'altérations génétiques aléatoires pouvant conduire à l'émergence d'un phénotype malin (45). Ainsi, une imprégnation durable et/ou prolongée aux oestrogènes conduit à un doublement du risque de cancer du sein. L'Hyperoestrogénie est favorisée par une puberté précoce (<12 ans), une ménopause tardive (>55 ans), l'absence de grossesse (nulliparité) ou une première grossesse tardive (47). De nombreux arguments suggèrent un rôle pour BRCA1 dans le processus de prolifération et de différenciation des cellules mammaires en réponse aux hormones ovariennes. Ces hormones pourraient accélérer la transformation maligne en présence d'un gène BRCA muté.

a- Age des premières règles (ménarche) :

Plusieurs études incriminent l'âge des premières règles comme facteur de risque : plus les règles surviennent tôt (<12ans) plus le risque de cancer du sein héréditaire est augmenté. Pour chaque deux ans de retard à la puberté, ce risque de cancer du sein diminue de 10 %.

Cependant certaines études récentes ne retrouvent aucune relation entre l'âge de survenue des premières règles et le risque ce cancer. En effet ce facteur joue un rôle faible. Il n'apparaît cliniquement significatif que pour les écarts importants [65, 66].

Dans notre série plus de la moitié de nos patientes (58 %) ont eu leurs règles avant l'âge de 12ans.

b- Age à la première grossesse :

Les données de la littérature sont concordantes pour accorder à l'âge lors de la première grossesse un rôle important dans la genèse du cancer du sein familial. Ce risque est élevé quand la première grossesse est tardive et il semble diminuer si cette première est menée avant 30 ans. La méta analyse d'Ewertz a conclu qu'une femme qui avait présenté sa première grossesse après 35 ans avait un risque relatif de 1.5 par rapport à la femme qui l'avait présenté à 20 ans. Ce qui explique l'augmentation de l'incidence de ce cancer ces 30 dernières années [64].

Le risque lié à la première grossesse tardive (>30ans) n'était présent que chez 6,45% de nos patientes. Cela pourrait se comprendre par l'âge jeune du mariage chez les femmes Marocaines ce qui augmente la probabilité d'avoir la première grossesse à un âge jeune.

c- Le nombre de grossesses :

L'effet de la grossesse sur l'apparition précoce du cancer du sein chez les patientes porteuses de mutations de BRCA demeure une question controversée. Dans certaines études, il a été montré que les primipares porteuses de mutation BRCA1 ou BRCA2 ont un plus grand risque de développer un cancer du sein que les nullipares porteuses de ces mutations. Les nullipares porteuses de mutation des gènes BRCA1 et BRCA2, ainsi que les femmes qui ont eu leur première grossesse après l'âge de 30 ans, avaient un risque accru de cancer du sein en comparaison avec les femmes qui ont eu leur première naissance vivante avant l'âge de 30 ans. Récemment, il a été signalé que les femmes qui ont eu des mutations de BRCA1 qui ont allaités pour un total cumulé de 1 an avaient une réduction statistiquement significative du risque de cancer du sein.

Le nombre d'enfants semble également avoir un rôle protecteur d'autant que la patiente les a eu jeune. Comparées aux nullipares, les femmes qui ont eu au moins une grossesse à terme ont en moyen une réduction du risque de cancer du sein familial de 25 %. La protection augmenterait avec le nombre de grossesses à terme et surtout plus l'âge de la grossesse est précoce plus la protection est grande (RR de 0.75 à 0.25) [38], résultat retrouvé surtout dans la population juive ashkénaze (67).

Dans notre série, le risque lié à la nulliparité paraît faible puisque la majorité des femmes étaient multipares soit 54,83%. La fréquence de la multiparité dans notre étude serait liée à un contexte socio-culturel particulier et à l'absence de planification familiale surtout dans le milieu rural.

d- Le rôle des avortements :

Les avortements qui induisaient un risque plus élevé de cancer du sein chez les femmes avec une histoire familiale, n'ont pas été décrits dans le cadre spécifique des femmes

«porteuses» de mutation BRCA. Les études concernant les fausses couches spontanées ou provoquées sont contradictoires (68). Elles ont retrouvé un risque augmenté de cancer du sein génétique en cas de fausse couche pendant le premier trimestre de la grossesse si elle est survenue avant une première grossesse menée à terme. Une étude de cohorte scandinave et une étude cas témoins (1997) retrouvent surtout ce risque chez les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein [38].

Dans notre série, le nombre de femmes ayant eu des avortements était réduit ainsi que le nombre moyen des avortements. Ceci est sans nul doute lié aux causes religieuses qui interdisent les avortements provoqués expliquant ainsi l'élévation de la parité chez nos femmes.

e- L'allaitement :

L'allaitement prolongé est associé à un risque réduit de cancer invasif de sein chez les patientes porteuses de la mutation BRCA1 (68).

La plupart des études épidémiologiques faites dans ce but ont trouvé une relation inversée entre la durée d'allaitement et le risque du cancer du sein héréditaire. Ainsi une méta analyse faite en 2002 incluant 47 études cas témoins et cohortes a conclu que le risque de ce cancer est de 4.3 % tous les 12 mois d'allaitement et que cette diminution n'est pas influencée par les autres facteurs de risque [47, 48].

Plusieurs hypothèses ont été avancées concernant les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la réduction de risque du cancer chez la femme allaitante à savoir la diminution du nombre de cycles ovulatoires, la différenciation cellulaire de l'épithélium mammaire pendant la lactation et l'excrétion d'agents carcinogènes par le lait [38].

La majorité de nos femmes avaient allaité au sein (48,3%). Le caractère prolongé (>2ans) de l'allaitement a été rapporté chez 33,34 % d'entre elles. Cette constatation pourrait s'interpréter par l'idée qu'ont la plupart femmes Marocaines sur le fait que l'allaitement au sein est moins cher que celui artificiel surtout que leur niveau de vie socio-économique est abaissé.

f- La contraception:

L'utilisation de contraceptifs oraux et l'augmentation du risque de cancer du sein ont fait l'objet de nombreuses publications depuis plusieurs années, mais il ne semble pas exister d'augmentation du risque de cancer du sein liée à la prise de contraceptifs. La prise d'un traitement oestroprogestatif contraceptif n'augmenterait pas le risque de cancer du sein Cette contraception est à discuter chez les femmes et les familles à risque de cancer du sein [50]. La ligature des trompes pourrait réduire le risque de cancer de l'ovaire chez les BRCA1 mais pas les BRCA2. Nos résultats ne sont pas comparables à ceux de cette dernière étude puisque seulement 43,38% de nos patientes prenaient la pilule pendant une durée prolongée (8ans et 3mois en moyenne) alors que 51,61% ne l'ont pas prise.

Les contraceptifs oraux utilisés avant la première grossesse augmentent le risque de cancer du sein. Une autre étude a montré que le premier degré a un plus grand risque de cancer du sein que le deuxième degré. L'augmentation du risque relatif de cancer du sein était plus évident quand il ya eu un plus grand risque familial de cancer du sein ou lorsque la contraception orale avait été utilisé depuis avant 1975 (c'est-à-dire, la contraception orale avait un niveau plus élevé d'œstrogènes avant 1975).

Néanmoins la contraception orale a d'autres bénéfices entre autre la protection des grossesses non désirées et l'amélioration de la qualité de vie des femmes.

g- Age à la ménopause :

Un âge avancé à la ménopause (après 55 ans) ressort souvent aussi comme facteur de risque de développer un cancer du sein héréditaire, là encore les résultats sont contradictoires et le risque faible n'apparaît que pour la comparaison des situations extrêmes. BRINTON a retrouvé une diminution du risque de 20 % en comparant la survenue de la ménopause après 45 ans à celle survenant avant 45 ans [38]. D'autres études montrent que le risque du cancer semble augmenter de 3 % par année de retard à la ménopause, l'importance de cet effet est similaire que la ménopause soit naturelle ou artificielle. La ménopause, l'augmentation de l'incidence des cancers du sein s'infléchit contrairement à celle d'autres cancers tels que les cancers coliques

[51]. L'âge moyen à la ménopause de nos patientes était de 53 ans. 58 % des patientes étaient ménopausées et 35 % d'entre elles présentaient un risque lié à l'âge avancé à la ménopause (>55ans).

h- Le traitement hormonal substitutif (THS) :

En revanche, le traitement hormonal de substitution qui fait l'objet de nombreuses controverses, augmenterait le risque de manière significative. Une seule étude est disponible chez les femmes BRCA1 ayant reçu un THS après ovariectomie et ne montre pas de perte du bénéfice du geste prophylactique. Ce traitement est donc fortement déconseillé en cas d'antécédents personnels de cancer du sein ou pour des femmes présentant un risque élevé de développer ce type de cancer (78). Le traitement substitutif de la ménopause a entraîné de nombreuses polémiques. Aux Etats-Unis, la plupart des études n'ont montré aucune augmentation des facteurs de risque de développer un cancer du sein. L'une d'entre elles aurait montré que l'utilisation d'œstrogènes favoriserait ce risque, mais uniquement pendant la période de prise d'œstrogènes. Par ailleurs, le traitement substitutif de la ménopause n'est pas le même aux USA et en France. Les résultats relatifs au cancer du sein concernant le THS divergent entre trois études : La CR (collaborative group 1997) a rapporté une augmentation du risque de cancer du sein chez les utilisatrices du THS de plus de 5 ans. Alors que dans l'étude MWS (million women study), il n'y avait pas d'augmentation du risque de cancer un an ou plus après l'arrêt du THS. L'étude WHI (women's health initiative) a confirmé les résultats de la CR avec un risque relatif (RR) de 1,26 [52, 53].

L'association oestro-progestative augmente le risque de cancer du sein plus que l'œstrogénothérapie seule selon les résultats de la méta analyse d'oxford (1997).

En effet, il a été recommandé de restreindre l'utilisation du THS aux femmes présentant des troubles climatériques invalidants et de préconiser une prescription limitée à 2-3 ans en moyenne après information des patientes sur le rapport bénéfice-risque.

S'agissant des effets du THS sur l'incidence du cancer du sein, les seules preuves épidémiologiques sont insuffisantes, d'où la nécessité de recherches histopathologiques sur les effets des hormones vis-à-vis du tissu mammaire [52, 53].

Dans notre contexte, ce facteur ne semble pas avoir une influence sur l'incidence du cancer du sein. Car la quasi-totalité des femmes ménopausées marocaines n'ont pas recours à cette thérapeutique hormonale substitutive. Dans notre étude, il n'y avait pas de prise du THS.

Au total notre série est caractérisée par l'augmentation du risque lié aux facteurs hormonaux, vu que la majorité de nos patientes ont eu leurs premières règles tôt, avec un âge tardif à leur première grossesse, chez lesquelles le nombre de grossesses était diminué, avec un allaitement non prolongé et une ménopause tardive. Le taux de prise de contraception orale reste le plus important par rapport aux autres facteurs de risque de notre série.

i- Ovariectomie :

Plusieurs études ont montré que l'ovariectomie prophylactique réduit le risque de cancer du sein jusqu'à 47-75% pour les mutations de BRCA1/BRCA2. L'ovariectomie semble également retarder l'âge de survenue de cancer du sein jusqu'à 3 ans chez le porteur de la mutation. Le risque de cancer du sein controlatéral chez les femmes avec une mutation BRCA a été réduit chez ceux qui ont pris du tamoxifène ou subi l'ovariectomie. De même, l'utilisation du tamoxifène réduit le risque de cancer du sein controlatéral chez les femmes avec des mutations dans le gène BRCA1/BRCA2. L'effet protecteur du tamoxifène semble être indépendant de celui de l'ovariectomie. L'ovariectomie prophylactique peut allonger l'espérance de vie des femmes avec des mutations de BRCA1/BRCA2. Ce gain varie de 3,34 ans à 4,65 ans, en fonction de l'âge de la patiente lors de l'ovariectomie.

j- Antiœstrogènes :

Les cancers familiaux du sein sont hétérozygotes, la réduction du risque par le tamoxifène chez des femmes à risque élevé liées à BRCA1 et BRCA2. La seule autre mesure de protection validée à ce jour est la mastectomie bilatérale prophylactique. Le tamoxifène réduit le

risque d'un second cancer du sein controlatéral. Cette réduction a été de 62% quand une mutation de BRCA1 a été présente et de 37% quand une mutation BRCA2 était présente. Il y avait aussi une légère réduction significative des risques après une ovariectomie prophylactique ou une chimiothérapie préventive. Le tamoxifène allonge l'espérance de vie chez les femmes avec cancer du sein à mutation de BRCA. Le risque relatif de décès dus au cancer du sein chez les femmes qui n'ont pas eu de tamoxifène a été plus grand lorsque la mutation de BRCA1 était présente. En revanche, chez les femmes qui ont reçu du tamoxifène, la présence de mutations BRCA1 a été associée à une diminution de la mortalité due au cancer du sein. Malgré le lien entre la suppression des œstrogènes par l'ovariectomie, les femmes en pré ménopause et la réduction des risques liés à des gènes BRCA1, paradoxalement, 70% des gènes BRCA1 sont des tumeurs du sein à récepteurs à œstrogène négatifs. Ce qui contraste avec le fait que 70% des tumeurs sporadiques sont à récepteurs à œstrogène positives. Les cancers liés à BRCA2 ont un profil d'expression des récepteurs à œstrogènes similaire à celui des cancers sporadiques. L'étroite corrélation entre la présence d'une mutation de BRCA1 et de la négativité des récepteurs à œstrogènes est une propriété intrinsèque des gènes BRCA1 et non pas une conséquence de l'âge d'apparition ou de la tumeur de haut grade.

2-3 Le sexe :

Le cancer du sein chez l'homme est rare, représentant à peine 1% de l'ensemble des cancers du sein. Ce risque est multiplié par 2,8 chez un homme apparenté au premier degré à une femme porteuse d'un cancer du sein. Il est plus élevé en cas de BRCA2. [38, 41]. Dans notre étude, nous n'avons collaboré qu'avec le service de Gynécologie obstétrique et donc nous n'avons pas eu de cas d'atteinte masculine par le cancer du sein.

2-4 ATCD personnel de cancer du sein :

L'existence d'un antécédent personnel de cancer du sein traité et guéri constitue également un facteur de risque de même qu'un antécédent personnel de cancer de l'ovaire ou du colon.

Notre série présente 16,13% d'antécédents personnels de cancer du sein traité et guéri, aucun cancer de l'ovaire ou du colon [57].

2-5 Facteurs environnementaux :

Les facteurs environnementaux, comme une exposition aux radiations ionisantes, et des facteurs liés au mode de vie (régime alimentaire riche en graisses, carbohydrates et protéines animales, absence de l'activité physique) augmenteraient le risque de cancer du sein héréditaire. Il est à noter que le risque de cancer du sein de femmes porteuses d'une mutation BRCA 1 et nées après 1930 est multiplié par 2,5 par rapport à celui des femmes nées avant 1930, suggérant l'influence des facteurs environnementaux sur le risque d'origine génétique.

a- L'origine ethnique et géographique :

L'incidence du cancer du sein est 4 à 6 fois supérieure dans les pays occidentaux par rapport aux pays en voie de développement. Lorsqu'il y a migration de population, le taux de cancer du sein rejoint celui des femmes autochtones en 2 ou 3 générations. Cette différence est observée aussi entre le milieu rural et urbain.

Ces données d'une valeur descriptive importante n'ont pas à elles seules de poids explicatif mais sont sans doute liées au mode de vie dont les éléments seront repris de manière plus analytique par la suite [30, 38].

L'origine ethnique et géographique ainsi que celle urbaine ou rurale dans notre étude était de 45%.

b- Les conditions socio économiques :

Le niveau de vie élevé et la vie urbaine semblent augmenter l'incidence du cancer du sein. Toutes les études statistiques prouvent que ce cancer frappe nettement plus les pays industrialisés que les pays en voie de développement ou sous-développés où le niveau de vie est abaissé [25].

c- Les facteurs alimentaires :

Dans le cas du cancer du sein, le facteur alimentaire constituerait un facteur de risque important. Il semble que la consommation excessive de graisses animales, de sucres puisse être incriminée.

L'observation des migrations corrobore le rôle de l'alimentation dans l'apparition des cancers du sein. Au Japon, les femmes ont moins de risque de développer un cancer du sein que les femmes nord-américaines. En outre, une femme japonaise migrant aux USA garde le même risque de développer un cancer du sein que celui qu'elle aurait eu en restant au Japon. Sa descendance féminine, quant à elle, présentera un risque qui tendra à se rapprocher de celui des femmes du pays d'adoption : cela pourrait s'expliquer par la modification des habitudes alimentaires d'origine au profit de celles du pays d'adoption.

L'obésité chez les femmes ménopausées augmente le risque de cancer du sein par contre chez celles non ménopausées elle n'a pas d'effet sur ce risque. Chez l'homme, l'obésité est l'un des facteurs de risque prédominant de cancer du sein. De même la consommation de graisses saturées d'origine animale augmenterait le risque de cancer du sein. Au contraire les graisses d'origine végétale, une alimentation riche en fibres ainsi que la consommation importante de légumes et de fruits diminuerait ce risque [38, 58].

d- Les habitudes toxiques :

Pour l'alcool, une association positive est démontrée dans de multiples études. Alors que la revue de certaines études cas témoins ne retrouve d'association que pour des doses supérieures à 40 g/j [38, 60].

La consommation de tabac, dont les effets antioestrogéniques sont probables, fut d'abord démontrée comme un facteur protecteur chez les femmes BRCA mais non confirmé dans une autre étude.

Au Maroc ces habitudes toxiques (tabac et alcool) étaient quasi exclusives de l'homme. Mais ces dernières années leur taux commence à augmenter parmi la catégorie féminine.

e- Antécédent d'irradiation :

L'irradiation médicale ou accidentelle à dose cumulée supérieure à quelques centaines de milligray peut avoir un effet mutagène. La médiane de survenue après la fin de l'irradiation est autour de 18 ans.

L'irradiation nucléaire constitue un risque élevé de cancer du sein, comme en témoignent les études effectuées sur les survivantes japonaises d'Hiroshima et de Nagasaki.

Le taux des antécédents d'irradiation parmi nos malades était de 1,9%.

f- La sédentarité :

La sédentarité augmente le risque de cancer du sein héréditaire. Cependant un exercice physique régulier (30min de marche par jour au minimum) diminuerait ce risque (RR=0,70). Cette réduction est aussi observée chez les femmes ménopausées prenant un THS [30, 38].

Toutefois, tous ces facteurs de risque sont moindres par rapport à une histoire familiale de cancer qui reste le facteur de risque le plus important de développer un cancer du sein. L'augmentation du risque est fonction du nombre de personnes atteintes dans la famille, du degré de parenté, et de l'âge au diagnostic. Par exemple, le risque est particulièrement élevé pour une femme dont la mère et les 2 sœurs ont développé un cancer du sein.

2-6 Facteurs familiaux :

Parmi ces facteurs de risque, l'histoire familiale de cancer du sein apparaît comme un déterminant majeur (25). L'augmentation du risque est fonction du nombre de personnes atteintes dans la famille, du degré de parenté, et de l'âge au diagnostic. Par exemple, le risque est particulièrement élevé pour une femme dont la mère et les 2 sœurs ont développé un cancer du sein (28). Il existe des familles où les cancers du sein sont nombreux. Plus le lien de parenté avec des personnes atteintes est étroit, plus le facteur de risque est élevé. Par ailleurs, ce type de cancer du sein se développe plus souvent chez la femme jeune. Cette transmission héréditaire pourrait être à l'origine de 10% des cancers du sein.

Un antécédent familial augmente le risque ultérieur de développer un cancer du sein. Le risque est d'autant plus important que l'antécédent familial est apparu jeune ou qu'il était

bilatéral [38]. Les caractères principaux des cancers héréditaires sont leur bilatéralité, leur apparition à un jeune âge avant la ménopause, en moyenne 15 ans plus tôt, leur transmission verticale et parfois leur association à d'autres cancers. En cas de cancer héréditaire, le risque est plus grand pour la ou les sœurs de la patiente que pour la mère [65]

Dans notre étude, le taux des antécédents familiaux de cancer du sein et de l'ovaire parmi nos malades était de 10% ce qui concorde avec les données de la littérature puisque le taux des cancers mammaires survenant dans un contexte de prédisposition héréditaire constitue 5% à 10% [62]. Notre série a été marquée par un taux des antécédents familiaux de cancer du sein estimé à 6,3%. Ce taux est comparable à celui de l'INO (7%) [44]. Alors qu'il est inférieur à celui de la Tunisie (14%) [45].

L'estimation du risque familial et individuel peut être un apport déterminant à la prise en charge de ces patients par la pratique de dépistage ou d'une prévention adaptée [62].

2-7 Facteurs génétiques:

Certaines femmes sont, de part leur constitution génétique, fortement prédisposées à développer un cancer du sein. On estime que 5 à 10% des cancers du sein se développent chez des femmes porteuses de mutations constitutionnelles au niveau de gènes de prédisposition au cancer du sein. Les mutations germinales au niveau de BRCA1 et 2 sont responsables de la majorité des cancers du sein héréditaire. Jusqu'à présent, plus de 300 mutations ont été identifiées sur BRCA1 et plus de 100 sur BRCA2. Trois sont fréquemment retrouvées dans les populations juives askenaz : 185 del AG et 5382 ins C pour BRCA1 et 6174 del T pour BRCA2 avec une prévalence de 2 à 2,5% dans cette population contre 0,1% dans la population générale (65). Les mutations de BRCA1 et 2 sont associées à un risque très augmenté de développer un cancer du sein (50 - 85%) et/ou de l'ovaire (15 - 45%) (58). Il s'agit donc d'une maladie génétiquement et cliniquement très hétérogène dans laquelle différents gènes de susceptibilité ont été identifiés tels que BRCA1 et BRCA2 (Breast cancer 1 et 2). Il existe un très grand nombre de mutations constitutionnelles connues des gènes BRCA1 et BRCA2 (près de 1 000 mutations différentes ont été rapportées dans la base de données du National Cancer Institute). Ces

mutations sont inactivatrices. Le type des mutations causales de la prédisposition et leur localisation sur les gènes pourraient avoir des effets qui leur sont spécifiques. Une corrélation génotype/phénotype a été évoquée, liée à la position des mutations sur le gène BRCA1 ou BRCA2. Le risque de cancer du sein associé aux mutations de la région centrale de BRCA1 est plus faible que pour les autres mutations et le risque de cancer de l'ovaire lié aux mutations situées en 3' plus faible par rapport au reste du gène. Cependant, les résultats d'une étude récente montrent, de façon contradictoire, une augmentation du risque de cancer de l'ovaire dans la région 3'de BRCA1. Pour BRCA2, le risque de cancer de l'ovaire le plus élevé se situe dans une région de 3,3 kb de l'exon 11 de BRCA2 (appelée OCCR pour Ovarian Cancer Cluster Region).

Quoiqu'il en soit, les types de cancer sont différents pour une mutation dans des familles différentes et dans une même famille, ce qui suggère l'implication de gènes «modificateurs».

Il pourrait s'agir de polymorphismes situés dans les gènes BRCA1 ou BRCA2 ou des gènes candidats en raison de leur fonction biologique (voies métaboliques de la synthèse des oestrogènes, voies de détoxification des carcinogènes), ou de leur interaction physique avec BRCA1 et BRCA2.

Dans notre étude, deux mutations BRCA1 ont été détectés :

BRCA1 c.2770_2772delAG et BRCA1 c.356A>G (p.Tyr179Cys)

Les mutations BRCA1 dans notre échantillon étaient particulières par rapport à celles observées dans d'autres études des pays du Maghreb.

La mutation « BRCA1 c.2770_2772delAG » est une mutation qui n'a jamais été rapportée par aucune étude au préalable. De même, elle ne figure pas dans le BIC (Breast Cancer Information Core Database).

La mutation BRCA1 c.356A>G (p.Tyr179Cys) a été décrite par contre, dans une étude faite sur la population juive Ashkenaze avec un taux de 2,85%. Cette population juive est caractérisée par l'atteinte bilatérale par le cancer du sein et par la fréquence des cas familiaux.

Néanmoins, des études sur des échantillons plus larges sont élémentaires pour détecter d'autres types de mutations dans notre contexte.

II. Pathogénie du cancer du sein :

Il est actuellement admis que la transformation d'une cellule épithéliale mammaire en une population de cellules tumorales passe par une accumulation d'altérations génétiques. Ces altérations conduisent au dysfonctionnement de nombreux gènes ayant un rôle important dans la régulation de la prolifération et la différenciation, la transmission des signaux, le contrôle du cycle cellulaire et l'apoptose. Le dérèglement de ces gènes est associé à une grande instabilité génétique, caractéristique essentielle des cellules cancéreuses. Cette instabilité génétique peut survenir soit au niveau chromosomique soit au niveau nucléotidique.

1- Anomalies Chromosomiques :

Ces anomalies appelées CIN (Chromosomique INstability) se caractérisent par de fréquentes aneuploïdies, résultant d'une mauvaise ségrégation chromosomique au moment de la mitose et aboutissant à des pertes ou à des gains de chromosomes entiers, des remaniements chromosomiques (translocation) ou par des insertions ou délétion de portions de chromosomes. Dans le cancer du sein, la caractérisation de CIN récurrente est délicate au vu de la grande hétérogénéité de ce type de cancer. Cependant, le cancer du sein est caractérisé par de nombreuses aneuploïdies avec des gains de chromosomes beaucoup plus fréquents que des pertes (56).

Certaines CIN particulières ont été mises en évidence, c'est le cas par exemple de la délétion chromosomique der (1 ; 16) (q10 ; p10) aboutissant à la perte du bras long du chromosome 16 par fusion des chromosomes 1 et 16 près de leur centromère. Cette délétion a pour conséquence la perte de fonction normale du gène CDH3, codant pour l'E-cadhérine. Par ailleurs, un point de cassure au niveau du gène NRG1 codant pour la neuregulin 1 (8p21-12), survient dans 6% des cancers du sein principalement de grade élevé. Finalement, une translocation réciproque t (3 ; 20) a été mise en évidence au niveau du gène FHIT (Fragile Histidine Triad) localisé en 3p14.2 et connu pour intervenir dans le contrôle du cycle cellulaire et de l'apoptose (56).

2- Anomalies au niveau nucléotidique :

Ces altérations résultent de différents mécanismes, il peut s'agir de mutations somatiques ponctuelles telles que des délétions, insertions, duplications ou substitutions de quelques nucléotides ou des amplifications géniques. Il existe dans le génome des points dit « chauds » de mutations qui sont fréquemment altérés, c'est le cas par exemple des régions riches en îlots CpG ou des régions de séquences répétées comme les microsatellites. Certaines mutations peuvent également survenir au niveau des gènes et ainsi modifier leur fonctionnement normal. (57).

Trois grandes familles de gènes peuvent être altérées : les oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeur et les gènes de réparation des lésions de l'ADN.

2-1 Activation des Oncogènes :

L'activation des proto-oncogènes cellulaires en oncogènes a été le premier mécanisme identifié de l'oncogenèse chez l'homme. Il s'agit de gènes cellulaires susceptibles de devenir par la suite de modifications qualitatives ou quantitatives (mutations ponctuelles, délétions, amplifications géniques, dérégulation d'expression...), des gènes transformants c'est à dire capables de conférer le phénotype cancéreux à une cellule normale eucaryote. Cette transformation se fait selon un mode dominant puisqu'il suffit qu'un seul allèle du gène soit activé pour qu'il y ait un effet positif sur la prolifération cellulaire. Les oncogènes sont répartis en six grandes classes en fonction des oncoprotéines pour lesquels ils codent. Par ailleurs, 3 d'entre eux, les proto-oncogènes Myc, c-ErbB2 et CCND1 semblent avoir un rôle particulièrement important dans la carcinogenèse mammaire puisqu'ils sont trouvés amplifiés dans plus de 15% des tumeurs mammaires (59).

a- Les facteurs de croissance :

Ces facteurs sont des polypeptides de poids moléculaire peu élevé (6 à 30 KDa) qui ont des rôles variés à travers l'activation de leur récepteur par fixation cellulaire spécifique. Ils agissent de façon paracrine ou autocrine et régulent la croissance et les fonctions cellulaires :

maintien de la viabilité cellulaire, stimulation de la multiplication et de la différenciation cellulaire.

b- Les récepteurs transmembranaires de facteurs de croissance :

Les récepteurs de facteurs de croissance sont des glycoprotéines transmembranaires générant des signaux d'action intracellulaire suite à la fixation de leur facteur de croissance spécifique au niveau de leur domaine de liaison extracellulaire. L'activation des récepteurs peut entraîner des réponses physiologiques très variées suivant le type cellulaire et le récepteur. Par exemple le proto-oncogène HER-2, situé en 17q21 appartient à la famille des récepteurs de facteurs de croissance à activité tyrosine kinase qui est constituée de 4 récepteurs transmembranaires HER 1 à 4. HER2, également appelé c-erbB2/neu code pour le récepteur de l'EGF (EGF-R : Epithelial Growth Factor Receptor), une glycoprotéine de 185 KDa constituée de 1255 acides aminés. Il s'agit d'un récepteur particulier qui ne possède pas de ligand spécifique. Il existe sous forme de monomères inactifs activés par autoclavage de leurs domaines extracellulaires ou par dimérisation avec d'autres récepteurs HER2. (68). Il génère alors une cascade complexe de signalisation intracellulaire impliquant de nombreuses protéines intermédiaires comme ras et conduisant à une croissance et à une différenciation cellulaire accrue en conditions physiologiques. Une surexpression de la protéine HER2, le plus souvent liée à une surexpression du gène, est détectée dans 20 à 30% des cancers du sein invasifs et dans 60 à 70% des cancers canaux in situ (69)

Cette surexpression est corrélée à un mauvais pronostic, à la réponse aux traitements (sensibilité aux anthracyclines et résistance à l'hormonothérapie), à l'apparition de récives à distance ainsi qu'à l'agressivité tumorale (70). Un anticorps humanisé ciblant spécifiquement HER2, l'Herceptine (Trastusamab) a récemment été développé et a montré un bénéfice de survie chez les patientes présentant un cancer du sein métastatique surexprimant fortement HER2. L'évaluation du statut de HER2 est donc réalisée en routine afin d'optimiser le traitement du cancer du sein (76)

c- Les protéines G membranaires liant le GTP :

Il s'agit de protéines intermédiaires entre les récepteurs et les effecteurs intra cellulaires, comme les facteurs de transcription de l'ADN. Celles-ci exercent un contrôle important dans la transmission du signal de la membrane plasmique au noyau des cellules.

La plus étudiée des protéines G est la protéine ras. Cette protéine de 21 KDa (aussi appelée P21RAS) est produite par le proto-oncogène ras. Elle existe sous deux formes : une forme active liée au GTP et une forme inactive liée au GDP. Des mutations du gène ras sont observées dans 90% des cancers du pancréas, 50% des cancers du colon et de la thyroïde et 5% des cancers du sein. L'altération de ras ne jouerait donc pas un rôle important dans le développement des cancers mammaires. Cependant, plusieurs facteurs de croissance, dont les signaux sont transmis par l'intermédiaire de la voie ras, sont surexprimés dans les cancers du sein suggérant l'activation de la voie ras par des mécanismes en amont (77).

d- Les protéines à activité nucléaire :

Les proto-oncogènes c-myc et CCND1 font partie de cette famille. Les gènes myc regroupent 3 différents membres : C-myc, N-myc et L-myc, seul c-myc est altéré dans le cancer du sein. Ce proto-oncogène situé en 8q24 donne 3 transcrits différents c-myc1, c-myc2 et c-mycS. La forme principale c-myc2, dont parle la majorité des études, code pour une phosphoprotéine nucléaire de 62 KDa, facteur de transcription ayant un rôle dans le cycle cellulaire, la différenciation des cellules et l'apoptose. En situation physiologique, son rôle principal est de promouvoir la réplication cellulaire en engageant les cellules quiescentes dans le cycle cellulaire en réponse à différents signaux extra cellulaires. C-myc est amplifié dans 15,5% des tumeurs mammaires et ceci à tous les stades de la progression tumorale. La protéine c-myc est également surexprimée dans 50 à 100% des cas de cancer du sein et a été associée à l'agressivité tumorale (78).

Le proto-oncogène CCND1, situé en 11q13, code pour une protéine appartenant à la famille des cyclines : la cycline D1 qui joue un rôle important dans la progression du cycle cellulaire à travers la jonction G1/S ainsi que dans le développement rétinien normal en formant

des complexes avec différentes CDK (Cyclines dépendant kinases) essentiellement les CDK4 et 6. Le gène CCND1 est amplifié dans 20% des cancers du sein et la cycline D1 est surexprimée dans 50% des cas. La surexpression de ce gène est associée à un mauvais pronostic (79) et l'amplification de la région 11q13 aurait par ailleurs un rôle important dans les phénomènes de récurrence locale.

2-2 Inactivation des gènes suppresseurs de tumeur :

Dans les cellules normales, ces gènes inhibent la croissance cellulaire de part leur capacité à réguler négativement le cycle cellulaire et l'apoptose. On parle également d'anti-oncogènes puisque leur effet est opposé à celui des oncogènes.

C'est donc du balancement entre les produits de ces deux familles dont va dépendre le maintien d'une cellule à un état quiescent, sa différenciation, la poursuite du cycle cellulaire ou son orientation vers l'apoptose.

Les gènes suppresseurs de tumeurs agissent de façon récessive puisque leur inactivation nécessite l'altération des deux allèles. La fonction de ces gènes peut être perdue suite à différents types d'altérations moléculaires comme des mutations ponctuelles, des délétions, des insertions, des anomalies épigénétiques telles que l'hyperméthylation de promoteur à l'origine d'inhibition de la transcription (80) ou la perte d'un allèle entier. Ce phénomène de perte d'allèle appelé LOH (Loss of Heterozygosity) est l'altération la plus fréquente dans le cancer du sein.

Deux catégories de gènes suppresseurs de tumeur sont distinguées, les « gatekeeper » tels que P53 et FHIT qui sont responsables du maintien de l'homéostasie cellulaire en inhibant la division cellulaire et/ou en induisant l'apoptose, leur fonction est donc de limiter la prolifération cellulaire et les « caretakers » tels que BRCA1, BRCA2, ATM ou RAD 51 qui sont impliqués dans le contrôle de la stabilité génétique. Un exemple de gènes les plus impliqués dans le cancer du sein (P53 et BRCA1) est présenté :

a- P53 :

b-

L'altération de ce gène constitue l'événement génétique le plus fréquent dans les cancers chez l'homme, ce gène est en effet perdu ou muté dans environ la moitié des cas de cancers humains. Bien qu'aucune mutation spécifique ne soit trouvée, des points chauds de mutations sont souvent identifiés dans les cancers humains. Dans le cancer du sein, le gène P53 est altéré dans 30 à 50% des cas. Ce gène, localisé en 17p13.1, comporte 11 exons dont le premier est non codant. Il code pour une phosphoprotéine de 393 acides aminés localisée généralement dans le noyau cellulaire et constituée de trois domaines fonctionnels: (81)

- 1) Un domaine de transactivation amino-terminal
- 2) Un domaine central liant l'ADN
- 3) Un domaine d'oligomérisation carboxi-terminal

La protéine P53 participe à diverses fonctions cellulaires telles que le contrôle du cycle cellulaire, la réparation des lésions de l'ADN, la différenciation, la stabilité génétique, la sénescence ou l'apoptose.

L'un de ses principaux rôles est de contrôler la réponse cellulaire aux dommages de l'ADN (cassures simples ou doubles brins causées par exemple par des radiations ionisantes) ainsi qu'à des signaux de stress extrêmement divers tels que l'hypoxie, la privation en facteurs de croissance, l'hyperthermie, l'activation d'oncogènes, des modifications de l'état redox ou des changements métaboliques comme des oxydations ou alkylations de bases.

Dans les cellules au repos, P53 est sous forme latente c'est à dire instable avec une conformation l'empêchant de se lier avec une haute affinité aux séquences d'ADN localisées dans les régions régulatrices des gènes cibles. Les signaux de stress induisent l'activation biochimique et l'accumulation de P53 conduisant soit à un arrêt transitoire dans la progression du cycle cellulaire, permettant au processus de réparation d'intervenir, soit à l'induction de l'apoptose permettant d'éliminer les cellules altérées non réparées. P53 activée régule la transcription de nombreux gènes impliqués dans l'apoptose et/ou le contrôle du cycle cellulaire. Elle peut ainsi induire l'arrêt du cycle cellulaire en augmentant la transcription de P21WAF1/Cip1, un inhibiteur de CDK. Les CDK permettent la progression du cycle cellulaire par

phosphorylation de substrats spécifiques comme la protéine Rb, l'augmentation de P21 empêche cette phosphorylation et bloque la progression du cycle en phase G1/S. L'orientation des cellules vers l'apoptose passe par l'activation d'autres gènes tels que Bax ou Apaf1. Le choix entre arrêt du cycle cellulaire ou apoptose dépend de divers facteurs comme la présence de facteurs de survie extracellulaire, la présence d'autres altérations oncogéniques ou d'autres facteurs de transcription, les interactions protéiques avec P53, le type cellulaire ou encore le type et l'importance du stress cellulaire.

P53 joue donc un rôle physiologique crucial comme protecteur de l'intégrité génomique en empêchant la propagation de l'ADN endommagé. Il est ainsi souvent qualifié de « gardien du génome cellulaire ».

Les altérations de P53 sont souvent des pertes d'allèles mais P53 se distingue des autres gènes suppresseurs de tumeurs par la fréquence exceptionnelle de mutations ponctuelles entraînant le remplacement d'un acide aminé par un autre.

La majorité des mutations ponctuelles de P53 recensées dans les cancers au sein sont des mutations faux sens identifiées dans le domaine de liaison à l'ADN. Il s'agit généralement de mutations ponctuelles retrouvées au niveau de quatre des cinq domaines conservés au cours de l'évolution (II à IV) entre les acides aminés 120 et 250.

L'inactivation fonctionnelle de P53 peut également se produire suite à des liaisons avec des oncoprotéines virales ou cellulaires comme MDM2 (Mouse double minute 2, P53 binding protein). En effet, la dégradation de P53 est sous le contrôle de la protéine MDM2. MDM2 est le principal régulateur des fonctions de P53, elle stimule sa dégradation protéolytique en favorisant l'addition de résidus ubiquitine au niveau de son extrémité C-terminale, favorise le transport de P53 en dehors du noyau et la séquestre dans le cytoplasme. Elle lie notamment le domaine N-terminal de P53 et inhibe son activité de transactivation.

Les altérations de P53 jouent un rôle important dans le développement des cancers. Les cellules tumorales ayant une P53 mutée ne sont plus capables d'assurer le maintien de l'intégrité génétique, accumulent des mutations diverses permettant l'émergence de clones cellulaires de malignité accrue. Les anomalies de P53 sont également responsables de l'apparition de

résistances cellulaires à la radiothérapie et à la chimiothérapie et constituent donc un marqueur de mauvais pronostic. L'importance des mutations du gène P53 dans le développement tumoral est très bien illustrée dans certaines pathologies comme le syndrome de Li Fraumeni où les individus héritent de mutations germinales de P53. Ces patients ont un risque très élevé de développer différents types de cancers comme des cancers du sein, du cerveau ou des hémopathies. Ces cancers se développent par ailleurs à un âge précoce.

b- Instabilité génétique :

Le cancer en général et celui du sein en particulier est caractérisé par une instabilité génétique importante incluant de fréquents balancements alléliques qui résultent d'amplifications de gènes et/ou de pertes d'allèles appelées LOH (Loss Of Heterozygosity). Ces altérations contribuent à la grande hétérogénéité des cancers du sein d'un point de vue génétique, histologique, biochimique et clinique.

Ces altérations affectent les mécanismes contrôlant la prolifération, la différenciation, la mort cellulaire et la stabilité génomique elle-même. L'instabilité génétique existe à deux niveaux différents :

b-1 Niveau nucléotidique

Les altérations nucléotidiques concernent les substitutions de bases (NIN pour nucleotide instability ou instabilité de nucléotide) et la délétion ou insertion de plusieurs nucléotides (MIN pour microsatellite instability ou instabilité des microsatellites). Ces mutations sont liées au dysfonctionnement de certains systèmes de réparation de l'ADN, tels que les systèmes NER (nucleotide excision repair ou réparation par excision des nucléotides), BER (base excision repair ou réparation par excision de bases) et MMR (mismatch repair ou réparation des mésappariements). Dans le cancer du sein, les altérations NIN ne semblent avoir un rôle significatif dans l'initiation du phénotype MIN observé que dans une faible fraction des tumeurs (moins de 10%)

b-2 Niveau chromosomique

L'instabilité génétique au niveau chromosomique, manifestée par l'aneuploïdie, les réarrangements chromosomiques et les délétions interstitielles, est couramment observée dans le cancer du sein. Les gènes dont le dysfonctionnement est à l'origine de ce type d'instabilité codent pour des protéines impliquées dans des fonctions cellulaires variées, telles que la condensation des chromosomes, la cohésion entre chromatides, la formation et la dynamique des microtubules, la duplication des centrosomes et le contrôle du cycle cellulaire. Ces dernières fonctions interviennent dans le maintien de la stabilité génétique en empêchant les cellules, soit de progresser dans le cycle cellulaire, soit d'entamer un nouveau cycle lorsque la réplication de l'ADN ne s'est pas correctement déroulée, ou que des erreurs non corrigées (provoquées par des sources exogènes, endogènes ou par une réparation incomplète) subsistent dans l'ADN. Plusieurs études ont montré que les cassures doubles brin de l'ADN sont à l'origine de la formation des translocations, des réarrangements chromosomiques et des délétions interstitielles et que ces gènes jouent un rôle important dans la réparation de ces lésions.

Les LOH, altérations génétiques les plus fréquentes dans le cancer du sein, sont attribuées aux lésions de l'ADN non ou mal réparées. Afin de lier leur présence à l'expression des gènes impliqués dans un mécanisme de réparation donné, des membranes d'hybridation contenant les différentes familles de gènes impliquées dans la stabilité génétique, sont analysées sur des tumeurs avec et sans LOH. Une étude par quantification génique est également réalisée sur des échantillons présentant des LOH au niveau du locus de BRCA1 afin de mieux comprendre les mécanismes à l'origine des pertes d'allèles dans les cancers du sein.

L'instabilité génétique, décrite comme le moteur principal de la progression tumorale, est également associée à l'apparition de résistance au traitement. Cette relation est recherchée dans une seconde partie, tout d'abord par l'analyse de couples de lignées cellulaires sensibles et résistantes à différentes drogues de chimiothérapie. Une analyse plus précise du gène BRCA1 est par ailleurs réalisée dans ces lignées cellulaires. En effet, une baisse d'expression de ce gène a été associée à la progression tumorale mammaire. Des anomalies d'expression ont été également impliquées dans la réponse à la chimiothérapie. L'expression de ce gène est analysée par RT-PCR quantitative.

b-3 Rôle des gènes : BRCA1 et BRCA2

Des études de liaisons génétiques ont mis en évidence une hétérogénéité génétique parmi les familles de cancers du sein et/ou de l'ovaire, suggérant ainsi l'existence de plusieurs gènes de prédisposition au cancer du sein. Deux gènes majeurs de prédisposition au cancer du sein ont été localisés et isolés par clonage positionnel. Ce sont les gènes suppresseurs de tumeur BRCA1 et BRCA2 localisés respectivement sur les chromosomes 17q21-1 et 13q12-13.

2-3 Estimation du risque tumorale lié à BRCA1 et BRCA2 :

Les mutations des gènes BRCA confèrent un risque particulièrement élevé de développer un cancer du sein. Ces mutations sont aussi associées à d'autres types de cancers. Plusieurs équipes se sont penchées sur l'évaluation du risque de cancer chez les porteurs de mutations. L'estimation de ce risque est définie en terme de pénétrance. La pénétrance se réfère à la probabilité de développer la maladie chez un porteur d'une mutation délétère à un âge donné.

Dans le cas de porteurs de mutations appartenant à des familles présentant de multiples cas de cancers du sein et de l'ovaire, la pénétrance du cancer du sein est estimée entre 72 et 87% pour BRCA1 et BRCA2 à 70 ans.

Ce risque a aussi été étudié au sein de la population non sélectionnée pour son histoire familiale. Ces estimations du risque sont moins élevées que celles basées sur les études des familles. Ainsi, les porteurs de mutations BRCA ont un risque moyen de cancer du sein de 54% à l'âge de 70 ans. Le risque relatif de cancer du sein diminue significativement avec l'âge pour les porteurs BRCA1 mais pas pour les porteurs BRCA2.

Il faut remarquer que les phénotypes associés aux mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 diffèrent. En effet, le risque de cancer de l'ovaire attribué à BRCA1 est plus important que celui lié à BRCA2 (42% contre 27%). En revanche, le cancer du sein chez l'homme est plus élevé pour les porteurs de mutations sur BRCA2. Outre, les cancers du sein et de l'ovaire, les porteuses de mutations sur BRCA1 ont un risque accru par rapport à la population générale de cancers du col de l'utérus, de l'utérus, du colon, du pancréas et de l'estomac.

Quant aux porteurs de mutations sur BRCA2, l'incidence des cancers du pancréas, de l'estomac et des mélanomes est élevée. Les hommes porteurs de mutations BRCA2 présentent un risque très élevé de cancer de la prostate.

Il est à noter qu'il y a des données supportant l'hypothèse que la position de la mutation pourrait modifier le risque de cancer. Au niveau du gène BRCA1, si la mutation se situe dans la région centrale (nucléotides 2401–4191), le risque de cancer de l'ovaire serait légèrement plus important, alors que le risque de cancer du sein serait plus faible. Pour BRCA2, les mutations au sein de la région OCCR (Ovarian Cancer Cluster Region) seraient associées à la fois à un plus faible risque de cancer du sein et à un risque élevé de cancer de l'ovaire.

L'existence de variations phénotypiques et de pénétrance variable laisse présager l'intervention d'autres facteurs de risque. Ainsi, des facteurs de type hormonal ou liés au mode de vie modifieraient ce risque de cancer. Il a été postulé que des facteurs génétiques, les gènes modificateurs, pourraient moduler la pénétrance des gènes BRCA. Il a été proposé que la présence de polymorphismes ou variants alléliques dans la séquence de ces gènes modificateurs auraient des conséquences fonctionnelles, et influenceraient le risque de cancer.

De nombreuses études ont été réalisées afin d'évaluer l'implication des gènes BRCA1 et BRCA2 dans la survenue du cancer du sein familial. Ainsi, une étude menée par le Breast Cancer Linkage Consortium, BCLC, sur 237 familles présentant au moins 4 cas de cancers du sein, a évalué que pour 52% des familles, la maladie était liée à BRCA1, 32 % à BRCA2 et 16% à d'autres gènes. Pour les familles présentant des cancers du sein et de l'ovaire, 80% sont liées à BRCA1, et 15 % à BRCA2. Pour la majorité des familles avec un cas ou plus de cancer du sein masculin, le cancer est lié à BRCA2. Par contre, pour les familles avec seulement des cancers du sein féminins, la contribution des gènes BRCA1 et BRCA2 est d'environ 60%. Cette contribution varie selon le nombre de cas de cancers.

L'implication de BRCA1 et BRCA2 dans la survenue de cancer du sein a également été étudiée dans la population non sélectionnée pour son histoire familiale. D'après ces études, il apparaît qu'environ 10% des femmes de la population générale atteintes d'un cancer du sein avant l'âge de 45 ans sont porteuses d'une mutation germinale sur un des gènes BRCA1 ou

BRCA2. La contribution est équivalente pour les deux gènes. Les mutations BRCA1 et BRCA2 sont plus fréquentes chez les femmes présentant au moins une apparentée du premier degré atteint d'un cancer du sein ou de l'ovaire. Cette proportion de femmes porteuses de mutations sur un de ces deux gènes est moindre quand le cancer du sein est diagnostiqué à un âge plus tardif.

La fréquence de ces deux gènes dans la population générale a été ré-estimée récemment. La fréquence des mutations de BRCA1 est de 0,051%, soit 1 porteur sur 974, et celle des mutations de BRCA2 est de 0,068%, soit 1 porteur sur 734.

2-4 Spectre de mutations de BRCA1 et BRCA2 :

Les spectres mutationnels de BRCA1 et BRCA2 sont assez similaires, tant sur le plan de la distribution des mutations sur le gène, que sur la nature et la fréquence des mutations. Environ mille mutations distinctes ont été identifiées sur chacun des deux gènes. Différents types de mutations ont été trouvées :

– les mutations tronquantes, conduisant à l'apparition d'un codon stop prématuré. Plusieurs mécanismes mutationnels peuvent provoquer un codon stop prématuré : les mutations « frameshift » qui sont de petites délétions ou insertions (1 à 40 bases) d'un nombre de bases non multiple de 3 entraînant un décalage de la trame de lecture; les mutations non-sens qui sont des substitutions d'une base par une autre, et qui engendrent la formation d'un codon stop ; les mutations au niveau des séquences consensus des sites d'épissage, qui perturbent l'épissage du transcrit muté, et par conséquent, le cadre de lecture ; et enfin les grands réarrangements génomiques.

– les mutations faux-sens modifiant la signification physico-chimique d'un codon. Les conséquences sont variables selon la nature du changement d'acide aminé et son emplacement sur la chaîne polypeptidique.

Il existe un grand nombre de substitutions pour lesquelles les conséquences fonctionnelles restent encore inconnues. Ces sont les variants à signification incertaine, dont la proportion reste difficile à estimer. Ces variants peuvent être délétères ou neutres. Suivant différents critères, ces variants seront supposés avoir un caractère délétère : la ségrégation du

variant chez les cas atteints de la famille, l'absence/rareté de ce variant dans la population générale, la localisation du variant au niveau d'un domaine fonctionnel, les différences de propriétés physico-chimiques entre l'acide aminé normal et le variant, la conservation du résidu aminé concerné entre les espèces au cours de l'évolution.

La majorité des mutations pour BRCA1 et BRCA2 engendre un codon stop prématuré. Parmi ces mutations, 70% sont des petites délétions, 10% des insertions, qui créent un décalage du cadre de lecture. Ce sont aussi des substitutions de quelques nucléotides qui génèrent un codon stop prématuré, des erreurs du site d'épissage, et des grandes altérations génomiques.

2-5 Les grands réarrangements génomiques :

Une étude a révélé que parmi les familles liées à BRCA1, seulement 63% des mutations ont été identifiées. Ce faible taux peut s'expliquer d'une part, par le fait que seuls les parties codantes et les sites d'épissage ont été criblés, et d'autre part, par la sensibilité des méthodes. En effet, les techniques de criblage standard utilisées (SSCP, hétéroduplex, séquençage directe), sont fondées sur la PCR. Elles détectent seulement les mutations ponctuelles (changement d'un nucléotide, déletion ou insertion de quelques nucléotides). De ce fait, les altérations de grande taille passent inaperçues, car les amorces ne pouvant s'hybrider à l'allèle muté, seul l'allèle sauvage est amplifié et révèle un fragment de taille et de séquence normales. Or, dans la littérature il a été rapporté que les altérations génomiques de grande taille sont retrouvées au niveau de différents désordres génétiques : le gène VHL, associé à la maladie de Von Hippel-Lindau, le gène APC dans le syndrome d'adénomatomes polyposiques familiaux, des gènes MLH1 et MLH2 dans le cancer héréditaire colorectal non polyposique, les gènes NF1, NF2, FANCA, le gène du récepteur des LDL (lipoprotéines de faibles densités) associé à l'hypercholestérolémie familiale.

C'est pourquoi, notre équipe s'est intéressée aux grands réarrangements au niveau de BRCA1. Puis progressivement, d'autres équipes se sont penchées sur ce type de mutations toujours au niveau du gène BRCA1. De fait, plusieurs délétions et des duplications ont été identifiées sur BRCA1, et des estimations de fréquence ont pu être établies.

A ce jour une vingtaine de réarrangements génomiques de BRCA1 a été identifiée. Ils sont répartis sur l'ensemble de la séquence de BRCA1. La majorité sont de grandes délétions (0,5 à 17kb), et résultent de recombinaisons entre des séquences introniques Alu homologue. Ces altérations génomiques entraînent pour la plupart un décalage du cadre de lecture générant l'apparition d'un codon stop prématuré. Récemment, un grand réarrangement intragénique (délétion de 161 kb) délétant la presque totalité du gène BRCA1 (exons 1 à 22) a été rapporté. Ce type d'altération de grande taille avait déjà été décrit pour d'autres types de gènes suppresseurs de tumeur comme RB1 associé au rétinoblastome, NF1 lié à la neurofibromatose de type I. Quant au gène BRCA2, l'étude des grands réarrangements n'a pas été systématique. Cependant, deux délétions de grande taille ont été rapportées. La première, identifiée au sein d'une famille suédoise de cancers du sein, correspond à la délétion de 5 kb conduisant à la délétion de l'exon 3 de BRCA2. La deuxième est une délétion de 6,2 kb engendrant le saut des exons 12 et 13 de BRCA2, créant ainsi un codon stop prématuré. Les réarrangements de grandes tailles sont des altérations souvent indétectables par les techniques habituelles de recherche de mutations, basées sur l'amplification par PCR de l'ADN génomique. Ces techniques permettent essentiellement la détection de mutations de faible taille au niveau des sites d'épissage et dans les exons sans déterminer si une (dans le cas de délétion) ou plusieurs (dans le cas de duplication) copies du gène sont présentes. De ce fait, des grands réarrangements de BRCA1 n'ont été mis en évidence que depuis 1997. Les premiers réarrangements génomiques ont été identifiés par Southern blot. Or, cette méthode pionnière en la matière, s'avère fastidieuse, et présente des difficultés d'interprétation ainsi que de nombreux artefacts. Mais avec le progrès de la biologie moléculaire, les techniques ont pu évoluer, et la recherche de réarrangements s'est basée sur des techniques quantifiant les allèles avec la PCR multiplex, la PCR quantitative en temps réel.

2-6 Effet fondateur :

Dans certaines populations, une mutation unique est à l'origine de la majorité des cas d'une maladie héréditaire donnée. C'est ce qu'on appelle l'effet fondateur : un ancêtre était

porteur d'une mutation qui a été transmise aux générations suivantes. La mutation initiale n'est survenue qu'une seule fois chez un seul individu. L'origine commune d'une mutation est appréciée en identifiant un haplotype commun chez les différents individus porteurs de cette mutation. Un effet fondateur est observé d'autant plus facilement que le taux de néomutations est faible, que la population est petite et que sa composition s'est peu modifiée au cours des générations. C'est ainsi que les effets fondateurs sont surtout observés dans les populations insulaires ou dans des groupes ethniques dispersés mais culturellement liés.

Ainsi, un effet fondateur a été observé pour de rares mutations comme 185delAG et 5382insC sur le gène BRCA1, et 6174delT sur le gène BRCA2, retrouvées chez de nombreuses familles de cancer du sein et de l'ovaire, toutes d'origine juive ashkénaze. La culture juive ashkénaze a favorisé des unions au sein d'un groupe isolé, expliquant que l'on retrouve dans cette communauté aujourd'hui dispersée, un effet fondateur pour diverses maladies héréditaires.

La population islandaise correspond à un réel isolat géographique et un effet fondateur marqué a été mis en évidence : la seule mutation 999del5 du gène BRCA2 a été détectée dans 0,6% de la population, 7,7% des patientes atteintes de cancer du sein seul et 40% d'hommes atteints de cancer du sein.(82)

D'autres mutations fondatrices, des délétions et duplications de grandes tailles, ont été identifiées dans des familles prédisposées au cancer du sein et de l'ovaire, originaires de différents pays : une délétion des exons 13 et 22 de BRCA1 retrouvée dans des familles hollandaises, représentant 36% du spectre de mutations de BRCA1 ; et la duplication de l'exon 13 de BRCA1 dans les familles d'origine anglosaxonne.

2-7 Mutations somatiques :

50 à 75% des cancers sporadiques du sein et de l'ovaire présentent une perte d'hétérozygotie sur le chromosome 17q12-q21, et 30 à 40% sur le chromosome 13q12-q13. Ces résultats laissent présager que des mutations somatiques de BRCA1 et BRCA2 doivent être trouvées. Cependant, très peu de mutations somatiques associées à la maladie ont été décrites au niveau de ces gènes. Il est possible que la perte d'hétérozygotie sur les chromosomes 13q et 17q dans les cas sporadiques concerne d'autres gènes que BRCA1 et

BRCA2. Ainsi, les mécanismes mutationnels sont différents pour les cancers héréditaires et les cancers non familiaux du sein. Mais alors pourquoi le spectre des mutations somatiques serait différent de celui des mutations germinales ? (83). Telle est la question posée. Il est noté que dans certaines tumeurs sporadiques du sein, l'expression du transcrite BRCA1 est diminuée. Il se peut alors que cette modification de l'activité transcriptionnelle soit le reflet de mutations affectant l'activité transcriptionnelle de BRCA1, tels des réarrangements intragéniques, des mutations au niveau des gènes régulateurs de BRCA1 et l'hyperméthylation.

a- BRCA1

Le gène BRCA1 générant deux transcrits et est sous la dépendance de deux promoteurs distincts qui diffèrent au niveau de l'exon 1 (exon 1a et 1b). Ces deux transcrits possèdent un site d'ouverture de traduction commun situé dans l'exon 2. Bien que leur fonction biologique ne soit pas connue à l'heure actuelle, le maintien d'un ratio correct entre ces deux transcrits serait important pour une fonction normale de BRCA1. Ils sont exprimés dans différents tissus mais BRCA1a est le seul à être présent au niveau du tissu mammaire et BRCA1b est présent essentiellement au niveau du placenta.

Il existe par ailleurs un grand nombre de transcrits de BRCA1 issus de l'épissage alternatif. Les principaux variants BRCA1 11q, 9,10 et 9, 10, 11q ont un cadre de lecture préservé et sont trouvés co exprimés avec BRCA1 dans les tissus mammaires, lymphocytaires et ovariens. Les variants qui pourraient avoir la plus grande différence au niveau fonctionnel par rapport à BRCA1 sont ceux dépourvus de l'exon 11 dont résulte une protéine réduite de 60% ayant perdu divers domaines fonctionnels incluant des domaines d'interaction protéique ainsi que les séquences NLS. Ceci a pour conséquence la localisation 11 dont le rôle reste cependant controversé.

2-7 Autre gènes de prédisposition

a- Gènes mineurs de prédisposition au cancer du sein

D'autres gènes dits mineurs sont impliqués dans la prédisposition au cancer du sein. Il s'agit de gènes responsables de syndromes autosomiques dominants rares, associés à un risque élevé de cancer du sein. Ainsi, le syndrome de Li-Fraumeni, lié essentiellement à des mutations germinales de P53, associe chez l'enfant et le jeune adulte des sarcomes, des tumeurs cérébrales, des cortico-surrénales et des cancers du sein (83). La maladie de Cowden, liée à une mutation germinale du gène PTEN, se caractérise par de multiples lésions hyperplasiques, hamartomateuses et tumorales impliquant de nombreux organes, mais plus fréquemment les muqueuses digestives, la thyroïde et le sein. Par ailleurs, il faut mentionner l'augmentation du risque de cancer du sein chez les porteurs de mutations hétérozygotes du gène ATM au sein des familles atteintes d'ataxie télangiectasie, syndrome autosomique récessif rare associant chez les sujets homozygotes une ataxie relative au cervelet, des télangiectasies oculo-cutanées, une immunodéficience, une instabilité chromosomique, une hypersensibilité aux rayons ionisants et une prédisposition au cancer du sein. Cependant, la contribution de ces gènes mineurs dans les formes familiales de cancer du sein reste faible.

b- BRCAx

Les recherches de mutations au niveau des séquences codantes de BRCA1 et BRCA2 ont rapidement mis en évidence que ces deux gènes ne rendaient pas compte de toutes les familles prédisposées au cancer du sein, suggérant ainsi l'implication d'un (des) autre(s) gène(s) « BRCA3(X) ». L'étude menée par Ford et coll 1998, a permis d'estimer la contribution des gènes BRCA1 et BRCA2 au sein de familles présentant au moins quatre cas de cancers du sein. Ainsi, pour 16% des familles, le risque était dû à d'autres gènes que BRCA1 et BRCA2. Par ailleurs, les gènes BRCA1, BRCA2, et les gènes mineurs comptent seulement pour 20 à 25 % du risque familial de cancer du sein. Tous ces résultats plaident en faveur de l'existence d'autres gènes de susceptibilité au cancer du sein. C'est pourquoi de nombreuses équipes se sont lancées dans la recherche et l'identification d'un autre gène de prédisposition au cancer du sein.

Une équipe a rapporté sur une petite série de familles de cancer du sein non liées à BRCA1 et BRCA2 un éventuel locus candidat pour BRCA3 en la région p12-p22 du chromosome

8. Ces résultats avaient été confirmés par une autre équipe. Cependant, une autre étude sur une série plus large de familles à haut risque, mais non liées à BRCA1 et BRCA2, n'a pas confirmé ces résultats. Leurs résultats sont en défaveur quant à l'existence d'un troisième gène de susceptibilité dans cette région chromosomique.

Un autre locus éventuel de susceptibilité avait été identifié sur le chromosome 13q21. Mais deux autres études n'ont pas affirmé ce résultat (85)

Ainsi, aucune localisation chromosomique significative démontrant l'existence d'un autre gène de susceptibilité au cancer du sein n'a pu être démontrée jusqu'à présent

c- Modèles génétiques de prédisposition au cancer du sein :

Les recherches infructueuses quant à l'identification de BRCAx, ont amené certaines équipes à modéliser le risque familial résiduel non lié à BRCA1 et BRCA2. D'après ces études, il ressort que le meilleur modèle pouvant expliquer les familles non liées à BRCA1 et BRCA2, serait un modèle polygénique, traduisant l'effet multiplicatif de plusieurs gènes à faible pénétrance dans la population. L'identification des gènes conférant des risques de cancer du sein modestes constitue le challenge des prochaines années.

Mais d'ores et déjà, certains gènes, potentiellement impliqués dans le cancer du sein familial en raison d'une fonction particulière de leur protéine, comme l'implication dans les mécanismes de détoxification des carcinogènes environnementaux, de réparation des altérations de l'ADN, de régulation de la prolifération et de la différenciation cellulaire, dans le métabolisme des hormones stéroïdiennes et des lipides, se présentent comme des gènes candidats pour ce modèle polygénique.

Récemment, une étude a suggéré le rôle du gène CHEK2, impliqué dans le processus de réparation de l'ADN. Des mutations constitutionnelles de ce gène ont été décrites dans le syndrome de Li-Fraumeni, dont le spectre des tumeurs comprend des cancers du sein précoces. Un variant de CHEK2, la mutation 1100 del C tronquante, décrit dans le syndrome de Li-Fraumeni comme un variant allélique de faible pénétrance, serait associé à un risque modéré de cancer du sein. Afin d'étayer le caractère causal de ce variant, une étude a permis d'estimer sa

fréquence dans différentes populations. Les résultats révèlent que la prévalence de ce variant est de 1,1% dans la population générale, de 1% chez les porteurs de mutations de BRCA, et de 5,1% dans des familles à haut risque non liées à BRCA. Une autre étude a confirmé l'hypothèse que ce variant de CHEK2 est un allèle de susceptibilité de faible pénétrance, qui pourrait expliquer une partie de l'agrégation familiale de cancer du sein non lié à BRCA1 et BRCA2.

Toutefois, il n'est pas exclu qu'un ou plusieurs gènes de pénétrance forte ou modérée puissent être impliqués.

Cependant, un autre modèle de prédisposition au cancer du sein a été proposé. Ce modèle se base sur l'hypothèse de l'existence d'un troisième gène majeur BRCA3, se transmettant selon un mode autosomique récessif. Ce modèle récessif a été proposé à la suite de l'étude de ségrégation où le risque de cancer du sein était plus élevé chez les sœurs des individus atteints que chez les mères. L'allèle lié à la maladie aurait une fréquence de 24% et une pénétrance de 42%.

2-9 Gènes de susceptibilité :

En effet, ces gènes représentent des polymorphismes communs dans la population générale de gènes candidats qui pourraient être identiques aux gènes modificateurs de l'effet de BRCA1/2 et qui confèrent un risque modéré à faible. Leur caractérisation est beaucoup plus délicate en raison de la très grande taille des échantillons nécessaires pour mettre en évidence un facteur de risque modéré à faible de développer un cancer.

Une revue systématique a retenu le rôle de CYP12 impliqué dans la synthèse des oestrogènes (RR = 1,2), de GSTP1 impliqué dans la détoxification des carcinogènes (Val105) et de TP53 (Arg72Pro). Tandis qu'une analyse plus récente a retenu 13 polymorphismes dans 10 gènes (contre 34 dans 18 différents gènes étudiés) décrits dans au moins une étude sur la susceptibilité au cancer du sein dont HRAS1, GSTM1 et CYP19.

D'autres gènes de prédisposition que BRCA1/2 ont été identifiés, liés à des syndromes héréditaires dans lesquels le cancer du sein est un des symptômes : TP53 et le syndrome de Li-Fraumeni, PTEN et le syndrome de Cowden, STK11 et le syndrome de Peutz-Jeghers, ATM (gène

de l'ataxie télangiectasie à transmission autosomique récessive) et le statut hétérozygote qui confère un risque relatif de cancer du sein de 3. Tous ces syndromes sont très rares et la proportion de cas de cancer du sein héréditaire expliquée par de telles mutations est très faible.

On peut y ajouter le syndrome HNPCC ou syndrome de Lynch dans lequel le risque de cancer de l'ovaire est de 5 %. Même si les effets de tous ces gènes déjà connus sont pris en compte, ils ne peuvent expliquer tous les cas de cancer du sein héréditaire, 16 % (6 %-28 %) des familles ne sont « liées » génotypiquement ni à BRCA1 ni à BRCA2 (les haplotypes ne ségrègent pas avec les cas dans les familles), il doit donc exister d'autres gènes responsables des cas familiaux de cancer du sein. Soit des mutations rares de gènes conférant un haut risque, sur le modèle de BRCA1/2 (BRCA3, 4...) mais ces gènes sont difficiles à identifier, en raison de l'hétérogénéité des familles étudiées, chacun pouvant expliquer une très faible proportion de cas. Deux nouveaux locus ont été découverts, un sur le chromosome 8, mais qui n'a pas été confirmé, le deuxième sur le chromosome 13 (près de BRCA2), qui fut récemment réfuté. Deux mutations particulières et récurrentes du gène ATM ont été retrouvées dans 4 % des familles à cas multiples de cancer du sein, ainsi qu'une mutation du gène CHK2. Les analyses de ségrégation n'ont pu éliminer la possibilité d'un modèle récessif pour BRCA3.

Le groupe au risque le plus faible serait constitué de femmes jeunes, asiatiques ou africaines sans antécédents familiaux de cancer du sein, et originaires de milieux simples et/ou ruraux. Ce groupe de femme présente des mammographies de faible densité, ont eu des règles tardives, des grossesses précoces et multiples, accompagnées d'allaitement des enfants. Ainsi, la fréquence, la gravité du cancer du sein, les facteurs de risque multiples suggèrent le grand intérêt d'un dépistage du cancer du sein. Une réduction du risque de décès a été démontrée surtout à partir de 50 ans.

III. Le diagnostic du cancer du sein :

1- Le diagnostic clinique :

S'il n'y a pas de critères spécifiques des tumeurs du sein ou de l'ovaire liés à une mutation BRCA, néanmoins on peut retenir des éléments d'orientation :

-Plusieurs cancers du sein et/ou de l'ovaire dans la même branche parentale, maternelle ou paternelle

- Un âge précoce au diagnostic
- Un cancer bilatéral
- Un cas de cancer du sein et de l'ovaire chez la même femme
- La présence de cas de cancer du sein chez un homme

Néanmoins, le diagnostic clinique du cancer du sein est le même qu'il soit sporadique ou héréditaire :

1-1 Les circonstances de découverte :

Il peut s'agir de :

- Un nodule dur mal limité, indolore, à contour irrégulier découvert par la patiente elle-même ou lors d'un examen médical systématique.
- Un écoulement mamelonnaire sanglant et/ou séreux.
- Une anomalie du mamelon : maladie de Paget (ulcération, prurit, lésion eczématiforme), rétraction du mamelon.
- Déformation du sein par une masse tumorale ou par le capiton d'une attraction cutanée, voire une tumeur infiltrant ou ulcérant la peau.
- Sein inflammatoire (rougeur, œdème, chaleur, peau d'orange).
- Une adénopathie axillaire ou une métastase à distance.
- Un gène fonctionnel (mastodynie).
- Mammographie systématique (lésion infra clinique) ou de dépistage.
- Rarement par une métastase à distance [74,75].

1-2 Examen clinique :

a- Signes fonctionnels :

a-1 Le nodule:

C'est le motif de consultation le plus fréquent. Il s'observe chez 60 à 80 % des patientes. Environ 90% des tumeurs sont découvertes par la patiente et seulement 10 % par le médecin [74].

Nos résultats rejoignent celles de la littérature car la consultation pour nodule du sein constituait 61,3% des motifs.

a-2 La mastodynie :

C'est le deuxième motif de consultation. Le caractère douloureux isolé se trouve aussi bien dans la littérature Européenne qu'Africaine [77]. Sa fréquence est de 5 à 17 % [78]. En effet 1 % à 15% des cancers du sein sont révélés par une douleur du sein. La douleur ou la mastodynie peut aussi être associée à un nodule du sein [78, 79]

Nos résultats concordent avec celles de la littérature puisque le caractère douloureux était présent chez 16,3%.

a-3 Les signes somatiques :

Se voient à un stade évolué à type de douleurs osseuses, de manifestations neurologiques, respiratoires ou autres.

b- Signes physiques :

b-1 L'inspection:

On apprécie le volume des seins et leur symétrie, les anomalies aréolo-mamelonaires. Les lésions doivent être notées en les rapportant sur un schéma pour les reconnaître sur la mammographie [82, 83].

- **Les signes inflammatoires** : L'érythème cutané, l'œdème cutané ou la peau d'orange, l'augmentation de la chaleur locale, la douleur et la rougeur avec dilatation des trajets veineux superficiels. Ceux sont les signes cliniques caractérisant le cancer du sein inflammatoire. La

tumeur dans un sein inflammatoire est difficilement palpée et paraît toujours plus volumineuse qu'elle ne l'est radiologiquement. La patiente est apyrétique.

Cette inflammation est d'apparition et de progression rapides. Elle peut apparaître d'emblée ou Survenir sur une tumeur négligée.

Le cancer du sein inflammatoire représente 2% à 5% de tous les cancers du sein. Aux USA 1% à 6% des cancers du sein sont de type inflammatoires [84, 85].

Il convient de signaler la notion de PEV « poussée évolutive » qui a été proposée initialement par l'Institut Gustave Roussy. Cette notion n'est pas reconnue par les auteurs anglo-saxons et n'est pas intégrée dans la classification TNM.

○ PEV 1 : est caractérisée par le doublement du volume tumoral en moins de six mois, sans autre signe clinique. Cette notion subjective découle le plus souvent de l'interrogatoire. Cette croissance tumorale rapide peut être objectivée sur des mammographies ou des examens cliniques comparatifs si la patiente a différé le traitement de son cancer [86].

Les PEV 2 et 3 correspondent aux cancers du sein inflammatoires (T4d) :

○ PEV 2 : inflammation d'au moins un tiers du sein.
○ PEV 3 : inflammation diffuse à l'ensemble de la glande réalisant l'aspect classique de la « mastite carcinomateuse » [86]. (figure 42)

• **Les modifications du mamelon et de l'aréole** : doivent être recherchées, par comparaison avec le côté opposé ; un œdème aréolaire, une déformation ou une rétraction mamelonnaire, une fixation du mamelon à la tumeur sous-jacente, soit une lésion eczématiforme prurigineuse rouge suintante avec érosion du mamelon traduisant la maladie de Paget nécessitant une biopsie pour le diagnostic (figure 43) [79, 87].

Enfin il faut vérifier la symétrie de la hauteur des mamelons à l'élévation des bras.

Tous les aspects d'anomalies mamelonnaires ont été rapportés dans notre série. Elles étaient observées chez huit cas (25,80%).

• **Les modifications cutanées** : il est un temps capital pour l'établissement d'une suspicion de malignité d'une tumeur, mais il l'est également pour la recherche de critères de non opérabilité. Ceux-ci sont un érythème cutané en regard de la tumeur occupant au moins le tiers

du revêtement cutané, un œdème en regard de la tumeur (il se manifeste par la sensation d'épaississement cutané). Au niveau de la peau, on peut mettre également en évidence des nodules de perméation, une infiltration cutanée, une ulcération, un bourgeonnement, une simple dépression cutanée en regard de la tumeur ou une rétraction massive (glande mammaire totalement fixée et rétractée sur le grand pectoral) [74, 87].

Les modifications cutanées au moment du diagnostic étaient retrouvées chez 19,35 % de nos malades.

Ce taux élevé d'anomalies cutanées et aréolo-mamelonaires chez nos malades pourrait s'expliquer par le retard diagnostic.

L'inspection peut mettre en évidence d'autres signes comme des ecchymoses, une modification de la circulation veineuse superficielle avec apparition d'une circulation veineuse collatérale, la saillie de volumineuses adénopathies axillaires, sus claviculaires ou l'existence d'un gros bras [71].

❖ **La palpation:**

Il faut toujours palper les seins et les aires ganglionnaires.

La palpation des seins doit être douce, méthodique et comparative. Elle doit être éventuellement guidée par les données recueillies lors de l'interrogatoire ou de l'inspection.

Lorsqu'une tumeur est reconnue, il faut préciser ses caractéristiques ;

• **Le côté atteint** : le cancer du sein est en général unilatéral et un peu plus souvent du côté gauche .Il atteint rarement les deux seins de manière simultanée. Plusieurs études ont montré que l'atteinte du sein gauche représente 58,06%.

L'atteinte du sein gauche était légèrement prédominante dans notre série. Ce qui concorde avec les données de la littérature.

• **Le site tumoral** : il est schématisé par son siège, à l'intérieur des cinq régions les plus souvent envahies : quatre quadrants (supéro-externe, supéro-interne, inféro-externe, inféro-interne) et région centrale, auxquelles s'ajoutent les régions périphériques du sein (prolongement axillaire, région para sternale, sillon sous mammaire).

Le siège habituel des cancers du sein est le quadrant supéro-externe avec une fréquence estimée à 38,5% d'après HAAGENSON sur une série de 1007 patientes. Ceci a été aussi rapporté dans l'étude LARRA avec une fréquence de 50%, suivi de la région centrale dans 29% selon HAAGENSON. Les autres quadrants sont moins souvent atteints. Cette topographie s'explique par la quantité de tissu glandulaire plus présent dans la partie centrale et supéro-externe [66].

Les résultats de notre étude concernant la localisation des tumeurs vont dans le même sens que celles de la littérature. Le site tumoral le plus touché était le QSE (32,25%) suivi de la région rétro aréolaire (19,35%) puis le QSI (9,67%).

• **La taille :** La mesure de la taille tumorale aussi bien clinique que macroscopique constitue un important élément pronostic nécessaire à la prise en charge thérapeutique. Pour les lésions infra cliniques, la taille tumorale est estimée à l'étude microscopique du cancer.

Les résultats de la taille tumorale selon la classification TNM de notre étude sont comparables à ceux de l'étude tunisienne.

La taille tumorale moyenne au diagnostic dans notre étude était importante. Elle était de l'ordre de 4,26cm pratiquement conforme à celle macroscopique (50,28mm en moyenne). Ceci pourrait s'expliquer par le diagnostic tardif dû à l'absence de campagne de dépistage, mais également, et en partie à un contexte socioculturel particulier (pudeur) ou parfois un sentiment de peur, car le cancer est toujours considéré au Maroc comme un mythe souvent rattaché à la mutilation et à la mort. De plus l'éducation sanitaire et la sensibilisation semblent encore insuffisantes. Ce n'est qu'en 2008 que la sensibilisation vis-à-vis de ce cancer dans le cadre d'une politique nationale de dépistage a été adoptée au Maroc grâce à l'association lalla Salma de lutte contre le cancer.

• **Les limites :** sont typiquement irrégulières pour une tumeur maligne. Cet aspect typique n'est pas constant, certains cancers de haut grade et les carcinomes colloïdes, médullaires ou papillaires peuvent avoir des limites très nettes [83].

Nos résultats concordent avec celles de la littérature puisque 77,42% des cancers diagnostiqués étaient à limites irrégulières.

• **La consistance :** est le meilleur indicateur de la nature lésionnelle d'une tumeur :

- Une tumeur dure, saillante, anguleuse évoque souvent un cancer.
- Un cancer colloïde ou médullaire est souvent de consistance molle.

• **La mobilité** : elle s'apprécie par rapport aux plans superficiels cutané et profond. L'infiltration du revêtement cutané est à la fois une indication fournie par l'inspection et la palpation. Les tumeurs du sein fixées ou peu mobiles sont souvent suspectes de malignité, or le caractère mobile n'est pas forcément témoin de bénignité [79].

Plus de la moitié des tumeurs diagnostiquées dans notre série étaient fixées témoignant encore une fois du caractère avancé de ces cancers.

• **La focalité** : la découverte d'une lésion tumorale dans un quadrant ne doit pas faire négliger l'exploration des autres quadrants. Certaines tumeurs sont en effet multiples. On réserve le terme de multifocalité à l'existence de plusieurs tumeurs siégeant dans le même quadrant. La multicentricité désigne la présence des tumeurs dans des quadrants différents [79, 83].

• La multiplicité des nodules à l'examen clinique (multifocalité et multicentricité) ont été notées dans 6,4% des cas de notre série.

• **Les aires ganglionnaires :**

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

Il permet de recueillir l'existence de ganglions rénitents, voire symétriques, ou d'adénopathies dures, asymétriques et suspectes, d'en noter le nombre, la dureté et la mobilité pour recueillir les éléments descriptifs du système TNM. Toute autre extension lymphatique,

comprenant les ganglions sus claviculaires, cervicaux ou mammaires internes controlatéraux, est codée comme métastase à distance (M1) [74, 78].

Le taux des adénopathies axillaires chez nos patients (62,56%) était légèrement inférieur. Toutefois ce taux ne renseigne pas sur le nombre réel des métastases ganglionnaires axillaires puisqu'il était loin du taux des métastases axillaires diagnostiquées à l'étude histologique des pièces de curage de nos malades (67%).

Examen somatique : il faut toujours compléter par un examen somatique complet y compris l'examen gynécologique pour rechercher d'éventuelles localisations secondaires.

Dans notre série 12,8% des cas avaient des signes somatiques (osseux, respiratoires, digestifs et neurologiques) au moment du diagnostic. Ce qui souligne l'importance d'un examen somatique complet appareil par appareil même en l'absence de signes fonctionnels d'appel.

--- La consultation en génétique :

Le but est d'évaluer la probabilité d'un syndrome familial de prédisposition héréditaire au cancer du sein/ ovaire et de poser l'indication d'un test génétique.

L'histoire familiale doit être reconstituée le plus complètement et précisément possible, sur au moins 3 générations, tous les apparentés recensés qu'ils soient indemnes de tumeur ou non, les diagnostics confirmés par un document médical ou mieux un compte-rendu histopathologique.

Enfin, l'origine géographique de la branche impliquée peut orienter vers une recherche moléculaire précise (juive ashkénaze, islandaise etc.).

Étant donné le caractère spécifique des mutations pour chaque famille, la recherche est basée sur un cas atteint qui, de plus, a la plus grande probabilité d'avoir une mutation d'un gène de prédisposition et dont on peut disposer d'un prélèvement sanguin à partir duquel on extraira l'ADN (cas index). En France, l'expertise collective coordonnée par l'INSERM et publiée en 1998 a retenu de proposer un test moléculaire si la probabilité de prédisposition était d'au moins 10 %, c'est-à-dire dans les situations qui répondent en moyenne aux critères suivants :

Critère 1 : au moins trois sujets atteints de cancer du sein et/ou de l'ovaire chez des apparentés de degré 1 ou 2 dans la même branche parentale.

Critère 2 : deux cas de cancer du sein chez des apparentés de degré 1 dont l'un est diagnostiqué avant 40 ans ou bilatéral ou un cas de cancer du sein et un cas de cancer de l'ovaire (ce dernier quel que soit l'âge) ou deux cas de cancer de l'ovaire quel que soit l'âge.

Le critère 3 est plus accessoire et entre volontiers dans le cadre de protocole de recherche : cas précoce diagnostiqué avant l'âge de 35 ans, tumeurs primitives multiples (sein et ovaire quelle que soit l'histoire familiale), cancer du sein chez un homme.

L'identification de l'altération génétique responsable de l'histoire familiale est le pré-requis pour un diagnostic présymptomatique. Celui-ci a pour but aujourd'hui d'optimiser la prise en charge des femmes à haut risque de développer un cancer du sein et/ou de l'ovaire et de rassurer celles qui ne sont pas prédisposées.

La recherche de mutation dans la population générale n'est pas justifiée pour plusieurs raisons : la difficulté et le coût d'une telle recherche sont prohibitifs, et surtout l'impossibilité d'interpréter un résultat en terme de risque associé à une mutation détectée en l'absence d'histoire familiale.

La consultation est ouverte à toute personne qui se présente sans idées préconçues car, dans un grand nombre de cas, un test moléculaire ne sera pas prescrit ou aura une faible probabilité de donner un résultat positif.

2- Le diagnostic par imagerie

Deux problèmes se posent dans cette population de patientes. Tout d'abord on peut considérer le risque d'irradiation et d'altération de l'ADN, alors que les protéines BRCA1 et BRCA2 sont précisément impliquées dans la réparation de l'ADN. Des auteurs ont décrit une sensibilité aux radiations ionisantes plus forte que dans la population générale pour les mutations BRCA1. D'autre part, la densité mammaire est plus élevée car il s'agit en partie d'une population plus jeune, et la densité est par ailleurs décrite comme plus élevée dans la population mutée BRCA. Une théorie possible est que BRCA1 et 2, agissant comme gènes suppresseurs de tumeur, contrôlent aussi la prolifération mammaire, les patientes mutées auraient une augmentation du tissu glandulaire en raison de l'hyperplasie épithéliale générant un aspect mammographique dense ou hétérogène. Les études prospectives ayant étudié la sensibilité de la

mammographie et de l'IRM chez les patientes à risque familial ont montré des chiffres médiocres de sensibilité pour la mammographie chez ces patientes compris entre 33 et 40 %, pour une spécificité élevée, comprise entre 93 et 99 %

2-1 La mammographie :

La mammographie est la seule technique d'exploration permettant la détection des foyers de microcalcifications et leur ciblage biopsique à visée diagnostique. Les cancers chez BRCA1 et BRCA2 présentent en majorité des formes rondes et des contours réguliers. Les aspects peuvent être trompeurs radiologiquement avec des contours réguliers sans spiculation, probablement en rapport avec un potentiel d'infiltration stromale réduit. Un aspect bénin en mammographie est décrit dans 30 % des cas dans la série de Hamilton et al. et pour Kuhl et al. , ces cancers peuvent se présenter comme de typiques fibroadénomes. Pour certains auteurs, des lésions de carcinome in situ (CIS) seraient rarement associées aux lésions invasives chez BRCA1. Pour Hamilton, des microcalcifications en mammographie sont peu associées au cancer chez BRCA1, 12 % des cas, en revanche fréquentes chez BRCA2, 73 % des cas.

La mammographie permet souvent de préciser la nature de la lésion et de déceler, dans l'un ou l'autre sein, des lésions occultes à l'examen clinique. C'est la technique la plus efficace pour le dépistage systématique du cancer du sein.

Sa technique doit être parfaite avec des clichés des deux seins (face et profil) et des clichés centrés ou agrandis seront réalisés en cas de doute. Il n'est pas possible de définir radiologiquement un sein normal. Le rapport des composantes glandulaires et adipeuses varie au cours de l'existence et, en particulier, en fonction de l'imprégnation hormonale de la femme. La lecture comparative des clichés des deux seins est donc indispensable [88].

Les signes radiologiques de malignité :

- **Opacité stellaire :**

C'est la traduction mammographique la plus classique du cancer du sein. Elle est constituée d'un centre dense associé à une collerette de spicules plus ou moins longues. Il peut s'y associer des micro calcifications, un halo clair péri lésionnel, un épaissement et/ou une rétraction cutanée en regard de la lésion ou bien une désorganisation architecturale.

- **Micro calcifications :**

Elles peuvent être associées à une opacité tumorale ou, à l'inverse, isolées. Elles sont alors le seul marqueur radiologique d'un cancer infra clinique.

Les aspects possibles des microcalcifications sont très polymorphes, il faut rechercher des critères de malignité parmi les suivants : forme vermiculaire, irrégulière, punctiformes, polymorphisme, taille et densité différentes, nombre important, regroupement en foyer, foyer de forme triangulaire à sommet mamelonaire.

Moins de 20% des micro calcifications sont d'origine maligne.

- **Opacité nodulaire :**

Arrondie ou ovale, à contours irréguliers. Elle peut parfois être régulière simulant une lésion bénigne (carcinome médullaire).

Une opacité à limites apparemment nettes doit faire rechercher des signes évocateurs de malignité : densité élevée, perte partielle du contour, micro calcifications dans ou au voisinage de l'opacité.

Une opacité circonscrite sans aucun contexte clinique correspond dans 10% des cas à une lésion maligne.

Au delà de 60 ans, 60 à 70% de ces opacités circonscrites correspondent à des carcinomes souvent de type canalaire.

- **Désorganisation architecturale :**

Ce sont des images à la fois difficiles à voir et à caractériser ; elles correspondent à l'altération localisée de l'harmonie de l'architecture mammaire, avec convergence ou désaxation des travées fibreuses sous forme d'image linéaire divergente sans opacité tumorale identifiable. Les incidences complémentaires sont surtout effectuées pour affirmer leur existence et

l'échographie doit être faite, car si elle montre un syndrome de masse, elle peut confirmer la réalité de l'image. La valeur prédictive positive (VPP) est estimée entre 10 % et 40 % [89, 90, 91].

Chez nos malades, la mammographie était suspecte dans 92,2% des cas et l'anomalie radiologique la plus retrouvée était l'opacité stellaire (44,7%). Par contre 7,8% des cas avaient une image radiologique à la mammographie d'allure bénigne. Ceci rejoint les données de la littérature qui estiment que le diagnostic mammographique isolé du cancer n'est pas exact dans 10 à 15%.

2-2 L'échographie

Parmi les progrès technologiques novateurs, l'utilisation des sondes électroniques multifréquences et haute fréquence pour les explorations mammaires (10-17 MHz) a permis une augmentation du contraste et de la résolution spatiale. Le taux de sensibilité de l'échographie était respectivement de 33 % et 40 %, pour une spécificité respectivement de 96 et 90 %. Cette faible performance de l'échographie en détection est à relativiser au moins partiellement en raison de la méthodologie : utilisation de sondes de 7,5 MHz et réalisation des examens par des manipulateurs en radiologie, sondes de 7,5 MHz à 13 MHz sans différenciation des résultats entre les deux types de sondes utilisées. Deux études prospectives ont montré l'intérêt de l'échographie en situation de seins denses. Une étude dans la population générale portant sur 4 897 patientes asymptomatiques avec des seins denses (sélectionnées dans la catégorie de l'ACR type II à IV), explorées avec des sondes de fréquences comprises entre 10 et 12 MHz, montre une détection de cancer par l'échographie seule dans 37 % des cas, augmentant de façon statistiquement significative le taux de détection des cancers. Une autre étude portant sur 1 500 femmes asymptomatiques aux seins denses (type II à IV) avec des sondes de fréquence 12 MHz, retrouve cinq fois plus de cancers détectés par l'échographie seule dans la population de femmes dites à risque, avec un ATCD familial ou personnel de cancer du sein, que dans la population dite non à risque.

Dans l'étude canadienne, la sensibilité des examens de dépistage sur les 22 cancers détectés passe de 77 % avec l'IRM à 95 % avec la réalisation de IRM et échographie ; deux cancers sur 22 ont été détectés par l'échographie seule soit 9 %. Dans l'étude allemande, l'échographie

était aussi réalisée comme exploration de l'intervalle tous les 6 mois, permettant ainsi la détection de deux cancers infracliniques, soit 5 % des cancers dépistés, confirmés ACR5 en IRM au moment du diagnostic (explorations normales 6 mois auparavant). L'échographie pose le problème des faux positifs, 134 dans l'étude de Kulh pour 43 cancers dépistés.

Une étude rétrospective de l'échographie (sondes 10 MHz) et l'IRM en dépistage chez 84 femmes à risque génétique montre une sensibilité de 83 % pour l'échographie et 93 % pour l'IRM, avec une spécificité de 65 % identique pour les deux techniques. Dans cette série, la sensibilité du couple mammo-échographie était identique à la sensibilité de l'IRM soit 93 %.

Ainsi, l'échographie mammaire est une exploration complémentaire souvent indispensable en sénologie. Elle complète les renseignements fournis par la mammographie. C'est dans les zones de densité accrue que l'échographie apporte plus de renseignements.

L'échographie mammaire est indiquée en cas d'anomalies mammographiques de type ACR3 ou ACR4. En cas d'anomalie ACR5 elle permet de mettre en évidence les lésions multifocales uni ou bilatérales latentes par ailleurs. Alors qu'elle n'est pas indiquée en cas d'anomalie ACR2.

L'expression échographique typique d'un cancer du sein est celle d'une lésion solide, hypoéchogène, plus ou moins hétérogène, à contours irréguliers et dont le grand axe est, en général, vertical par rapport à la peau. Une ombre postérieure est présente dans environ un tiers des cancers. Parfois un aspect kystique correspondant à une tumeur nécrosée. Cependant, l'échographie dépend beaucoup de l'opérateur, elle ne visualise pas les foyers isolés de micro calcifications, elle est de spécificité médiocre dans les seins adipeux. Elle permet souvent de réaliser une ponction écho guidée [91, 94].

L'expression échographique du cancer chez nos malades était superposable à celle décrite dans la littérature dans 94,7% des cas. De même le couple mammographie échographie était suspect dans 87,09% des cas.

2-3 L'IRM :

L'IRM se place devant la mammographie en terme de détection des cancers avec une sensibilité comprise entre 30 et 40 % pour la mammographie seule, entre 70 et 95 % pour l'IRM.

L'aspect IRM de ces tumeurs peut être trompeur car d'apparence bénigne. Dans une étude prospective, les deux cancers de l'intervalle diagnostiqués cliniquement à 2 mois et 9 mois, avaient été vus et décrits en IRM comme des formations bénignes. L'IRM a généré deux fois plus de faux positifs que la mammographie, et trois fois plus de biopsies inutiles, posant le problème de la surdétection. Concernant la taille des tumeurs et le staging ganglionnaire, les auteurs décrivent dans toutes les études citées un bénéfice de l'IRM sur le stade de détection des cancers en majorité inférieur à 10 mm et sans envahissement ganglionnaire axillaire. Le taux de cancer de l'intervalle varie de 2 à 7 %, bas comparé à l'usage de la mammographie et examen clinique seuls, mais non négligeable si on l'extrapole à de grandes séries de patientes. Ces cancers sont apparus cliniquement dans des délais de 2 à 9 mois après les examens de dépistage annuels, IRM et mammographie, avec ou sans échographie selon les séries.

La place de cet examen n'a pas beaucoup évolué ces dernières années. Sa sensibilité dans la détection d'un cancer infiltrant est élevée alors que sa spécificité varie de 50% environ pour les micro calcifications isolées et autour de 85% pour les nodules solides .C'est la technique la plus sensible pour la détection d'une multifocalité ou d'une multicentricité. L'IRM garde actuellement ses indications dans l'étude des récidives, l'évaluation du suivi des plasties mammaires et le dépistage des patientes à haut risque génétique de cancer du sein [95, 96, 97].
(Figure 44)

Dans notre série l'IRM n'a été faite que chez 3 cas dans le cadre du suivi pour la recherche de récurrence tumorale.

2-4 Autres examens :

a- Tomodensitométrie :

Par son absence de spécificité. Elle ne présente aucune indication pour le diagnostic de la lésion elle-même. Son rôle est limité à la recherche d'une extension à la paroi thoracique, d'une extension ganglionnaire (chaîne mammaire interne) et une recherche de métastases à distance [98].

b- Le doppler couleur :

Actuellement, cette méthode est toujours en phase d'évaluation .Le doppler couleur permet de détecter les vaisseaux. Leur présence au centre de la tumeur est évocatrice de malignité .les carcinomes étant généralement plus vascularisés que les tumeurs bénignes [95].

3-Le diagnostic cyto-anatomo-pathologique

Les tumeurs BRCA1 ont plus volontiers un index de prolifération élevé et sont moins différenciées, leurs récepteurs hormonaux (RH) plus souvent négatifs, le sous-type médullaire est 10 fois plus fréquent que dans l'ensemble des cancers du sein, tandis que la fréquence de la composante intracanaulaire est moindre et les carcinomes intracanaux rares. L'hyperexpression et/ou le taux de mutation de TP53 est plus important dans les tumeurs liés à BRCA ainsi que le degré d'aneuploidie, tandis que l'hyperexpression de c-erbB-2 est rare. Ce phénotype moléculaire et immunohistochimique pourrait être un indicateur de la présence d'une mutation germinale de BRCA1.

Sur le plan histologique, les tumeurs BRCA2 ne semblent pas différentes des tumeurs sporadiques. Il y aurait peut-être un peu plus de formes lobulaires. Les cancers « BRCA1 » présentent plus souvent un index mitotique élevé (et par-là un grade SBR III), des marges de résection atteintes et une infiltration lymphocytaire. Une histologie de type médullaire est plus fréquemment retrouvée dans les formes BRCA1 (de l'ordre de 10 % des cas liés à BRCA1 versus 1% des cas sporadiques). Les cancers « BRCA2 » sont également plus souvent de grade SBR II et III que les cancers sporadiques : Cette augmentation n'est pas liée à un index mitotique plus élevé mais à la moindre formation de tubules.

Plus de 70 % des tumeurs du sein survenant chez des femmes porteuses d'une mutation BRCA1 n'expriment pas de récepteurs aux oestrogènes. Le taux de tumeurs RE+ chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA2 est comparable à celui des formes sporadiques : la positivité des RE était de 17 % dans les tumeurs associées à une mutation de BRCA1 et de 63 % dans les tumeurs BRCA2.

Ils relèvent l'absence de relation significative entre la taille tumorale et le pourcentage d'envahissement ganglionnaire dans la population BRCA1 ($p = 0,20$), contrairement aux autres populations étudiées BRCA2 et non mutées ou non testées ($p < 0,0001$). Dans la catégorie des tumeurs de 21 à 30 mm, les patientes présentent deux fois moins d'envahissement ganglionnaire chez BRCA1, 27 %, pour 65 % dans la population BRCA2 — non mutées — non testées ($p < 0,0003$) ; une constatation identique est faite concernant le nombre de ganglions envahis, deux fois moins importants chez BRCA1 ($p < 0,007$).

Aucune corrélation avec l'âge ou le grade de SBR n'a été établi pour expliquer ce faible taux d'envahissement ganglionnaire chez BRCA1.

Les auteurs décrivent des tumeurs chez BRCA1 plus agressives avec un potentiel métastatique parfois d'emblée hématogène sans envahissement ganglionnaire axillaire.

3-1 Matériel d'étude:

Il peut s'agir de prélèvement cytologique, biopsique, de pièce de tumorectomie ou de pièce de mastectomie associées ou non à un curage axillaire. Les méthodes de prélèvements tissulaires se sont considérablement développées ces dernières années, permettant des microprélèvements mammaires capables de poser le diagnostic pré thérapeutique aussi bien d'une lésion palpable que d'une lésion infra clinique. Le choix de ces techniques dépend de nombreux facteurs : disponibilité de l'équipement, type d'image radiologique, morphologie mammaire et localisation de l'anomalie.

a- La cytologie mammaire :

a-1 intérêt et limites:

La cytologie mammaire fait partie intégrante du bilan sénologique, avec l'examen clinique et la mammographie, dans le cadre du triplet diagnostique.

L'intérêt de cette méthode a été démontré grâce à de nombreuses études. La cytologie par ponction a pour atout son caractère faiblement invasif, sa rapidité de réponse, son faible coût, sa grande spécificité vis-à-vis du diagnostic de malignité. Sa fiabilité représente une spécificité supérieure à 95% et une valeur prédictive positive de cancer de 99%. Néanmoins sa négativité n'élimine pas le diagnostic (5 à 10% de faux négatifs).

Ses limites résident dans une sensibilité diversement évaluée selon les études (allant de 66 à 100%), en rapport avec son caractère fortement opérateur et lecteur dépendant. Elle est limitée aussi par son incapacité à distinguer les lésions infiltrantes de celles in situ et de son impossibilité de réalisation en cas de lésion infra clinique [99, 100, 102].

a-2 Diagnostic de malignité :

Le diagnostic de malignité peut être porté sur un prélèvement cytologique d'un écoulement mamelonnaire, des produits de grattage en cas de maladie de Paget ou par ponction à l'aiguille fine d'une lésion mammaire. La nature maligne est affirmée en recherchant les critères cytologiques de malignité qui sont:

- La densité cellulaire élevée.
- Les groupements cellulaires irréguliers.
- Les cellules épithéliales isolées du même type, à cytoplasme conservé.
- L'absence de petits noyaux nus de type bénin.
- Le pléomorphisme nucléaire, la variation en taille et en forme dans 90 % des cas, le rapport N/C (nucléo-cytoplasmique) élevé [99, 100, 102].

b- La biopsie par forage:

La biopsie par forage ou biopsie percutanée au Trucut est devenue une alternative à la biopsie chirurgicale diagnostique dans les pays qui l'ont développée depuis une dizaine

d'années. Mais l'utilisation optimale de cette technique passe par un recrutement suffisant pour disposer d'une équipe médico-technique performante, dans les deux domaines de la radiologie et de l'anatomie pathologique. Qu'elle soit guidée par l'examen clinique ou des techniques d'imagerie, elle permet généralement de poser ou d'exclure le diagnostic de malignité. Cette intervention permet de recueillir de 1 à 6 échantillons cylindriques minces de tissu suffisant pour un diagnostic histologique. Elle permet de distinguer initialement un cancer in situ et un cancer invasif et de procéder au dosage des récepteurs hormonaux.

Toutefois, il existe des limites liées à la taille, à la localisation et à l'aspect de la lésion. Par ailleurs, le diagnostic anatomopathologique est parfois difficile du fait de l'exiguïté des prélèvements. Car la micro biopsie ne permet pas un diagnostic formel dans les lésions probablement bénignes (l'adénose sclérosante, l'adénose micro glandulaire, la cicatrice radiaire, l'hyperplasie atypique). De même le diagnostic d'un carcinome in situ doit être réévalué sur une biopsie chirurgicale vu la possibilité d'association à une composante infiltrante. [101, 102, 103].

c- Macrobiopsie :

Les macrobiopsies permettent de recueillir des prélèvements plus volumineux par des systèmes coaxiaux assistés par le vide permettant de prélever sous anesthésie locale 5 à 15 « carottes », parfois plus. Ce sont pour l'anatomopathologiste de véritables pièces histologiques permettant de réduire les discordances avec le diagnostic final ainsi que les exérèses chirurgicales pour des lésions bénignes. La macro biopsie est indiquée en cas d'images radiologiques indéterminées ou suspectes. [103, 104, 105].

Ces deux techniques de prélèvement mammaire rendent difficiles les notions fondamentales anatomo-pathologiques de marges d'exérèses chirurgicales, qui déterminent le risque réel de récurrence locale des cancers.

d- La biopsie chirurgicale:

C'est un prélèvement chirurgical, avec ou sans stéréotaxie, en ambulatoire et sous anesthésie, d'une pièce cylindrique qui enlève totalement la lésion en monobloc.

Depuis l'avènement des techniques de micro prélèvement mammaire, on observe une diminution très importante du nombre de biopsies chirurgicales à visée diagnostique et une inversion du rapport biopsies bénignes/biopsies malignes. Toutefois la non représentativité de ces microprélèvements impose parfois de recourir à une biopsie chirurgicale [103].

Malgré le développement des techniques de microprélèvements mammaires, la biopsie chirurgicale reste la technique la plus répondue dans notre contexte comme en témoignent les résultats de notre étude 41,94% de biopsies chirurgicales versus 25,80% de biopsies au Trucut. Ceci est le résultat d'une insuffisance des conditions matérielles et techniques dans nos structures de soin mais aussi de l'incapacité des malades à fournir le matériel nécessaire à ces prélèvements.

e- L'examen extemporané:

La biopsie chirurgicale diagnostique avec examen extemporané : elle regroupe d'une part, un examen macroscopique de la pièce opératoire et d'autre part, un examen histologique rapide d'une coupe tissulaire congelée. Le prélèvement chirurgical est effectué au bloc opératoire sous anesthésie. Il peut être également réalisé sur les ganglions axillaires.

L'examen extemporané est indiqué lorsqu'il peut modifier l'attitude chirurgicale. Il n'est pas effectué en cas de lésion infra clinique ou de tumeurs mesurant moins de 10mm. Parfois la fiabilité du résultat histologique final peut être compromise par la perte ou l'altération du matériel tissulaire dû à la congélation. D'où l'intérêt de compléter par un examen histologique après conditionnement de la pièce mammaire.

L'utilisation des examens extemporanés a été marquée par une diminution significative depuis l'avènement des techniques de microprélèvements, en raison du changement du mode de présentation des lésions mammaires. Mais il faut intégrer le coût et les difficultés de ces techniques ainsi que les délais occasionnés par leur réalisation et l'interprétation histologique parmi les inconvénients de la gestion actuelle des cancers du sein [106, 107].

L'examen extemporané était réalisé dans 32,26% des cas de notre série. Dans tous les cas, cet examen a permis de confirmer le caractère malin des tumeurs examinées.

f- Les pièces opératoires:

Les pièces de tumorectomie et de mastectomie associées ou non à un curage axillaire permettent en outre du diagnostic du type histologique, la précision de l'état des berges d'exérèse ainsi que les autres facteurs histopronostiques nécessaires à la prise en charge thérapeutique ultérieure [107].

Les pièces de mastectomie avec curage axillaire étaient le matériel d'étude le plus sollicité dans notre série par rapport aux pièces d'exérèse limitées. Ceci pourrait s'expliquer par l'importance des formes évoluées.

g- Le ganglion sentinelle:

Le ganglion sentinelle (GS) est le premier relais ganglionnaire de l'aisselle. Son exérèse sélective est une alternative au curage axillaire complet. L'analyse anatomo-pathologique permet d'éviter un curage axillaire en cas d'absence de métastase dans ce ganglion. L'examen histologique du ganglion sentinelle peut se faire en extemporané ou après fixation. Selon les recommandations de l'ADASP (Association of Directors of anatomic and Surgical pathology) le GS peut être examiné en extemporané si le résultat de l'analyse permettrait le curage axillaire dans le même temps opératoire. L'analyse après fixation permet de retrouver un taux élevé des micrométastases dont la valeur pronostique et prédictive reste discutée.

La standardisation de la méthode d'analyse du ganglion sentinelle dépendra des résultats des essais randomisés qui sont en cours d'évaluation [108].

Vu que la technique du ganglion sentinelle n'est pas recommandée en pratique. Car elle nécessite un environnement multidisciplinaire et une période d'apprentissage pour chacun des intervenants. Elle n'a pas été pratiquée dans notre série.

3-2 Le conditionnement des prélèvements et des pièces mammaires :

Toutes les pièces opératoires et les prélèvements mammaires doivent être acheminés rapidement au laboratoire d'anatomie pathologique. Il faut les disposer dans un fixateur tissulaire dans les plus brefs délais. Un retard ou une mauvaise fixation nuisent à la qualité morphologique des coupes histologiques. Il faut respecter la proportion quantité du

tissu/volume de fixateur (1/10). Les pièces opératoires doivent être ouverte (découpées en feuillet de livre) pour permettre la pénétration du fixateur. La durée de fixation varie selon le fixateur utilisé ; elle est de 24h pour les pièces d'exérèse partielles et de 48h pour les mastectomies fixées au formol tamponné. Après fixation les pièces opératoires sont découpées en réalisant des prélèvements au niveau de la tumeur, des berges d'exérèse et du mamelon en cas de mastectomie ensuite ces prélèvements sont inclus en paraffine. Les prélèvements biopsiques et les pièces de curage axillaire doivent être inclus en totalité. Finalement Le produit d'inclusion est découpé, fixé sur lame et coloré [109].

3-3 Les aspects anatomo- pathologiques du cancer du sein:

Plusieurs classifications ont été proposées. La classification de l'OMS datant de 1981, définissait sur un plan purement morphologique 14 entités différentes de carcinomes infiltrants. Actuellement une nouvelle classification 2002-2003 tient compte des données morphologiques et immunohistochimiques. Elle définit 21 entités de carcinomes infiltrants.

Classification histologique de l'OMS 2003 des tumeurs mammaires malignes [110]

Les tumeurs épithéliales ou carcinomes mammaires
Tumeurs épithéliales non infiltrantes
Carcinome canalaire in situ (intra-canalaire) (CCIS)
Carcinome lobulaire in situ (CLIS)
Tumeurs épithéliales infiltrantes
Carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique
Carcinome lobulaire infiltrant
Carcinome mucineux (colloïde)
Carcinome médullaire
Carcinome tubuleux
Carcinome papillaire
Carcinome apocrine
Carcinome cribriforme
Carcinome métaplasique
Carcinome adénoïde kystique
Carcinome sécrétant juvénile
Carcinome endocrine
Carcinome à cellules riches en lipides
Carcinome à cellules acineuses
Carcinome à cellules claires (riches en glycogène)
Carcinome oncocytaire
Carcinome inflammatoire
Maladie de Paget du mamelon
Autres (carcinome sébacé, micro papillaire...)
Les tumeurs conjonctives
Sarcomes mésoenchymateux (fibrosarcome, angiosarcome...)
Sarcome phyllode (tumeur conjonctivo-épithéliale)
Les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH)
Les métastases mammaires

a- Les carcinomes mammaires :

Les carcinomes ou épithéliomas sont les tumeurs malignes du sein les plus fréquentes. Ils représentent 98% des cancers mammaires. Ils naissent du revêtement épithélial des canaux galactophores et des lobules [110].

a-1 le carcinome in situ :

❖ **Le carcinome canalaire in situ (CCIS) :**

C'est un carcinome des canaux galactophores n'infiltrant pas le tissu conjonctif voisin. Il naît le plus souvent dans l'unité terminale ductulolobulaire comme l'ont montré WELLINGS et coll. Sa fréquence est en augmentation avec la pratique du dépistage systématique. Il représente 15 à 20% des carcinomes mammaires.

Macroscopiquement, seules les lésions de comédocarcinome sont identifiables à l'œil nu. Les autres types n'ont pas de traduction macroscopique.

Microscopiquement, selon la classification traditionnelle, le carcinome canalaire in situ est scindé en quatre types architecturaux: la forme massive, la forme comédonienne, la forme papillaire et celle cribriforme qui peuvent s'associer au sein de la même tumeur avec prédominance de l'un ou de l'autre. Cette classification a montré des insuffisances sur le plan pronostique. Actuellement l'OMS recommande une classification en trois grades selon les aspects nucléaires. Les CCIS de bas grade sont constitués d'une population cellulaire dotée de noyaux monomorphes, à chromatine fine et sans nucléole. Les CCIS de haut grade présentent un important pléomorphisme, avec des nucléoles et des mitoses. Le grade intermédiaire correspond à un aspect n'appartenant pas aux deux autres catégories.

La taille des lésions de CCIS est un élément important pour la décision thérapeutique. Cependant l'appréciation de la taille lésionnelle est souvent complexe et nécessite une confrontation des données radiologiques, macroscopiques et microscopiques. La plupart des lésions de CCIS n'ont pas de traduction macroscopique et même en cas de lésion palpable, les lésions histologiques s'étendent souvent au-delà des limites macroscopiques lésionnelles. En effet la taille du foyer lésionnel sera estimée en multipliant le nombre de tranches de sections pathologiques par l'épaisseur moyenne des tranches. Il est donc préférable de parler d'une appréciation de la taille plutôt que d'une mesure précise de la lésion.

Le CCIS est une pathologie unicentrique, avec un mode d'extension le plus souvent continu, mais parfois discontinu surtout pour les lésions de bas grade. Sur le plan

immunohistochimique les CCIS expriment les récepteurs hormonaux dans 75% des cas et surexpriment l'HER2 dans 30% des cas.

Le CCIS de bas grade pose un problème de diagnostic différentiel avec les hyperplasies épithéliales atypiques [111, 112].

❖ **Le carcinome lobulaire in situ (CLIS):**

Le carcinome lobulaire in situ est selon l'OMS un carcinome intéressant les canalicules intra lobulaires qui sont comblés et distendus par une prolifération de cellules peu jointives sans envahissement du tissu conjonctif voisin. Il représente 2,5% des carcinomes mammaires.

N'ayant ni traduction macroscopique ni mammographique, le CLIS est généralement de découverte fortuite à l'occasion d'une exérèse pour une autre raison.

A l'histologie il présente un aspect en « sac de billes » avec une extension pagétoïde sans nécrose ni calcification.

Actuellement l'OMS a regroupé le CLIS sous le terme de néoplasies lobulaires (LIN). Cette classification permet de distinguer les lésions de CLIS des hyperplasies lobulaires atypiques. Ces lésions sont divisées en trois grades (LIN1, LIN2, LIN3=CLIS). Cette appellation est pratique puisqu'elle évite d'avoir recours à l'interprétation subjective et qu'elle est moins sujette à conduire à un sur traitement des patientes.

Le carcinome lobulaire in situ est multicentrique dans 70% des cas, bilatérale dans 30% des cas. Le CLIS n'est pas considéré comme lésion préneoplasique mais son existence augmente le risque d'un carcinome infiltrant, le risque de survenue de lésion infiltrante est de 10 à 20% selon les séries [113, 114].

Seulement 3,22% des cas de cancers du sein diagnostiqués dans notre série étaient des carcinomes canaux in situ. Ces chiffres sont inférieurs à ceux de la littérature. Toutefois, cette fréquence est sous estimée puisque un bon nombre de carcinomes in situ infra cliniques sont sous diagnostiqués du fait de l'absence d'un système de dépistage organisé au Maroc.

a-2 les carcinomes infiltrants :

❖ **Le carcinome canalaire infiltrant (CCI) de type non spécifique:**

Le CCI de type non spécifique ou sans autre indication est la forme la plus fréquente des cancers du sein soit 70% à 85%.

Il survient généralement avec deux pics d'âge : pré et post- ménopausique. Le quadrant supéro- externe est la zone de prédilection

Macroscopiquement, la tumeur est étoilée ou irrégulière, elle est circonscrite ou lobulée.

Microscopiquement, les cellules carcinomateuses se disposent en lobules, en travées ou elles forment des tubes. Les aspects microscopiques sont nombreux, variés et conditionnent le pronostic. La morphologie des cellules tumorales ainsi que le nombre des mitoses est variable et est rapporté dans le grading histopronostique de SBR (SCARFF-BLOOM et RICHARDSON) ou encore le grade SBR modifié par ELSTON et ELLIS. Le stroma est d'abondance variable selon l'aspect macroscopique. Fréquemment il existe des foyers de carcinome intracanaire et/ou intra lobulaire associé. On peut avoir un CCI avec composante intracanaire prédominante. Dans ce cas il s'agit d'un carcinome essentiellement intracanaire présentant des foyers d'infiltration du tissu conjonctif. La classification de l'OMS propose de réserver cette nomination aux cas où la proportion de carcinome intracanaire est au moins 4 fois plus importante que celle de la composante infiltrante. Toutefois le CCI avec composante intracanaire prédominante doit être séparée du carcinome micro invasif. Car chacune de ces lésions a des implications pronostiques et thérapeutiques variables. Le carcinome micro invasif est défini comme une tumeur constituée de façon prédominante par un CCIS mais dans lequel existe un ou plusieurs petits foyers infiltrants dont le diamètre n'excède pas 1 mm.

Les métastases ganglionnaires axillaires sont fréquentes soit 40 à 50%.

A l'immunohistochimie, 70 à 80% des CCI expriment les récepteurs à l'œstrogène. Alors que l'HER2 est surexprimé dans 15 à 30% des CCI [110, 115].

Nos résultats concordent avec la littérature. Dans notre série, le carcinome canalaire infiltrant était le type histologique le plus fréquent soit 77,42% souvent classés grade II ou III de SBR. Une composante intracanaire était associée dans 50% des cas.

❖ **Le carcinome lobulaire infiltrant :**

Il est beaucoup moins fréquent que le carcinome canalaire infiltrant (4-12% des cancers du sein).

Macroscopiquement, il est caractérisé par un placard nodulaire mal limité.

A l'histologie, c'est un carcinome infiltrant formé de cellules régulières ressemblant à celles du carcinome lobulaire in situ et ayant en général un faible taux de mitoses. La forme typique est caractérisée par des cellules isolées en « fil indienne », groupées concentriquement autour des canaux. Ces cellules sont régulières avec inclusions cytoplasmiques de mucus. Il est associé dans 70 % des cas à un C.L.I.S

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

Les carcinomes lobulaires infiltrants expriment les récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone dans 70 à 95% des cas. La surexpression de l'HER2 est généralement faible (de 0 à 27%) [115, 117].

Dans notre série 19,35% des cancers colligés étaient des carcinomes lobulaires infiltrants dont les caractéristiques histologiques et immunohistochimiques étaient superposables à celles décrites dans la littérature.

❖ **Le carcinome colloïde ou mucineux :**

Il est rare, il représente 2% des cancers du sein, survenant plutôt chez la femme âgée et généralement de bon pronostic dans sa forme pure. La cytologie pose un problème de diagnostic différentiel avec le Mucocèle et le cystadénocarcinome.

Macroscopiquement, il est bien limité, translucide et filant sous le bistouri.

Microscopiquement les cellules tumorales sont disposées en lobules ou réalisant des tubes au sein de plages de substance mucoïde. Des cellules avec vacuoles intra cytoplasmiques de mucus sont également observées. Une composante intracanaulaire est associée dans 70% des cas. L'envahissement ganglionnaire est faible (4 à 15% des cas). Les récepteurs hormonaux sont

exprimés dans 70% des cas, alors que l'HER2 est négatif. Les formes mixtes et hyper cellulaires sont de moins bon pronostic [110, 118].

❖ **Le carcinome médullaire :**

Le carcinome médullaire du sein représente 1 à 7 % des carcinomes mammaires. Il a été décrit en 1949 par Moore et Foote comme un carcinome à stroma lymphoïde à pronostic favorable. Mais ce n'est qu'en 1977 que Ridolfi affirme la spécificité du carcinome médullaire typique répondant à cinq critères histologiques :

- *Circonscription histologique complète ;
- *Architecture syncytiale prédominante (supérieure à 75% de la surface tumorale) ;
- *Absence de différenciation tubuliforme ;
- *Infiltrat lymphoïde diffus modéré ou marqué ;
- *Pléomorphisme nucléaire modéré ou marqué.

Les formes ne répondant pas à ces critères sont classées atypiques et de pronostic défavorable.

Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec le CCI sans autre indication de haut grade à stroma inflammatoire. Les métastases ganglionnaires sont présentes dans moins de 10% des carcinomes médullaires typiques (voir figure 46).

L'HER2 est rarement surexprimé. Le gène P53 est exprimé dans 60 à 87% des carcinomes médullaires. La mutation BRCA1 est présente chez 8 à 13% des patients atteints de carcinome médullaire [119, 120].

D'autres entités histologiques très rares ne figuraient pas parmi celles diagnostiquées dans notre série.

a-3 La maladie de Paget du mamelon:

Elle est présente dans 2 à 4% des cancers du sein qu'ils soient canaux ou lobulaires.

Macroscopiquement elle se présente comme étant un eczéma du mamelon.

Histologiquement cet eczéma correspond à des éléments carcinomateux isolés ou en amas, migrés dans l'épaisseur de l'épiderme mamelonnaire à partir d'un carcinome sous jacent.

Ce sont des cellules à cytoplasme abondant et clair, leur noyau est volumineux et peut être repoussé à la périphérie de la cellule. Elle est souvent associée à un carcinome in situ.

En immunohistochimie, les cellules de Paget expriment la cytokératine et les antigènes de différenciation glandulaire (EMA et ACM). L'expression des récepteurs hormonaux dépend du type de carcinome associé.

Le pronostic de la maladie de Paget est celui du carcinome sous-jacent [110, 123].

La maladie de Paget du mamelon n'était diagnostiquée chez aucun des cas de notre série.

b- Cas particuliers :

❖cancer du sein de l'homme :

Ce cancer est rare (1% des cancers mammaires et moins de 1% des cancers masculins). Il peut survenir dans un contexte familial avec des mutations de BRCA2 d'où la nécessité d'une enquête familiale devant ces cas.

Les circonstances de diagnostic sont surtout l'autopalpation. Ces tumeurs siègent fréquemment dans la région rétro aréolaire avec une atteinte cutanée et/ou pectorale.

Les types histologiques du cancer du sein chez l'homme sont similaires à ceux de la femme. Le carcinome canalaire infiltrant est le plus fréquent (>80%). Les autres variétés sont moins fréquentes que chez la femme, en particulier le type lobulaire très rare du fait que la glande masculine est dépourvue de lobules. La maladie de paget est également rare. La surexpression de l'oncogène HER2 est faible chez l'homme. Le pronostic est déterminé par les mêmes facteurs pronostiques que pour le cancer du sein de la femme [41, 110].

3-4 L'immunohistochimie (IHC) :

L'immunohistochimie (IHC) est une technique ayant pour objet la mise en évidence d'antigènes in situ sur des préparations tissulaires. Elle est utilisée en routine et s'applique principalement à des prélèvements fixés et inclus en paraffine. En sénologie l'IHC a pour objectif la confirmation diagnostique de certains types de cancers ainsi que la détermination de l'expression des récepteurs hormonaux et de la protéine ERBB2 (c-erbB-2) qui est la cible du trastuzumab. Cette détermination est importante tant pour l'information pronostique apportée

que pour la valeur prédictive de réponse au traitement par hormonothérapie lorsque l'un des récepteurs hormonaux est positif. La principale particularité du récepteur à l'œstrogène consiste en la régulation de son propre gène, la transcription étant augmentée en présence d'œstrogènes. Une autre cible transcriptionnelle mérite d'être mentionnée ; l'expression du récepteur à la progestérone qui est sous contrôle œstrogénique. L'expression de ce récepteur peut donc constituer une indication de bon fonctionnement du récepteur à l'œstrogène

Le taux de positivité des RE rapporté dans la littérature varie de 59 à 81 %, tandis que le taux de positivité des RP varie de 52 à 71 %.

Selon des études pilotes, 20% des cancers du sein surexpriment La protéine ERBB2. La valeur pronostique de la surexpression de c-erbB-2 reste controversée, mais souvent de moindre importance par rapport aux facteurs pronostiques classiques. Il n'est donc pas justifié de déterminer le statut de c-erbB-2 de façon systématique [129, 130, 131].

L'IHC a été faite chez tous nos malades. Le taux de positivité des récepteurs hormonaux (RH) était de 41,93%. Ces taux sont discrètement proches de ceux rapportés dans la littérature.

4. Le diagnostic par biologie moléculaire :

Les techniques employées pour la recherche de mutation dépendent des habitudes des laboratoires mais doivent allier fiabilité et coût le plus faible.

Du fait de la taille importante des gènes et de l'absence de « points chauds » de mutation, on préférera des méthodes de criblage (SSCP, DGGE, DHPLC...) suivi d'un séquençage ciblé (133)

La caractérisation de la mutation dans une famille donnée par l'intermédiaire du cas «index » est longue et difficile (compter plusieurs mois ou années en cas de liste d'attente). En revanche, rechercher en première intention les mutations fréquentes ou récurrentes dues à un effet fondateur dans des populations spécifiques par séquençage direct : 185delAG, 5382insC, 6174delT ou 999del5 est rapide (1 à 2 semaines) (134)

Les mutations tronquantes ou impliquant un site d'épissage sont considérées comme délétères ainsi que celles siégeant dans le domaine fonctionnel en « doigt de zinc » situé en 5' du gène BRCA1(135) (type C61G fréquemment retrouvée par ailleurs dans les populations d'Europe de l'Est).

Les mutations faux-sens (remplacement d'un acide aminé par un autre) sont d'interprétation difficile (simple polymorphisme ou véritable mutation délétère) et doivent faire l'objet de précaution toute particulière avant d'utiliser le résultat comme test présymptomatique chez les apparentés. Il est urgent de développer un ou des tests fonctionnels afin d'appréhender les conséquences de l'altération au niveau de l'ADN.

Le taux de mutations détectées dépend des stratégies moléculaires utilisées et des critères de sélection des familles (135). L'absence de détection de mutation n'élimine pas l'hypothèse d'une prédisposition héréditaire.

On rappelle que la sensibilité des techniques de détection n'est pas de 100 % et qu'il existe très probablement d'autres gènes non encore identifiés.

Ce résultat non informatif est difficile à gérer par l'incertitude qu'il génère tant pour les femmes déjà atteintes que pour les femmes indemnes de tumeur dont la probabilité a priori d'être porteuses est de 50 %, puisqu'il n'y aura pas de test disponible pour celles-ci et qu'elles seront obligatoirement considérées à risque, donc devant bénéficier d'une surveillance soutenue.

Lorsqu'une mutation délétère a été caractérisée dans la famille, toute personne susceptible d'en être porteuse, informée par un membre de sa famille, peut demander que soit réalisé un test génétique dit « présymptomatique » alors qu'il est indemne de toute tumeur.

En cas de résultat négatif, et en l'absence d'autres facteurs de risque propres, le risque tumoral est évalué en fonction de l'âge comme dans la population générale.

Un résultat positif nécessite une prise en charge optimale. Un test génétique n'est pas un examen de routine (136)

Une mutation caractérisée chez le cas index d'une famille permet un test présymptomatique chez les apparentés. Une mutation non caractérisée laisse dans l'incertitude et n'a, en général, pas grande signification. Il s'agit en général de populations isolées dont le

nombre d'ancêtres communs est faible. Ainsi certaines populations insulaires comme Islande, ou des populations dont la barrière est culturelle comme la population Ashkénaze, présentent un petit nombre de mutations différentes. Ainsi, les premières études de population qui ont ré-estime les risques tumoraux ont été conduits dans ces populations du fait de la simplicité expérimentale. En effet, dans les populations où il n'y a pas d'effet fondateur, la diversité des mutations et leur dispersion sur des gènes de très grande taille compliquent singulièrement la première recherche de mutation réalisée dans une famille donnée.

La sensibilité de détection de mutation par ces méthodes est de l'ordre de 70 % [9]. La recherche de délétions ou duplications partielles ou complètes du gène BRCA 1 et BRCA2 par des techniques complémentaires, représentant 15 à 20 % de l'ensemble des mutations de BRCA 1 et de l'ordre de 5 à 10% des mutations de BRCA2, conduit à la caractérisation de 80 à 90 % des mutations attendues.

La lourdeur des investigations, la signification limitée d'un résultat négatif à l'issue d'une première étude familiale (car n'éliminant pas la présence d'un facteur génétique de prédisposition) conduisent à distinguer deux types de test génétique : (1) celui qui est réalisé pour la première fois dans la famille et qui a pour objectif de repérer l'altération génétique responsable, celui qui est proposé aux apparentées (137)

Le premier test est conduit chez la personne la plus susceptible d'être prédisposée compte tenu de son histoire personnelle et de sa position sur l'arbre généalogique : le cas index.

Le délai d'obtention du résultat est long, de 6 à 12 mois en général.

Le second test, effectuée chez les apparentées après identification de la mutation, à l'inverse est simple, cible sur l'altération identifiée.

Le résultat est obtenu en quelques semaines, voire quelques jours. Si l'altération identifiée dans la famille n'est pas détectée, ceci élimine quasiment un diagnostic de prédisposition génétique. (138)

L'identification de ces gènes sera issue de stratégies de recherche différentes de l'analyse de co-ségrégation : étude de liaison non paramétrique de paires de sœurs atteintes, études d'association dont les cas seraient des femmes ayant au moins une sœur atteinte.

IV. Le diagnostic différentiel :

Certaines affections peuvent simuler un cancer du sein mais la fréquence des tumeurs malignes doit inciter à bien analyser les caractéristiques cliniques et radiologiques de toute anomalie du sein et d'avoir recours à l'histologie au moindre doute.

Devant une lésion nodulaire du sein, il peut s'agir d'une tumeur bénigne à savoir:

❖ **Adénofibrome** : souvent ferme et lobulé. Il s'observe surtout chez la jeune femme. A la mammographie, on découvre une opacité dense homogène avec parfois des macrocalcifications. L'échographie mammaire montre une image homogène et solide (hyperéchogène).

❖ **Tumeur phyllode** : l'aspect clinique et radiologique est identique à celui du fibroadénome sauf que les tumeurs phyllodes sont un peu plus volumineuses avec une grande fréquence des récidives et une évolution parfois maligne ;

❖ **kyste solitaire du sein** : surtout dans la période de la pré ménopause. C'est une tumeur de croissance rapide, mobile, régulière, rénitente et spontanément douloureuse ;

Devant des signes inflammatoires du sein il peut s'agir d'une mastite aigue bénigne le plus souvent d'origine infectieuse.

Un écoulement mamelonnaire peut être aussi la manifestation clinique d'une ectasie canalaire sécrétante ou de papillomes intracanaux.

A l'étape radiologique, certaines microcalcifications peuvent poser un problème diagnostique. Les calcifications bénignes sont typiquement grosses, peu nombreuses, éparses mais relativement groupées. Lorsqu'elles sont petites elles peuvent engendrer le doute.

Néanmoins, il faut garder à l'esprit que le cancer du sein peut simuler toutes ces formes ou y être associé. Ainsi, toute anomalie du sein doit faire l'objet d'une exploration minutieuse et complète pour écarter une suspicion de malignité [67, 75, 79].

V. Bilan pré thérapeutique et Classification :

1- Le bilan pré thérapeutique :

1-1 Bilan d'extension :

La plupart des recommandations proposent actuellement un bilan d'extension comportant une radiographie thoracique, une échographie hépatique et une scintigraphie osseuse (pour les tumeurs de plus de 1 cm) avec, éventuellement, une TDM cérébrale ou corps entier selon les signes d'appel. L'objectif de ce bilan est la recherche de métastases susceptibles de modifier l'attitude thérapeutique. Des données américaines plus récentes du SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), portant sur 93 600 cas, entre 1989 et 1995, montrent que 6 % des cancers sont métastatiques d'emblée. En France, 8 à 12 % des cancers du sein traités actuellement sont déjà métastatiques au moment du diagnostic [157, 139].

Le bilan d'extension de notre série avait révélé 6 cas de métastases de cancer du sein (toutes localisations confondues), soit 19,35% de métastases d'emblée ce qui rejoint les statistiques de la littérature.

1-2 Marqueurs tumoraux :

Sur le plan biologique, il est préférable de doser le marqueur tumoral CA 15-3 qui peut renseigner sur la présence d'éventuelles métastases infracliniques s'il est élevé. Il permet aussi de suivre l'évolution du cancer du sein lorsqu'il est effectué de façon répétée. Sa spécificité est de 91,2 % pour une sensibilité de 21,7 %. Il en est de même pour le taux d'antigène carcino-embryonnaire (A.C.E.) Sa sensibilité varie de 15 à 25 % et sa spécificité de 88 à 100 % [157, 139].

Le dosage du CA15-3 n'a été fait que chez quatre cas parmi nos malades, avec un taux de négativité de 100%. Le faible taux de réalisation de ce dosage chez nos malades s'expliquerait encore une fois par le manque de moyens.

2- Classifications :

2-1 Les facteurs pronostiques classiques

- Par le grade histopronostique de Scarff-Bloom-Richardson (SBR)
- Par la classification de TNM
- Par des critères d'évolutivité clinique, établit par l'institut Gustave-Roussy en 1969, définis par 4 stades de « poussée évolutive » (PEV)

2-2 Les nouveaux facteurs pronostiques

Ces facteurs ne sont pas encore utilisés en diagnostic de routine.

□ SPF (S-phase fraction) : la fraction de cellules en phase S est corrélée à un grade histologique élevé. Une SPF élevée est également associée à une survie sans récurrence et globale courte.

□ La cathepsine D est une protéase cytosolique qui facilite la migration des cellules cancéreuses et l'invasion de la membrane basale. Un taux élevé (au niveau local et sérique) de cathepsine D est corrélé à un mauvais pronostic dans les cancers du sein primaire.

□ Les récepteurs à l'EGF (Epidermal Growth Factor) : un taux élevé (au niveau local et sérique) de ces récepteurs est associé à un mauvais pronostic et à une diminution de l'efficacité du traitement hormonal.

VI. Le traitement du cancer du sein :

1- But du traitement :

Le traitement du cancer du sein vise à obtenir une grande probabilité de guérison ou la plus longue survie sans rechute, avec un résultat esthétique satisfaisant et une qualité de vie à un coût financier le plus réduit possible.

2- Les moyens thérapeutiques :

On distingue le traitement chirurgical et le traitement complémentaire :

2-1 La chirurgie :

❖ La chirurgie radicale (mastectomie) :

Elle diminue le risque tumoral d'au moins 90 %. Son bénéfice en terme de gain d'années de vie est surtout profitable aux femmes dont le risque cumulé est élevé, donc aux plus jeunes. Elle est peu utilisée en France contrairement aux États-Unis sans doute pour des raisons culturelles. Un débat mériterait d'être instauré aujourd'hui à ce sujet dans notre pays.

❖ La chirurgie conservatrice :

Le terme habituellement utilisé est celui de tumorectomie ou quadrantectomie pour signifier qu'on enlève la tumeur et pas le sein. Dans cette intervention on enlève en fait la tumeur plus une partie de tissu sain autour car les limites effectives de la tumeur ne coïncident pas avec les limites macroscopiques de la tumeur. De même en cas d'écoulement mamelonnaire une chirurgie conservatrice est indiquée consistant en une pyramidectomie [141,142, 143].

❖ Le curage axillaire :

Il est associé à la mastectomie ou à la tumorectomie. Il est inutile en cas de carcinome in situ ou en cas de tumeur infiltrante $\leq 0,5$ cm. Pour les malades T1N0 l'utilisation de la technique du ganglion sentinelle permet de repérer le 1^{er} ganglion de drainage du relai inférieur et d'en faire l'exérèse et l'examen anatomopathologique. S'il est négatif on ne pratique pas de curage.

Cette technique a montré sa fiabilité puisque elle a permis d'éviter 70% des curages axillaires itératifs [140 143].

2-2 Le traitement complémentaire :

a- La radiothérapie :

Elle réduit la mortalité par cancer du sein mais elle exige une technique irréprochable afin de réduire l'irradiation des tissus sains pouvant entraîner une surmortalité par pathologie cardio-vasculaire. On distingue les radiothérapies sur le sein de celles portant sur les aires ganglionnaires.

- En cas de chirurgie conservatrice, une radiothérapie doit toujours être réalisée car elle diminue significativement le risque de récurrence locale. La radiothérapie sera d'autant plus importante que la femme est jeune.

- En cas d'ablation totale du sein, la radiothérapie est indiquée, dans certains cas, pour diminuer le risque de récurrence locale.

- L'irradiation des chaînes ganglionnaires est fonction de la localisation de la tumeur et du résultat de l'examen anatomo-pathologique des ganglions [145].

La radiothérapie est indiquée dans un but palliatif en cas de métastases osseuses et cérébrales.

La radiothérapie adjuvante a été indiquée chez 86,36% des cas de notre étude. Cette indication large nous informe sur l'importance du nombre des tumeurs jugées à haut risque de récurrence locale chez nos malades.

- Ovariectomie prophylactique

Elle réduit le risque de cancer de l'ovaire, trompe ou péritoine de 96 %. La chirurgie d'exérèse doit comprendre les ovaires, les trompes, les annexes, ainsi qu'un lavage péritonéal et des biopsies multiples. La morbidité de la cœlioscopie est quasi-nulle. L'association à une hystérectomie n'est en revanche pas préconisée (sauf cas particulier) en raison de la morbidité

du geste. En outre, le risque de cancer de l'endomètre et du col pour les femmes BRCA1 est faible.

L'ovariectomie prophylactique est envisageable à partir de l'âge de 35 ans s'il n'y a plus de désir d'enfants. Ce geste ne protège pas du cancer de l'ovaire à 100 %. Le risque de tumeur développé dans la cavité péritonéale est évalué à 5 %. L'ovariectomie pratiquée avant l'âge naturel de la ménopause réduit le risque de cancer du sein de 43 % chez les BRCA1, cette réduction pourrait atteindre 76 % si ce geste était pratiqué avant 40 ans. L'âge de survenue du cancer du sein est aussi plus tardif en comparaison des femmes ayant une simple surveillance.

Les inconvénients d'une ménopause précoce engendrée par l'ovariectomie sont à balancer avec la morbidité et la mortalité associées au cancer du sein et de l'ovaire chez les femmes ayant une altération de BRCA1 ou BRCA2. L'opinion est controversée quant à l'utilisation du THS puisqu'on ne peut se baser sur aucune grande étude prospective, et la décision prise au cas par cas, en gardant à l'esprit qu'il faut éviter toute hyperoestrogénie. La comparaison histologique entre les ovaires « sains » de patientes BRCA1 ou BRCA2 et des non-porteuses n'a pas montré de grandes différences, en particulier, il n'y a pas de caractéristiques histologiques suggérant une lésion précurseur d'une tumeur génétiquement déterminée.

b- La chimiothérapie :

Trois essais de chimioprévention par le tamoxifène (TAM) chez des femmes « à risque » mais de stratégie différente ont rapporté des résultats discordants. Une étude américaine a montré l'efficacité de la molécule versus un placebo. De cette étude, ont été extraites 19 femmes présentant une mutation constitutionnelle de BRCA1 ou BRCA2. Pour les 11 femmes BRCA2, l'usage du tamoxifène est lié à une réduction de 62 % du risque de cancer du sein mais pas de diminution pour les 8 femmes BRCA1. Ceci est en accord avec la constatation que 20 % des tumeurs BRCA1 sont à RH positives contre 80 % pour BRCA2 et est également corroboré par la diminution du risque de cancer controlatéral chez les femmes BRCA2 qui utilisent du tamoxifène après un premier cancer du sein. Cet échantillon très petit ne permet, cependant, pas de conclure que le tamoxifène empêche le cancer du sein chez ces femmes. L'étude anglaise et

l'étude italienne n'ont montré aucun avantage du tamoxifène. Cette molécule n'est pas autorisée en France dans cette indication. Il est urgent de mettre en route des essais prospectifs avec d'autres molécules, spécifiquement pour les cas BRCA (agonistes de la LH-RH combinés avec raloxifène ou autres anti-oestrogènes sélectifs, SERMs), ce qui pose les problèmes de la disponibilité de population de taille suffisante. La stratégie optimale de prise en charge des femmes « à haut risque » reste à démontrer. Une analyse décisionnelle, étudiant les effets des différentes stratégies isolées ou combinées en terme de gain d'années de vie, en tenant compte de la qualité de vie, selon un modèle de Markov, conclut au meilleur gain pour la procédure mastectomie et ovariectomie. Cependant, si l'on tient compte des préférences des patientes, c'est la surveillance des seins couplée à une ovariectomie avant 40 ans qui paraît la meilleure stratégie. La prise en charge des femmes « à risque » est largement discutée. Les recommandations de l'Expertise Collective mériteraient de nouvelles discussions.

La résistance aux traitements

De fréquentes résistances se développent suite aux traitements essentiellement par chimiothérapie. La base polygénique et multifactorielle du cancer du sein confère à chaque tumeur un phénotype et un potentiel évolutif propre. Cette hétérogénéité est la raison majeure des échecs thérapeutiques. Le mécanisme de résistance le mieux identifié est lié à la présence d'une glycoprotéine membranaire, la glycoprotéine P (P-gp), qui chasse hors des cellules tumorales certaines drogues. Cette protéine est responsable du phénotype MDR : « MultiDrug Resistance » associé à la résistance à la doxorubicine, aux vinca-alcaloïdes ou encore au docétaxel. Outre ce mécanisme, la résistance est liée à la grande instabilité des tumeurs mammaires qui accumulent de nombreuses altérations génétiques : mutations, amplifications de gènes, aneuploidies ou pertes d'allèles par exemple. Ainsi, dans le cancer du sein, l'altération de l'oncogène P53 a été associée à la résistance aux vinca-alcaloïdes et sensibilise au contraire les cellules au paclitaxel, la sur-expression de CEr β 2 est associée à une résistance au CDDP, paclitaxel et docétaxel. BRCA1 apparaît comme ayant un rôle régulateur dans la réponse aux agents chimiothérapeutiques qui reste toutefois à déterminer. Des défauts dans les voies de

réparation des dommages de l'ADN ont également été associés à la résistance dans les cancers humains.

Elle consiste à administrer des médicaments anti-cancéreux, à un intervalle fixe, en général toutes les 3 semaines. Le nombre de cures de chimiothérapie adjuvante pour le cancer du sein est entre 4 et 6. Les avantages des chimiothérapies adjuvantes par rapport au traitement chirurgical sans chimiothérapie sont une réduction significative de la mortalité et un taux de récurrence moindre. En cas de tumeur avancée ou inflammatoire, il est parfois nécessaire de débiter le traitement par une chimiothérapie (chimiothérapie néo-adjuvante) pour diminuer la taille tumorale et permettre éventuellement une chirurgie conservatrice. Elle peut être faite dans un but palliatif chez les malades avec métastases à évolution rapide ou échappant à l'hormonothérapie [146].

Dans notre série, la chimiothérapie a été indiquée en situation néoadjuvante chez 12,90%, en situation adjuvante chez 64,51%.

c- L'hormonothérapie :

Elle s'adresse aux cancers du sein dits hormonosensibles (50 à 60% des cas) elle n'est envisagée qu'en cas de récepteurs hormonaux positifs (RE+ et/ou RP+). L'hormonothérapie en situation adjuvante a pour but d'augmenter la survie sans récurrence et la survie globale tout en préservant la qualité de vie des patients. Pourtant son but en situation métastatique est l'amélioration de la survie avec le maintien d'une qualité de vie adéquate [146,147]. Les cancers hormonosensibles dans notre série (RH+) avaient bénéficié d'une hormonothérapie soit 55,55% des cas.

d- Immunothérapie (Anticorps monoclonaux) :

Ce traitement est indiqué pour les carcinomes surexprimant l'HER2 définie par immunohistochimie ou par des techniques d'amplification génique. Comme toute thérapie ciblée ce traitement est inefficace en l'absence du récepteur de l'HER2. Le traitement par anticorps

monoclonaux ou encore Trastuzumab bloque les récepteurs pour limiter les effets de leur surexpression [147,148].

Dans notre série, le traitement par anticorps monoclonaux (Herceptine®) a été administré chez les cas ayant surexprimé l'HER2.

2-3 Les indications :

Les indications thérapeutiques chirurgicales dépendent du stade TNM de la tumeur et du bilan d'opérabilité du malade. L'association à une radiothérapie ou à un traitement systémique par chimiothérapie ou hormonothérapie dépend en outre du stade TNM, des données histopathologique de la tumeur. Parfois, la stratégie thérapeutique est élaborée après une concertation pluridisciplinaire spécialisée avec le radiologue, le chirurgien gynécologue, l'anatomopathologiste et l'oncologue radiothérapeute [114].

2-4 La surveillance après traitement :

La surveillance après traitement du cancer du sein permet de rassurer les patientes, mais reste sans valeur préventive ou thérapeutique.

Cette surveillance doit être focalisée sur l'évaluation des résultats du traitement, le dépistage précoce des rechutes ou d'un cancer controlatéral, l'évaluation avec prise en charge des éventuelles séquelles du traitement et la réinsertion psychoaffective et socioprofessionnelle des malades. Elle implique en fait une approche pluridisciplinaire ayant pour but l'amélioration de la qualité de vie des malades.

Elle est assurée par la pratique trimestrielle la première année puis annuelle d'exams cliniques de contrôle, de bilans radiologique et biologique.

Il convient d'informer les patientes traitées pour cancer du sein que la contraception orale et le traitement hormonal substitutif sont contre-indiqués et qu'une grossesse ne peut être programmée qu'après un délai de 3mois après la fin du traitement complémentaire [154].

VII. Evolution et pronostic :

L'évolution du cancer du sein est souvent déroutante, de nombreuses études basées sur de grandes séries de malades ont permis de déterminer les paramètres pronostiques significatifs pour la durée de survie globale. Les aspects évolutifs dépendent étroitement de ces paramètres. Selon les données de la littérature le taux des récurrences locorégionales, des métastases à distance et de décès par cancer du sein ont nettement diminué dans les pays développés grâce au dépistage et au suivi régulier contrairement aux pays sous développés ayant encore des possibilités limitées de dépistage et de suivi.

L'incidence des rechutes locales après traitement conservateur est élevée (49 % de rechutes locales à 12 ans versus 21 % pour les cancers sporadiques)

Hartmann et al. ont évalué l'efficacité de la mastectomie bilatérale prophylactique : Les données de cette étude suggèrent une diminution de 90 % de l'incidence de survenue de cancer du sein chez les patientes à haut risque, et une diminution de 89 à 100 % chez les 26 patientes BRCA documentées ultérieurement.

Meijers-Heijboer et al. rapportent à 2,9 ans de suivi aucun cas de cancer du sein chez les 76 patientes BRCA1-2 documentées ayant subi une mastectomie bilatérale prophylactique versus huit cancers chez les 63 patientes porteuses de mutation ayant décliné la mastectomie bilatérale prophylactique.

Rebbeck et al. concluent au caractère non optimal de toute mastectomie sous-cutanée et prône les techniques conservatrices d'étui cutané comme solution intermédiaire la plus adéquate permettant d'offrir une chirurgie d'exérèse satisfaisante et des résultats de reconstruction de qualité.

Le suivi de nos patients a permis de révéler 45,16% des cas de bonne évolution. Mais cette notion de « bonne » n'est que relative, car la survie sans complication pour le cancer du sein doit être exprimée dans un délai de 5 voire 10 ans au minimum (153). L'évolution était défavorable (métastase à distance, récurrence locale, bilatéralisation et décès) chez 32,26%, ce qui est supérieur à celui retrouvé à l'INO (13%) [158].

A peu près un tiers de nos malades (22,58%) étaient perdus de vue rendant donc le suivi impossible. Ceci est lié à la non sensibilisation des femmes Marocaines vis-à-vis de ce cancer

mais aussi à la pesanteur socio économique engendrée quand une famille a une femme porteuse de cancer du sein.

1 – Les facteurs pronostiques cliniques :

1-1 L'âge :

Avant la ménopause le pronostic est d'autant plus défavorable que la patiente est jeune (<35 ans) [58]. Pour Lee et al, la survie des femmes de moins de 30 ans à 5, 10 et 30 ans est inférieure de 10 à 20% à la survie des femmes de plus de 30 ans. Après la ménopause le risque de décès augmente après 70 ans [154, 155].

Le groupe de malades de notre série présentant l'âge comme facteur de mauvais pronostic (<35ans et >70ans) constituait une minorité dont 23,4% étaient non ménopausées âgées de moins de 35ans et 4% de femmes étaient ménopausées âgées de plus de 70ans.

1-2 Le délai de prise en charge :

Le retard à la prise en charge thérapeutique peut aggraver le pronostic du cancer du sein. Richards a montré, dans une méta analyse de 87 études, que les patientes pour lesquelles ce délai était supérieur à 3 mois avaient un taux de survie de 12 % inférieur à celui des femmes prises en charge plus rapidement. Car ce délai est corrélé avec un stade plus avancé de la tumeur [73].

Le délai de consultation clinique dans notre série était tardif (10 mois en moyenne). En effet ce délai ne fait qu'aggraver le pronostic en retardant la prise en charge thérapeutique du malade.

1-3 La localisation dans le sein :

Les localisations internes ou centrales sont jugées de mauvais pronostic du fait de l'envahissement de la chaîne mammaire interne sachant que les essais randomisés ne montrent pas d'effet du curage mammaire interne sur la survie [73].

Les localisations de mauvais pronostic (quadrants internes et région rétroaréolaire) constituaient 31,73% dans notre série.

1-4 Le stade TNM :

Les groupes de cancers de mauvais pronostic sont ceux classés selon TNM stade IV et IIIb [75]. La survie à 5 ans des tumeurs avec métastases à distance est < 10% [154].

Les cancers du sein de notre série classés stade III et IV de la classification TNM constituaient 67,74%.

1-5 La réponse à une chimiothérapie première :

Une bonne réponse à une chimiothérapie première est un facteur de bon pronostic. En effet le taux de survie après 5 ans pour les cancers infiltrants PEV2 et PEV3 passe de 15 à 50% après chimiothérapie première. Les taux de réponse histologique à une chimiothérapie première rapportés vont de 3 à 20% suivant les études. Plusieurs de ces études ont clairement montré que la réponse histologique complète et l'absence d'envahissement ganglionnaire sont les paramètres pronostiques forts après chimiothérapie néoadjuvante [156].

Le taux de réponse histologique à une chimiothérapie première dans notre série (50%) était superposable aux données de la littérature.

1-6 La grossesse :

Environ 0,2 à 4 % des cancers du sein évoluent lors d'une grossesse ou dans l'année qui suit cette grossesse. La probabilité d'un cancer du sein est estimée de 1 à 3 pour 10 000 grossesses. Les cancers mammaires gestationnels ont pour la plupart un pronostic défavorable, lié à l'âge jeune des patientes, l'agressivité des tumeurs, les retards au diagnostic et au traitement et la grossesse elle-même. Mais pour certains auteurs, le pronostic est meilleur en cas de découverte au premier trimestre alors qu'il est défavorable en cas de découverte en fin de grossesse [160].

2- Les facteurs pronostiques histologiques:

2-1 La taille tumorale :

La taille tumorale est classiquement corrélée au pronostic. Le risque métastatique augmente proportionnellement avec la taille tumorale. Selon que la taille est inférieure à 15 mm, comprise entre 15 et 30 mm ou supérieure à 30 mm. La survie à 5ans passe de 90 à 75 puis à 70% [160, 154].

La taille tumorale moyenne dans notre série était grande 40,26 mm. Ce qui constitue un facteur de mauvais pronostic chez nos patientes.

2-2 L'envahissement ganglionnaire axillaire:

Il reste le facteur essentiel. Le nombre de ganglions métastatiques est déterminant pour le pronostic et l'attitude thérapeutique.

La plupart des auteurs admettent l'existence de trois groupes pronostiques : moins de 3 ganglions envahis, de 3 à 10 et plus de 10 ganglions métastatiques. Le pronostic s'aggrave avec le nombre de ganglions métastatiques. D'autres éléments tels que la taille ganglionnaire, l'importance de l'envahissement et la rupture capsulaire sont aussi des facteurs à prendre en considération. Actuellement, beaucoup d'équipes s'intéressent au caractère micro métastatique de l'envahissement déterminé par immuno-marquage [160, 155].

Les métastases ganglionnaires étaient diagnostiquées chez 62,5% des cas de notre série (pN1: 35,48%, pN2: 22,58%, pN3: 12,9%). Tandis que le groupe de bon pronostic n'ayant pas de métastases ganglionnaires (PN0) constituait 29,03%. Quant à l'effraction capsulaire qui est un facteur pronostic moins important, elle a été remarquée chez 40% des cas ayant des métastases ganglionnaires.

2-3 Le grade histopronostique de SBR:

Le plus utilisé est celui de Scarff, Bloom et Richardson. Ce grade prend en compte la formation de structures tubulaires, l'anisocaryose et le nombre de mitoses. Le score déterminé par ces facteurs détermine les grades I, II et III d'agressivité croissante. Il est actuellement

recommandé d'utiliser le grade proposé par Elston et Ellis en 2001, système SBR modifié, de valeur pronostique équivalente, et de reproductibilité supérieure. Ce grade s'applique à tous les carcinomes infiltrants (y compris les carcinomes lobulaires) sauf aux carcinomes médullaires. Il ne s'applique pas aux carcinomes in situ.

Toutes les études montrent que le risque métastatique et la survie sont fortement corrélées au grade, quel que soit le système de grading utilisé. La survie à 7 ans sans rechute est respectivement pour le grade I, II et III, de 90%, 65% et 55%.

Le grade SBR est aussi un facteur prédictif de la réponse à la chimiothérapie; les tumeurs grade III répondent mieux que celles classées grade I ou II [160, 154].

La proportion des tumeurs de mauvais pronostic classées grade III et II dans notre série étaient prédominante (III: 51,61%, II: 45,16%).

2-4 L'index mitotique :

L'index mitotique reste le moyen le plus simple d'apprécier la prolifération cellulaire. Cet index est intégré dans le grade histopronostique sous forme de score. Parmi les trois composantes du grade histopronostique, il est le facteur pronostique le plus important pour prédire la survie. Son évaluation selon la méthode d'Elston et Ellis permet une meilleure discrimination pour le pronostic que par la méthode de Scarff-Bloom-Richardson. L'activité mitotique peut être évaluée plus précisément par le nombre exact de mitoses dénombrées sur 10 champs au grossissement 400, éventuellement rapporté au volume cellulaire. L'index mitotique était élevé (>12 mitoses par 10 GC au fort grossissement) dans 17,6% des tumeurs.

2-5 Le type histologique :

Plus les tumeurs sont indifférenciées plus elles sont agressives. A l'inverse plus une tumeur est différenciée (exemple : carcinome tubuleux) plus son évolution est favorable. Il en est de même pour certaines formes histologiques particulières telles que les carcinomes papillaire et mucineux. Cependant le carcinome médullaire est une exception, il est de bon pronostic s'il est typique même s'il est indifférencié et de moins bon pronostic s'il est atypique [75].

2-6 Les embols vasculaires tumoraux :

La présence d'embols tumoraux est un facteur pronostique important aussi bien dans le groupe des patients sans envahissement, où il est un facteur de prédiction des rechutes métastatiques et de survie globale, que dans le groupe des patientes avec envahissement ganglionnaire, où il est un facteur indépendant pour prédire les récurrences locales. 64,52% des tumeurs de notre série présentaient des embols tumoraux.

2-7 Les marges d'exérèse :

Si l'envahissement des marges d'exérèse est un facteur de récurrence locale après traitement conservateur du sein, il l'est également pour certains auteurs un facteur de risque métastatique [160].

Les marges d'exérèse de nos tumeurs étaient saines dans 83,87% des cas.

2-8 La composante intracanalalaire:

Un carcinome canalaire infiltrant est à composante intracanalalaire extensive, lorsqu'il est composé de carcinome intracanalalaire en périphérie de la tumeur. Une composante intracanalalaire extensive est souvent associée au cancer invasif. C'est un facteur important de récurrences locales [160, 154]. Un tiers des cancers invasifs de notre série étaient associés à une composante intracanalalaire extensive.

2-9 Les récepteurs hormonaux (RH):

La première étude de valeur pronostique des récepteurs d'oestrogènes est celle publiée par Knight en 1977 indiquait une fréquence de récurrence nettement plus importante pour les patientes RH négatifs que pour les malades RH positifs. Donc le dosage des récepteurs hormonaux permet de distinguer les tumeurs de bon pronostic RH positifs de celles de mauvais pronostic RH négatifs. Les récepteurs hormonaux sont, par ailleurs, des témoins de l'hormonosensibilité de la tumeur mammaire et de ses métastases [160, 154].

Presque la moitié des cancers de notre série n'exprimaient pas de récepteurs hormonaux (RH- : 58,07%)

2-10 L'expression du gène HER2/neu (c-erb B2):

Le produit du gène c-erb B2 est un proto-oncogène. L'amplification et la surexpression de HER 2/neu serait un facteur de mauvais pronostic surtout pour les tumeurs N+ mais les résultats des différentes études sont encore contradictoires [148].

Cet oncogène a été surexprimé dans 19,35% des tumeurs de notre série.

2-11 Autres facteurs :

La nécrose tumorale est un facteur de mauvais pronostic. Elle se voit souvent dans les carcinomes canaux infiltrants de haut grade SBR.

Les marqueurs de prolifération (phase S, Ki67, MIB-1), l'expression du gène P53 et du gène c-myc, l'angiogénèse tumorale sont tous des facteurs assez étudiés pour démontrer leur valeur pronostique.

Au total, certains paramètres de mauvais pronostic étaient prédominants chez nos cas de cancer du sein à savoir : le délai de consultation tardif, la taille tumorale élevée, les formes inflammatoires, les métastases initiales, l'atteinte ganglionnaire axillaire, le grade SBR élevé et l'expression des récepteurs hormonaux. Ce qui souligne l'importance du diagnostic précoce dans l'amélioration du pronostic de ce cancer chez les femmes Marocaines

VIII. Dépistage

Les données épidémiologiques suffisent pour expliquer la nécessité d'un dépistage de masse. Le but du dépistage du cancer du sein est de poser le diagnostic de cancer le plus tôt possible quand la tumeur est petite et localisée dans le sein (c'est à dire en absence d'envahissement ganglionnaire). Il existe deux grands moyens de dépistage : le dépistage clinique et la mammographie :

- Le dépistage clinique annuel est pratiqué par le médecin traitant.

- Un auto examen –auto palpation – des seins peut également être effectuée par la patiente, celui-ci permet de mettre en évidence des cancers de plus petite taille et de stade moins avancé.

- La mammographie est le seul examen reconnu comme test de dépistage par l'organisation mondiale de la santé (OMS). Cet examen très sensible et très spécifique est, pour des raisons de coût, limité aux femmes à risque. Il est ainsi pratiqué tous les deux ans chez les femmes de 40 à 70 ans.

D'autres outils diagnostiques peuvent également être utilisés comme l'échographie surtout indiquée chez la femme jeune où la densité mammaire rend difficile l'interprétation de la mammographie ou encore la scintigraphie et la résonance magnétique, examens complémentaires à la mammographie. Finalement, la caractérisation cytologique et anatomo-pathologique de la tumeur permet d'affiner le diagnostic en dosant par exemple les récepteurs hormonaux. La prévention et le dépistage permettent de sauver des milliers de vies en effet, plus la prise en charge est précoce, plus les chances de guérison sont élevées. Il est donc impératif d'être suivi régulièrement et de pratiquer des dépistages réguliers.

1- Surveillance des seins

Elle comprend un examen clinique des seins 2 à 3 fois par an dès l'âge de 25 ans. Comme la moitié des cancers du sein surviennent avant 50 ans, la surveillance par mammographie doit commencer tôt vers l'âge de 30 ans, voire 5 ans avant l'âge de survenue du cancer familial le plus précoce. Elle comprend 2 incidences par sein, doit être comparée aux clichés antérieurs et s'accompagner d'une échographie, le cas échéant. La faible sensibilité de cet examen due en partie à la densité des seins des jeunes femmes entraîne un nombre élevé des « cancers de l'intervalle », ce qui plaide pour un examen bi-annuel. La mammographie a montré ses limites dans la détection des cancers du sein héréditaires. Dans une étude, seulement 46 % (6/13) des petites tumeurs ≤ 2 cm ont été détectées chez des femmes BRCA1; dans une autre, plus de la moitié des cancers du sein détectés étaient N+ au diagnostic (5/9) et 4 étaient des cancers de l'intervalle.

En raison de la radiosensibilité particulière supposée des tissus sains due aux fonctions des gènes BRCA1 et BRCA2, on ne peut éliminer l'hypothèse d'éventuels cancers du sein radio-induits par les très nombreuses mammographies.

L'usage de l'IRM se généralise et les résultats des premières études sont assez convaincants. En France, l'IRM peut être prescrite dans le cadre de protocole.

Le dosage des marqueurs sériques n'est pas préconisé en raison de leur trop faible valeur prédictive positive pour le dépistage du cancer du sein.

De nouvelles méthodes sont à l'étude comme l'aspiration à l'aiguille des fluides des canaux galactophores ou la ductoscopie par fibre optique permettant le lavage et éventuellement la biopsie ou même l'ablation des lésions prémaligènes par laser ou radiofréquence.

Le taux de croissance tumorale élevé chez BRCA1 expliquerait sa fréquence dans les cancers l'intervalle ; une étude montre par ailleurs l'impact de l'âge sur le taux de croissance cellulaire, avec un temps de doublement tumoral deux fois plus important avant 40 ans, et la probable nécessité d'envisager un mode de contrôle semestriel chez ces patientes

-L'échographie au stade de corrélation du dépistage :

La probabilité de cancer était significativement plus élevée, multipliée par trois, dans la population où l'échographie détectait et corrélait les anomalies ($p < 0,01$).

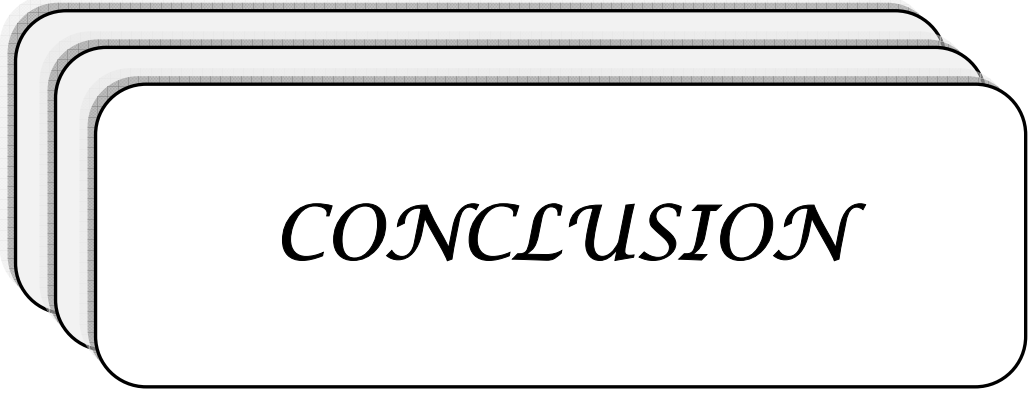
L'autre étude portant sur des femmes à risque familial [35], a montré que la probabilité de cancer était significativement plus élevée, multipliée par six, quand l'anomalie IRM était corrélée à une anomalie échographique ($p < 0,04$).

-L'IRM en tant qu'exploration de dépistage dans ce contexte, est à réaliser en première intention afin d'éviter le taux rappel échographique élevé en cas d'anomalie identifiée à l'IRM. En effet, la découverte d'une anomalie IRM significative déclenche sa recherche par une autre technique d'imagerie afin d'obtenir une méthode de ciblage biopsique et d'éviter la biopsie sous IRM, longue et peu accessible, qui sera utilisée en dernier recours. La place de l'IRM en terme de détection n'a été statistiquement montrée que dans les populations avec mutation, et ce pour les cancers invasifs. La réalisation par le même opérateur de l'ensemble des investigations permet une optimisation de la corrélation topographique, morphologique et volumétrique des

anomalies. La découverte de masse tissulaire doit engendrer un contrôle histologique compte tenu des présentations trompeuses de ces cancers rapidement évolutifs : contours réguliers, formes pseudo-kystiques, aspect bénin d'une masse tissulaire en IRM. Toutefois, le facteur âge, moins de 40 ans, apparaît important en matière de vitesse de croissance tumorale chez les patientes mutées notamment chez BRCA1. La réalisation d'un test de détection semestriel est probablement à envisager si les études montrent que les cancers de l'intervalle surviennent effectivement chez cette catégorie de patiente. Ces cancers de l'intervalle sont peu explicités dans la littérature quant à l'âge de survenue, à la présence ou non d'une mutation, leur type histologique ou le profil hormonal. La sensibilité de la mammographie, examen de référence dans le dépistage du cancer du sein, diminue en cas de seins denses, situation plus fréquemment rencontrée chez les femmes jeunes. De plus, il semble que les femmes porteuses d'une mutation BRCA 1 aient une densité mammaire plus élevée. L'échographie, utile dans ces situations où la mammographie peut être mise en défaut, souffre de son caractère opérateur-dépendant. Malgré une surveillance radiologique régulière, environ 50 % des cancers sont diagnostiqués entre 2 examens de dépistage par mammographie dans cette population (cancers de l'intervalle). L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est la technique d'imagerie la plus sensible dans la détection de cancers infiltrants et ses performances sont indépendantes de la densité mammaire. Ces études ont rapporté des taux de biopsies générées par l'IRM de 6 à 16 %, avec des valeurs prédictives. L'IRM mammaire n'est pas considérée comme un outil de dépistage dans la population générale compte tenu de son coût et de sa spécificité modérée. Cependant, dans une population à très haut risque de cancer du sein, le coût d'un tel dépistage semble raisonnable compte tenu de la très forte prévalence des cancers améliorant de fait la spécificité et la VPP de l'examen. Le dépistage par IRM dans cette population semble permettre un diagnostic plus précoce des cancers du sein. Certains auteurs ont proposé une surveillance par IRM et échographie chez les femmes de moins de 30 ans, voire à partir du second tour de dépistage avant l'âge de 40 ans si la première mammographie montrait des seins de forte densité. De même, Kuhl et al proposent une échographie à chaque examen clinique des seins soit tous les 6 mois ; ceci leur a permis de détecter un cancer entre 2 tours de dépistage.

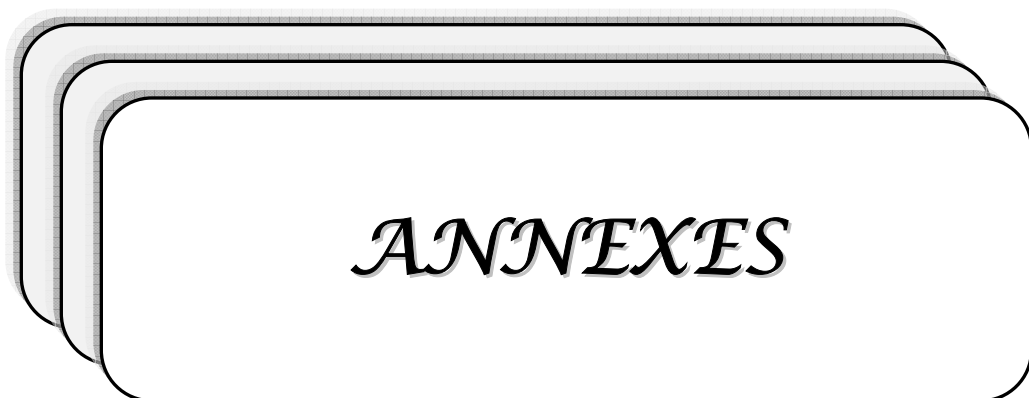
2- Surveillance des ovaires :

La surveillance consiste en un examen clinique pelvien 2 fois par an à partir de l'âge de 35 ans, et une échographie endovaginale avec Doppler pulsé 1 à 2 fois par an. Le dosage du CA125 n'est pas préconisé en raison de sa faible valeur prédictive, bien que l'association à l'échographie l'améliore d'environ 20 %. Malheureusement, les modalités de cette surveillance n'ont pas montré qu'elle affectait l'incidence des stades tardifs. Un nouveau marqueur potentiel a été identifié lors d'une recherche par microarrays des gènes surexprimés dans les tumeurs de l'ovaire, l'ostéopontine. Par ailleurs, Petricoin et al. ont développé une méthode générant des spectres protéomiques à partir du sérum qui permettent de discriminer entre les cas de cancer de l'ovaire et des témoins. Ces études demandent à être validées par d'autres groupes.



CONCLUSION

Entre 5 à 10 % de tous les cancers du sein sont supposés être la conséquence des gènes de prédisposition, dont 2 à 3 % dus à BRCA1 et BRCA2. C'est donc une situation rare. Le conseil génétique permet d'évaluer les risques tumoraux des individus des familles présentant une prédisposition héréditaire. Le test moléculaire offre l'avantage d'éviter aux sujets « non porteurs » les examens de dépistage ou des gestes chirurgicaux non dénués de conséquences psychologiques. Pour les femmes « porteuses », il améliore la surveillance, la chirurgie prophylactique et favorise un diagnostic précoce. Les rapides avancées dans la connaissance de notre patrimoine génétique ne doivent pas engendrer une demande excessive de la part des personnes cherchant à connaître leurs risques de développer une ou des maladies, quel que soit le niveau de ces risques, dans l'espoir d'y échapper. Seuls, les maladies dont les risques pourraient dépassé le seuil de 50 % par exemple, ont un intérêt applicable à la médecine préventive. La formation de grandes cohortes devrait permettre d'augmenter la puissance d'études prospectives, afin de valider rapidement les méthodes de dépistage et de prévention sur ces groupes de patientes à haut risque de développer ces cancers. Ces méthodes pourraient ensuite être adaptées à des populations plus vastes. Elle devrait également permettre d'étudier les interactions gènes-gènes et gènes-environnement qui modulent le risque de développer un cancer du sein et/ou de l'ovaire. De plus, le développement des technologies (microarrays) rendra plus rapide les études du génotype individuel.



ANNEXE I

FICHE D'EXPLOITATION

Le cancer du sein : Etude moléculaire

L'IDENTITE :

Nom du malade :

Date d'entrée :

Numéro de dossier :

Age :

Sexe : Masculin Féminin

LES ANTECEDENTS

* personnels :

-Tumeur du sein : non : oui : (bénigne : maligne :)

-notion d'irradiation itérative : oui : non :

-autre mastopathie: oui: non:

-âge à la 1ere grossesse : ≤ 30ans >30ans

-âge de ménarche : ≤12ans >12ans

-parité : nullipare (0pares): paucipare (≤2pares): multipare (≥3pares):

-nombre d'avortements :

-allaitement maternel : non : oui : (durée : <2ans : ≥2ans :)

-contraception orale: non : oui : (durée :an)

-ménopausée : non : oui : (âge à la ménopause :an)

-prise de THS : non : oui :

Le cancer du sein. Etude moléculaire

-autres cancers gynécologiques : non : oui : (ovaire: endomètre:)

-cancers coliques : non : oui :

*familiaux :

-cancer du sein : non: oui:

Degré de parenté : 1^{er} degré : 2^{eme} degré :

-autres cancers gynécologiques: non : oui : (ovaire: endomètre:)

-mutation BRCA1 ou BRCA2 connue : oui : non :

*autres antécédents :

Obésité : oui : non :

Tabac et/ou alcool : oui : non :

Grossesse en cours : oui : non :

EXAMEN CLINIQUE

▪ Nodule : oui : non : -nombre :

▫ *Caractéristiques du 1^{er} nodule :*

-le côté atteint : droit : gauche : bilatéral : non précisée :

-le siège : QSE QSI QIE QII

UQS UQE UQInt UQInf

rétroaréolaire prolongement axillaire non précisé

-la taille tumorale:.....x.....x.....cm

-mastodynie : oui : non :

-anomalie peau en regard : non : oui : (type d'anomalie :.....)

-anomalie du mamelon : non : oui : (type d'anomalie :.....)

-durée d'évolution (délai entre découverte et consultation):.....mois

-limites : nette : irrégulière :

-mobilité : fixe au plan superficiel : fixe au plan profond :

Le cancer du sein. Etude moléculaire

fixe aux 2 plans :

mobile :

▪sein inflammatoire : non : oui : (localisé PEV2 : diffuse PEV3 :)

▪écoulement mamelonnaire : non : oui : (séreux : sanglant : sérosanglant :)

▪adénopathies axillaires : non : oui :

-Unilatérales : bilatérales :

- fixée(s) : mobile(s) :

- nombre :.....

▪adénopathies sus claviculaires : non : oui :

▪sein controlatéral : normal : anormal :

- l'anomalie: nodule : inflammation : mastodynie :

▪signes somatiques :

- osseux : non : oui :

- respiratoires : non : oui :

-digestifs : non : oui :

-neurologiques : non : oui :

-gynécologiques : non : oui :

-altération de l'état général: non : oui :

PARACLINIQUE :

▪ **Mammographie :**

-opacité stellaire: oui : non :

-micro calcifications suspectes: oui : non :

-opacité nodulaire: non : oui : (régulière: irrégulière :)

-épaississement cutané en regard: oui : non :

-désorganisation architecturale : oui : non :

-pas de document :

▪ **Echographie mammaire :**

- masse tissulaire hypoechogène: oui: (régulière irrégulière) non: non précisée :
- hétérogène : oui : non : non précisée :
- composante kystique oui : non : non précisée :
- atténuation post des échos oui : non : non précisée :
- adénopathies axillaires oui : non : non précisée :
- pas de document :

▪ **Galactographie :**

- amputation ou irrégularité canalaire : oui : non :
- galactographie non faite :

- **Marqueurs tumoraux :** CA15-3 : <30UI/ml ≥30UI/ml dosage non fait :

- **Cytoponction :** positive: négative: non concluante: non faite:

▪ **Bilan d'extension :**

- Rx thorax : normale : présence de métastase : non faite :
- échographie abdominale : normale : présence de métastase : non faite :
- scintigraphie osseuse : normale : présence de métastase : non faite :
- TDM cérébrale : normale : présence de métastase : non faite :

▪ **Anatomie-pathologique :**

1- sein :

* type de prélèvement mammaire:

-microbiopsie : macrobiopsie : biopsie chirurgicale : examen extemporané :

* type de pièces opératoires :

-pièce d'exérèse limitée : pièce de mastectomie :

* résultat de l'examen extemporané (s'il est fait) :

-carcinome in situ : carcinome infiltrant : bénignité : résultat différé après fixation :

* macroscopie :

-aspect macroscopique : nodulaire : fibrose : pas d'anomalie :

-nombre de nodules : un nodule tumoral : bifocal : plurifocal :

-taille anatomique : 1ier nodule(mm) :.....

2ème nodule (mm) :

* microscopie :

-type histologique en clair :

CCIS=1 c médullaire=5 c tubuleux=9 sarcome=13

CLIS=2 c mucineux =6 c apocrine=10 LMNH=13

CCI=3 c papillaire=7 c métaplasique=11 métastase=14

CLI=4 c colloïde=8 c mixte (CCI+CLI)=12

-Grade SBR modifié : I :1, II :2, III :3 , non gradable :4

- Différenciation : (1, 2, 3)

- Anisonucléose : (1, 2, 3)

- Mitoses : (1, 2, 3)

-Vacuoles cytoplasmiques de sécrétion : absent=0, <10%=1, 10-30%=2, >30%=3

-Nombre de mitoses par 10GC (x400) :

-Nécrose : absent=0, cell isolées=1, plages=2

Le cancer du sein. Etude moléculaire

- Infiltrat inflammatoire : absent=0, faible=1, imprtt=2
- CIC % : absent=0, <10%=1, 10-40%=2, 50-90%=3, μ invasif=4, 100%=5
- Emboles tumoraux vasculaire : oui : non :
- Taille histo (mm) :.....
- Limites d'exérèse : saines=1, douteuses=2, envahies CIS=3, envahies carc inf=4
- *pièces post chimiothérapie :
- aspect microscopique :
- Absence de carcinome=0, CIC seul=1, embols seul=2, reliquat microscopique de car.inf =3, Car.inf modifié par CT=4, non modifié par CT=5
- altérations cell post chimio : absentes=0, présentes=1, monstruosités nucléaires=2,

2-type de prélèvement axillaire :

- *ganglion sentinelle : non=0, oui=1 (positif: négatif:)
- *curage axillaire : fait: non fait:
- nbre métastatique (N+)/nbre gg prélevés :
- Effraction capsulaire(R+) : non=0, oui=1

■ Immunohistochimie :

- *RH : positifs : négatifs :
- *HER2 : positifs : négatifs :
- *CD20-CD30 : positifs : négatifs :
- *cytokératine : positifs : négatifs :
- *non faite :

TRAITEMENT COMPLEMENTAIRE :

*CTH néoadj : oui: non:

Classification de chevalier : G1 : G2 : G3 : G4 : non précisée:

Classification de satallof : T-A : T-B: T-C: T-D: non précisée:

N-A: N-B: N-C: N-D:

*CTH adj : oui : non :

*CTH palliative : oui : non :

*RTH adj : oui : non :

*Hormonothérapie : oui : non :

EVOLUTION :

-bonne : oui : non :

-récidive locale : oui : non :

-bilatéralisation : oui : non :

-métastase à distance : oui : non :

-malade perdue de vue : oui : non :

-décès : oui : non :

-non précisée :

ANNEXE II

FICHE DE CONFORMITE D'UN PRELEVEMENT SANGUIN

Date d'établissement de la fiche :

Libellé sur le tube

1/ Type de prélèvement : OUI / Réserve / NON

- | | |
|---------------|-----|
| a. Sanguin | Oui |
| b. Cellulaire | Non |
| c. ADN | Non |
| d. Autre..... | Non |

2/ Le prélèvement est fait sur anticoagulant :

- | | |
|---------------------|-----|
| a. Héparine Lithium | Non |
| b. EDTA | Oui |
| c. Autre..... | Non |

3/ Le prélèvement n'est ni coagulé ni cassé : Oui

4/ Volume du prélèvement :

- | | |
|--|------|
| a. compris entre 10 et 20 ml | Non |
| b. autre (à préciser)..... | 15ml |
| c. trop faible | Non |
| d. volume pris pour extraction de l'ARN..... | Non |

5/ Le patient est répertorié à la consultation d'oncogénétique Oui

6/ Prélèvement :

- | | |
|---|--|
| a. la date du prélèvement est précisée..... | |
| b. lieu du prélèvement..... | |
| c. délai de conditionnement du prélèvement | : <48h >48h (le même jour est conservé à - 80°C) |
| d. le prélèvement semble en bon état | Oui |

7/ Le prélèvement est accompagné de :

a. l'ordonnance du médecin Oui

b. le consentement éclairé Oui

8/ Le prélèvement est :

a. totalement conforme et accepté Oui

b. partiellement conforme mais accepté Oui /patiente/chimio

c. non conforme et refusé 1 échantillon coagulé au cours du
prélèvement.

9/ Codification du laboratoire :

10/Etiquettes : Chaque tube porte Nom, Prénom et date de naissance du prélevé.

11/Signature :

ANNEXE III

La classification TNM (UICC)

Volume de la tumeur

-T₀ : pas de tumeur palpée

-T_{is} : carcinome in Situ

-T₁ : T ≤ 2cm

-T₂ : 2cm < T < 5cm

-T₃ : T > 5cm

-T₄ : quelle que soit la taille de la tumeur avec extension directe à la peau et ou la paroi thoracique.

- T_{4a} : extension à la paroi thoracique
- T_{4b} : œdème, infiltration ou ulcération cutanée
- T_{4c} : extension à la peau et à la paroi
- T_{4d} : carcinome inflammatoire

Ganglions

-N₀ : pas d'adénopathie

-N₁ : adénopathie axillaire homo-latérale mobile

-N_{1b} : considérée cliniquement non envahie

-N_{1b} : considérée cliniquement envahie

-N₂ : adénopathie axillaire homo-latérale fixée

-N₃ : adénopathie sus-claviculaire homo-latérale et œdème du bras.

Métastases

-M_x : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

-M₀ : pas de métastase décelable

-M₁ : métastases à distance

Regroupement du symbole TNM en stades

Stade 0 : Tis N0 M0

Stade I : T1a N0M0 T1a N1a M0

Stade II : T1a N1b M0, T1b N1b M0, T2a N0 M0, T2a N1a M0

T2b N0 M0, T2b N1a M0, T2a N1b M0, T2b N2b M0

Stade III : T3 tout N M0, T4 tout N M0, tout T N2M0, tout T N3 M0,

Stade IV : tout T tout N M1

ANNEXE IV

Classification histologique de l'OMS 2003 des tumeurs mammaires malignes

Les tumeurs épithéliales ou carcinomes mammaires
Tumeurs épithéliales non infiltrantes
Carcinome canalaire in situ (intra-canalaire) (CCIS)
Carcinome lobulaire in situ (CLIS)
Tumeurs épithéliales infiltrantes
Carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique
Carcinome lobulaire infiltrant
Carcinome mucineux (colloïde)
Carcinome médullaire
Carcinome tubuleux
Carcinome papillaire
Carcinome apocrine
Carcinome cribriforme
Carcinome métaplasique
Carcinome adénoïde kystique
Carcinome sécrétant juvénile
Carcinome endocrine
Carcinome à cellules riches en lipides
Carcinome à cellules acineuses
Carcinome à cellules claires (riches en glycogène)
Carcinome oncocytaire
Carcinome inflammatoire
Maladie de paget du mamelon
Autres (carcinome sébacé, micropapillaire...)
Les tumeurs conjonctives
Sarcomes mésoenchymateux (fibrosarcome, angiosarcome...)
Sarcome phyllode (tumeur conjonctivo-épithéliale)
Les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH)
Les métastases mammaires



RESUMES

Résumé

Le cancer du sein est un problème majeur de santé publique à la fois dans le monde et au Maroc. Il représente le premier cancer féminin par ordre de fréquence. Une mutation du gène BRCA1 ou BRCA2 est le plus souvent en cause. Ce travail a pour objectif de décrire les mutations chez les patientes atteintes et dans leurs familles, et d'identifier les sujets à haut risque. Ceci, permettrait d'établir des stratégies de prise en charge adaptées. Cette étude prospective porte sur 31 patientes atteintes de cancers mammaires confirmés histologiquement, diagnostiqués et traités entre janvier 2007 et décembre 2008. L'âge moyen des patientes était de 39 ans. Le pic de fréquence était entre 25-53ans. On a noté une augmentation du risque lié aux facteurs hormonaux, la majorité des patientes avait une ménarche avant 12ans, une parité élevée, une première grossesse précoce. Néanmoins la prise de pilule constituait 50% pendant une durée moyenne de 8ans et 3mois. Les antécédents familiaux de cancer gynécologique ont été rapportés chez 45%. Au plan clinique, notre série était caractérisée par une taille tumorale moyenne au diagnostic de 5 cm, l'importance des formes nodulaires (51%). L'étude histologique montrait que la majorité des tumeurs était des carcinomes canaux infiltrants (70,3%) avec un grade histopronostique SBR souvent élevé (II et III : 82,7%), accompagnés de métastases ganglionnaires dans 77,1%, d'embols vasculaires dans 68%. La positivité des récepteurs hormonaux était notée dans 52% cas. La chirurgie radicale était pratiquée dans 100% des cas. L'évolution était marquée par 27% de métastases à distance, 14% de récurrences locales. Ces résultats pourraient s'expliquer par le diagnostic tardif et le mauvais pronostic de ces cancers. D'où la nécessité de conseil génétique et de protocoles de prise en charge adaptée.

Abstract

Breast cancer is a great problem of public health in all over the world and in Morocco. It represents the most common cancer in females. A mutation in the BRCA1 or BRCA2 gene is often involved. The objective of this study is to describe the changes in families of patients and identify high-risk subjects. This will help the praticians to develop strategies for appropriate care. This prospective study involves 31 patients suffering from breast cancer, proven by histology, diagnosed and treated between January 2007 and December 2008. The patients' average age was 39 years. The highest frequency was seen between 25–53 ans. We noted a high risk related to hormonal factors. As the majority of patients had an early menarche (<12ans), was multiparous with early childbirth. Nevertheless oral contraceptive was used by 50% of women during 8years and 3months on average. A family history of gynaecological cancer was reported at 45%. Our study was characterized by an average tumoral size at the diagnosis of 5 cm, many nodular forms (51%). The histological study shows that most of tumours were invasive duct carcinoma (70.3%) with high histo-prognostic SBR grade (level II – III: 82,7%). Axillary node metastases were more common (77,1%), blood vessel invasion has been shown in 68% of all tumours. 52% of cases expressed hormonal receptors. The radical mastectomy was mostly practised (100%). the follow-up showed 27% cases of away metastases, 14% cases of local recurrence. These results could be explained by late diagnosis, poor prognosis of these cancers. Hence the need for genetic counseling and protocols for appropriate care.

ملخص

يشكل سرطان الثدي مشكلا كبيرا للصحة العمومية في العالم وأيضا في المغرب لكونه الورم الخبيث الأكثر انتشارا عند المرأة. غالبا ما تكون طفرة في أحد الجينات BRCA1 أو BRCA2 هو السبب. الهدف من العمل الذي قمنا به هو دراسة الطفرات عند أسر المرضى المصابين بورم الثدي، وكذلك الكشف على الأفراد ذوي خطر الإصابة به. هذا العمل عبارة عن سلسلة مستقبلية تضم 31 حالة إصابة بسرطان الثدي التي أثبتت بعلم النسيج وشخصت وعولجت خلال الفترة الممتدة من يناير 2007 إلى دجنبر 2008. بلغ متوسط عمر المرضى 39 سنة مع ذروة تردد بين 25 و53 سنة. نلاحظ ارتفاع الخطر الناتج عن العوامل الهرمونية عند المريضات. ويعزى ذلك إلى ارتفاع سن البلوغ (الحيض) إلى أكثر من 12 سنة لدى أغلبية النساء وكذا الولادة المبكرة، مع ارتفاع عدد الولادات. غير أن استعمال حبوب منع الحمل لوحظ عند 50% من الحالات خلال مدة متوسطها 8 سنوات و3 أشهر. وكانت نسبة السوابق العائلية لسرطان الثدي 45%. على المستوى السريري، تميزت سلسلتنا بكون حجم الورم عند التشخيص (5سم) وكثرة السرطانات الورمية (51%). التشخيص النسيجي أثبت أن 70.3% من الأورام عبارة عن سرطانات قنوية متسربة مع درجة إنذار نسيجي عالية (SBR II, III = 82,7%) مصاحبة لـ 71,1% من حالات الاكتساح العقدي ووجدت الأومبولات الوريدية في 68% من الأورام. كان تقدير جرعات المستقبلات الهرمونية إيجابيا لدى 52% من الحالات، وشملت عملية استئصال الثدي كل الحالات. أظهرت مراقبة تطور المرض 27% حالة انتشار الورم و 14% حالة انتكاس الورم. كل هذا ناتج عن التشخيص المتأخر وكذلك السيئ لسرطان الثدي. مما يؤكد ضرورة الإرشاد الطبي و تبني سياسة لتوفير الرعاية المناسبة.



BIBLIOGRAPHIE

1. LARAF.F, ABBATUCCI.J.S, ADEDNIS.

L Manuel de cancérologie. Edition Doin ; 1989,282 Pages

2. KAMINA.P

Anatomie gynécologique et obstétricale. Paris ; Maloine ; 1984 ; 513p.

3. BOISERIE – LACROIX. M

Développement embryonnaire et fœtal de la glande mammaire. Ed Flammarion Médecine–sciences (1998):183 pages

4. PONS.J.Y

Abrégé de sénologie – Edition Masson Paris 1985.

5. NETTER.F.H, KAMINA.P

Atlas d'anatomie humaine. 4 ème édition–Masson

6. LAHLAIDI.A

Anatomie topographique – Applications anatomo–chirurgicales, volume III « le thorax ». 1ere édition 1986 : p57–61

7. ROUVIERE.H, DELMAS.A

Anatomie humaine. Masson 1992. 13eme édition, tome 2 : p332–5

8. TRISTANT.H, BENMUSSA.M, BOKOBSA.J, ELBAZ.P

Variations du sein normal, Aspects mammographiques et échographiques – EMC (Paris), 810.G15, 1994 : p1–8.

9. ELBAZ.J.S

Prothèses mammaires – Paris : MEDSI 1982, p136.

10. CHEVREL.J.P

Anatomie clinique : le tronc tome 2 Edit Springer ;(1994) p622

11. HOUDEBINE.L.M

Action des hormones dans le développement de la glande mammaire. Reproduction humaine et hormones, 1993 tome VI : 483–494.

12. SILBERNAG.S, DES POPOULOS A.

Atlas de poche de physiologie. Médecine sciences Flammarion, 2001: 436P; 303.

13. PLU-BUREAU.G, TOURAINE.P, KUTTENN.F.

Sein et hormones. EMC, 810-A-10, 2002, 19p

14. BATTERSBY.S, ANDERSON.TJ

Histologic changes in the breast tissue that characterize recent pregnancy. Histopathology 1989; 15: 415–19.

15. CHOPIER.J, SALEM.C, BILLIERES.P, BALLEYGUIER.C.

Variations du sein normal. Aspects mammographiques et échographiques. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Radiodiagnostic – Urologie–Gynécologie, 34-800-A-15, 2003, 12 p

16. MAUVAIS-JARVAIS.P, GOMPTEL.A

Hormones et sein. En amont du cancer, Paris : Flammarion, Médecine–sciences. 1989

17. SOBOTTA.J,

Précis d'histologie : cytologie, histologie, anatomie macroscopique (2004). Lavoisier; 592

18. VOGEL.P.M, GEORGIADÉ.N.G, FETTER.B.F et al.

The correlation of histologic changes in the human breast with the menstrual cycle. Am.J.pathol, 1981; 104: 23-34.

19. MORROW.M

The natural history of ductal carcinoma . Implications for clinical decision making. Cancer 1995 ; 76 : 1113-1115

20. MAC-GROGAN.G

Les néoplasies mammaires non invasives et invasives: Vlleme journées Franco Africaines de pathologie : Niamey, 2003 ; 9-30.

21. GARTNER.L.P

Atlas d'histologie en couleur. Edit Pradel (2004) ; p 476

22. Hanahan D, Weinberg RA.

The hallmarks of cancer. Cell. 2000 Jan 7;100(1):57-70)

23. Kinzler KW, Vogelstein B.

Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers.. Nature. 1997 Apr 24; 386(6627):761, 763).

24. Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RV

Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. Cancer Committee of the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med. 1998 Dec; 122(12):1053-5).

25. Orban TI, Olah E.

Emerging roles of BRCA1 alternative splicing. Mol Pathol. 2003 Aug;56(4):191-7)

26. Huyton T, Bates PA, Zhang X, Sternberg MJ, Freemont PS.

The BRCA1 C-terminal domain: structure and function. Mutat Res. 2000 Aug 30; 460(3-4):319-32).

27. Welcsh PL, King MC.

BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. Hum Mol Genet. 2001 Apr; 10(7):705-13).

28. Bièche I, Noguès C, Lidereau R.

Overexpression of BRCA2 gene in sporadic breast tumours. Oncogene. 1999 Sep 16; 18(37):5232-8).

29. Bork P, Blomberg N, Nilges M.

Internal repeats in the BRCA2 protein sequence. Nat Genet. 1996 May;13(1):22-3)

30. VENKITARAMAN. A R.

Chromosomal Instability and Cancer Predisposition: Insights from Studies on the Breast Cancer Susceptibility Gene, BRCA2. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 65, 567-572).

31. **Bochar DA, Wang L, Beniya H, Kinev A, Xue Y, Lane WS, Wang W, Kashanchi F, Shiekhattar R.**
BRCA1 is associated with a human SWI/SNF-related complex: linking chromatin remodeling to breast cancer. *Cell*. 2000 Jul 21; 102(2):257-65)
32. **Yarden RI, Brody LC.**
BRCA1 interacts with components of the histone deacetylase complex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Apr 27; 96(9):4983-8)
33. **Magnard C, Bachelier R, Vincent A, Jaquinod M, Kieffer S, Lenoir GM, Venezia ND.** BRCA1 interacts with acetyl-CoA carboxylase through its tandem of BRCT domains. *Oncogene*. 2002 Oct 3; 21(44):6729-39)
34. **Kuhajda FP, Pizer ES, Li JN, Mani NS, Frehywot GL, Townsend CA.**
Synthesis and antitumor activity of an inhibitor of fatty acid synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Mar 28; 97(7):3450-4)
35. **Yarden RI, Pardo-Reoyo S, Sgagias M, Cowan KH, Brody LC.**
BRCA1 regulates the G2/M checkpoint by activating Chk1 kinase upon DNA damage. *Nat Genet*. 2002 Mar; 30(3):285-9. Epub 2002 Feb 11).
36. **Bertwistle D, Swift S, Marston NJ, Jackson LE, Crossland S, Crompton MR, Marshall CJ, Ashworth A.**
Nuclear location and cell cycle regulation of the BRCA2 protein. *Cancer Res*. 1997 Dec 15; 57(24):5485-8).

- 37. Marmorstein LY, Kinev AV, Chan GK, Bochar DA, Beniya H, Epstein JA, Yen TJ, Shiekhattar R.**
A human BRCA2 complex containing a structural DNA binding component influences cell cycle progression. *Cell*. 2001 Jan 26;104(2):247–57)
- 38. Fuks F, Milner J, Kouzarides T.**
BRCA2 associates with acetyltransferase activity when bound to P/CAF.. *Oncogene*. 1998 Nov 12; 17(19):2531–4).
- 39. FERLAY.J, BRAY.F, PISANI.P, PARKIN.D.M**
Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide (IARC Cancer Base No. 5), Version 2.0, IARC Press, France, 2004.
- 40. SERADOUR B., ANCELLE-PARK R.M.**
Dépistage organisé des Cancers du Sein : peut-on comparer les résultats du programme français aux résultats internationaux. *J. Radiol.*, 2006, 87: 1009–14
- 41. MOUSSEAU.M, GARNIER.C**
Cancer du sein : épidémiologie, bilan d’extension, modalités thérapeutiques. *Médecine Nucléaire – Imagerie fonctionnelle et métabolique – 2002 – vol.26 – n°1*
- 42. REMONTET.L, ESTEVE.J, BOUVIER.A.M, GROSCLAUDE.P, LAUNOY.G et al**
Cancer incidence and mortality in France over the period 1978–2000. *Rev Epidemiol Santé Publique* 2003, 51: 3–30.

43. REMONTET.L, BUEMI.A, VELTEN.M, JOUGLA.E, ESTEVE.J

Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Publié par les Registres des cancers français (Francim), l'Institut de veille sanitaire et l'Inserm Paris. Actis – août 2003 (217 pages)

44. ROCHEFORT.H, ROUESSE.J

Incidence et prévention du cancer du sein, Rapport du groupe de travail de la commission III (cancérologie) Bull. Acad. Natle Méd., 2008, 192, no 1, 161–180

45. Uhrhammer N, Abdelouahab A, Lafarge L, Feillel V, Ben Dib A, Bignon YJ.

BRCA1 mutations in Algerian breast cancer patients: high frequency in young, sporadic cases. Int J Med Sci. 2008 Jul 8;5(4):197–202.

46. HARTMANN.L.C, SELLERS.T.A, FROST.M.H et al.

La pathologie mammaire bénigne et risque de cancer du sein. The New England Journal of Medicine, 2005, 353(3): 229–37.

47. ROSENBERG.L, METZGER.L.S, PALMER.J.

Consommation d'alcool et risque de cancer du sein : revue des études épidémiologiques. Epidemiol Rev 1993 15: 133 44

48. METZGER.L.S, PALMER.J

Cancer du sein : revue des études épidémiologiques. Epidemiol Rev 1993 15 :133 44

49. MAC GROGAN.G.

Les néoplasies mammaires non invasives et invasives VIIe journées Franco– Africaines de pathologie : Niamey, 2003 ; 9–30.

50. CHOMPRET.A

Diagnostic génétique du cancer du sein et de l'ovaire héréditaire. Le sein (Paris) vol 15 ; (n° 1-2) 2005/
p76-92

51. COUPIER.I, PUJOL.P

Prédispositions héréditaires aux cancers gynécologiques. Gynécologie obstétrique & fertilité 33 (2005)
851-856

52. COUPIER.I, PUJOL.P

Prédispositions héréditaires aux cancers gynécologiques. Gynécologie obstétrique & fertilité 33 (2005)
851-856

53. XIE D, Jauch A, Miller CW, Bartram CR, Koeffler HP.

Discovery of over-expressed genes and genetic alterations in breast cancer cells using a combination of suppression subtractive hybridization, multiplex FISH and comparative genomic hybridization. Int J Oncol. 2002 Sep; 21(3):499-507.

54. EASTON.D.F et al

Nouveaux gènes de susceptibilité au cancer du sein (Genome-wide association study) BE Finlande n°11, 2007.

55. BIECHE I, Lidereau R.

Génétique somatique du cancer du sein. Bull. Cancer.1997, 84, 83-96.

56. COUPIER.I, PUJOL.P

Prédispositions héréditaires aux cancers gynécologiques. Gynécologie obstétrique & fertilité 33 (2005) 851–856

57. BIECHE I, Lidereau R.

Génétique somatique du cancer du sein. Bull. Cancer.1997, 84, 83–96.

58. COUPIER.I, PUJOL.P

Prédispositions héréditaires aux cancers gynécologiques. Gynécologie obstétrique & fertilité 33 (2005) 851–856

59. EASTON.D.F et al

Nouveaux gènes de susceptibilité au cancer du sein (Genome-wide association study)
BE Finlande n°11, 2007.

60. CABAROT.E

Histoire naturelle des cancers du sein. Encyclopédie Médico Chirurgicale (édition Elsevier SAS, Paris),
Gynécologie ; 865–A–10,(2000)

61. SELLAMI.A, SELLAMI BOUDAWARA.T, HSAIRI.M, JLIDI.R, ACHOUR.N

Incidence des Cancers dans le Gouvernorat de Sfax 2000–2002, Registre du Cancer du
sud Tunisien édition 2007

62 .TONIN.P.N

Syndrome de prédisposition au cancer du sein et de l’ovaire : les risques tumoraux.
Bull cancer 2006, vol. 93, no 9: 841–846

63. JOHNSON K.C.

Accumulating evidence on passive and active smoking and breast cancer risk.

Int. J. Cancer, 2005, 117: 619–28.

64. MORRIS.E.A.

Diagnostic breast MR imaging: current status and future directions.

Radiol. Clin. North Am., 2007 Sep, 45(5): 863–80.

65. TRETARRE.B, GUIZARD.A.V, FONTAINE.D

Cancer du sein chez la femme : Incidence et mortalité, France 2000. Publié par les Registres des cancers français (Francim), l'Institut de veille sanitaire et l'Inserm Paris, BE 44/2004 : p1

66. CASALINI P, Iorio MV, Galmozzi E, Menard S.

Role of HER receptors family in development and differentiation. J Cell Physiol. 2004 Sep; 200(3):343–50.

67. CORNEZ N, Piccart MJ.

Breast cancer and herceptin. Bull Cancer. 2000 Nov; 87(11):847–58

68. MENARD S, Pupa SM, Campiglio M, Tagliabue E.

Biologic and therapeutic role of HER2 in cancer. *Oncogene*. 2003 Sep 29; 22(42):6570–8.

69. ELHANCHI.Z, BERRADA.R, FADLI.A, FERHATI.D, BRAHMI.R et al

Cancer du sein bilatéral, incidence et facteurs de risque. Gynécologie obstétrique & fertilité 32 (2004) : 128–134

70. MATHELINA.C, YOUSSEFA.C, BRETTEA.J.P, RIOB.M.C

Effets paradoxaux de la grossesse sur le cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 35 (2007) 449-456

71. PASCALE.T

La contraception orale augmente-t-elle le risque de cancer du sein ? *Imagerie de la femme* 2006; 16: 151-152

72. ELHANCHI.Z, BERRADA.R, FADLI.A, FERHATI.D, BRAHMI.R et al

Cancer du sein bilatéral, incidence et facteurs de risque. *Gynécologie obstétrique & fertilité* 32 (2004) : 128-134

73. STEBBING J, Copson E, O'Reilly S.

Herceptin (trastuzumab) in advanced breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2000 Aug; 26(4):287-90.

74. VON LINTIG FC, Dreilinger AD, Varki NM, Wallace AM, Casteel DE, Boss GR.

Ras activation in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2000 Jul; 62(1):51-62.

75. LIAO DJ, Dickson RB.

C-Myc in breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2000 Sep; 7(3):143-64.

76. BARNES DM, Gillett CE.

Cyclin D1 in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1998; 52(1-3):1-15.

77. RICE JC, Ozcelik H, Maxeiner P, Andrulis I, Futscher BW.

Methylation of the BRCA1 promoter is associated with decreased BRCA1 mRNA levels in clinical breast cancer specimens. *Carcinogenesis.* 2000 Sep; 21(9):1761-5.

78. KIRSCH DG, Kastan MB.

Tumor-suppressor p53: implications for tumor development and prognosis. J Clin Oncol. 1998 Sep; 16(9):3158-68

79. Petrij-Bosch A, Peelen T, van Vliet M, van Eijk R, Olmer R, Drusedau M, Hogervorst FB, Hageman S, Vasen HF, Cornelisse CJ, van't Veer LJ, Bakker E, van Ommen GJ, Devilee P.

BRCA1 genomic deletions are major founder mutations in Dutch breast cancer patients. Nat Genet. 1997 Nov;17(3):341-5.

80. Magdinier F, Ribieras S, Lenoir GM, Frappart L, Dante R.

Down-regulation of BRCA1 in human sporadic breast cancer; analysis of DNA methylation patterns of the putative promoter region. Oncogene. 1998 Dec 17;17(24):3169-76.

81. Frebourg T, Abel A, Bonaiti-Pellie C, Brugieres L, Berthet P, Bressac-de Paillerets B

Li-Fraumeni syndrome: update, new data and guidelines for clinical management. Bull Cancer. 2001 Jun;88(6):581-7.

82. Du Q, Luo L, von Wachenfeldt A, Kockum I, Luthman H, Lindblom A.

No evidence for a familial breast cancer susceptibility gene at chromosome 13q21 in Swedish breast cancer families. Int J Cancer. 2002 Apr 10;98(5):799-800.

83. MATHELIN.C, GAIRARD.B, BRETTE.J.P, RENAUD.R.

Examen clinique du cancer du sein. Encyclopédie Médico Chirurgicale. Gynécologie ; 1997; 865 C10. 11p.

84. SERIN.D, ESCOUTE.M

Diagnostic et bilan préthérapeutique du cancer du sein. La revue du praticien (Paris)
1998 ; 48 : p36-43

85. BAILLET.F, GENESTIE.C, AUCLERC.G, BLONDON.J, VOTADORO.A

Cancer du sein. Cancérologie - CHU Pitié-Salpêtrière 2003 ; 153-177

86. DIALLO.M.S, DIALLO.T.S, DIALLO.S.B, CAMARA.N.D, DIALLO.F et al

Les tumeurs du sein : épidémiologie, clinique, anatomie pathologique et pronostic.
Médecine d'Afrique Noire: 1996, 43 (5)

87. ROUËSSE.J, CONTESSON.G.

Le cancer du sein. Paris; Herman édition ; 1985 (202 pages)

**88. CANTIN.J, BOUCHARD.B, CAINES.J, BEAULIEU.M.D, MARK.N, MICKELSON.F,
MCGREGOR.M.**

Masse palpable au sein : information et recommandations visant à guider la prise de
décisions en présence d'une masse palpable au sein. J ASSOC MED CAN · 10 fév. 1998;
158 (3 Suppl)

89. CHAPUT.V, DUBE.P

L'écoulement mamelonnaire. Rubrique : soins au féminin. Le clinicien juin 2002 : p63-72

90. KING.T.A, CARTER.K.M, BOLTON.J.S

A simple approach to nipple discharge. Am Surg Oct 66(0):960, 2000.

91. LANSAC J, LECOMPTE P.

Gynécologie pour le praticien. Paris ; Masson ; 1994. 554p.

92. EL MANSOURI.A.

Conduite à tenir diagnostique devant un nodule du sein. Médecine du Maghreb 1992 n°33

93. CHEVALIER.B

Le cancer du sein inflammatoire. Bull Cancer 1993 ; 80 :1024-34

94. ROUESSE J

Le cancer du sein inflammatoire. Path Biol. Paris, 1994, 42, No1, 9, Revue du Praticien
Paris, 1992, 42, 11 : 1419-1423.

95.SINGLETAY.G, ALLRED.C, ASHLEY.P et al

Revision of american joint committe on cancer staying system for breast cancer. J Clin
Oncol 2002; 20: 3628-36

96.MANSOURI.A

Conduite à tenir devant un nodule du sein. Médecine du Maghreb 1992 n°33 :1-3

97. JROUNDI.L GRUMBACH.Y

Réalisation et lecture d'une mammographie. Espérance médicale, tome 12, (116) 2005 ;
p : 265-267

98. TRISTANT.H, LEVY.L, CHICHE.C, BOKOBZA.J

Imagerie non interventionnelle du cancer du sein. Encyclopédie Médico Chirurgicale,
Gynécologie 865-D-10 ; 2002 :16p

99. TRAVADE.A, ISNARD.A, GIMBERGUES.H

Imagerie de la pathologie mammaire. Masson 1994 : p1-4 (240 pages)

100. TRISTANT.H, BENMUSSA.M, ELBAZ.P

Diagnostic mammographique et échographique des opacités et des masses mammaires. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Gynécologie, 810-G-21, 1998, 10 p.

101. ACR BI-RADS,

Système de comptes rendus et de données d'imagerie du sein de l'ACR - Deuxième édition française (basée sur la 4ème édition américaine), traduction sous la responsabilité de la SFR et de la SOFMIS. 2003 ; 194-197

102. TADIVON.A, EL KHOURY.C, THIBAULT.F, MENUINIER.M

Quoi de neuf en imagerie du sein ? Cancer/Radiothérapie 8 (2004) : 2-8

103. GUI.S.F, FRYDMAN.R

Echographie mammaire : de l'image à la thérapeutique. Edition Masson 1998 ; 52 pages

104. LEVY.L, MICHELIN.J, TEMAN.G, MARTIN.B, DANA.A, LACAN.A, MEYER.D.

Techniques d'exploration radiologique du sein (mammographie, échographie, imagerie par résonance magnétique). Encycl Méd Chir (Ed Elsevier SAS, Paris), Radiodiagnostic 34-800-A-10, 2001, 20 p.

105.TAOUREL.P, PRAT.X, VALMORIN.P, PUJOL.J

Imagerie par résonance magnétique mammaire et cancer du sein. Gynécologie obstétrique & fertilité 2001 ; 29 : 249-53

106. LUCIANI.A, LAPEYERE.M, DAO.T.H, BOUANANE.M, KOBEITER.H, RAHMOUNI.A

Nouvelle imagerie mammaire : place de l'IRM. Eurocancer 2004 (John Libbey Eurotext, Paris): p87-88

107. THIBAULT.F, BENAMOR.M, TARDIVON.A

Imagerie du cancer du sein. Atlas. La revue du praticien (2004), 54 ; 83-9

108. RANCHERE-VINCE.D, FONTANIERE.B, LABADIE.M

Cytopathologie mammaire. Encyclopédie Médico Chirurgicale (Ed Elsevier SAS, Paris), Gynécologie 810-F-10, 2001 : 10p

109. VIELH.P

Pour le recours à la cytologie dans le diagnostic des tumeurs du sein. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 33 (2005) : p543-545

110. Guérin.N, Treilleux.I

Microbiopsies mammaires : techniques, indications, limites. Encyclopédie Médico Chirurgicale (Ed Elsevier SAS, Paris), Gynécologie 810-G-50, 2002 :8p

111. CLOUGH.K.B

Diagnostic des tumeurs du sein : cytoponction ou microbiopsie? Gynécologie Obstétrique & Fertilité 33 (2005) : p539

112. BERTRAND.G

Analyse histologique des biopsies mammaires. Le point de vue de l'anatomo-pathologiste. Le sein. Vol 11 - N° 1-2 - Juin 2001

113. PLANTADE.R, HAMMOU.J.C.

Biopsies stéréotaxiques du sein par aspiration: le Mammotome. Feuilles de Radiologie.
Vol 43 – N° 5 – Octobre 2003 p. 418–426

114. BECETTE.V, CHEREL.P, MENET.E, YACOUB.S, BRAIN.E, HAGAY.C et al

Les macrobiopsies mammaires 11g assistées par aspiration dans les foyers de microcalcifications mammaires : rôle et difficultés du pathologiste. Ann Pathol 2003 ; 23 :496–507

115. WALKER.F, THOURY.A

Existe-t-il encore une place pour l'examen extemporané dans le cancer du sein ?
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2006; 34:115–119

116. MAURIAC.L, LUPORSI.E, CUTULI.B, FOURQUET.A, GARBAY.J.R, GIARD.S, SPYRATOS.F, SIGAL-ZAFRANI.B, DILHUYDY.J.M, ACHARIAN.V et al

S.O.R pour la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein infiltrant non métastatique–Rapport abrégé/FNCLCC. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 31 (2003) : 284–315

117. MATHIEU.M.C

Analyse histopathologique du ganglion sentinelle dans le cancer du sein: Expérience de l'Institut Gustave–Roussy. Ann Pathol 2003 ; 23 :508–517

118 .DENOUX.Y, BLANC-VINCENT.M.P, SIMONY-LAFONTAINE.J, VERRIELE-BEURRIER.V, BRIFFOD.M et al

SOR: good practice for the management and shipment of histological and cytopathological cancer specimens. Bull Cancer. Vol 89, n° 4 (2002) :p401–9

119.FATTANEH.A, TAVASSOLI.P.D

Pathology and Genetics of tumours the breast. World Health Organisation Classification of tumours. IARC Press, Lyon, 2003: p10-112

120.DAUPLAT.M.M, PENAULT-LORCA.F

Classification des lésions pré invasives et des carcinomes in situ: doutes, controverses, proposition de nouvelles classifications. Bull Cancer 2004 ; 91 : S205-10

121. ARNOULD.L, CARON.Y, SIGAL-ZAFRANI.B

La prise en charge des carcinomes canauxaires in situ par les pathologistes : question d'actualité. Ann Pathol 2003 ; 23 : 534-546

122. ESPIE.M, HOCINI.H, CUVIER.C, GIACCHETTI.S, BOURSTYN.E, ROQUANCOURT.A

Cancer lobulaire in situ du sein: Particularités diagnostiques et évolutives. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 33 (2005) : 964-969.

123. BIBEAU.F, BORRELLY.C, CHATEAU.M.C, SAINGRA.B, LEMANSKI.C, et al

Données récentes sur les néoplasies lobulaires du sein : le point de vue du pathologiste. Bull Cancer 2005 ; 92 (5) :453-8.

124. GUINEBRETIERE.J.M

Cancers canauxaires et lobulaires : quelles différences pour le pathologiste ? Centre René-Huguenin Saint-Cloud. Bull Cancer 2005 ; 92 (5) :438-448.

125. VINCENT-SALOMON.A et al

Histological grading and prognosis in breast cancer. Histopathology, 2003; 42 :337-47.

126. ESPIE.M, HOCINI.H, CUVIER.C, GIACCHETTI.S, BOURSTYN.E, ROQUANCOURT.A

Cancer lobulaire infiltrant du sein : particularités diagnostiques et évolutives
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 34 (2006) : 3-7.

127. SOHN.J.H, KUN.L.S, CHAE.S.W, SHIN.H.S

Fine needle aspiration cytologic findings of breast mucinous neoplasms: differential
diagnosis between mucocel like tumor and mucinous carcinoma. Acta cytol 2001;
45(5): 732-9

128.LEVY.L, SUISSA.M, CHICHE.J.F, BOKOBSA.J

Affections rares du sein. Encyclopédie Médico Chirurgicale (Ed Elsevier SAS, Paris),
Radiodiagnostic- Urologie-Gynécologie, 34-800-A-20, 2005 :p3-5

129. KHOMSI.F, BEN BACHOUCHE.W, BOUZAIENE.H, CHARGUI.R, BEN HASSOUNA.J, et al

Carcinome médullaire typique du sein : étude rétrospective à propos de 33 cas.
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 35 (2007) : p1117-1122

130. Eccles DM. Identification of personal risk of breast cancer: genetics.. Breast Cancer
Res. 2008;10 Suppl 4:S12. Epub 2008 Dec 18

**131. Tjonneland A, Christensen J, Thomsen BL, Olsen A, Overvad K, Ewertz M,
Mellekjaer.** Hormone replacement therapy in relation to breast carcinoma incidence rate
ratios: a prospective Danish cohort study.. Cancer. 2004 Jun 1; 100(11):2328-37
Estrogens, BRCA1, and breast cancer.

132. Hilakivi-Clarke.L.

BRCA1 and BRCA2 Pathways and the Risk of Cancers Other Than Breast or Ovarian. Cancer
Res. 2000 Sep 15; 60(18):4993-5001 136.

133. Thirthagiri E, Lee SY, Kang P, Lee DS, Toh GT, Selamat S, Yoon SY, Taib NA, Thong MK, Yip CH, Teo SH.

Evaluation of BRCA1 and BRCA2 mutations and risk-prediction models in a typical Asian country (Malaysia) with a relatively low incidence of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2008; 10(4):R59. Epub 2008 Jul

134. Thomassen M, Hansen TV, Borg A, Lianee HT, Wikman F, Pedersen IS, Bisgaard ML, Nielsen FC, Kruse TA, Gerdes AM.

BRCA1 and BRCA2 mutations in Danish families with hereditary breast and/or ovarian cancer. *Acta Oncol.* 2008; 47(4):772-7.

135. Toh GT, Kang P, Lee SS, Lee DS, Lee SY, Selamat S, Mohd Taib NA, Yoon SY,
BRCA1 and BRCA2 germline mutations in Malaysian women with early-onset breast cancer without a family history.. 2008 Apr 23; 3(4):e2024.

136. MANSOURI.A

Conduite à tenir devant un nodule du sein. *Médecine du Maghreb* 1992 n°33 :1-3

137. JROUNDI.L GRUMBACH.Y

Réalisation et lecture d'une mammographie. *Espérance médicale*, tome 12, (116) 2005 ; p :265-267

138. TRISTANT.H, LEVY.L, CHICHE.C, BOKOBZA.J

Imagerie non interventionnelle du cancer du sein. *Encyclopédie Médico Chirurgicale, Gynécologie* 865-D-10 ; 2002 :16p

139. TRAVADE.A, ISNARD.A, GIMBERGUES.H

Imagerie de la pathologie mammaire. Masson 1994 : p1-4 (240 pages)

140. TRISTANT.H, BENMUSSA.M, ELBAZ.P

Diagnostic mammographique et échographique des opacités et des masses mammaires. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Gynécologie, 810-G-21, 1998, 10 p.

141. ACR BI-RADS,

Système de comptes rendus et de données d'imagerie du sein de l'ACR - Deuxième édition française (basée sur la 4ème édition américaine). 2003 ; 194-197.

142. TADIVON.A, EL KHOURY.C, THIBAUT.F, MENUNIER.M

Quoi de neuf en imagerie du sein ? Cancer/Radiothérapie 8 (2004) : 2-8

143. GUI.S.F, FRYDMAN.R

Echographie mammaire : de l'image à la thérapeutique. Edition Masson 1998 ; pages : 52

144. LEVY.L, MICHELIN.J, TEMAN.G, MARTIN.B, DANA.A, LACAN.A, MEYER.D.

Techniques d'exploration radiologique du sein (mammographie, échographie, imagerie par résonance magnétique). Encycl Méd Chir (Ed Elsevier SAS, Paris), Radiodiagnostic 34-800-A-10, 2001, 20 p.

145. TAOUREL.P, PRAT.X, VALMORIN.P, PUJOL.J

Imagerie par résonance magnétique mammaire et cancer du sein. Gynécologie obstétrique & fertilité 2001 ; 29 : 249-53

147. RANCHERE-VINCE.D, FONTANIERE.B, LABADIE.M

Cytopathologie mammaire. Encyclopédie Médico Chirurgicale (Ed Elsevier SAS, Paris), Gynécologie 810-F-10, 2001 : 10p

148. VIELH.P

Pour le recours à la cytologie dans le diagnostic des tumeurs du sein. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 33 (2005) : p543-545

149. Guérin.N, Treilleux.I

Microbiopsies mammaires : techniques, indications, limites. Encyclopédie Médico Chirurgicale (Ed Elsevier SAS, Paris), Gynécologie 810-G-50, 2002 :8p

150. CLOUGH.K.B

Diagnostic des tumeurs du sein : cytoponction ou microbiopsie ? Gynécologie Obstétrique & Fertilité 33 (2005) : p539

151. BERTRAND.G

Analyse histologique des biopsies mammaires. Le point de vue de l'anatomo-pathologiste. Le sein. Vol 11 - N° 1-2 - Juin 2001

152. PLANTADE.R, HAMMOU.J.C.

Biopsies stéréotaxiques du sein par aspiration: le Mammotome. Feuilles de Radiologie. Vol 43 - N° 5 - Octobre 2003 p. 418-426

153. ROCHEFORT.H, ROUESSE.J

Incidence et prévention du cancer du sein, Rapport du groupe de travail de la commission III (cancérologie) Bull. Acad. Natle Méd., 2008, 192, no 1, 161-180

154. BOUZIANI.Z, SOFI.N, LOUGHMARI.S, MANSOURI.A, BENAAR.N, EL GUEDDARI.B.K.

Aspects épidémiolo-cliniques et thérapeutiques du cancer du sein: expérience de l'Institut National d'Oncologie 2003. Service de radiothérapie INO – Rabat

155. BENAHMED.S, ALOULOU.S, BIBI.M, LANDOLSI.A, NOUIRA.M, et al

Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes : analyse d'une série hospitalière de 729 patientes. Santé publique 2002, volume 14, n 3, p231-241

156. TREILLEUX.I, BREMOND.A

Pronostic des cancers du sein. Encyclopédie Médico Chirurgicale (Elsevier, Paris), Gynécologie, 865-F-20, 2002 : p7

157.CHAOUI.A

Evolution épidémiologique des cancers génitaux de la femme au Maroc (1980-2005). XXIV^{ème} congrès médical national. Novembre 2005 : p107-114