

Sommaire

| | |
|--|-----|
| Re mercie me nts..... | ii |
| Table des matières | iii |
| Liste des figures | v |
| Liste des tableaux..... | vi |
| Abréviations..... | vii |
| Introduction | 1 |
| Première partie : Rappels | 3 |
| I- Epidémiologie du cancer du sein..... | 4 |
| II- Anatomie du sein | 4 |
| III- Diagnostic du cancer du sein | 6 |
| III-1- Clinique | 6 |
| III-2- Explorations para-cliniques | 7 |
| III-2-1- Imagerie | 7 |
| III-2-2- Cytologie et anatomie pathologiques | 9 |
| IV- Traitement du cancer du sein..... | 9 |
| IV-1- Chirurgie..... | 10 |
| IV-2- Radiothérapie | 10 |
| IV-3- Chimiothérapie | 11 |
| IV-4- Thérapies ciblées | 12 |
| IV-5- Hormonothérapie | 16 |
| V- Génétique et cancer..... | 17 |
| V-1- Carcinogenèse | 17 |
| V-2- Prédisposition génétique au cancer du sein..... | 19 |
| V-2-1- Epidémiologie | 19 |
| V-2-2- Gènes impliqués | 20 |
| V-2- Mutations des gènes <i>BRCA</i> | 24 |
| VI- Suivi oncogénétique..... | 25 |
| VI-1- Indications | 25 |
| VI-2- Stratégie de prise en charge..... | 28 |
| VI-2-1- En cas de mutation avec histoire familiale | 28 |
| VI-2-1-1- Cas des femmes saines | 28 |
| VI-2-1-2- Chez des femmes déjà atteintes de cancer du sein | 28 |
| VI-2-2- En cas de mutation sans histoire familiale..... | 29 |
| VI-2-3- En cas d'absence de mutation <i>BRCA</i> | 29 |
| VII- Problématique et objectifs | 30 |
| Deuxième partie : Notre étude | 33 |
| I- Matériel s et méthodes | 34 |
| I-1- Cadre et type de l'étude | 34 |
| I-1-1- Cadre de l'étude | 34 |
| I-1-2- Type de l'étude | 34 |

| | |
|---|-----------|
| I-2- Population de l'étude | 34 |
| I-3- Paramètres étudiés..... | 34 |
| I-4- Méthodes | 35 |
| I-4-1- Extraction de l'ADN génomique | 35 |
| I-4-2- Génotypage de la mutation c.815_824dup10 par réaction de polymérisation en chaîne (PCR)..... | 35 |
| I-4-3- Migration des produits PCR..... | 36 |
| II- Résultats | 37 |
| II-1- Taux de détection de la mutation c.815_828dup10 du gène <i>BRCA 1</i> dans la population de l'étude | 37 |
| II-2- Relation entre la présence de la mutation et les caractéristiques clinico-biologiques | 38 |
| II-2-1- Avec les antécédents personnels et familiaux | 38 |
| II-2-2- Avec l'âge | 39 |
| II-2-3- Avec les caractéristiques cliniques | 39 |
| II-2-4- Avec les caractéristiques histo-pronostiques..... | 41 |
| II-2-5- Avec les caractéristiques thérapeutiques | 41 |
| III- Discussion | 43 |
| III-1- Fréquence de la mutation <i>BRCA 1</i> | 43 |
| III-2- Données cliniques..... | 44 |
| III-3- Données paracliniques | 47 |
| III-4- Données thérapeutiques | 48 |
| III-4-1- Chimiothérapie cytotoxique | 48 |
| Conclusion et perspectives | 51 |
| Références | 54 |
| Annexes | 64 |
| Annexe 1 : Classification AJCC TNM 8ème édition et stades pronostiques (en anglais) | 65 |
| Annexe 2 : Procédure d'extraction d'ADN avec kit Promega® (Tissu) | 68 |

Liste des figures

| | | |
|--------------------|---|----|
| Figure 1 : | Analyse morphométrique du sein de profil | 5 |
| Figure 2 : | Vascularisation du sein | 5 |
| Figure 3 : | Mammographie montrant une masse ovaire avec des limites postérieures imprécises, suspecte de lésion maligne (ACR 4) | 8 |
| Figure 4 : | Mode d'action des inhibiteurs de PARP : principe de létalité synthétique | 14 |
| Figure 5 : | Recombinaison homologue | 23 |
| Figure 6 : | Voie de réparation de recombinaison homologue des cassures double-brin ... | 25 |
| Figure 7 : | Parcours des personnes avec histoire familiale de cancer du sein | 26 |
| Figure 8 : | (A) Réaction de polymérisation en chaîne. (B) Copies d'ADN après 30 cycles | 36 |
| Figure 9 : | Répartition des patientes selon la présence ou non de la mutation..... | 37 |
| Figure 10 : | Visualisation des produits PCR sur gel d'agarose 4% après électrophorèse | 38 |

Liste des tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau I : Principales molécules de chimiothérapie utilisées dans le traitement du cancer du sein | 12 |
| Tableau II : Score d' <i>Eisinger</i> permettant d'orienter vers une consultation d'oncogénétique | 28 |
| Tableau III : Caractéristiques des âges (ans)..... | 39 |
| Tableau IV : Gestité..... | 39 |
| Tableau V : Caractéristiques des tailles de la masse tumorale (cm)..... | 40 |
| Tableau VI : Nombre de patientes par stade clinique..... | 40 |
| Tableau VII : Grade SBR | 41 |
| Tableau VIII : Nombre de patientes par profil moléculaire des lésions histologiques | 41 |
| Tableau IX : Protocoles de chimiothérapie | 42 |
| Tableau X : Réponse histologique complète | 42 |
| Tableau XI : Protocoles prescrits chez les patientes avec pCR | 43 |

Abbreviations

| | |
|--------|---|
| 5-FU | : 5-fluoro-uracile |
| ACR | : <i>American College of Radiology</i> |
| ADN | : Acide désoxyribonucléique |
| AJCC | : <i>American Joint Committee on Cancer</i> |
| ATM | : <i>Ataxia telangiectasia mutated</i> |
| ATR | : <i>Ataxia telangiectasia and Rad-3 related</i> |
| BRCA 1 | : <i>Breast-Cancer susceptibility gene 1</i> |
| BRCA 2 | : <i>Breast-Cancer susceptibility gene 2</i> |
| CHK | : <i>Checkpoint</i> |
| FDA | : Agence américaine du médicament |
| G | : Gauge |
| Gy | : Gray |
| HALD | : Hôpital Aristide le Dantec de Dakar |
| Her 2 | : <i>Human Epidermal Growth factor Receptor-2</i> |
| IJC | : Institut Joliot Curie de Dakar |
| IRM | : Imagerie par résonance magnétique |
| LH-RH | : <i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i> |
| MDM2 | : <i>Murine double minute homolog 2</i> |
| MGG | : <i>May-Grünwald-Giemsa</i> |
| MRE11 | : <i>Meiotic recombination homolog 11</i> |
| NBS1 | : <i>Nijmegen breakage syndrome 1</i> |
| PAM | : Plaque rétro-mamelonnaire |
| PARP | : Poly-ADN ribose polymérase |
| PCR | : <i>Polymerase chain reaction</i> |
| pCR | : Réponse complète histologique |
| RAD50 | : <i>Radiation response yeast homolog 50</i> |
| RCP | : Réunion de concertation pluridisciplinaire |
| RE | : Récepteurs à l'œstrogène |
| RH | : Récepteurs hormonaux |
| SBR | : <i>Scarff-Bloom et Richardson</i> |
| SSP | : Survie sans progression |



Introduction

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent dans le monde en 2020 tous sexes confondus, avec une incidence estimée à 47,8 par 100.000 habitants, loin devant les cancers de la prostate et des poumons. En termes de mortalité, il occupe la 2^{ème} place avec une incidence de 13,6 par 100.000 habitants. Au Sénégal, le cancer du sein occupe la 2^{ème} place avec une incidence de 31,8 par 100.000 habitants et représente le 2^{ème} cancer le plus mortel [1].

Avec plus de 2 millions de nouveaux cas, il représente le premier cancer de la femme et constitue clairement un véritable problème de santé publique. Du début du diagnostic jusqu'aux effets secondaires des traitements, sa prise en charge est multidisciplinaire faisant intervenir d'une part plusieurs spécialistes et d'autre part la patiente elle-même et son entourage.

Malgré le fait que les cas de cancers du sein sporadiques soient les plus fréquents, une prédisposition héréditaire est retrouvée dans 5 à 10% des cas. Des études de liaison génétique ont identifié 2 gènes majeurs associés à la susceptibilité du cancer du sein héréditaire. Ces 2 gènes sont *BRCA 1* (*BReast-CAncer susceptibility gene 1*) et *BRCA 2* (*BReast-CAncer susceptibility gene 2*) qui sont impliqués dans le maintien de l'intégrité du génome.

Depuis la mise en évidence de la relation entre les gènes *BRCA* et le cancer du sein, plusieurs études ont essayé d'élucider les mutations responsables. Certaines mutations découvertes sont plus fréquentes dans certaines populations vu leur caractères ancestrale à l'image de la mutation c.815_824dup10 retrouvée fréquente dans la population ouest-africaine.

Ainsi, à la lumière de ces données et vu la fréquence du cancer du sein au Sénégal, nous nous sommes fixés comme objectif d'étudier la fréquence de cette mutation chez les femmes âgées de moins de 50 ans atteintes de cancer du sein.

Ainsi, ce travail sera présenté en deux parties :

Dans une première partie nous ferons d'abord une revue bibliographique, ensuite poserons la problématique et enfin nous donnerons les objectifs de notre étude.

Dans la deuxième partie nous présenterons les résultats de notre étude, les discuterons avant de conclure et de dégager des perspectives.

Première partie :

Rappels

I- Epidémiologie du cancer du sein :

Avec plus de 2 millions de cas en 2020, le cancer du sein constitue le premier cancer dans le monde, tous sexes confondus, ex-æquo avec le cancer des poumons. Cependant, Il est largement le premier en termes d'incidence avec 47,8 cas par 100.000 habitants avec une légère progression des chiffres par rapport à 2018.

Plus spécifiquement chez la population féminine mondiale, il est le premier cancer de la femme avec une incidence identique à la population générale. Par ailleurs, il occupe la 5^{ème} place en termes de mortalité en nombre absolu (684.996 cas) en 2020 et la 2^{ème} place en termes d'incidence (13,6 cas par 100.000 habitants).

Au Sénégal, il constitue le 2^{ème} cancer de la population générale (tous sexes confondus) en 2020 avec une incidence de 31,8 cas par 100.000 habitants, derrière le cancer du col de l'utérus ; et ex-æquo à la 2^{ème} place avec le cancer de la prostate en termes de mortalité (17,3 cas par 100.000 habitants), derrière le cancer du col de l'utérus [1].

II-Anatomie du sein :

Le sein est un organe complexe par la très grande variété d'aspects anatomiques qu'il peut revêtir, mais également par son organisation pluritissulaire. Situé de part et d'autre du sternum, en avant du muscle *pectoralis major*, le sein se projette sur la face antérieure du thorax de la 3^{ème} à la 7^{ème} côte et du bord latéral du sternum à la projection verticale de la ligne axillaire antérieure. Il est limité par un sillon inframammaire et un sillon supramammaire, flou, mis en évidence par le refoulement du sein vers le haut (figure 1) [2].

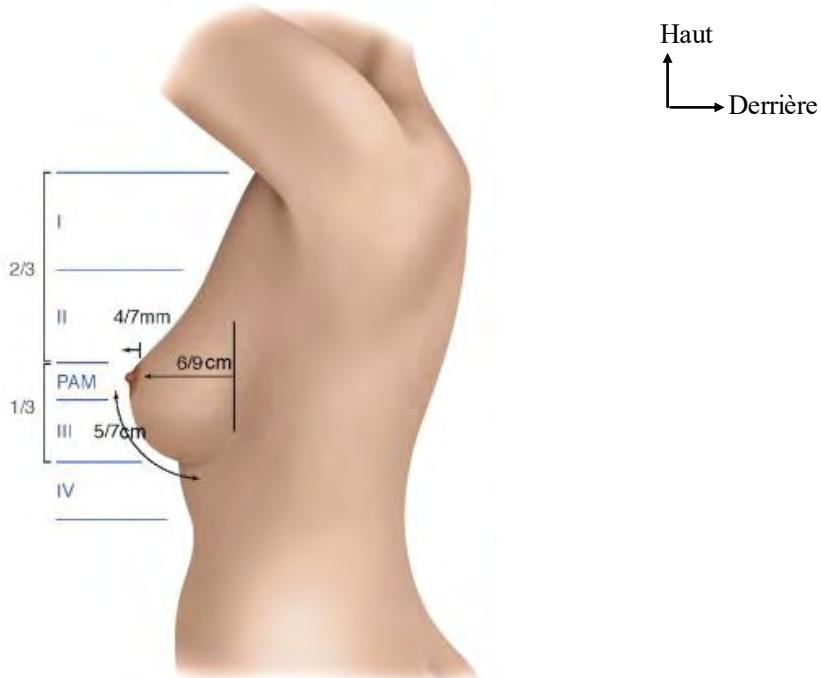
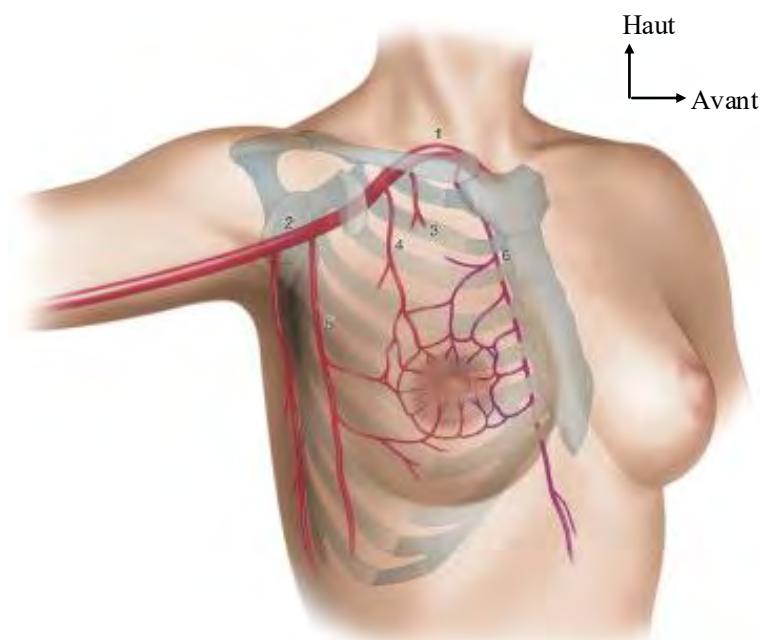


Figure 1 : Analyse morphométrique du sein de profil [2].

La vascularisation artérielle du sein est à la fois cutanée et glandulaire. Elle comprend un réseau cutané sous-dermique, un réseau préglandulaire et un réseau rétroglandulaire (figure 2) [2].



1. Artère subclavière
2. Artère axillaire
3. Artère thoracique supérieure
4. Artère thoracoacromiale
5. Artère thoracique latérale
6. Artère thoracique interne

Figure 2 : Vascularisation du sein [2].

Trois groupes de nerfs convergent de façon radiaire vers la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) : un groupe antérieur, un groupe latéral et un groupe supérieur.

Pour le drainage lymphatique, il existe 3 réseaux lymphatiques : un réseau cutané superficiel, un réseau profond glandulaire et un réseau sous-aréolaire. L'ensemble de ces réseaux se drainent principalement dans le lymphocentre axillaire, qui bénéficie de la classification en 3 niveaux de *Berg* en pratique chirurgicale. La partie médiale de la glande mammaire se draine vers les lymphocentres parasternaux, le long des vaisseaux thoraciques internes. Il existe enfin un drainage lymphatique postérieur dans les collecteurs rétromammaires [2].

Histologiquement, le sein est constitué par des acini qui sont groupés autour des canaux alvéolaires. Tous les canaux alvéolaires se jettent dans un canal intralobulaire, lequel regroupe des lobules autour d'un canal galactophore et constitue le lobe glandulaire. Les galactophores convergent vers le mamelon. Les lobes glandulaires sont séparés par des cloisons fibreuses. La glande mammaire est composée de l'ensemble des lobes et elle fait corps avec la peau [2].

III-Diagnostic du cancer du sein :

III-1- Clinique :

L'examen clinique commence par l'inspection. La femme doit être nue jusqu'à la ceinture. Il faut disposer d'un bon éclairage permettant l'inspection à jour frisant et objectivant les anomalies de la peau et du galbe. Cette inspection est dynamique et se fait en plusieurs positions (assise bras pendants, assise bras levés, assise penchée en avant bras levés et en décubitus dorsal, bras le long du corps puis bras levés). L'inspection permet d'étudier le volume et la symétrie des

seins à la recherche d'un excès de volume important ou inversement un volume réduit, le mamelon à la recherche d'une rétraction simple, voire une invagination et au maximum une ombilication ou un eczéma dans le cadre d'une maladie de Paget, des éventuelles cicatrices et l'état des téguments [3].

L'examen clinique se poursuit par la palpation successivement en position assise et couchée, bras levés puis pendants, en palpant les différents quadrants, sans omettre les régions difficiles du sillon sous-mammaire, axillaire et rétro-aréolaire, et sans oublier la recherche d'un écoulement mamelonnaire. La palpation cherche à caractériser chaque nodule et de les différencier d'une zone glandulaire plus ferme que le reste de la glande. En présence d'un nodule, la palpation permet de préciser sa topographie, de mesurer ses dimensions, de définir sa consistance, d'apprécier ses limites et de tester sa sensibilité [3].

La palpation se poursuit par la palpation des aires ganglionnaires (chaîne mammaire externe, chaîne scapulaire inférieure, groupe huméral, groupe sous-claviculaire et groupe sus-claviculaire). Il faudra noter la présence ou l'absence d'adénopathies, leur nombre, leur consistance, leur sensibilité et leur mobilité ou fixité aux différents plans [3].

A la fin de l'évaluation mammaire, toutes les informations sont consignées sur un schéma annoté et daté [3]. L'examen clinique se poursuit par un examen des autres appareils.

III-2- Explorations para-cliniques :

III-2-1- Imagerie :

La mammographie (figure 3) est le premier examen d'imagerie à réaliser. Deux incidences au minimum sont obligatoires (oblique externe et de face). D'autres clichés complémentaires peuvent être nécessaires. L'échographie mammaire

peut être prescrite dans certains cas ou compléter la mammographie. Elle permet de rechercher des signes de suspicion de cancer sous la forme d'une image hypoéchogène, irrégulière, globuleuse ou à grand diamètre perpendiculaire à la peau. Le cône d'ombre postérieur vient souvent compléter ce tableau. La conclusion de chaque examen radiologique doit comporter la caractérisation de la lésion selon la classification du Collège Américain de Radiologie (ACR pour *American College of Radiology*). D'autre imagerie à but diagnostique peuvent être nécessaire comme une imagerie par résonance magnétique (IRM) [3].

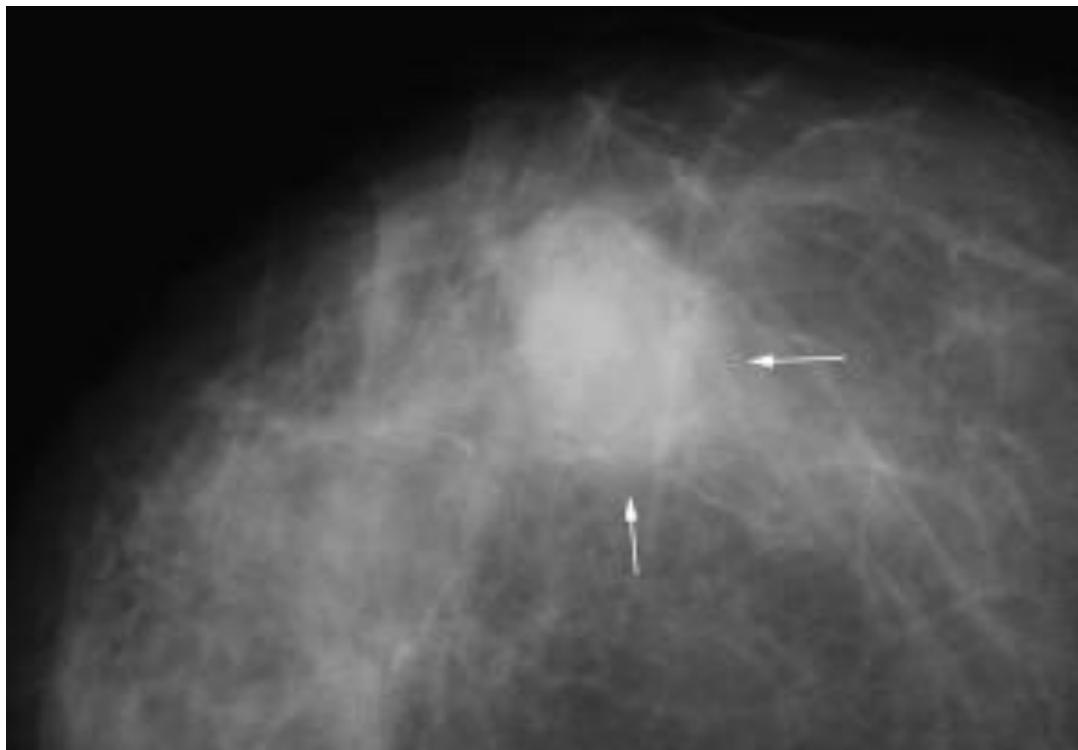


Figure 3 : Mammographie montrant une masse ovale avec des limites postérieures imprécises (flèches), suspecte de lésion maligne (ACR 4) [4].

L'imagerie continue avec le bilan d'extension avec une évaluation viscérale pouvant être au choix une radiographie du thorax, échographie abdominale ou un scanner thoracique et abdominopelvien et une évaluation osseuse par scintigraphie au technétium 99m. Le TEP-scan au 18 fluoro-désoxy-glucose reste pour l'instant un examen de seconde intention [5].

A la fin de ce bilan, la maladie est classée selon la classification AJCC TNM (tumeur primitive, adénopathies, métastases) de l'*American Joint Committee on Cancer* et un stade pronostique lui est attribué (Voir annexe 1).

III-2-2- Cytologie et anatomie pathologiques :

Le diagnostic positif du cancer du sein est anatomopathologique. Les prélèvements peuvent être cytologiques ou biopsiques.

La cytologie peut être réalisée sur un écoulement, sur une lésion cutanée après humidification et grattage au vaccinostyle ou par ponction à l'aiguille fine. Le liquide est étalé sur la lame puis fixé pour un examen à la coloration de *Papanicolaou* ou non fixé pour un examen au *May-Grünwald-Giemsa* (MGG). La cytologie n'a que peu de faux positifs (certains fibroadénomes par exemple) mais beaucoup de prélèvements sont ininterprétables [3].

Les biopsies percutanées sont réalisées avec des aiguilles de diamètre 14 Gauge (G) et plus souvent 11 G. Le guidage peut se faire par la palpation, l'échographie et la stéréotaxie. On réalise entre 4 et 24 prélèvements. La fiabilité de la méthode est très grande si la cible a été atteinte et le diagnostic lésionnel est précis. Il est possible d'obtenir la plupart des éléments pronostiques (grade *Scarff-Bloom et Richardson* (SBR), récepteurs) [3].

IV- Traitement du cancer du sein :

Traiter un cancer du sein consiste le plus souvent à faire appel à de multiples méthodes, complémentaires, afin de garantir une guérison ou permettre le contrôle de la tumeur. Le choix des thérapies dépend du type de cancer, en particulier au niveau moléculaire, de ses caractéristiques, de son degré d'invasion ou de métastases, et de l'état général du patient [6].

IV-1- Chirurgie :

L'intervention chirurgicale constitue généralement la première étape du traitement après le diagnostic de cancer du sein. Selon la taille, la localisation et la nature de la tumeur, différentes techniques peuvent être employées afin d'assurer une exérèse totale de la lésion tout en garantissant, dans la mesure du possible, un bon résultat esthétique.

Deux techniques chirurgicales sont envisageables pour le traitement du cancer du sein : exérèse de la tumeur (traitement conservateur) et la mastectomie (traitement radical), qui sont systématiquement associées au curage axillaire homolatéral. Le choix, entre ces deux options thérapeutiques, dépend de différents facteurs : la tumeur elle-même, l'exérèse devant être unicentrique, les marges saines et les résultats esthétiques acceptables et la patiente, qui ne doit présenter aucune contre-indication à cette option thérapeutique.

Les principales complications de la chirurgie sont les hématomes, les abcès, les lymphocèles (épanchement sérolymphatique qui se développe dans un espace mort créé à la suite du curage ganglionnaire) et les déformations séquellaires [6].

IV-2- Radiothérapie :

La radiothérapie occupe une place essentielle dans le traitement locorégional du cancer du sein. Elle permet de diminuer de 60% le risque de récidive locale après une mastectomie ou une chirurgie conservatrice. Cependant, différents obstacles sont rapportés : proximité d'organes critiques, prise en charge de volumes cibles parfois volumineux ou variations anatomiques d'une patiente à une autre.

La radiothérapie doit être débutée dans les 5 semaines après la chimiothérapie et au maximum 6 mois après l'intervention chirurgicale. Dans le cas où le traitement repose uniquement sur la chirurgie et la radiothérapie, celle-ci doit commencer dans les 12 semaines suivant l'intervention chirurgicale. La dose moyenne minimale est de 50 Gray (Gy) en 25 séances. La durée de traitement peut être rallongée d'une à deux semaines selon les caractéristiques de la tumeur. La patiente bénéficiera d'une consultation hebdomadaire avec le radiothérapeute qui évaluera les effets de cette stratégie thérapeutique [6].

Les effets indésirables peuvent être aigus apparaissant pendant le traitement et persistant jusqu'à 6 semaines après. Ils sont réversibles, prévisibles, fréquents et peu graves : fatigue, douleur, œdème du sein et radiodermite, une réaction cutanée ou sous-cutanée pouvant aller du simple érythème à des formes compliquées telles que la desquamation sèche ou suintante. Les effets tardifs peuvent survenir au niveau des zones irradiées entre 6 mois et 30 ans après le traitement. Ces complications sont irréversibles, plus rares et plus graves. Parmi lesquelles, se retrouvent une fibrose mammaire pouvant conduire à la nécrose, une toxicité cardiaque et une rétractation mammaire [6].

IV-3- Chimiothérapie :

Au cours du traitement, la chimiothérapie anticancéreuse peut faire appel à différentes classes médicamenteuses (tableau I). A côté des classiques cytotoxiques injectés en perfusion intraveineuse ou *per os* et de l'hormonothérapie, il existe désormais un certain nombre de thérapies ciblées par voie orale, comme le lapatinib, ou injectables, telles que le trastuzumab, un anticorps monoclonal [6].

Tableau I : Principales molécules de chimiothérapie utilisées dans le traitement du cancer du sein [6].

| Dénomination commune internationale | Spécialité | Classe pharmacologique |
|-------------------------------------|-----------------|---------------------------------|
| Cyclophosphamide | Endoxan® | Moutarde à l'azote, alkylant |
| Docétaxel | Taxotère® | Taxane, poison de fuseau |
| Doxorubicine | Adriamycine® | Anthracycline |
| Epirubicine | Farmorubicine® | Anthracycline |
| Paclitaxel | Taxol® | Taxane, poison du fuseau |
| 5-fluoro-uracile (5-FU) | Fluoro-Uracile® | Antipyrimidique, antimétabolite |

Les molécules anticancéreuses utilisées ont pour but de bloquer la synthèse de l'ADN ou induisent des lésions irréversibles de l'ADN, conduisant à l'apoptose cellulaire. La chimiothérapie est active sur les cellules à croissance rapide, c'est-à-dire tumorales, mais également les cellules saines à renouvellement élevé. Ceci explique les nombreux effets indésirables (toxicité digestive, hématologique, troubles des phanères) rapportés avec ces molécules [6].

IV-4- Thérapies ciblées :

Les molécules de thérapie ciblée agissent plus spécifiquement sur des anomalies moléculaires constatées au niveau de la cellule tumorale ou des cellules de son micro-environnement parmi lesquelles :

- *Les inhibiteurs de Her2* : Le gène *Human Epidermal Growth factor Receptor-2* (Her2) est un proto-oncogène impliqué dans la synthèse d'une protéine de surface Her2 qui est un récepteur à activité tyrosine kinase. Ce récepteur intervient dans la régulation de la croissance, de la division et de la différenciation cellulaire. Surexprimé dans certaines formes de cancer du sein, il est la cible d'inhibiteurs extracellulaires (trastuzumab, Herceptin®) ou intracellulaires (lapatinib, Tyverb®).
- *Les anti-angiogéniques* : Ce sont des molécules qui bloquent l'angiogenèse (formation de néovaisseaux à partir du réseau vasculaire préexistant), essentielle pour approvisionner la tumeur en oxygène et en nutriments. Seul le bévacizumab (Avastin®) est actuellement indiqué

dans le traitement du cancer du sein métastatique seul ou en association [6].

Une attention particulière doit être portée pour les inhibiteurs de poly-(ADN-riboses) polymérases (PARP) chez les patients qui présentent une mutation *BRCA*.

Les PARP sont des enzymes qui, comme les protéines *BRCA*, sont impliquées dans la réparation de l'ADN pour les cassures simple brin. Ces voies de réparation par les protéines *BRCA* (cassure double brin) et les enzymes PARP (cassure simple brin) sont complémentaires : si l'une des voies est déficiente et que l'on bloque l'autre, on aboutit, par le phénomène de létalité synthétique, à la mort cellulaire par apoptose (figure 4) [7].

Le principe repose sur le fait qu'une cellule présentant 2 mutations viables individuellement à l'état hétérozygote deviennent létales lorsqu'elles sont associées. Les cassures simple brin non réparées du fait de l'inhibition de PARP se transforment en cassures double brin au cours de la réPLICATION, non réparées par le système de réparation homologue en cas de mutation *BRCA 1* ou *BRCA 2*, ce qui entraîne un arrêt du cycle cellulaire conduisant à l'apoptose de la cellule : on parle alors de double blocage. Les inhibiteurs de PARP ont été proposés et développés principalement dans le cancer de l'ovaire, puis du sein, en cas de mutation *BRCA* somatique ou constitutionnelle et plus récemment de façon plus élargie, avec des résultats positifs significatifs en particulier dans le cancer de l'ovaire [7].

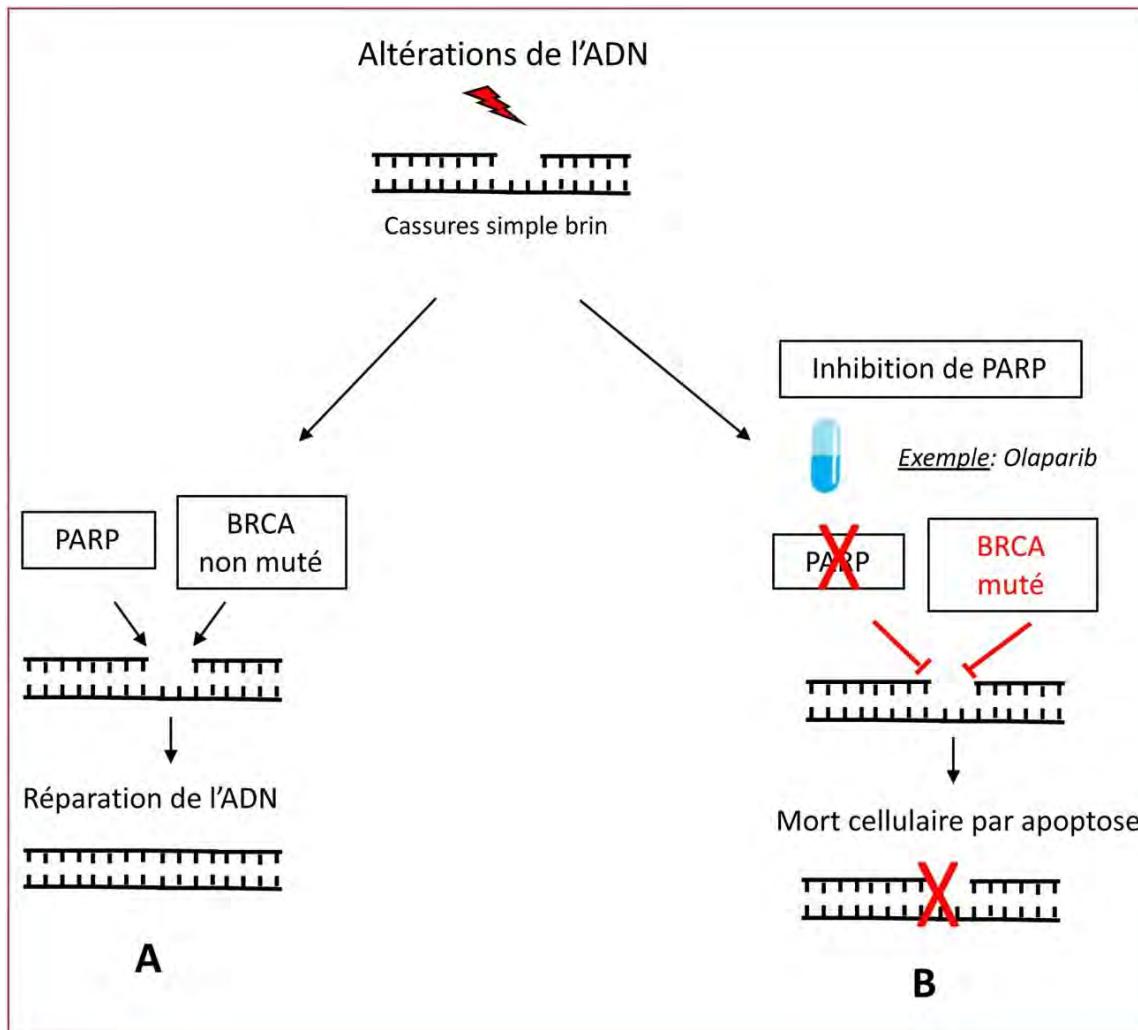


Figure 4 : Mode d'action des inhibiteurs de PARP : principe de létalité synthétique. Les cellules subissent des agressions responsables d'altérations de l'ADN cellulaire, qui peuvent aboutir à des cassures simple brin de l'ADN. Dans une cellule normale, la réparation de l'ADN se fait par divers mécanismes liés aux PARP et aux protéines *BRCA* (A). Dans une cellule avec mutation *BRCA*, l'inhibition de PARP entraîne une non-réparation des cassures mono brin, qui entraînent des cassures double brin, elles-mêmes non réparées car le système de réparation homologue ne fonctionne pas. Ce qui entraîne une mort cellulaire (B) [7].

Plusieurs inhibiteurs de PARP ont été étudiés en monothérapie dans le cancer du sein au stade avancé ou métastatique. L'étude de phase 3 OLYMPIAD a évalué l'efficacité de l'olaparib versus chimiothérapie chez les patientes porteuses d'une mutation constitutionnelle de *BRCA 1* ou *BRCA 2* atteinte d'un cancer du sein Her2 négatif métastatique (critères d'inclusion : traitement par anthracyclines ou taxanes, patientes ayant bénéficié de maximum 2 lignes de chimiothérapie et si traitement antérieur par sels de platine, absence de

progression pendant le traitement et intervalle libre de plus de 12 mois si utilisés en néoadjuvant). Les patientes étaient randomisées dans le groupe olaparib ou chimiothérapie. L'étude a montré une augmentation significative de la survie sans progression (SSP) dans le groupe olaparib : 7 mois contre 4,2 mois mais pas de la survie globale. Le traitement a reçu l'approbation de l'agence américaine du médicament (FDA) dans cette indication en janvier 2018 [8].

Des résultats similaires ont été obtenus dans l'étude EMBRACA avec le tinzaparib (SSP : 8,6 contre 5,6 mois) sans effet là encore sur la survie globale [9]. En France, le talazoparib a reçu une autorisation de mise sur le marché en juin 2019 pour les patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique avec mutation germinale et/ou somatique de *BRCA 1* ou *BRCA 2* prouvée (Cancers quelque soit le statut hormonal, Her2 négatif, patientes ayant reçu 1 ou plusieurs chimiothérapie par anthracyclines et/ou taxanes, absence de situation de résistance aux sels de platine et pour les patientes à récepteurs hormonaux (RH) positifs, un épuisement ou non-éligibilité à l'hormonothérapie) [9].

Plusieurs autres études sont en cours pour les cancers au stade précoce avec différents inhibiteurs de PARP en monothérapie ou en combinaison avec la chimiothérapie, la radiothérapie ou l'immunothérapie. Une étude de phase II concerne l'olaparib, un inhibiteur de l'enzyme PARP 1, donné également en monothérapie, chez 54 patientes dont 33 porteuses d'une mutation de *BRCA 1* [10]. Cette étude a comporté deux cohortes successives de patientes, l'une traitée à la dose de 400 mg, 2 fois par jour, l'autre à la dose de 100 mg, 2 fois par jour. Au total, 33 patientes incluses avaient une mutation *BRCA 1*, 20 patientes une mutation *BRCA 2* et une patiente une mutation sur chacun des deux gènes. Cinquante-sept pour cent des tumeurs étaient de phénotype triple négatif. Les patientes avaient pu recevoir jusqu'à 5 lignes de chimiothérapie au

préalable (médiane égale à 3). Un taux de réponse objective (objectif principal de l'étude) de 34% a été enregistré, 42% dans la cohorte à 800 mg/j ($n=27$), 25% dans la cohorte à 200 mg/jour ($n=27$), pour un taux de bénéfice clinique (réponse objective et stabilisation prolongée) de 52% et 26% respectivement. Des réponses ont pu être observées même chez des patientes ayant précédemment reçu de multiples traitements. La durée médiane de la SSP était de 5,7 et 3,8 mois respectivement. Les données de survie ne sont pas disponibles. Peu d'informations sont disponibles pour la seule population de patientes *BRCA 1* mutée : un taux de réponse objective de 35% dont une seule réponse complète parmi les 34 réponses analysables.

Enfin, la connaissance du statut *BRCA* d'une patiente peut avoir un impact sur la prise en charge chirurgicale d'un cancer du sein pouvant faire proposer une mastectomie totale plutôt qu'un traitement conservateur, voire parfois une mastectomie controlatérale prophylactique dans le même temps [7].

IV-5- Hormonothérapie :

Les œstrogènes favorisent la prolifération des cellules tumorales surexprimant les RH, donc la croissance des tumeurs mammaires hormono-dépendantes. Ainsi, le traitement par hormonothérapie permet de bloquer la synthèse et l'activité de ces récepteurs afin de réduire le risque de récidive locale dans le sein opéré, d'atteinte de l'autre sein et d'une évolution généralisée sous la forme de métastase à distance [6].

Différentes classes de médicaments peuvent être proposées : les anti-œstrogènes, les inhibiteurs de l'aromatase et les analogues de la LH-RH (Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) [6]. Plusieurs classes existent :

- *Les anti-oestrogènes* : Parmi les molécules anti-oestrogènes, 3 sont actuellement commercialisées : le tamoxifène (Nolvadex®), le torémifène (Fareston®) et le fulvestrant (Faslodex®).
- *Les inhibiteurs de l'aromatase* : L'aromatase est une enzyme capable d'assurer la transformation des androgènes surrénaux et ovaires en oestrogènes. Les inhibiteurs de l'aromatase (létrozole, Femara® ; anastrozole, Arimidex® ; exemestane, Aromasin®) empêchent la synthèse périphérique des oestrogènes et ne sont pas efficaces sur la synthèse ovarienne de l'oestradiol. Ils ne peuvent être utilisés que chez les femmes ménopausées.
- *Les analogues de la LH-RH* : Ils sont des molécules, utilisées en association avec des anti-oestrogènes, indiquées pour induire une castration ovarienne. Deux molécules sont actuellement commercialisées : la goséreligne (Zoladex®) et la leupróréligne (Enantone®) [6].

Les traitements hormonaux étant longs et à l'origine de nombreux effets indésirables, l'observance n'est pas toujours très bonne. Il convient donc de bien rappeler l'intérêt d'un traitement hormonal dès sa mise en place et de prendre le temps nécessaire pour expliquer les principaux effets secondaires et, par la suite, prendre en compte ceux auxquels les patientes doivent faire face durant leur traitement [6].

V- Génétique et cancer :

V-1- Carcinogenèse :

Le cancer est « une maladie génétique de la cellule puisque cette pathologie est caractérisée par l'accumulation d'anomalies chromosomiques et/ou génétiques (ou épigénétiques) qui sont responsables du passage de la cellule d'un état normal à un état tumoral. Il est question alors de transformation tumorale » [11].

Les anomalies génétiques conduisant à cette transformation peuvent être acquises spontanément du fait d'erreurs de réPLICATION de l'acide désoxyribonucléique (ADN) lors de la division cellulaire ou bien être induites par des agents mutagènes. Elles correspondent à des « mutations somatiques » car acquises au cours de la vie et n'étant transmises qu'aux cellules de la même lignée. La cellule est dotée de systèmes de réparation de l'ADN qui lui permettent de limiter l'accumulation de ces altérations. En cas d'accumulation de ces mutations, la cellule dispose d'un autre système pouvant induire sa mort : c'est le mécanisme de l'apoptose. Mais les cellules peuvent échapper à l'apoptose, en particulier en cas d'altération du gène *TP53*, et ainsi conserver des mutations qui favoriseront la transformation tumorale [11].

Par ailleurs, les mutations qui surviennent dans une cellule ne vont pas nécessairement être impliquées dans le processus tumoral : ne sont concernées que celles qui surviennent au niveau des gènes dont le produit participe à une, voire à des voies cellulaires impliquées dans le cycle cellulaire, l'apoptose, la réparation de l'ADN, la différenciation, etc [11].

En opposé aux mutations somatiques, ilS existent des « mutations constitutionnelles » (ou mutations germinales). Les mutations constitutionnelles sont retrouvées dans toutes les cellules d'un organisme. Elles sont le plus souvent héritées de l'un des deux parents ou secondaires à une néomutation survenue dans les gamètes parentaux. Elles sont héréditaires et peuvent donc être transmises à la descendance [11].

V-2- Prédisposition génétique au cancer du sein :

V-2-1- Epidémiologie :

Les mutations constitutionnelles délétères de *BRCA 1* ou *BRCA 2* sont rares, elles sont responsables de seulement 2 à 4% des cancers du sein et 5 à 15% des cancers de l'ovaire [12].

Les femmes indemnes porteuses d'une mutation délétère sur l'un de ces gènes ont un haut risque de développer l'un ou l'autre de ces cancers au cours de leur vie. Ces risques sont plus élevés, et les cancers surviennent plus précocement avec *BRCA 1* [12-17].

Les risques cumulés de cancer du sein à 70 ans associés à une mutation sur ces gènes sont estimés à environ 60% pour *BRCA 1*, et à environ 50% pour *BRCA 2*. L'âge médian au diagnostic est de 40-42 ans pour *BRCA 1* et de 43-45 ans pour *BRCA 2* [12-17].

Chez les femmes atteintes d'un premier cancer du sein, le risque de cancer du sein controlatéral est très élevé par rapport au cas de cancer du sein sporadique. Il serait 4 fois plus élevé. Le risque cumulé à 5, 10 et 15 ans de développer un cancer du sein controlatéral est évalué à environ 10%, 20% et 29% respectivement pour une patiente mutée *BRCA 1* et environ 4,5%, 13% et 19% respectivement pour une patiente mutée *BRCA 2* [12-17].

L'âge médian au diagnostic est de 46-48 ans pour les mutations *BRCA 1* et de 51-54 ans pour les mutations *BRCA 2*. Le risque de cancer du sein controlatéral est plus élevé lorsque le premier cancer est survenu à un âge précoce. Par ailleurs, si le risque de récidive homolatérale est similaire à celui des sporadiques pour les 5 premières années de suivi, il semble plus élevé ensuite [12-17].

Sur le plan histologique, les cancers médullaires sont plus fréquents chez les *BRCA 1* (9,4% contre 2,2% chez les *BRCA 2*), et les cancers lobulaires plus fréquents chez les *BRCA 2* (8,4% contre 2,2% chez les *BRCA 1*). Néanmoins, les histologies canalaires restent les plus fréquentes chez les *BRCA 1* et les *BRCA 2* (respectivement de 80% et 83%). Les tumeurs à RH négatifs (76% contre 29%) et triple négatifs (68% contre 16%) sont plus fréquentes chez les *BRCA 1* [12].

Enfin, à caractéristiques histopronostiques égales, le pronostic des cancers du sein chez les femmes *BRCA 1/2* semble similaire à celui des cancers sporadiques en termes de survie globale [12, 18-20].

V-2-2- Gènes impliqués :

- *Gènes et cancer :*

La notion de prédisposition génétique aux cancers est une notion relative. Elle correspond à une augmentation du risque d'affection cancéreuse ou d'une affection cancéreuse donnée d'une personne par rapport à une autre, appariée pour le sexe, l'âge et l'exposition aux agents mutagènes. Ainsi, lorsqu'une mutation d'un gène clé du processus tumoral est constitutionnelle, une étape est déjà franchie. Ces mutations interviennent sur des gènes *gatekeeper* impliqués préférentiellement dans le contrôle du cycle cellulaire et dans l'apoptose [11].

Les âges au diagnostic inférieurs aux âges moyens de la population générale, la multiplicité des atteintes tumorales chez une même personne, la présence d'une histoire familiale de cancers dont les sites primitifs appartiennent au spectre de la prédisposition, sont des éléments en faveur d'un syndrome de prédisposition génétique. Le spectre tumoral peut être dépendant de la fonction du gène et de son expression tissulaire (par exemple, le carcinome médullaire de la thyroïde et les altérations du gène *RET*). Dans la plupart des cas, le spectre tumoral a une spécificité spatiale (par exemple, un risque tumoral pour certaines localisations

uniquement) voire temporelle (par exemple, un risque tumoral à une période donnée de la vie uniquement), alors qu'il s'agit de gènes d'expression ubiquitaire impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire (par exemple, les mutations du gène *RB1* sont associées à un risque majeur de rétinoblastome dans la petite enfance) ou dans la réparation de l'ADN (par exemple, les mutations de *BRCA 1* ou *BRCA 2* ont un spectre tumoral étroit alors que leur expression est ubiquitaire) [11].

- ***Gène BRCA 1 :***

Un des gènes fortement impliqué dans la prédisposition génétique au cancer du sein est le gène *BRCA 1*. C'est un gène humain découvert en 1990 par *Mary-Claire King*, appartenant à la classe de gènes suppresseurs de tumeur, qui maintiennent l'intégrité génomique afin de prévenir la prolifération incontrôlée de cellules mammaires. Il est situé sur le bras long (q) du chromosome 17 au niveau de la bande 21, entre les paires de base 38.449.843 et 38.530.933 (17q21.31). Ce gène qui est composé de 22 exons, code par l'intermédiaire d'un ARN messager, une protéine formée de 1.863 acides aminés.

La protéine *BRCA 1* est directement impliquée dans la réparation de l'ADN endommagé. Dans le noyau de nombreux types de cellules normales, cette protéine interagit avec la protéine *RAD51* lors de la réparation de cassures de doubles brins de l'ADN. La protéine *BRCA 1* se lie directement à l'ADN. Cette capacité à se lier à l'ADN contribue à sa capacité d'inhiber l'activité nucléasique du complexe protidique *MRE11-RAD50-NBS1* (MRN) ou de la protéine *MRE11* seule. Cette propriété peut expliquer pourquoi la *BRCA 1* permet une réparation plus fidèle de l'ADN. La *BRCA 1* permet également avec la γ -H2AX (une histone H2AX phosphorylée sur la sérine-139) de localiser les foyers de réparation dans l'ADN double brin, ce qui indique qu'elle peut jouer un rôle dans le recrutement de facteurs de réparation.

- Réparation de l'ADN par recombinaison homologue :

Les protéines responsables de réparation de l'ADN agissent par différents mécanismes. En effet, chaque type de lésion peut être pris en charge par un mécanisme de réparation spécialisé. La première étape de toute réparation est la reconnaissance de la lésion et de son caractère létal ou non ; cette reconnaissance est généralement suivie d'un arrêt du cycle cellulaire permettant soit la mise en œuvre du mécanisme de réparation approprié, soit la mise en œuvre d'un programme de mort cellulaire si les lésions ne peuvent être réparées correctement. Il peut exister par ailleurs une forme de tolérance des lésions, qui permet aux ADN polymérases de poursuivre la réPLICATION sans réparer l'erreur ; ce phénomène porte le nom de synthèse translésionnelle (*translesion synthesis*) [21].

La réparation par recombinaison homologue (figure 5) est mise en jeu pour réparer les cassures double brin de l'ADN, en particulier celles créées par les radiations ionisantes. Il est mis en jeu après reconnaissance des lésions par des kinases jouant un rôle de « senseur » des lésions : *ataxia telangiectasia mutated (ATM)* et *ataxia telangiectasia and Rad-3 related (ATR)*. Ces molécules sont susceptibles de reconnaître et de phosphoryler de nombreuses protéines : certaines sont directement impliquées dans la réparation, comme l'histone *H2AX*; d'autres, comme *checkpoint 1* et *checkpoint 2* (pour *CHK1* et *CHK2*), sont impliquées dans l'arrêt du cycle cellulaire ; d'autres encore, comme *murine double minute homolog 2 (MDM2)*, dans l'apoptose. La recombinaison homologue est un phénomène assez lent, car il utilise le chromosome non endommagé pour servir de matrice et assurer une réparation fidèle de l'ADN. Un complexe protéique, appelé *MRN* car constitué des trois protéines *meiotic recombination homolog 11 (MRE11)*, *radiation response yeast homolog 50 (RAD50)* et *nijmegen breakage syndrome 1 (NBS1)* ou nibrine, est activé par phosphorylation par *ATM* et exerce une activité 3' exonucléasique. Une série de

protéines : *RAD51*, *XRCC2*, *XRCC3*, *BRCA 1*, *BRCA 2* sont impliquées dans la resynthèse de l'ADN lésé, qui est obtenue en recopiant la séquence homologue sur la chromatide sœur. Cette resynthèse, induite à partir des extrémités 3' de chaque brin, s'étend au-delà de la lésion et la restauration des fragments d'ADN originaux est permise par une enzyme spécifique appelée résolvase. Les mutations de *BRCA 1* et *BRCA 2* sont rencontrées dans une proportion importante de cancers du sein à prédisposition héréditaire [21, 22].

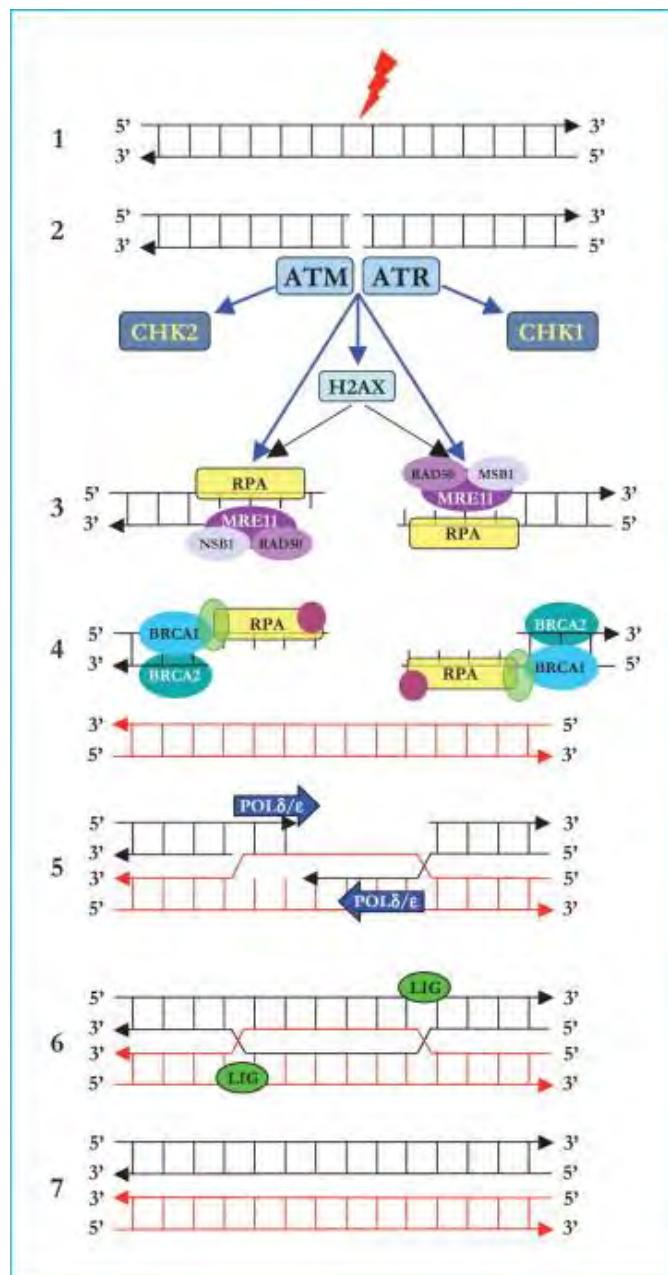


Figure 5 : Recombinaison homologue [21].

V-2- Mutations des gènes *BRCA* :

Les anomalies des gènes *BRCA 1* et *BRCA 2* ont été identifiées il y a une vingtaine d'années comme étant associés aux cancers du sein et de l'ovaire héréditaires. La transmission de cette prédisposition se fait selon un modèle mendélien autosomique dominant, indiquant que les hommes sont tout autant concernés que les femmes. Le risque de transmission d'une mutation d'un individu porteur à sa descendance est de 50%. Ces gènes, suppresseurs de tumeur, participent au système de réparation homologue de l'ADN, impliqué dans la réparation des cassures double-brin (figure 6). L'altération constitutionnelle d'un des allèles de ces deux gènes contribue à la cancérogenèse car lors de l'altération somatique du deuxième allèle, le système antitumoral de l'individu est fragilisé (théorie de Knudson) [12].

Nous rappelons que le gène *BRCA 1* se situe sur le bras long du chromosome 17. Il intervient dans la réparation des cassures double-brin de l'ADN par recombinaison homologue. Le gène *BRCA 2*, localisé sur le bras long du chromosome 13, interagit avec *RAD51* notamment dans la voie de réparation par recombinaison homologue. A ce jour et dans la population française, 718 mutations délétères différentes du gène *BRCA 1* (3.895 familles) et 724 pour *BRCA 2* (2.575 familles) sont rapportées. Connaître la mutation délétère en cause dans une famille permet la réalisation d'un test ciblé sur l'anomalie spécifique pour les apparentés [12].

Les tumeurs des femmes porteuses d'une mutation constitutionnelle (ou germinale) de *BRCA* ont une perte somatique du deuxième allèle *BRCA*. Il en résulte une perte de la fonction de *BRCA 1/2* avec déficience de la recombinaison homologue. Cette altération induit l'activation de systèmes de réparation moins fidèles, comme celui de réparation simple-brin par excision de base, impliquant l'action des protéines *PARP-1* et *PARP-2* [12, 23].

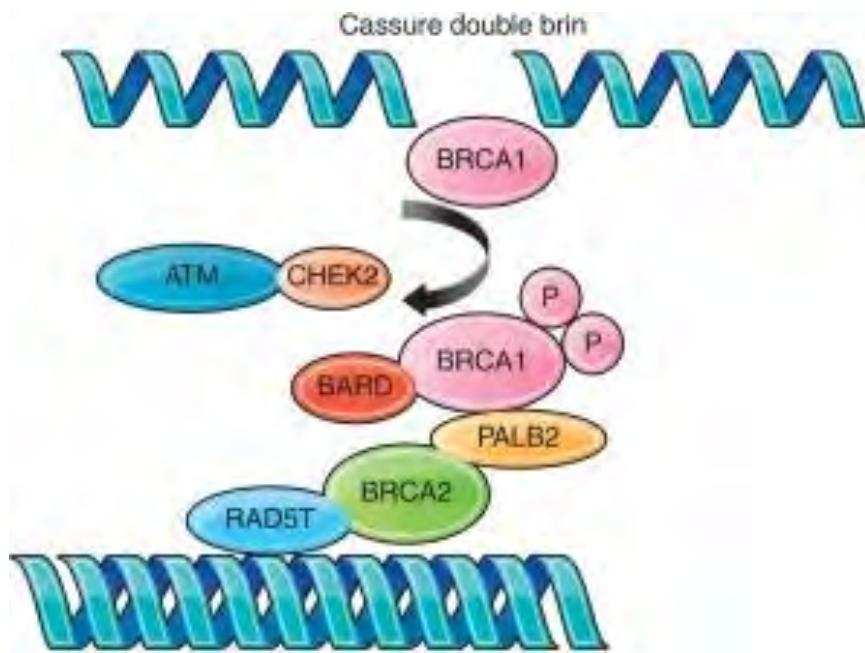


Figure 6 : Voie de réparation de recombinaison homologue des cassures double-brin [24].

VI- Suivi oncogénétique :

VI-1- Indications :

La consultation d'oncogénétique s'intègre aujourd'hui dans le parcours d'une patiente présentant un cancer du sein chez laquelle l'histoire personnelle et/ou familiale et, dans certains cas, les caractéristiques tumorales conduisent à s'interroger sur l'existence d'un facteur génétique de prédisposition. La consultation d'oncogénétique permet également de répondre aux interrogations sur le risque tumoral de personnes indemnes ayant une histoire familiale de cancer du sein et de les conseiller sur les modalités de leur prise en charge (figure 7).

Il est souhaitable d'adresser en consultation d'oncogénétique pour une première analyse *BRCA 1/2* familiale le meilleur cas index, c'est-à-dire la personne ayant le phénotype le plus évocateur d'une prédisposition génétique au cancer du sein. Sauf rares exceptions, la première analyse familiale doit être faite dans la mesure du possible chez une patiente ayant développé une tumeur. La recherche d'anomalie délétère sur ces deux gènes consiste jusqu'à présent en un

séquençage à la recherche de mutations ponctuelles, ainsi qu'une analyse en multiplex à la recherche de réarrangements de grande taille. La découverte d'une mutation délétère doit systématiquement être vérifiée sur un second prélèvement. La mise en évidence d'une mutation délétère dans une famille permet la réalisation de tests ciblés sur cette anomalie spécifique pour les apparentés [12].

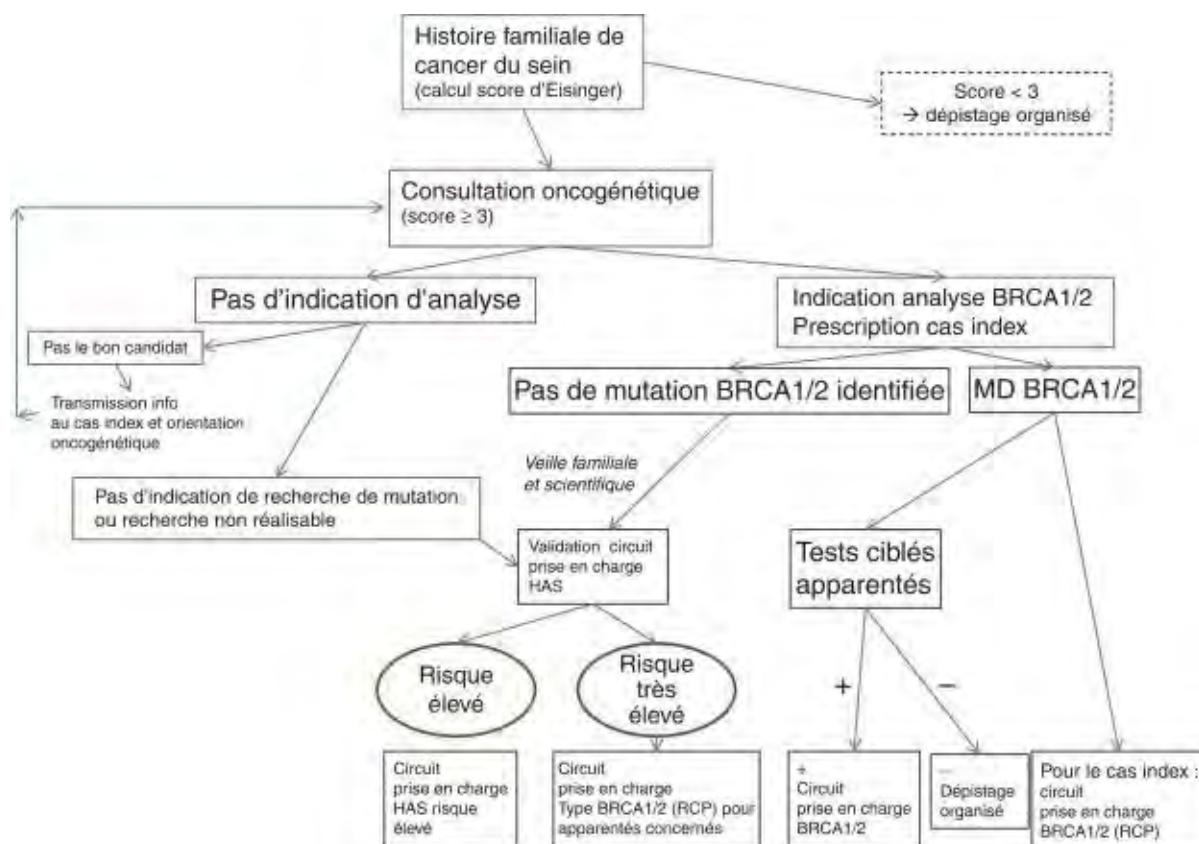


Figure 7 : Parcours des personnes avec histoire familiale de cancer du sein [12].

Deux types de critères peuvent évoquer la possibilité d'une prédisposition héréditaire : des critères individuels et des critères familiaux. Les critères individuels sont caractérisés par la précocité d'un diagnostic, la multiplicité des atteintes primitives tumorales ou le type de tumeur. Les critères familiaux sont caractérisés par la multiplicité, au sein d'une même branche parentale, de cancer

du sein ou de cancer de l'ovaire. Les critères d'âge au diagnostic chez les apparentés sont introduits pour augmenter la sensibilité des indications d'étude génétique [12].

Les critères d'indication de consultation d'oncogénétique les plus consensuels comprennent :

- Des critères familiaux, reposant sur l'existence d'au moins 2 ou 3 cas de cancer du sein dans une même branche.
- En l'absence d'histoire familiale évocatrice, les critères individuels suivants : cancer du sein avant 36 ans, médullaire, triple négatif avant 51 ans, chez l'homme quel que soit l'âge, cancer de l'ovaire (hors mucineux, borderline, tumeurs germinales) [12].

Il existe un score qui permet de faciliter l'indication d'une consultation d'oncogénétique. Il s'agit du score d'*Eisinger* qui est un score familial développé sur des critères volontairement simples pour être facilement utilisable en pratique (tableau II). Les cotations doivent être additionnées pour chaque cas de la même branche parentale (paternelle ou maternelle). Un score de 5 ou plus est une excellente indication, 3 ou 4 est une indication possible et un score 1 ou 2 est d'une utilité médicale faible. Au cours de la consultation, la probabilité *à priori* de la prédisposition suspectée en tenant compte de l'informativité générale de la famille (taille, nombre et âge au diagnostic des femmes atteintes, nombre et âge des femmes indemnes) est précisée, et l'indication d'une analyse génétique est confirmée [12, 25].

Tableau II : Score d'*Eisinger* permettant d'orienter vers une consultation d'oncogénétique [12].

| Antécédent familial | Cotation |
|--|----------|
| Mutation <i>BRCA 1/2</i> dans la famille | 5 |
| Cancer du sein : femme avant 30 ans | 4 |
| Cancer du sein : femme 30-40 ans | 3 |
| Cancer du sein : femme 40-50 ans | 2 |
| Cancer du sein : femme 50-70 ans | 1 |
| Cancer du sein : homme | 4 |
| Cancer de l'ovaire | 3 |

VI-2- Stratégie de prise en charge :

VI-2-1- En cas de mutation avec histoire familiale :

VI-2-1-1- Cas des femmes saines :

Le dépistage consiste à une palpation mammaire tous les 6 mois à partir de l'âge de 20 ans, avec bilan d'imagerie annuel par une IRM mammaire, mammographie (deux incidences par sein), échographie mammaire à partir de l'âge de 30 ans. Les 3 examens doivent être réalisés dans une même structure pouvant prendre en charge les prélèvements à effectuer, débuter par l'IRM mammaire, plus sensible, et être réalisés dans un intervalle de temps limité [12, 26].

La prévention primaire consiste en une mastectomie prophylactique. C'est une option choisie par moins de 10% des femmes porteuses d'une mutation *BRCA 1/2* mais qui réduit le risque de cancer du sein de plus de 90%. Cette option est envisageable à partir de l'âge de 30 ans. Une reconstruction mammaire doit être systématiquement proposée. La réduction de fréquence du cancer du sein (de l'ordre de 50%) et celle de sa mortalité qui sont rapportées en cas d'annexectomie augmentent encore l'impact de cette intervention [12, 26].

VI-2-1-1- Chez des femmes déjà atteintes de cancer du sein :

Après le traitement, un renforcement de la surveillance mammaire avec ajout d'une IRM mammaire à la surveillance habituelle des femmes traitées pour un cancer du sein est requis. Une chirurgie prophylactique mammaire controlatérale

est également discutée. L'annexectomie bilatérale reste recommandée. Après un cancer de l'ovaire, le dépistage mammaire approprié sera mis en place, la prévention mammaire pourra être discutée dans certains cas [12].

VI-2-2- En cas de mutation sans histoire familiale :

Le cas de ces femmes ne nécessite pas de surveillance accrue et reste dans le cadre du dépistage organisé [12, 27].

VI-2-3- En cas d'absence de mutation *BRCA* :

En l'absence de mutation identifiée des gènes *BRCA 1/2*, les études les plus récentes confortent l'augmentation du risque de cancer du sein dans les familles à cas multiples de l'ordre de 2 à 4 fois plus élevé qu'en population générale et fonction du nombre d'apparentées atteintes. Ces études orientent plutôt vers une absence d'augmentation de risque de cancer ovarien dans les histoires familiales de cancer du sein. L'évaluation du risque de cancer dans ces familles et, consécutivement, l'adaptation du niveau de surveillance pour les apparentées est complexe et non consensuelle à l'heure actuelle [12, 28-31].

L'absence d'identification de mutation sur les gènes *BRCA 1/2* (et éventuellement sur des gènes de prédisposition plus rares) est considérée comme un résultat non informatif dans les familles évocatrices. En cas d'antécédent familial de cancer du sein avec score d'*Eisinger* supérieur ou égal à 3 et recherche initiale *BRCA 1/2* non informative (ou non réalisée), et à l'issue d'un processus effectué en consultation d'oncogénétique éventuellement complété par une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dédiée, deux intensités de dépistage sont définies : risque élevé ou très élevé de cancer du sein. Les modalités de surveillance mammaire tiennent compte de ce niveau de risque : en cas de risque très élevé, c'est le cas des femmes *BRCA 1/2* ; et en cas de risque élevé, un dépistage est débuté 5 ans avant l'âge du cas de cancer du sein le plus

jeune dans la famille et au plus tôt à 40 ans, par mammographie et/ou échographie annuelle jusqu'à 50 ans puis tous les deux ans dans le cadre du dépistage organisé [12, 28-31].

VII- Problématique et objectifs :

L'étiologie du cancer du sein est multifactorielle. Elle implique plusieurs facteurs parmi lesquels on peut citer des facteurs endocrines, ceux de la vie reproductive tels que la nulliparité, l'âge de la première grossesse après 30 ans, des facteurs environnementaux, comme la prise d'alcool, l'utilisation de certains moyens contraceptifs et les traitements hormonaux à la ménopause, mais aussi les facteurs liés au mode de vie. En plus de ces facteurs, il existe une proportion non négligeable (5 à 10%) des cancers du sein qui est due à une prédisposition génétique au cancer. Dans ces formes héréditaires, 2 gènes à haut risque avec une forte pénétrance que sont *BRCA 1* et *BRCA 2* sont incriminés. Les mutations de ces 2 gènes sont responsables de la survenue de cancer du sein dans certaines familles. D'autres gènes de prédisposition avec de faibles pénétrances ont été identifiés et plusieurs mutations de ces gènes sont associées à un risque de développer un cancer du sein. Les spectres mutationnels de *BRCA 1* et *BRCA 2* 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 plus de 20.000 mutations distinctes ont été identifiés sur les deux gènes à travers le monde. Différents types de mutations ont été trouvés. Dans plusieurs pays, des études concernant les formes héréditaires de cancers du sein ont été menées, permettant à la communauté scientifique et aux cliniciens de disposer du spectre mutationnel des gènes *BRCA 1* et *BRCA 2* de leur population. La connaissance de ces mutations est d'une grande utilité pour un bon traitement et surtout pour une prévention chez les familles ayant une histoire de cancer du sein héréditaire. Pour les pays de l'Afrique Subsaharienne, peu d'études portant sur l'identification des mutations de ces gènes chez les populations ont été réalisées.

Dans les autres pays du monde où ces études ont été réalisées, elles ont permis d'identifier les mutations responsables de la survenue des formes héréditaires de cancer du sein. Ces différentes études ont également permis d'identifier des mutations ayant un effet fondateur pour certaines de ces populations. En Afrique Subsaharienne, du fait de la rareté des études, peu de mutations à effet fondateurs ont été identifiées.

De nombreuses études menées dans différentes populations ont identifié des variantes pathogènes qui ont été stockées dans les bases de données et des consortiums *BRCA*. Certaines variantes sont à des fréquences très élevées dans des groupes ethniques spécifiques suggérant leur effet fondateur. Chez les femmes juives ashkénazes, les mutations fondatrices *BRCA 1* c.66_67delAG (p.Glu23Valfs) et c.5266dupC (p.Gln1756Profs) conféraient un risque de cancer du sein et/ou ovarien, 10 fois plus élevé que dans la population générale. En Afrique, peu d'études ont rapporté des mutations fondatrices spécifiques de *BRCA 1* : c.5335delC (p.Gln1779Asnfs) identifiées en Egypte ; c.5309G>T (p.Gly1770Val) identifiées dans 5 familles non apparentées du Maroc ; c.303T>G (p.Tyr101Ter) rapporté dans la population Yoruban du Nigéria et c.2641G> T (p.Glu881Ter) dans la population Afrikaner d'Afrique du Sud. En plus de ces mutations fondatrices, d'autres mutations d'origine africaine ont été décrites chez des Afro-Américains aux Etats-Unis, dans la diaspora africaine et chez des Hispaniques du Pérou, du Mexique et des Bahamas : c.815_824dupAGCCATGTGG (p.Thr276Alafs) ; c.1713_1717delAGAAT (p.Glu572Thrfs) et c.5173_5176delGAAA (p.Arg1726Lysfs). Parmi ces mutations, c.815_824dup10 présente un intérêt particulier. Elle a été décrite pour la première fois chez une femme vivant aux Etats-Unis, originaire de l'Afrique de l'Ouest. Dans la base de données CIMBA, cette mutation a été identifiée chez des patients vivant en France, en Espagne, aux Etats-Unis et en Amérique Latine. Ces patientes seraient d'origine africaine ou hispanique.

Des analyses d'haplotypes menées par Ndiaye et al ont confirmé une origine ouest-africaine de la mutation c.815_824dup10 avec une fréquence allélique élevée de 27,7% [32-55].

L'objectif général de notre étude est de rechercher la mutation c.815_825dup10 du gène *BRCA 1* chez des femmes sénégalaises atteintes de cancer du sein sporadique et âgées de moins de 50 ans. Nous étudierons également les aspects épidémiologiques, cliniques, histologiques et thérapeutiques de cette population de femme en comparaison à une population de femmes atteintes de cancer du sein et âgées de moins de 50 ans mais non porteuses de la mutation.

Deuxième partie :
Notre étude

I- Matériels et méthodes :

I-1- Cadre et type de l'étude :

I-1-I- Cadre de l'étude :

La première étape de l'étude avait consisté à collecter des échantillons parmi des patientes suivies et traitées à l'Institut Joliot Curie de Dakar (IJC) sis à l'Hôpital Aristide le Dantec de Dakar (HALD). La deuxième étape s'était déroulée au laboratoire de génétique humaine de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar.

I-1-2- Type de l'étude :

Il s'agissait d'une étude de cohorte rétrospective menée sur des patientes traitées à l'IJC entre le 1^{er} janvier 2020 et le 30 juin 2020. Pour chaque patiente recrutée un consentement libre et éclairé a été signé .

I-2- Population de l'étude :

Nous avons inclus dans notre étude les patientes âgées de moins de 50 ans atteintes de cancer du sein et ayant bénéficié d'une mastectomie avec curage ganglionnaire (MCA) entre le 1^{er} janvier et le 30 juin 2020.

I-3- Paramètres étudiés :

Nous avions collecté sur une fiche d'enquête (annexe 3), toutes les informations épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. Nous avons cherché la mutation c.815_824dupAGCCATGTGG qui est une duplication de 10 nucléotides localisée sur l'exon 11 du gène *BRCA 1* car il s'agit d'une mutation fondatrice dans la population sénégalaise et elle a fait l'objet de certains travaux [32, 33].

I-4- Méthodes :

I-4-1- Extraction de l'ADN génomique :

L'ADN a été extrait à partir du tissu mammaire macroscopiquement normal, prélevé à distance du site tumoral et congelé à une température moyenne de -80°C. Le protocole d'extraction, utilisant le kit de réactifs pour extraction d'ADN *ReliaPrep™ FFPE* de *Promega Corporation™* est décrit dans l'annexe 2.

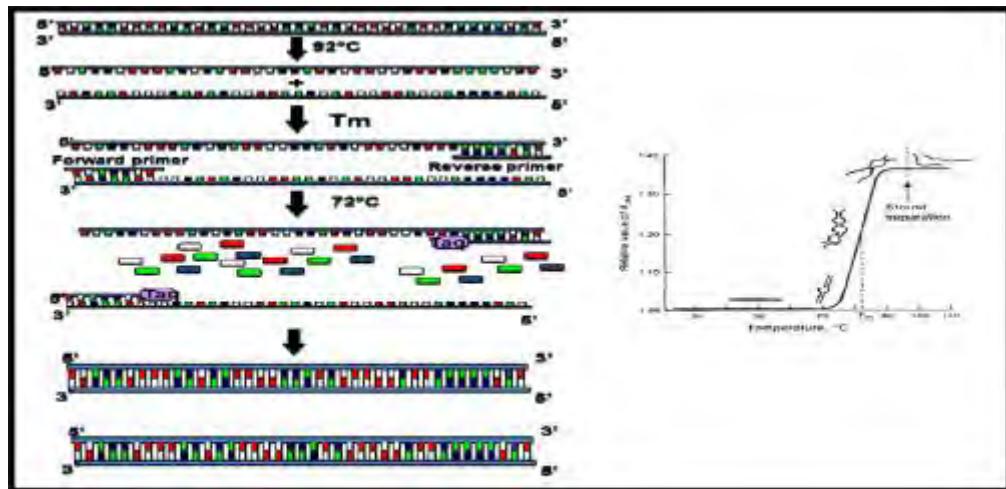
I-4-2- Génotypage de la mutation c.815_824dup10 par réaction de polymérisation en chaîne (PCR) :

En 1985, *Kary Mullis* en Californie, aux Etats-Unis, a inventé la PCR (pour *Polymerase chain reaction*, Réaction de polymérisation en chaîne) qui lui a valu le prix *Nobel* en 1993 [56].

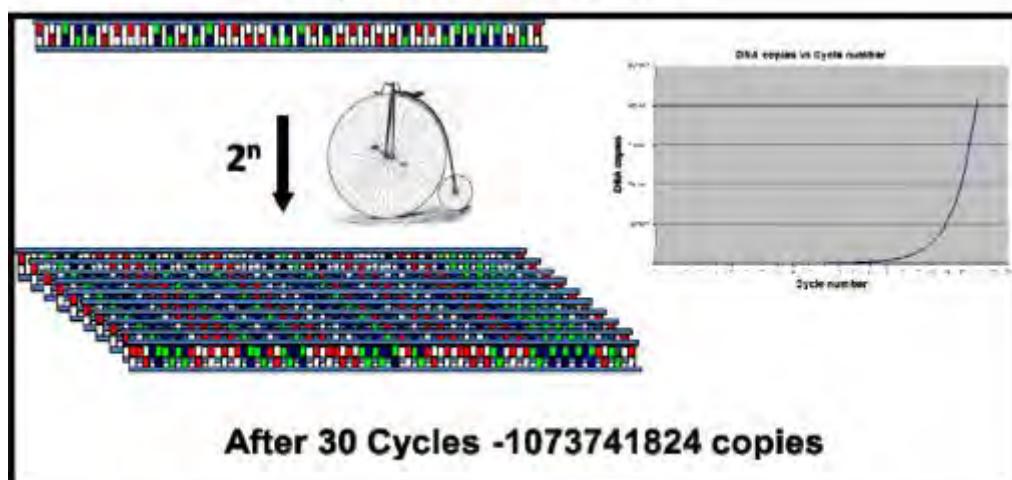
La PCR est une technique ou une méthode utilisée pour amplifier rapidement les séquences d'ADN cibles. La PCR a la capacité de fournir des copies identiques d'une séquence d'ADN connue. Il s'agit d'une technique polyvalente qui est utilisée pour permettre l'amplification ciblée d'une séquence d'ADN spécifique qui se trouve dans la source d'ADN (figure 8). Il nous permet de générer des millions de copies d'un fragment de gène particulier sans son clonage dans un laps de temps plus court. Cette technique devient extrêmement importante là où la quantité d'échantillons d'ADN est très faible sur laquelle travailler [56].

L'amplification de l'ADN a été faite par PCR (*biometra T Personal thermocycler™*). Sur un volume d'ADN, le mélange se constituait des amorces sens et anti-sens, de la Tag polymérase et du tampon *PCR*. La PCR a été réalisé sur un volume final de 25 µl de ce mix. Les conditions PCR ont été 94°C pendant 5 minutes suivis de 35 cycles constitués chacun de 30 secondes à 94°C,

une minute à 56-59°C et une minute à 72°C, puis d'un cycle de 10 minutes à 72°C.



a. Polymerase Chain Reaction



After 30 Cycles -1073741824 copies

b. DNA copies after 30 cycles

Figure 8 : (A) Réaction de polymérisation en chaîne. (B) Copies d'ADN après 30 cycles [30].

I-4-3- Migration des produits PCR :

Après la PCR, les échantillons ont été déposés sur du gel d'agarose à 4% et puis une électrophorèse (par *Mupid-exUTM*) pendant 2 heures à 110 volts qui permet de séparer les fragments en fonction de leurs poids moléculaires et leurs charges.

La lecture était immédiate et automatique (*azure biosystems c200TM*) dans une chambre noire.

II-Résultats :

II-1- Taux de détection de la mutation c.815_828dup10 du gène *BRCA 1* dans la population de l'étude :

Trente et cinq (35) patientes répondant aux critères d'inclusion ont été incluse dans notre étude parmi lesquelles 8 présentant la mutation et 27 étaient sans mutations ; ce qui représente environ un quart (23%) des patientes (figure 9). Cette mutation était retrouvée à l'état hétérozygote chez ces patientes comme le montre le gel d'agarose de migration des produits PCR (figure 10).

La fréquence allélique était estimée à 11,42%.

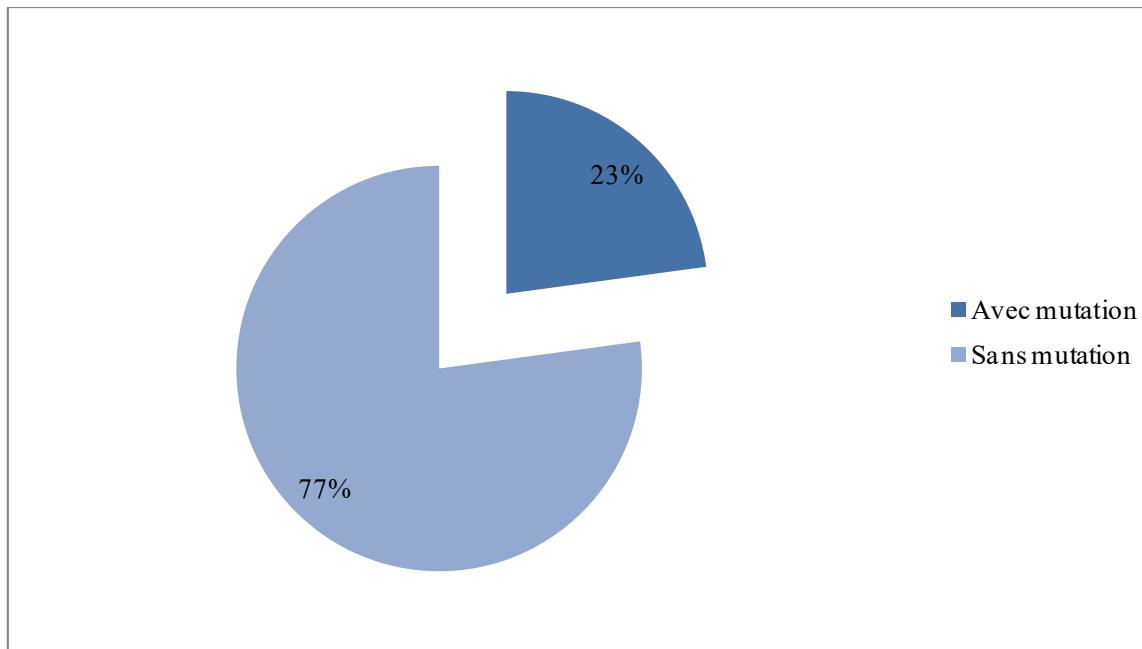


Figure 9 : Répartition des patientes selon la présence ou non de la mutation.

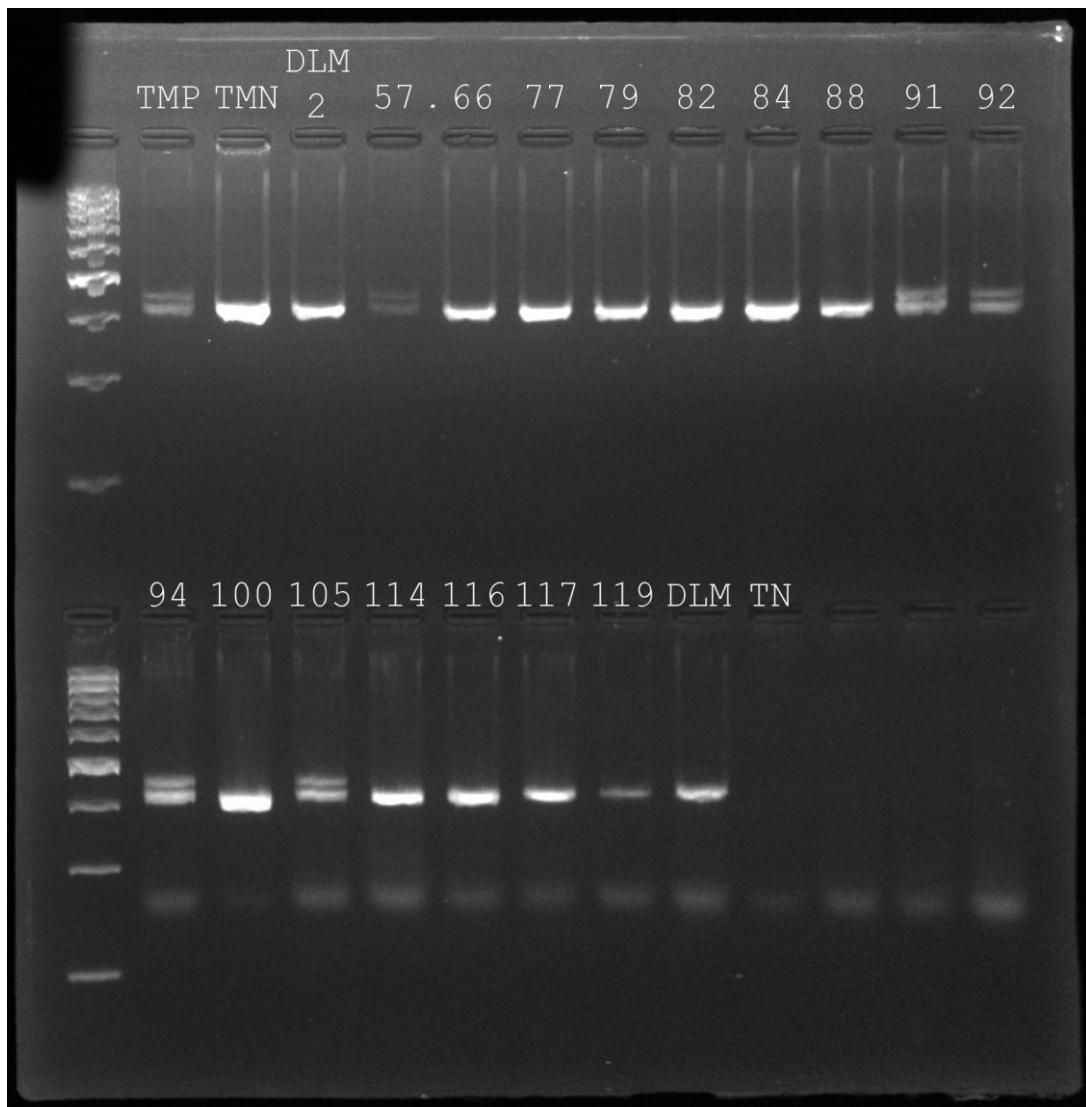


Figure 10 : Visualisation des produits PCR sur gel d'agarose 4% après électrophorèse. La première colonne est le poids moléculaire ; TMP : témoin positif de la mutation ; TMN : témoin négatif de la mutation ; TN : témoin négatif du mélange ; 57, 91, 92, 94, 105 : patientes présentant la mutation.

II-2- Relation entre la présence de la mutation et les caractéristiques clinico-biologiques :

II-2-1- Avec les antécédents personnels et familiaux :

Deux (2) patientes avaient des antécédents personnels de tumeur. L'une avait un cancer du sein controlatéral et l'autre un goitre. Par ailleurs, 6 patientes avaient des antécédents familiaux de premier degré de cancers, parmi lesquelles 3

appartenaient au groupe des patientes mutées. Il s’agissait de 2 cas de cancer du sein et un cas de cancer du col de l’utérus.

D’autre part, un mariage consanguin avait été noté chez 6 patientes dont une seule portait la mutation.

II-2-2- Avec l’âge :

Les patientes recrutées avaient une moyenne d’âge de 37,26 ans. Celles porteuses de la mutation avaient une moyenne d’âge de 36,25 ans. Cette moyenne n’était pas significativement différente de celle des patientes non mutées ($p=0,91$). Le tableau III résume les caractéristiques d’âge des patientes.

Tableau III : Caractéristiques des âges (ans).

| | Avec mutation | Sans mutation | Total |
|-------------------|---------------|---------------|-------|
| Moyenne | 36,25 | 37,55 | 37,26 |
| Ecart type | 6,16 | 7,50 | 7,15 |
| Minimum | 30 | 23 | 23 |
| Maximum | 49 | 50 | 50 |
| Médiane | 33 | 38 | 37 |

II-2-3- Avec les caractéristiques cliniques :

- *Gestité :*

Le tableau IV résume le nombre de gestité pour les patientes incluses dans notre étude. Nous remarquons que la majorité des patientes étaient multigestes.

Tableau IV : Gestité.

| | Avec mutation | Sans mutation | Total |
|---|---------------|---------------|-------|
| Nulligeste | 0 | 1 | 1 |
| Paucigeste (1) | 1 | 2 | 3 |
| Multigeste (≥ 2) | 5 | 21 | 26 |
| Non disponible | 2 | 3 | 5 |

- ***Circonstances de découverte :***

Toutes les patientes avaient consulté suite à l'autopalpation d'une masse mammaire. Les patientes mutées avaient consulté en moyenne après 5,71 mois tandis que les patientes sans mutation avaient consulté après 8,89 mois sans que cette différence soit significative ($p=0,65$).

- ***Examen clinique :***

Les lésions du sein droit étaient plus fréquentes dans tous les groupes, dépassant les 2 tiers des cas. L'examen clinique avait révélé une masse d'une taille moyenne de 4,40 cm chez les patientes mutées contre 4,63 cm chez les non mutées ($p=0,78$). Le tableau V résume les tailles de la masse tumorale.

Tableau V : Caractéristiques des tailles de la masse tumorale (cm).

| | Total | Avec mutation | Sans mutation |
|-------------------|-------|---------------|---------------|
| Moyenne | 4,59 | 4,40 | 4,63 |
| Ecart type | 2,26 | 1,52 | 2,42 |
| Minimum | 1 | 2 | 1 |
| Maximum | 10 | 6 | 10 |
| Médiane | 4 | 5 | 4 |

- ***Stades cliniques :***

Toutes les patientes mutées étaient à un stade avancé (stades III et IV). Ces stades étaient également majoritaires chez les patientes non porteuses de la mutation. Le tableau VI résume le nombre de patientes par stade clinique.

Tableau VI : Nombre de patientes par stade clinique.

| | Total | Avec mutation | Sans mutation |
|-------------|-------|---------------|---------------|
| IIB | 2 | 0 | 2 |
| IIIA | 4 | 1 | 3 |
| IIIB | 11 | 4 | 7 |
| IV | 18 | 3 | 15 |

II-2-4- Avec les caractéristiques histo-pronostiques :

Sur le plan histologique, toutes les lésions étaient des carcinomes mammaires de type non spécifique. Les lésions de grade SBR III étaient plus fréquentes chez les patientes mutées. Cependant, les lésions SBR 2 étaient les plus fréquentes chez les non mutées (tableau VII).

Tableau VII : Grade SBR.

| | Total | Avec mutation | Sans mutation |
|-----------------------|-------|---------------|---------------|
| SBR I | 1 | 0 | 1 |
| SBR II | 16 | 1 | 15 |
| SBR III | 9 | 4 | 5 |
| Non disponible | 9 | 3 | 6 |

Sur les 12 cas où une analyse immunohistochimique était réalisée, 50% des patientes étaient de profil triple négatif. Deux patientes du groupe muté avaient bénéficié de cet examen ; les 2 (100%) étaient triples négatifs. Le tableau VIII résume les profils moléculaires.

Tableau VIII : Nombre de patientes par profil moléculaire des lésions histologiques.

| | Avec mutation | Sans mutation | Total |
|-----------------------|---------------|---------------|-------|
| Luminal A | 0 | 1 | 1 |
| Luminal B | 0 | 3 | 3 |
| Her 2 positif | 0 | 2 | 2 |
| Triple négatif | 2 | 4 | 6 |

II-2-5- Avec les caractéristiques thérapeutiques :

- **Protocoles de chimiothérapie :**

Plusieurs protocoles ont été prescrits pour les patientes incluses dans notre étude. Le tableau IX résume les protocoles prescrits. Quelque soit le statut de la mutation, le protocole FAC suivi de Taxanes était le plus prescrit.

Tableau IX : Protocoles de chimiothérapie.

| | Avec mutation | Sans mutation | Total |
|-------------------------|---------------|---------------|-------|
| AC seul | 0 | 2 | 2 |
| AC puis Taxanes | 0 | 9 | 9 |
| FAC seul | 2 | 5 | 7 |
| FAC puis Taxanes | 5 | 13 | 18 |
| Non précisé | 1 | 0 | 1 |

- *Réponse clinique à la chimiothérapie :*

Sur les 35 patientes, la réponse clinique n'a pas été évaluée chez une patiente et 7 avaient une réponse clinique complète soit 20,59%. Parmi ces 7 patientes, une (14,28%) présentait la mutation et 6 (22,22%) n'étaient pas mutées. Cette différence était non significative ($p=1$).

- *Réponse histologique à la chimiothérapie :*

Une réponse histologique complète (pCR) est définie par l'absence de résidu tumoral sur la pièce de mastectomie et l'absence d'envahissement ganglionnaires sur le produit de curage axillaire. Parmi les 35 patientes, le compte-rendu histologique était disponible pour 27 patientes, parmi lesquelles 10 avaient une pCR et qui se répartissent comme indiquées dans le tableau X. La différence entre le groupe avec mutation (33,33%) et le groupe sans mutation (38,09%) était non significative ($p=1$).

Tableau X : Réponse histologique complète.

| | Avec mutation | Sans mutation | Total |
|-----------------------|---------------|---------------|-------|
| Non disponible | 2 | 6 | 8 |
| Avec pCR | 2 | 8 | 10 |
| Sans pCR | 4 | 13 | 17 |

Cette pCR était obtenu le plus souvent sous les protocoles FAC et FAC suivi de Taxanes. Le tableau XI résume les protocoles prescrits chez les 10 patientes avec une pCR.

Tableau XI : Protocoles prescrits chez les patientes avec pCR.

| | Avec mutation | Sans mutation | Total |
|------------------|---------------|---------------|-------|
| AC | 0 | 1 | 1 |
| AC puis Taxanes | 0 | 1 | 1 |
| FAC | 0 | 4 | 4 |
| FAC puis Taxanes | 2 | 2 | 4 |

III-Discussion :

III-1- Fréquence de la mutation *BRCA 1* :

Les gènes *BRCA 1* et *BRCA 2* codent pour des protéines impliquées notamment dans la transcription, la régulation du cycle cellulaire et la réparation de l'ADN, lors de cassures double brins, par le mécanisme de la réparation par recombinaison homologue. Ces mutations, lorsqu'elles sont présentes au niveau constitutionnel, sont de transmission autosomique dominante. Environ 2 femmes sur 1.000 sont porteuses d'une mutation du *BRCA 1* ou du *BRCA 2* [57-60].

Les mutations du gène *BRCA 1* et du gène *BRCA 2* sont responsables de la majorité des cancers héréditaires du sein et de l'ovaire. La prévalence d'une mutation dans l'un de ces gènes au sein de la population générale est de 1/300 à 1/800, et les mutations associées à l'effet fondateur sont présentes plus fréquemment dans les familles juives ashkénazes, canadiennes-françaises, islandaises, hollandaises, suédoises, norvégiennes, allemandes, françaises et espagnoles. Il est estimé que le développement de tumeurs chez environ 5 à 10% des femmes qui ont un cancer du sein est lié à des mutations héréditaires, qui touchent le plus souvent les gènes *BRCA 1* et *BRCA 2* [61-68]. Dans une étude portant sur des femmes sénégalaises avec une histoire familiale de cancer du sein et/ou de l'ovaire, publiée en 2020, Ndiaye et al [32] ont identifié la

mutation c.815_824dup10. Cette mutation était présente chez 15 patientes parmi 27 femmes atteintes de cancer du sein avec une histoire familiale soit une fréquence allélique de 27,7%. D'autre part, la même mutation était présente chez 5% des cancers du sein sporadiques et 0,55% du groupe de contrôle (femmes indemne de cancers). Les femmes atteintes de cancer du sein avaient un âge moyen de 39,50 ans et 88,80% des femmes étaient entre 21 et 67 ans.

Dans notre étude, la proportion des patientes portant cette mutation étaient de 23% avec une fréquence allélique de 11,42%. Elles avaient un âge moyen de 36,25 ans (37,26 ans pour toutes les femmes). Cependant, notre étude s'était limitée aux patientes d'âge inférieur à 50 ans.

L'âge de diagnostic du cancer du sein à l'IJC se situe aux alentours de 45,36 ans [69]. La différence des âges observée par rapport à l'étude de Ndiaye et al [32] pourrait s'expliquer par un recrutement de patientes avec histoire familiale de cancer du sein et ainsi une forte probabilité de composante génétique. Par rapport à notre étude, nous avons exclus les patientes d'âge supérieur à 50 ans. Cependant, l'histoire familiale n'était pas un critère d'inclusion. De ces observations, il nous semblerait que les patientes avec mutation *BRCA 1* ont un âge de diagnostic plus jeune que la population générale. Cependant, cette observation reste à vérifier avec des études de plus larges échelles qui incluent toutes les patientes avec cancer du sein.

III-2- Données cliniques :

La fréquence de cancer du sein chez les porteuses d'une mutation d'un gène *BRCA* diffère selon le gène atteint. Dans le cas d'une mutation du gène *BRCA 1*, le risque de développer un cancer du sein à 70 ans est de 65 à 80%. Dans le cas d'une mutation du gène *BRCA 2*, le risque à vie de cancer du sein est de 45 à 85% [57, 61, 62, 65, 70].

D'autre part, les hommes porteurs d'une mutation du gène *BRCA 1* présentent un risque accru de cancer de la prostate agressif, alors que les porteurs d'une mutation du gène *BRCA 2* présentent un risque accru de cancer du sein, de la prostate, du pancréas et de mélanome. Le risque cumulé de cancer du sein chez les personnes âgées de 80 ans est estimé à 72% en cas de mutation *BRCA 1*. Le risque de cancer du sein augmente dès l'âge de 30 à 40 ans en cas de mutation *BRCA 1* [57, 61, 62, 65, 70].

Schématiquement, l'association dans une même branche d'hérédité de cancer du sein et de l'ovaire est fortement évocatrice de mutations *BRCA 1* ou *BRCA 2* (avec une probabilité plus grande de mutation *BRCA 1*). La présence d'un cancer du sein chez l'homme oriente très fortement vers une mutation *BRCA 2*. Une incidence élevée de cancers du colon, de la prostate et de l'utérus est décrite dans les prédispositions de type *BRCA 1*. Une incidence élevée de cancer du pancréas et de mélanome est décrite pour *BRCA 2* [71]. Dans notre étude, 3 des 8 patientes avaient une histoire familiale de cancer dont 2 pour cancer du sein. A noter qu'une patiente avait déjà présenté un cancer du sein controlatéral.

Dans notre étude, les femmes incluses n'ont pas donné un âge précis de leur première grossesse, bien que ce soit un facteur qui intervient dans le processus d'oncogenèse mammaire. Cependant, plusieurs études se sont intéressées à ce facteur et sa relation dans la genèse d'un cancer du sein chez des femmes porteuses d'une mutation *BRCA*. Une première étude de l'*Hereditary Breast Cancer Study Group* (1.405 patientes *BRCA 1* et 411 patientes *BRCA 2*) constate que l'âge de la première grossesse ne modifie pas le risque, sans différence entre *BRCA 1* et *BRCA 2*. De plus, la comparaison entre des femmes ayant enfanté à 18 ans ou avant, et celles ayant donné naissance après 18 ans, ne met pas en évidence de différence de risque, ceci quel que soit le statut *BRCA 1* ou *BRCA 2*.

A l'inverse, l'étude de cohorte de l'*International BRCA1/2 Carrier Cohort Study* portant sur 1.187 patientes avec mutation *BRCA 1* et 414 patientes avec mutation *BRCA 2* montre une diminution du risque de cancer du sein de 42% chez les patientes ayant une mutation *BRCA 1* obtenant une grossesse après 30 ans en comparaison de celles ayant eu un enfant avant 20 ans, mais une augmentation du risque de cancer du sein chez les patientes avec une mutation *BRCA 2* lorsqu'elles débutent une grossesse entre 25 et 29 ans en comparaison de celles qui étaient enceintes avant 20 ans. Quant au nombre de grossesses et au risque de cancer du sein chez les patientes ayant une mutation constitutionnelle délétère, la littérature n'est pas consensuelle. Cullinane et al de l'*Hereditary Breast Cancer Study Group* (1.260 patientes porteuses d'une mutation) ne met pas en évidence d'effet des grossesses sur le risque de cancer du sein, mais avec des différences entre le type de la mutation : pour *BRCA 1*, ils observent une diminution du risque de 38%, et seulement après la 4^{ème} grossesse, tandis que pour *BRCA 2* le risque de cancer mammaire augmente de 17% à chaque grossesse. L'étude *International BRCA1/2 Carrier Cohort Study* retrouve des résultats comparables entre les 2 types de mutations connues : la grossesse diminue le risque de cancer du sein (multipares contre nullipares) par grossesse, mais limité aux femmes de plus de 40 ans, avec une potentialisation par le nombre de grossesses après 40 ans (au-delà de 3 grossesses, la diminution du risque devient significative). Enfin, la grossesse chez les femmes porteuses d'une mutation *BRCA 1/2* ne modifie pas le pronostic d'un cancer du sein survenu pendant ou après cette grossesse : dans une étude de l'*Hereditary Breast Cancer Study Group*, les 128 cas (patientes porteuses d'une mutation et ayant présenté un cancer du sein pendant ou après une grossesse) avaient un survie globale à 15 ans de 91,5%, comparable à celle des témoins (269 patientes porteuses d'une mutation ayant été victimes d'un cancer du sein sans avoir eu de grossesse lors de la découverte ou après leur cancer, dont la survie à 15 ans était de 88,6%) [72-76].

L'allaitement maternel est protecteur vis-à-vis des cancers du sein. Une étude cas/témoins portant sur 481 paires ne met en évidence un bénéfice mammaire de l'allaitement maternel que chez les patientes ayant une mutation *BRCA 1* avec une diminution du risque de 45% en cas d'allaitement de plus d'un an et une baisse de risque supplémentaire de 2% par mois d'allaitement supplémentaire. Une autre étude issue de l'*Hereditary Breast Cancer Study Group* corrobore ces données, en mettant en évidence un bénéfice de l'allaitement maternel chez les patientes ayant une mutation *BRCA 1* exclusivement, avec une diminution de 32% dès 1 an, avec un effet durée (à 2 ans d'allaitement, diminution du risque de 49%). Les travaux de l'*International BRCA1/2 Carrier Cohort Study* ne retrouvent eux pas d'association de risque entre allaitement maternel et cancer du sein [72, 74, 77-79].

III-3- Données paracliniques :

Les cancers liés à des mutations de *BRCA 1* ou de *BRCA 2* ont certaines spécificités tumorales par rapport aux tumeurs sporadiques. Ainsi les cancers *BRCA 1* 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 *BRCA 1* (de l'ordre de 10% des cas liés à *BRCA 1* contre 1% des cas sporadiques). Les cancers *BRCA 2* 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. Le pronostic des formes *BRCA 1* pourrait être par ailleurs plus réservé [71, 81-86]. Notons que, les patientes avec mutation, dans notre étude, étaient majoritairement de grade SBR III. Cependant, le grade SBR II était plus fréquent chez les patientes non mutées. Ndiaye et al [32] ont trouvé le grade SBR II le plus fréquent (58,9% contre 35,2 pour le grade SBR III).

Plus de 70% des tumeurs du sein survenant chez des femmes porteuses d'une mutation *BRCA 1* n'expriment pas de récepteurs aux œstrogènes (RE). Rappelons que le taux de positivité des RE dans les cas sporadiques est de l'ordre de 70%. En effet, les cancers du sein liés à une mutation *BRCA 1* sont plus souvent de type triple négatif (c'est-à-dire, qu'ils n'expriment pas les RE ni à la progestérone et ne présentent pas de surexpression de l'oncoprotéine Her2 et sont souvent plus agressifs que les formes sporadiques). Les cancers du sein liés à une mutation *BRCA 2* n'ont pas été associés à un phénotype particulier mais semblent être associés à une plus grande fréquence de haut grade et de récepteurs positifs. Dans notre étude, 2 patientes porteuses de la mutation avaient bénéficié d'un examen immunohistochimique. Ces 2 patientes étaient de profil triple négatif. Dans une analyse regroupant 10 études, la positivité des RE était de 17% dans les tumeurs associées à une mutation de *BRCA 1* et de 63% dans les tumeurs *BRCA 2* [57, 71, 80-89]. Ndiaye et al [32] ont noté 6 femmes de profil triple négatif parmi 14. Ceci concorde avec le profil des patientes avec mutation dans notre étude, où elles étaient de phénotype triple négatif.

III-4- Données thérapeutiques :

III-4-1- Chimiothérapie cytotoxique :

Cinq (5) études prospectives ont été publiées ces dernières années : 2 en phase néoadjuvante, publiées par la même équipe, portant initialement sur 10 patientes mutées pour *BRCA 1* [90], puis sur 107 patientes [91], et 3 études en phase métastatique comportant 33, 26 et 20 patientes mutées [92-94]. Dans ces 3 études, l'objectif principal était le taux de réponse objective [95].

Notons que dans notre étude, le protocole FAC suivi de Taxanes était le plus prescrit quelque soit le statut de la mutation. Cependant, ce statut n'était pas

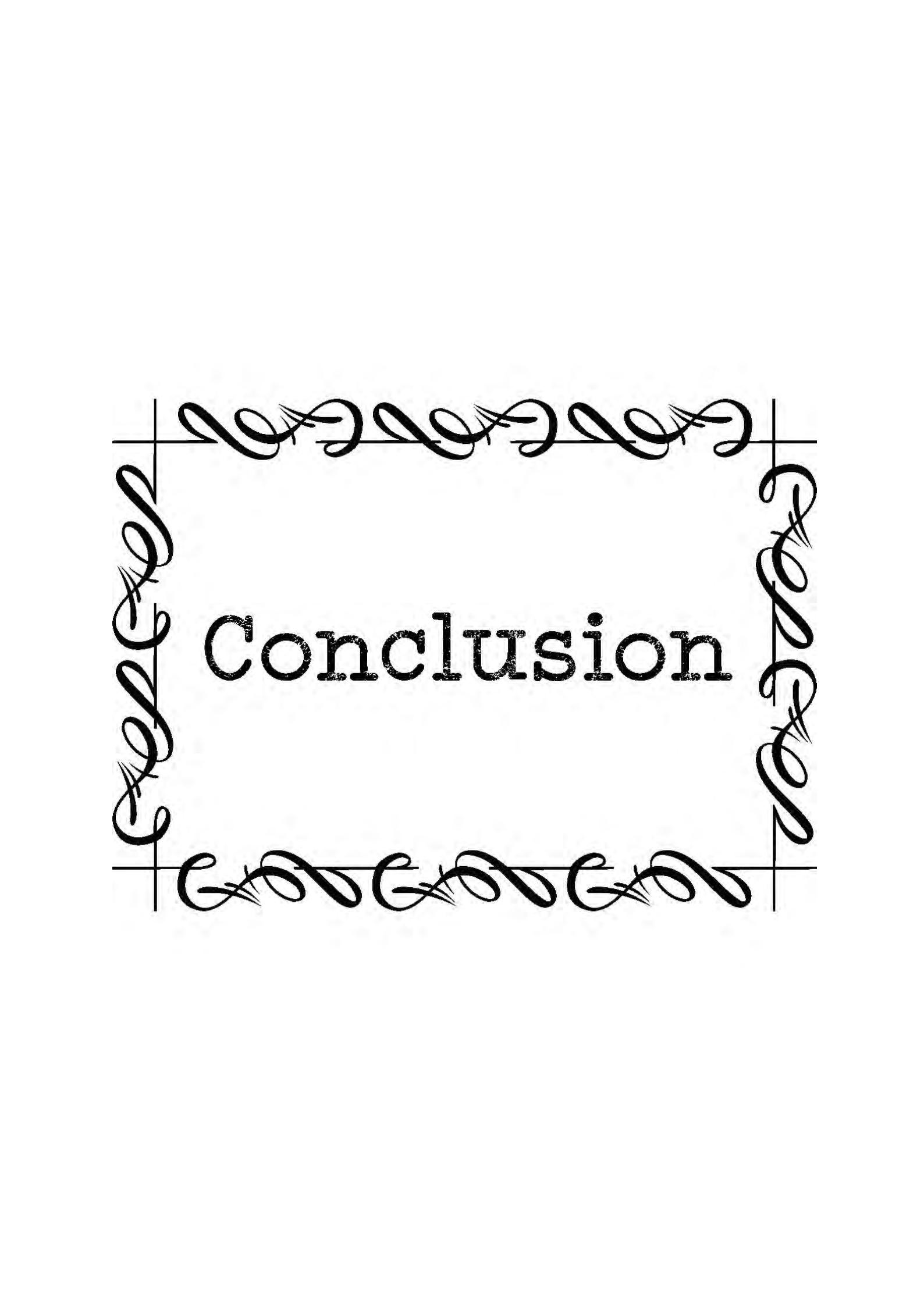
connu au moment de la prescription du protocole et les analyses génétiques avaient été réalisées ultérieurement.

D'autre part, parmi les 10 patientes ayant accompli une pCR, seules 2 portaient la mutation. Ces 2 patientes avaient bénéficié du protocole FAC suivi de Taxanes.

Aucune de nos patientes n'avaient bénéficié d'une thérapie ciblée par le simple fait que la recherche de la mutation n'était pas de pratique courante, ni réalisé en pré-thérapeutique.

Suite à de très bons résultats observés dans des analyses rétrospectives, Byrsky et al ont évalué le cisplatine en monothérapie à la dose de 75 mg/m² en phase néoadjuvante, d'une part, en phase métastatique, d'autre part, chez des patientes présentant toutes une mutation de *BRCA 1*. En phase néoadjuvante, dans une phase pilote [90], 9 des 10 patientes ont bénéficié d'une rémission complète histologique. Cette cohorte vient de faire l'objet d'une nouvelle publication, portant cette fois-ci sur 107 patientes [91]. Après 4 cures, le taux de pCR a été de 61%, un peu inférieur au taux observé dans la phase pilote. Aucune donnée concernant le taux de rechute n'est disponible. L'étude réalisée en phase métastatique publiée par le même auteur [92] a concerné des patientes à différents stades évolutifs et 9 des 20 patientes ont été traitées en troisième ou quatrième ligne de chimiothérapie. Quatorze des 20 tumeurs étaient de phénotype triple négatif ; 7 ont été classées comme étant des carcinomes médullaires. Une réponse objective a pu être enregistrée dans 80% des cas (dont 45% de réponse complète), sans différence évidente selon l'expression des récepteurs hormonaux ou la ligne thérapeutique. La survie médiane avant progression était de 12 mois, la survie médiane de 30 mois et, pour les patientes en réponse complète, le délai médian avant rechute était de 17 mois. Les

résultats préliminaires concernant les sels de platine ont été présentés par Von Minckwitz au congrès annuel de l'ASCO en 2014 [96]. Cette étude de phase II comportait une double randomisation, l'une portant sur le bevacizumab, l'autre sur le carboplatine (hebdomadaire à la dose AUC2) chez des patientes traitées en phase néoadjuvante par une association de paclitaxel et de doxorubicine liposomale hebdomadaires pour une tumeur triple négative. Dans cette analyse secondaire initialement planifiée, l'apport du carboplatine a été analysé selon que les patientes présentaient une mutation génétique *BRCA 1*, *BRCA 2* ou *RAD 50/51* ($n=44$), une histoire familiale de cancer du sein ou de l'ovaire sans mutation retrouvée ($n=79$), ou un cancer du sein de survenue sporadique ($n=171$). Les résultats montrent un bénéfice du carboplatine pour le taux de pCR beaucoup plus apparent en cas de contexte familial (+27%) et en cas de mutation *BRCA* (+23%). Un autre agent alkylant, la trabectédine, a fait l'objet d'une étude de phase II multicentrique [71]. Parmi les 40 patientes analysées, 26 présentaient une mutation de *BRCA 1*, 13 une mutation de *BRCA 2* et une présentait une mutation sur les 2 gènes. Le nombre de tumeurs triple négatif n'est pas précisé, 36% des tumeurs étant à récepteurs hormonaux positifs. Bien qu'administrée en phase très avancée (nombre médian de chimiothérapies antérieures : 4, allant jusqu'à 10), 6 des 35 patientes analysables ont présenté une réponse partielle, soit un taux de réponse objective de 17%. Deux autres réponses partielles n'ont pu être confirmées, et 6 patientes ont eu une stabilisation prolongée. Finalement, la survie sans progression médiane était de 3,9 mois (de 1,6 à 5,5 mois) et la survie sans progression à 6 mois a été de 27% (de 8,9 à 44,9 mois). Les résultats portant spécifiquement sur les patientes mutées *BRCA 1* n'ont pas été communiqués.



Conclusion

Au Sénégal, le cancer du sein est le 2^{ème} cancer le plus fréquent et le plus mortel. Malgré le fait que les cas de cancers du sein sporadiques soient les plus nombreuses, une prédisposition héréditaire est identifiée dans 5 à 10% des cas. Des études de liaison génétique ont identifié 2 gènes majeurs associés à la susceptibilité du cancer du sein héréditaire. Ces 2 gènes sont *BRCA 1* et *BRCA 2* qui sont impliqués dans le maintien de l'intégrité du génome.

Des travaux ultérieurs réalisés au Sénégal avaient montré la fréquence élevée d'une mutation fondatrice chez des femmes atteintes de cancers du sein avec une histoire familiale de cancer du sein et/ou de l'ovaire. Il s'agit de la mutation c.815_824dup10 qui est une duplication de 10 nucléotides au niveau de l'exon 11 du gène *BRCA 1*. Nous avons recherché cette mutation chez des femmes atteintes de cancers du sein âgées moins de 50 ans.

Nous avons inclus 35 patientes ayant bénéficié d'une chirurgie mammaire entre le 1^{er} janvier 2020 et le 30 juin 2020 à l'Institut Joliot Curie de Dakar.

Huit patientes, soit un pourcentage de 23% étaient porteuses de la mutation. Trois d'entre-elles avaient une histoire familiale de cancer (cancer du sein : 2 cas et cancer du col de l'utérus : 1 cas). La fréquence allélique était de 11,42%.

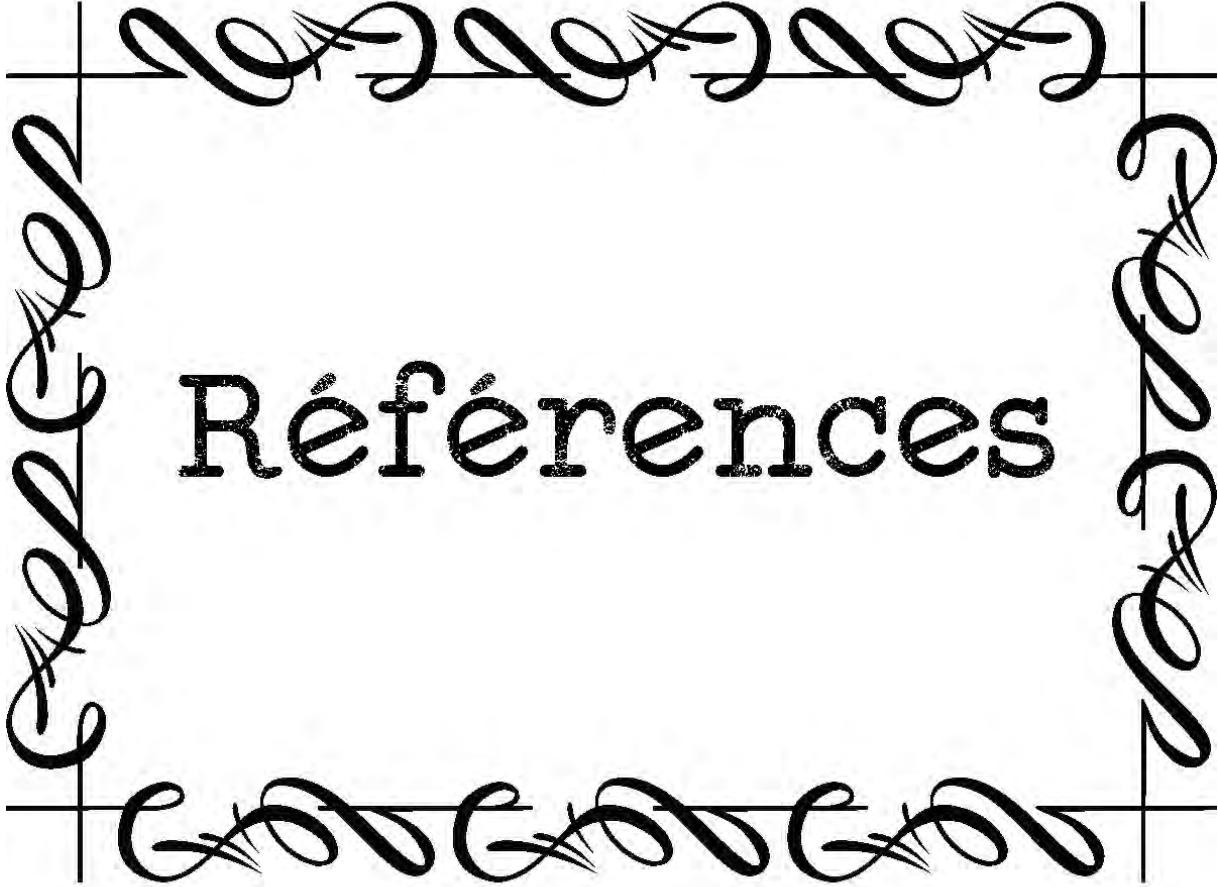
Les patientes porteuses de la mutation avaient un âge moyen de 36,25 ans. Le délai moyen de consultation était de 5,71 mois et la taille moyenne de la tumeur était de 4,40 cm. Toutes les patientes avec mutation étaient à un stade avancé de la maladie (stades III et IV).

Sur le plan histologique, toutes les patientes porteuses de la mutation, avaient un carcinome infiltrant de type non spécifique. Le grade SBR III était le plus

fréquent. Deux patientes de ce groupe ont bénéficié d'une analyse immunohistochimique, les 2 étaient de profil triple négatif.

A noter que 2 patientes avec mutation avaient achevé une réponse histologique complète après la chimiothérapie.

Ces résultats confirment la fréquence élevée de la mutation c.815_824dup10 chez les femmes sénégalaises atteintes de cancer du sein avec un âge de diagnostic relativement jeune. Des études de plus grande ampleur portant sur plus de femmes atteintes de cancers du sein sont nécessaires afin de mieux caractériser cette mutation. D'autre part, un suivi oncogénétique des familles des patientes avec la mutation est primordial afin de détecter les porteuses saines et proposer une stratégie préventive adéquate. Enfin, la fréquence élevée de la mutation c.815_824dup10 du gène *BRCA 1* ouvre la voie à la prescription de certaines thérapies ciblées notamment les inhibiteurs de la PARP.



Références

Références

1. <https://gco.iarc.fr/today/home>
2. Eburdery H, El Maghrabi H, André A. Anatomie du sein. Dans Chirurgie plastique et reconstructive du sein (p. 9-14). Elsevier Masson. (2012).
3. Raulic P. Diagnostic et bilan préthérapeutique du cancer du sein (2^e édition, p. 55-60). Elsevier Masson. (2011).
4. Thulkar S, Hari S. Present Role of Mammography/Digital Mammography in Breast Cancer Management. PET Clinics, 4(3), 213-225. (2009).
5. Turpin A, Mailliez A, Vennin P, Bonneterre J. Bilan d'extension des cancers du sein : résultats et conséquences cliniques. Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 42(5), 325-330. (2014).
6. Clere N. Les traitements du cancer du sein. Actualités pharmaceutiques, 55(558), 20-25. (2016).
7. Koual M, Perkins G, Delanoy N et al. Syndrome héréditaire de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire : diagnostic et implications thérapeutiques. Annales de Pathologie, 40(2), 70-77. (2020).
8. Robson M, Im SA, Senkus E et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. New England Journal of Medicine, 377, 523-533. (2017).
9. Litton JK, Rugo HS, Ettl J et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. New England Journal of Medicine, 379, 753-763. (2018).
10. Tutt A, Robson M, Garber JE et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. Lancet, 376, 235-244. (2010).
11. Bédart A, De Pauw A, Colas C et al. Facteurs de risque génétique. Dans Psycho-oncologie de l'adulte (2^e éd., p 129-153). Elsevier Masson. (2019).
12. Noguès C. Prédisposition génétique au cancer du sein. Dans Cancer du sein (p13-19). Elsevier Masson. (2016).
13. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. Journal of Clinical Oncology, 25(11), 1329-1333. (2007).

14. Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers : results from prospective analysis of EMBRACE. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(11), 812-822. (2013).
15. Malone KE, Begg CB, Haile RW, et al. Population-based study of the risk of second primary contralateral breast cancer associated with carrying a mutation in BRCA1 or BRCA2. *Journal of Clinical Oncology*, 28(14), 2404-2410. (2010).
16. Rhiem K, Engel C, Graeser M, et al. The risk of contralateral breast cancer in patients from BRCA1/2 negative high risk families as compared to patients from BRCA1 or BRCA2 positive families: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Research*, 14(6), R156. (2012).
17. Valachis A, Nearchou AD, Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers : a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 144(3), 443-455. (2014).
18. Bordeleau L, Panchal S, Goodwin P. Prognosis of BRCA-associated breast cancer: a summary of evidence. *Breast Cancer Research*, 119(1), 13-24. (2010).
19. Goodwin PJ, Phillips KA, West DW, et al. Breast cancer prognosis in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an International Prospective Breast Cancer Family Registry population-based cohort study. *Journal of Clinical Oncology*. 30(1), 19-26. (2012).
20. Huzarski T, Byrski T, Gronwald J, et al. Ten-year survival in patients with BRCA1-negative and BRCA1-positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 31(26), 3191-3196. (2013).
21. Pourquier P, Robert J. Présentation générale des mécanismes de réparations de l'ADN. *Bulletin du Cancer*, 98(3), 229-237. (2011).
22. Kurz EU, Lees-Miller SP. DNA damage-induced activation of ATM and ATM-dependent signaling pathways. *DNARepair*, 3, 889-900. (2004).
23. Ung M., Dubot C., Rodriguez M., et al. Inhibition de PARP par l'olaparib : situation actuelle et perspectives d'avenir. *La Lettre du Cancérologue*, 168-173. (2015).
24. King MC. Insights into the functions of BRCA1 and BRCA2. *Trends in Genetics*, 16, 69-74. (2000).
25. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, et al. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire. *Bulletin du Cancer*, 91(4), 219-237. (2004).

26. Finch AP, Lubinski J, Moller P, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Journal of Clinical Oncology*, 32(15), 1547-1553. (2014).
27. Haute Autorité de Santé. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. Volet 2. HAS, Saint-Denis La Plaine. (2014).
28. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer : collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*, 58, 1389-1399. (2001).
29. Metcalfe KA, Finch A, Poll A, et al. Breast cancer risks in women with a family history of breast or ovarian cancer who have tested negative for a BRCA1 or BRCA2 mutation. *British Journal of Cancer*, 100, 421-425. (2009).
30. Møller P, Stormorken A, Holmen MM, et al. The clinical utility of genetic testing in breast cancer kindreds : a prospective study in families without a demonstrable BRCA mutation. *Breast Cancer Research and Treatment*, 144, 607-614. (2014).
31. Ingham SL, Warwick J, Buchan I, et al. Ovarian cancer among 8,005 women from a breast cancer family history clinic: no increased risk of invasive ovarian cancer in families testing negative for BRCA1 and BRCA2. *Journal of Medical Genetics*, 50, 368-372. (2013).
32. Ndiaye R, Diop JPD, Bourdon-Huguenin V et al. Evidence for an ancient BRCA1 pathogenic variant in inherited breast cancer patients from Senegal. *Genomic Medicine*, 5, 8. (2020).
33. Diop JPD. Mutations des gènes BRCA1 et p53 dans le cancer du sein familial au Sénégal [Thèse de doctorat en pharmacie inédite]. (2014).
34. Brinton LA et al. Breast cancer in Sub-Saharan Africa: opportunities for prevention. *Breast Cancer Research and Treatment*, 144, 467–478. (2014).
35. Jedy-Agba E, McCormack V, Adebamowo C, Dos-Santos-Silva I. Stage at diagnosis of breast cancer in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*, 4, e923–e935. (2016).
36. Rebbeck TR et al. Inheritance of deleterious mutations at both BRCA1 and BRCA2 in an international sample of 32,295 women. *Breast Cancer Research*. 18, 112. (2016).

37. Antoniou AC et al. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancers: updates and extensions. *British Journal of Cancer*, 98, 1457–1466. (2008).
38. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *Journal of Clinical Oncology*, 25, 1329–1333. (2007).
39. Mavaddat N et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *Journal of the National Cancer Institute*, 105, 812–822. (2013).
40. Struewing JP et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *New England Journal of Medicine*, 336, 1401–1408. (1997).
41. Tobias DH et al. Founder BRCA 1 and 2 mutations among a consecutive series of Ashkenazi Jewish ovarian cancer patients. *Gynecologic Oncology*, 78, 148–151. (2000).
42. Ibrahim SS, Hafez EE, Hashishe MM. Presymptomatic breast cancer in Egypt: role of BRCA1 and BRCA2 tumor suppressor genes mutations detection. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 29, 82. (2010).
43. Quiles F et al. Identification of a founder BRCA1 mutation in the Moroccan population. *Clinical Genetics*, 90, 361–365. (2016).
44. Zoure AA et al. BRCA1 c.68_69delAG (exon2), c.181T>G (exon5), c.798_799delTT and 943ins10 (exon11) mutations in Burkina Faso. *Journal of Public Health in Africa*, 9, 663. (2018).
45. Zhang B et al. Evidence for an ancient BRCA1 mutation in breast cancer patients of Yoruban ancestry. *Familial Cancer*, 8, 15–22. (2009).
46. Reeves MD et al. BRCA1 mutations in South African breast and/or ovarian cancer families: evidence of a novel founder mutation in Afrikaner families. *International Journal of Cancer*, 110, 677–682. (2004).
47. Olopade OI et al. Breast cancer genetics in African Americans. *Cancer*, 97, 236–245. (2003).
48. Akbari MR et al. The spectrum of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer patients in the Bahamas. *Clinical Genetics*, 85, 64–67. (2014).

49. Dutil J et al. The spectrum of BRCA1 and BRCA2 alleles in Latin America and the Caribbean: a clinical perspective. *Breast Cancer Research and Treatment*, 154, 441–453. (2015).
50. Donenberg T et al. A high prevalence of BRCA1 mutations among breast cancer patients from the Bahamas. *Breast Cancer Research and Treatment*, 125, 591–596. (2011).
51. Abugattas J et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in unselected breast cancer patients from Peru. *Clinical Genetics*, 88, 371–375. (2015).
52. Mefford HC et al. Evidence for a BRCA1 founder mutation in families of West African ancestry. *American Journal of Human Genetics*, 65, 575–578. (1999).
53. Neuhausen SL et al. Haplotype and phenotype analysis of six recurrent BRCA1 mutations in 61 families: results of an international study. *American Journal of Human Genetics*, 58, 271–280. (1996).
54. Friedman LS et al. Novel inherited mutations and variable expressivity of BRCA1 alleles, including the founder mutation 185delAG in Ashkenazi Jewish families. *American Journal of Human Genetics*, 57, 1284–1297. (1995).
55. Diop JPD et al. Novel BRCA2 pathogenic variant c.5219 T > G; p.(Leu1740Ter) in a consanguineous Senegalese family with hereditary breast cancer. *BMC Medical Genomics*, 20, 73 (2019).
56. Masoodi K, Lone SM, Rasool RS. Polymerase chain resection (PCR). Dans *Advanced Methods in Molecular Biology and Biotechnology* (p. 109-116). Elsevier. (2021).
57. Koual M, Perkins G, Delanoy N et al. Syndrome héréditaire de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire : diagnostic et implications thérapeutiques. *Annales de Pathologie*, 40(2), 70-77. (2020).
58. West SC. Molecular views of recombination proteins and their control. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 4, 435-445. (2003).
59. Gudmundsdottir K, Ashworth A. The roles of BRCA1 and BRCA2 and associated proteins in the maintenance of genomic stability. *Oncogene*, 25, 5864-5874. (2006).
60. Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nature Reviews Cancer*, 12, 68-78. (2011).
61. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Journal of the American Medical Association*, 317, 2402-2416. (2017).

62. Jacobson M, Bernardini M, Sobel ML et al. Prise en charge gynécologique du cancer du sein et de l'ovaire héréditaire. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 40(11), 1511-1527. (2018).
63. Fackenthal JD, Olopade OI. Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations. *Nature Reviews Cancer*, 7, 937-948. (2007).
64. Hall MJ, Reid JE, Burbidge LA et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in women of different ethnicities undergoing testing for hereditary breast-ovarian cancer. *Cancer*, 115, 2222-2233. (2009).
65. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *American Journal of Human Genetics*, 72, 1117-1130. (2003).
66. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF et al. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. *JAMA Oncology*, 2, 482-490. (2016).
67. King MC, Marks JH, Mandell JB et al. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*, 302, 643-646. (2003).
68. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DEC et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *American Journal of Human Genetics*, 68, 700-710. (2001).
69. Charfi ME, Ka S, Thiam J, et al. Interest of the padding in the prevention of lymphocele production after mastectomy with axillary dissection for breast cancer at Joliot Curie Cancer Center. *Journal of Cancer Therapy*, 11, 824-831. (2020).
70. Daly MB, Pilarski R, Berry M et al. NCCN guidelines insights: genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian, version 2.2017. *Journal of National Comprehensive Cancer Network*, 15, 9-20. (2017).
71. Pujol P. Prédispositions familiales aux cancers du sein. Dans *Le Sein*, (14:2, p. 141-144). Masson.
72. Jégu M, Some Der A, Morcel K et al. Cancers du sein et de l'ovaire liés aux mutations constitutionnelles délétères BRCA1&2 et reproduction : revue de la littérature. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la reproduction*, 44(1), 10-17. (2015).
73. Kotsopoulos J, Lubinski J, Lynch HT et al. Age at first birth and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Research and Treatment*, 105, 221-228. (2007).

74. Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *Journal of the National Cancer Institute*, 98, 535-544. (2006).
75. Cullinane CA, Lubinski J, Neuhausen SL et al. Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers. *International Journal of Cancer*, 117, 988-991. (2005).
76. Valentini A, Lubinski J, Byrski T et al. The impact of pregnancy on breast cancer survival in women who carry a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Breast Cancer Research and Treatment*, 142, 177-185. (2013).
77. Bernier MO, Plu-Bureau G, Bossard N et al. Breastfeeding and risk of breast cancer: a meta-analysis of published studies. *Human Reproduction Update*, 6, 374-386. (2000).
78. Jernstrom H, Lubinski J, Lynch HT et al. Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*, 96, 1094-1098. (2004).
79. Kotsopoulos J, Lubinski J, Salmena L et al. Breastfeeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Research*, 14, R42. (2012).
80. Lakhani SR, Jacquemier J, Sloane JP et al. Multi-factorial analysis of differences between sporadic breastcancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. *Journal of the National Cancer Institute*, 90, 1138-1145. (1998).
81. Eisinger F, Nogues C, Guinebretière JM, et al. Novel indications for BRCA1 screening using individual clinical and morphological features. *International Journal of Cancer*, 84, 263-267. (1999).
82. Eisinger F, Nogues C, Birnbaum D et al. BRCA1 and medullary breast cancer. *Journal of the American Medical Association*, 280, 1227-1228. (1998).
83. Stoppa-Lyonnet D, Ansquer Y, Dreyfus H et al. Familial invasive breast cancers: worse outcome related to BRCA1 mutations. *Journal of Clinical Oncology*, 18, 4053-4059. (2000).
84. Loman N, Johannsson O, Bendahl PO et al. Steroid receptors in hereditary breast carcinomas associated with BRCA1 or BRCA2 mutations or unknown susceptibility genes. *Cancer*, 83, 310-319. (1998).
85. Pujol P, Hilsenbeck SG, Chamness GC, Elledge RM. Rising levels of estrogen receptor in breast cancer over 2 decades. *Cancer*, 74, 1601-1606. (1994).

86. King MC, Wieand S, Hale K et al. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *Journal of the American Medical Association*, 286, 2251-2256. (2001).
87. Bane AL, Beck JC, Bleiweiss I et al. BRCA2 mutation-associated breast cancers exhibit a distinguishing phenotype based on morphology and molecular profiles from tissue microarrays. *The American Journal of Surgical Pathology*, 31, 121-128. (2007).
88. Lakhani SR, Jacquemier J, Sloane JP et al. Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. *Journal of the National Cancer Institute*, 90, 1138-1145. (1998).
89. Ibarra JA. Pathology of BRCA tumors. Dans AB Chagpar (Ed.), *Managing BRCA Mutation Carriers* (p. 89-117). Springer. (2017).
90. Byrski T, Huzarski T, Dent R et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, 115, 359-363. (2009).
91. Byrski T, Huzarski T, Dent R et al. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, 147, 401-405. (2014).
92. Byrski T, Dent R, Blecharz P et al. Results of a phase II open-label, non-randomized trial of cisplatin chemotherapy in patients with BRCA1-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research*, 14, R110. (2012).
93. Delaloge S, Wolp-Diniz R, Byrski T et al. Activity of trabectedin in germline BRCA1/2-mutated metastatic breast cancer: results of an international first-in-class phase II study. *Annals of Oncology*, 25, 1152-1158. (2014).
94. Tutt A, Robson M, Garber JE et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet*, 376, 235-244. (2010).
95. Clergue O, Jones N, Sévenet N et al. La connaissance du statut BRCA1 devrait-elle avoir un impact sur le choix d'un cytotoxique dans le cancer du sein ? Revue de la littérature. *Bulletin du Cancer*, 102(3), 245-255. (2015).
96. Von Minckwitz G, Hahnen E, Fasching PA et al. Pathological complete response (pCR) rates after carboplatin-containing neoadjuvant chemotherapy in patients with

germline BRCA (gBRCA) mutation and triple-negative breast cancer (TNBC): results from GeparSixto. 2014 ASCO Annual meeting. Journal of Clinical Oncology, 32, 5s, Abs 1005. (2014).



Annexes

Annexe 1

Classification AJCC TNM 8ème édition et stades pronostiques (traduite de l'anglais)

TNM:

TX: La tumeur primaire ne peut pas être évaluée.

T0: Aucun signe de tumeur primitive.

Tis (DCIS):

Carcinome canalaire in situ.

Le carcinome lobulaire in situ (LCIS) est une entité bénigne et est retiré de la stadification TNM dans le Manuel de stadification du cancer de l'AJCC, 8e édition.

Tis (Paget): Maladie de Paget du mamelon NON associée à un carcinome invasif et / ou un carcinome in situ (CCIS) dans le parenchyme mammaire sous-jacent. Les carcinomes du parenchyme mammaire associés à la maladie de Paget sont classés en fonction de la taille et des caractéristiques de la maladie parenchymateuse, bien que la présence de la maladie de Paget doit être notée.

T1: Tumeur \leq 20 mm dans la plus grande dimension.

T1mi: Tumeur \leq 1 mm dans la plus grande dimension.

T1a: tumeur $>$ 1 mm mais \leq 5 mm dans la plus grande dimension (autour de toute mesure de 1,0-1,9 mm à 2 mm).

T1b: tumeur $>$ 5 mm mais \leq 10 mm dans la plus grande dimension.

T1c: tumeur $>$ 10 mm mais \leq 20 mm dans la plus grande dimension.

T2: tumeur $>$ 20 mm mais \leq 50 mm dans la plus grande dimension.

T3: tumeur $>$ 50 mm dans la plus grande dimension.

T4: tumeur de toute taille avec:

T4a: extension à la paroi thoracique ; l'invasion ou l'adhérence au muscle pectoral en l'absence d'invasion des structures de la paroi thoracique qui ne sont pas qualifiées de T4.

T4b: Ulcération et / ou nodules satellites macroscopiques controlatéraux et / ou œdème (y compris peau d'orange) de la peau ne répondant pas aux critères de carcinome inflammatoire.

T4c: T4a et T4b sont tous deux présents.

T4d: carcinome inflammatoire.

Clinique:

NX: les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués (p. Ex., Précédemment retirés).

N0: Pas de métastases ganglionnaires régionales (par imagerie ou examen clinique).

N1: métastases aux ganglions lymphatiques axillaires ipsilatéraux mobiles de niveau I, II.

N1mi: micrométastases (environ 200 cellules, supérieures à 0,2 mm, mais aucune de plus de 2,0 mm).

N2:

N2a: métastases dans les ganglions lymphatiques axillaires ipsilatéraux de niveau I, II fixés les uns aux autres (emmêlés) ou à d'autres structures.

N2b: métastases uniquement dans les ganglions mammaires internes homolatéraux en l'absence de métastases ganglionnaires axillaires.

N3:

N3a: métastases dans les ganglions lymphatiques infraclaviculaires controlatéraux.

N3b: métastases dans les ganglions lymphatiques mammaires internes ipsilatéraux et les ganglions lymphatiques axillaires.

N3c: métastases dans les ganglions lymphatiques supraclaviculaires controlatéraux.

Pathologique:

pNX: les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués (par exemple, non retirés pour une étude pathologique ou précédemment retirés).

pN0: Aucune métastase ganglionnaire régionale identifiée ou cellules tumorales isolées (ITC) uniquement.

pN0 (i+): ITC uniquement (amas de cellules malignes ne dépassant pas 0,2 mm) dans le ou les ganglions lymphatiques régionaux.

pN0 (mol+): résultats moléculaires positifs par réaction de transcriptase inverse polymérase en chaîne (RT-PCR); aucun ITC détecté.

pN1: micrométastases; ou des métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques axillaires; et / ou des ganglions mammaires internes cliniquement négatifs avec des micrométastases ou des macrométastases par biopsie des ganglions sentinelles.

pN1mi: micrométastases (environ 200 cellules, supérieures à 0,2 mm, mais aucune de plus de 2,0 mm).

pN1a: métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques axillaires, au moins une métastase supérieure à 2,0 mm.

pN1b: métastases dans le ganglion lymphatique sentinelle mammaire interne ipsilatéral, à l'exclusion des ITC.

pN1c: pN1a et pN1b combinés.

pN2: métastases dans 4-9 ganglions lymphatiques axillaires; ou ganglions lymphatiques mammaires internes homolatéraux positifs par imagerie en l'absence de métastases ganglionnaires axillaires.

pN2a: métastases dans 4-9 ganglions lymphatiques axillaires (au moins un dépôt tumoral supérieur à 2,0 mm).

pN2b: métastases dans les ganglions lymphatiques mammaires internes détectés cliniquement avec ou sans confirmation microscopique; avec des ganglions axillaires pathologiquement négatifs.

pN3:

pN3a: métastases dans 10 ganglions lymphatiques axillaires ou plus (au moins un dépôt tumoral supérieur à 2,0 mm); ou métastases aux ganglions infraclaviculaires (lymphé axillaire de niveau III).

pN3b: pN1a ou pN2a en présence de cN2b (ganglions mammaires internes positifs par imagerie); ou pN2a en présence de pN1b.

pN3c: métastases dans les ganglions lymphatiques supraclaviculaires ipsilatéraux.

Remarque: les suffixes (sn) et (f) doivent être ajoutés à la catégorie N pour indiquer la confirmation de la métastase par biopsie du ganglion sentinelle (sentinelle node) ou biopsie à l'aiguille fine (FNA) respectivement, sans autre résection des ganglions.

M0: Aucune preuve clinique ou radiologique de métastases à distance.

cM0 (i +): Aucune preuve clinique ou radiographique de métastases à distance en présence de cellules tumorales ou de dépôts ne dépassant pas 0,2 mm détectés au microscope ou par des techniques moléculaires dans le sang circulant, la moelle osseuse ou tout autre tissu nodal non régional chez un patient sans symptômes ou signes de métastases.

M1: Métastases à distance détectées par des moyens cliniques et radiographiques (cM) et / ou métastases histologiquement prouvées supérieures à 0,2 mm (pM).

Groupes de stades anatomiques AJCC: Si aucun biomarqueur n'est disponible.

| | T0 | Tis | T1 | T2 | T3 | T4 |
|-------------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| N0 | - | 0 | IA | IIA | IIB | IIIB |
| N1mi | IB | - | IB | - | - | - |
| N1 | IIA | - | IIA | IIB | IIIA | IIIB |
| N2 | IIIA | - | IIIA | IIIA | IIIA | IIIB |
| N3 | IIIC | - | IIIC | IIIC | IIIC | IIIC |
| M1 | IV | - | IV | IV | IV | IV |

Annexe 2

Procédure d'extraction d'ADN avec kit Promega® (Tissu)

1. Peser 25 mg de l'échantillon et mettre dans un tube Eppendorf.
2. Ajouter 160 µl de solution PBS à chaque échantillon puis homogénéiser.
3. Ajouter 20 µl de protéinase K.
4. Ajouter 200 µl de Cell Lysis Buffer (CLD) puis vortexer pendant 10 s.
5. Incuber à 56°C pendant 1 h (30 min à 2 h).
6. Ajouter 20 µl de RNase A, puis vortexer pendant 10 s et incuber à 56°C pendant 10 min.
7. Ajouter 250 µl de Binding Buffer (BBA) puis vortexer pendant 10 s. S'il reste des débris, centrifuger pendant 1 min.
8. Placer une colonne ReliaPrep dans un tube de collecte. Transférer le liquide sur la colonne.
9. Centrifuger pendant 1 min à 14.000 g. Si le lysat n'a pas complètement traversé la membrane, centrifuger à nouveau pendant 1 min.
10. Eliminer le tube de collecte.
11. Placer la colonne dans un nouveau tube de collecte.
12. Ajouter 500 µl de CWD puis centrifuger pendant 2 min. Eliminer l'écoulement. Si la solution CWD reste sur la membrane, centrifuger à nouveau pendant 1 min.
13. Répéter l'étape 12 deux fois pour un total de 3 lavages.
14. Placer la colonne dans un tube Eppendorf.
15. Ajouter 100 µl d'eau PCR puis centrifuger 1 min à 14.000 g.
16. Jeter la colonne puis récupérer l'eluat.
17. Conserver à -20°C.

Annexe 3

Institut Joliot Curie, HALD

Laboratoire de Cytologie Cytogénétique et Biologie de la Reproduction, HALD

Faculté de Médecine, Pharmacie et Odontologie, UCAD

ETUDE DE GENES DE PREDISPOSITION AU CANCER DU SEIN AU SENEGAL

FICHE D'ENQUETE

N° de dossier N°

ETAT CIVIL

Nom :

Prénoms :

Sexe :

Date et lieu de naissance :

Age

Nationalité :

Ethnie

Niveau socio-économique

Profession :

Résidence :

Téléphone :

Antécédents

- Personnels

Age lors des premières menstruations

Nombre de grossesses (incluant fausse couche ou avortement)

Age lors du premier accouchement :

Statut ménopausique :

Age de la ménopause :

Intoxication :

-tabac :

-alcool

-utilisation de déodorants en spray :

Autres :

Contraception :

Pathologies gynécologiques et traitements :

Autres pathologies :

-Familiaux

-Grands parents :

-paternels : -grand-mère :

grand-père :

notion de consanguinité :

Maternels -grand-mère :

grand-père :

notion de consanguinité :

Père

-âge :

-Ethnie :

-Profession

-Notion de consanguinité :

-Intoxication : -tabac :

-alcool :

-autre :

-Pathologie :

Mère

-âge :

-Ethnie :

-Profession

-Notion de consanguinité :

-Intoxication : -tabac :

-alcool :

-utilisation de déodorants en spray

-Pathologie :

Fratrie:

-numéro dans la fratrie :

Frères : -nombre :

Pathologies :

Sœurs : - nombre :

Pathologies

Arbre généalogique :

Histoire de la maladie

Age de révélation du cancer :

Durée des symptômes cliniques avant la première consultation :

Examen actuel

Clinique :

Coté où se trouve le cancer :

Type de tumeur :

Taille de la tumeur :

Grade du cancer :

Stade du cancer :

Atteinte ganglionnaire :

Paraclinique :

Dosage des marqueurs tumoraux :

date analyse :

Autres analyses :

Traitemen**t** :

Médical :

Interventionnel :

Chirurgical :

Evo**lution** :

Durée du vj à r èr o o :

Evolution :

Qualité du résultat opératoire :

Complications

Résumé

Introduction : Avec plus de 2 millions de nouveaux cas, le cancer du sein représente le premier cancer de la femme et constitue clairement un véritable problème de santé publique. Certains travaux menés au Sénégal ont montré la fréquence élevée d'une mutation fondatrice chez des femmes atteintes de cancers du sein avec une histoire familiale de cancer du sein et/ou de l'ovaire. Il s'agit de la mutation c.815_824dup10 qui est une duplication de 10 nucléotides au niveau de l'exon 11 du gène BRCA 1. Cette mutation a fait l'objet de notre étude.

Matériels et méthodes : Nous avons recruté 35 patientes de sexe féminin, qui présentaient un cancer du sein, âgée de 50 ans ou moins et ayant bénéficié d'une chirurgie mammaire entre le 1er janvier 2020 et le 30 juin 2020 à l'IJC.

Résultats : Trente et cinq patientes étaient éligibles à notre étude. La mutation c815_824dup10 était présente chez 23% des patientes. Les patientes avec mutations n'avaient pas un profil clinique particulier différent des patientes sans cette mutation. Cependant, ces patientes étaient souvent de stade avancé, avec un grade SBR III et de phénotype triple négatif.

Conclusion : Ces résultats confirment la fréquence élevée de la mutation c.815_824dup10 chez les femmes sénégalaises. Des études de plus grand ampleurs portant sur toutes les femmes atteintes de cancers du sein sont nécessaires afin de mieux caractériser cette mutation. D'autre part, un suivi oncogénétique des familles des patientes avec la mutation est primordial afin de détecter les cas familiaux et proposer une stratégie préventive adéquate. Enfin, la forte fréquence de la mutation du gène BRCA ouvre la voie à la prescription de certaines thérapies ciblées notamment les inhibiteurs de la PARP.

Mots-clés : Cancer du sein, femme, jeune, BRCA, mutation, c.815-824dup10.