

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI

UN PEUPLE - UN BUT - UNE FOI



UNIVERSITE DES SCIENCES, DES  
TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES  
DE BAMAKO



FACULTE DE MEDECINE ET  
D'ODONTOSTOMATOLOGIE

Année universitaire 2021-2022

N° : .....

## THESE

# Mise en place d'une banque de données cliniques et génomiques du cancer du sein

Présentée et soutenue publiquement le 15/01/2022 devant la

Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie.

Par : **Mr. Amoro TRAORE**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**(Diplôme d'État)**

### JURY

**PRESIDENT DU JURY :** Professeur Sékou Fantamady TRAORE

**MEMBRE DU JURY :** Docteur Madani LY

**DIRECTEUR DE THESE :** Professeur Sékou BAH

**CO-DIRECTEUR DE THESE :** Docteur Oumar SAMASSEKOU

# DEDICACES

Je dédie cette thèse, **à Allah**, le tout puissant, le miséricordieux créateur des terres et des cieux, merci de m'avoir accordé la santé.

**Au prophète Mohamed**, paix et salut sur lui.

**A mon père**, Bouh Traoré, tu nous as inscrits tous à l'école pour que nous ayons ce privilège d'être instruits. Père, grâce au Tout Puissant et à ta détermination nous voilà au terme de ce travail. Puisse Dieu me donner la force, la chance et le temps de te témoigner toute ma reconnaissance. Tu as inculqué en nous, la cohésion, le travail, le partage, la justice et l'équité. Que Dieu te garde longtemps auprès de nous dans la santé et le bonheur pour récolter les fruits de longues années de sacrifice pour tes enfants.

Puisse Dieu nous permettre d'être à la hauteur de ce que tu as toujours souhaité pour nous. Il n'existe point de mots pour te dire merci. Je te rassure de mon amour profonde et de ma profonde reconnaissance.

**A ma mère, Hatoussira Dramé,**

Douce mère ; Tendre mère ; Vénérable mère ; Tu as toujours été prête à tout sacrifier pour que nous tes enfants devenions meilleurs. Depuis ma naissance, tu nous as aimés, éduqués, dorlotés, tout en nous apprenant la bonté, la modestie, la tolérance, le pardon et l'amour du prochain. Tu nous as appris à rester unis comme un seul homme. Comme le dit ce proverbe « **Unissez-vous comme un fagot et il sera difficile de vous briser** » Sois sûre que les leçons dispensées ont été bien apprises.

**A ma mère**, Goundo Fofana, vous êtes une femme dynamique, généreuse, loyale, sociale, attentionnée, croyante et courageuse ; Merci pour tes longues prières nocturnes, tes enseignements fournis quand j'étais dans les classes primaires.

**A mes oncles et tantes :** Kissima Dramé, Feu Kankou Traoré, Habouyé Traoré, et Bouh Traoré, mes sincères remerciements pour vos encouragements et votre soutien indéfectible manifesté à mon égard.

**A mes frères et sœurs :** Mady Traoré, yely Traoré, alifousseiny Traoré, Manda Traoré, Aiché Traoré, Goundo Mady Traoré, Diambara Traoré, Dalla Traoré, Hatoumata Traoré, Kandia Traoré, et Drissa Traoré.

Je vous dis que la fraternité est une chose précieuse, et il est de notre devoir de la consolider et de la garder jalousement. Soyons unis pour être un bon exemple à suivre. Ce travail n'est qu'un exemple pour vous, mais faites tous mieux.

# REMERCIEMENTS

**A mes cousins et cousines :** Yeli Traoré, Madi boutie Traoré, Hamet Traoré, Bougari Traoré, Baraka Traoré, Bouyagui, Cisse Madi et sans oublier les autres.

Ce travail vous appartient. Veuillez recevoir toute ma reconnaissance. Qu'Allah nous accorde son pardon.

**A mes grands Parents :** Feu Madi Traoré, Feu Manda, Aiche Dramé, lassana Dramé, alifousseyni Dramé, Aboulaye Dramé. Je ne saurai vous remercier. Ce travail est également le vôtre. Recevez ici l'expression de mes sentiments les plus distingués.

**A mes amis :** Mohamed Aly Guindo, Seydna Oumar Maguiraga, Sarafilou Dicko, Moussa Aly Sangaré, Zoumana Doumbia, Binafou Nimaga, Samba Bagayoko, Daou Kanté, Bamiki Touré, Salif Thiam, Feu Abdallah Ben Souleymane, Feu Abdramane Cissé.

Mes chers amis comme on le dit « c'est dans les moments difficiles qu'on reconnaît ses vrais amis ». Je ne cesserai jamais de penser à vous. Je vous remercie infiniment pour les moments difficiles que nous avons surmontés ensemble.

Ce travail est le vôtre. Recevez ici toute ma reconnaissance.

**Aux Dr Guida Landouré :**

Merci pour le soutien, votre compréhension, votre sensibilité, votre largesse d'esprit et vos capacités d'écoute ne m'ont jamais laissé indifférent.

**Aux Dr Mamadou keita :**

Je vous remercie pour les efforts consentis et ta disponibilité dans l'élaboration de ce travail.

Puisse le maître éternel vous prêter longue vie, vous apporter davantage de bonheur, être votre guide et illuminateur, qu'il vous bénisse ainsi que votre famille ; et que je ne sois point ingrat envers vous, Amîn !

**Aux internes** d'oncogénétique : Christine Ongoiba, Ousmane Doumbia, Demba Samaké, Modibo Goita. Je vous dis merci pour votre accompagnement et collaboration étroite.

**Aux internes de la Neurologie du point G :** Moussa Aly Sangare, Moussa Ziguime, Mahamadou Kotioumbe, Linda, Samuel, sans oublier les autres.

**Aux internes** du service d'oncologie de l'hôpital mère enfants Luxembourg

Je vous remercie pour l'estime et le respect que vous avez manifesté à mon égard. Merci également pour vos conseils et vos encouragements.

**A tous les personnels de la Mutec.**

**A mes camarades de la 10ème promotion du numerus clausus à la FMOS et à tous les enseignants, personnels et étudiants de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie de Bamako.**

**A tous ceux qui de près ou de loin m'ont aidé pour la réalisation de ce travail.**

# HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

**A notre Maître et Président du jury**

**Pr TRAORE Cheick Fantamady**

- **PhD en entomologie médicale,**
- **Professeur Honoraire de Génétique et de Biologie cellulaire,**
- **Ex Co-directeur du MRTC,**
- **Ex Directeur du département d'entomologie et des maladies à transmission vectorielle.**

Cher maître,

La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de présider le jury de cette thèse nous a profondément touché. Nous avons trouvé en cet acte, toute l'importance que vous accordez à notre faculté et aux étudiants. Vous nous avez impressionné tout au long de ces années d'apprentissage : par la pédagogie, l'humilité, l'accessibilité dont vous faites preuve. C'est un grand honneur et une grande fierté pour nous de compter parmi vos élèves. Que le bon Dieu vous gratifie d'une longue et heureuse vie. Votre abord facile, votre grande simplicité font de vous un modèle pour les étudiants. Permettez-nous de vous exprimer ici, le témoignage de notre profonde reconnaissance.

**A notre Maître et membre du jury**

**Dr Madani LY,**

- **Médecin spécialiste en oncologie médicale et en hématologie,**
- **Chef du service d'oncologie médicale du CHME le Luxembourg,**
- **Ancien praticien hospitalier au service d'hématologie et oncologie médical du CHU Point G,**
- **Membre de la société Malienne d'hématologie et d'oncologie (SOMAHO),**
- **Vice-président de l'association ONCOMALI,**
- **Chargé de cours d'oncologie médicale à la FMPOS et UKM.**

Cher maître,

Ce travail est le vôtre depuis sa conception jusqu'à sa réalisation. C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant d'être un membre de ce jury malgré vos occupations multiples.

Vos connaissances scientifiques et médicales associées à votre humanisme font de vous un mentor exemplaire. Merci pour votre aide et votre soutien à l'élaboration de ce travail. Permettez-nous de vous témoigner notre reconnaissance et notre profond respect. Que Dieu vous récompense pour tout.

**A notre Maître et Co-directeur de Thèse**

**Dr Oumar SAMASSEKOU**

- **Spécialiste en génétique médicale et pathologie moléculaire,**
- **Maitre-Assistant de génétique et génomique à la FMOS,**
- **Co-investigateur de l'étude sur les pathologies neurologiques héréditaires au Mali,**
- **Membre de la Société Malienne de Génétique Humaine,**
- **Membre de la Société Africaine de Génétique Humaine,**
- **Membre du consortium Human Hereditary and Health in Africa (H3Africa),**
- **Membre de la Société Malienne de Neurosciences,**

Cher maître,

Vous avez initié, conçu et suivi ce travail.

Honorable maître, nous ne cesserons jamais de vous remercier pour la confiance que vous aviez placée en nous, pour effectuer ce travail.

Votre rigueur scientifique, votre assiduité, votre remarquable ponctualité, votre amour du travail bien fait, votre courage et vivacité font de vous un grand homme de science dont la haute culture scientifique forge le respect et l'admiration de tous.

Cher maître nous souhaitons suivre vos pas, bien que difficile.

C'est un grand honneur et une fierté pour nous de compter parmi vos élèves.

Nous vous prions cher Maître, d'accepter nos sincères remerciements et l'expression de notre infinie gratitude. Que Dieu vous donne longue et heureuse vie.



**A notre Maitre et co-directeur de Thèse**

**Pr TRAORE Mahamadou**

- **Professeur Honoraire de Génétique à la Faculté de Pharmacie de l'USTTB,**
- **Président et membre fondateur de la Société Malienne de Génétique Humaine,**
- **Co-investigateur de l'étude sur les pathologies neurologiques héréditaires au Mali,**
- **Membre de la Société Africaine de génétique Humaine,**
- **Membre du consortium Human Hereditary and Health in Africa (H3Africa),**
- **Membre de la Société Malienne de Neurosciences.**

Cher maître,

Transmettre son savoir et sa connaissance aux autres est un acte de foi, un devoir sacré de valeur inestimable. En vous, nous avons trouvé la rigueur dans le travail, l'amour du travail bien fait et le sens élevé du devoir. Pendant tout notre séjour en tant que vos étudiant nous avons été émerveillés par votre façon de travailler ; vous êtes sans doute un bon encadreur rigoureux et très méthodique. Nous garderons de vous l'image d'un homme respectueux, courageux et modeste. Ce travail est le fruit de votre volonté de parfaire, de votre disponibilité malgré votre départ à la retraite et surtout de votre savoir-faire. Que le tout puissant Allah vous aide à aller jusqu'au bout de vos ambitions professionnelles. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de nos sincères remerciements Votre assiduité et votre rigueur scientifique font de vous un maître respecté de tous.

Veillez trouver ici le modeste témoignage d'un être ayant eu le privilège d'être compté parmi vos élèves.

**A notre Maître et directeur de Thèse**

**Pr Sékou BAH**

- **Vice doyen de la Faculté de pharmacie ;**
- **Maître de conférences en Pharmacologie à la FMOS et à la FAPH ;**
- **Chef de service de la pharmacie hospitalière du CHU point G ;**
- **Titulaire du PhD en pharmacologie ;**
- **Titulaire d'un Master en santé communautaire internationale ;**
- **Collaborateur du DMT sur l'étude de l'efficacité des plantes médicinales ;**
- **Membre du conseil de l'ordre des pharmaciens du Mali;**

**Cher Maître,**

Nous sommes très honorés de vous avoir comme directeur de cette thèse. Dans des circonstances exceptionnelles, vous avez accepté d'endosser la responsabilité de diriger cette thèse. Votre courtoisie, votre spontanéité font de vous un maître exemplaire. Vous êtes un excellent maître et un professionnel digne de respect et de considération. Soyez assurés de notre gratitude. Veuillez accepter le témoignage de nos marques de considérations les plus respectueuses tout en vous remerciant de votre disponibilité et de votre générosité

# TABLE DES MATIERES

<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>II. OBJECTIFS .....</b>	<b>3</b>
1. OBJECTIF GENERAL .....	3
2. OBJECTIFS SPECIFIQUES .....	3
<b>III. GENERALITES .....</b>	<b>4</b>
1. CANCER DU SEIN.....	4
1.1. Définition .....	4
1.2. Rappels.....	4
1.3. Epidémiologie .....	7
1.4. Facteurs de risque .....	8
1.5. Diagnostic .....	9
1.6. Evolution.....	11
1.7. Principe du traitement.....	15
2. RAPPEL GÉNOMIQUE .....	18
2.1. Acide désoxyribonucléique.....	18
2.2. Gène .....	20
2.3. Mutation.....	20
2.4. Concept de pénétrance d'un gène : .....	22
2.5. Les mutations germinales dans le cancer du sein .....	23
3. GENERALITES SUR LA BIOBANQUE .....	24
<b>IV. METHODOLOGIE .....</b>	<b>28</b>
1. CADRE D'ETUDE .....	28

2. TYPES ET PERIODE D'ETUDE .....	28
3. POPULATION D'ETUDE .....	28
4. ECHANTILLONNAGE.....	28
4.1. Critères d'inclusion.....	28
4.2. Critères de non inclusion .....	28
5. VARIABLES D'ETUDE .....	29
6. PROCEDURE DE COLLECTE DES DONNEES .....	29
7. CONTRAINTE DE L'ETUDE .....	30
8. CONSIDERATION ETHIQUE.....	30
<b>V. RESULTATS.....</b>	<b>31</b>
1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES .....	31
1.1. Age.....	31
1.2. Statut Matrimonial .....	32
1.3. Ethnie .....	32
1.4. Provenance .....	33
1.5. Profession.....	33
2. DONNEES CLINIQUES.....	34
2.1. Antécédents gynéco-obstétriques.....	34
2.1.1. Ménarche.....	34
2.1.2. Contraceptifs .....	35
2.1.3. Parité.....	35
2.1.4. Allaitement.....	36
2.1.5. Ménopause .....	36
2.2. Antécédents familiaux .....	37
2.2.1. Antécédents familiaux de cancer du sein .....	37

2.2.2. Antécédents familiaux d'autres types de cancer .....	38
2.3. Antécédents médicaux .....	39
2.4. Antécédents chirurgicaux.....	39
2.5. Circonstances de découverte .....	40
2.6. Signes de début .....	41
2.7. Mode d'admission.....	41
2.8. Statut performance OMS .....	42
2.9. Ecart entre la date d'apparition des symptômes et le diagnostic .....	43
2.10. Ecart entre la date de diagnostic et le début du traitement.....	44
2.11. Taille Tumorale.....	45
2.12. Stade tumoral .....	46
2.13. Type histologique du cancer .....	47
2.14. Envahissement ganglionnaire .....	48
2.15. Grade nucléaire .....	48
2.16. Grade nucléaire et envahissement ganglionnaire.....	49
2.17. Traitement Chirurgical.....	50
2.18. Chimiothérapie.....	50
2.19. Type de protocole chimiothérapie.....	51
2.20. Nombre de séances de chimiothérapie.....	51
2.21. Le taux de mortalité .....	52
2.22. Ecart entre la date d'apparition des symptômes et la date du décès .....	52
2.23. Ecart entre la date de diagnostic et la date du décès .....	53
2.24. Taux de survie.....	54
3. DONNEES GENOMIQUES .....	55
3.1. Concentration d'ADN.....	55

3.2. Délai d'extraction et concentration d'ADN .....	56
3.3. Quantité d'ADN .....	56
3.4. Densité optique de l'ADN .....	57
3.5. Pureté de l'ADN .....	57
3.6. Quantité et pureté de l'ADN .....	58
3.7. Quantité/qualité d'ADN et disponibilité de données sur le grade SBR.....	59
<b>VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....</b>	<b>60</b>
<b>VII. CONCLUSION.....</b>	<b>65</b>
<b>VIII. RECOMMANDATIONS .....</b>	<b>66</b>
<b>IX. REFERENCES.....</b>	<b>68</b>
<b>X. ANNEXES.....</b>	<b>75</b>

# LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I:</b> Classification de Scarff Bloom et Richardson .....	13
<b>Tableau II:</b> Classification TNM.....	14
<b>Tableau III:</b> Répartition des patientes selon l'âge de la ménarche.....	34
<b>Tableau IV:</b> Répartition des patientes selon l'utilisation des contraceptifs.....	35
<b>Tableau V:</b> Répartition des patientes en fonction de la parité. ....	35
<b>Tableau VI:</b> Répartition des patientes selon l'allaitement.....	36
<b>Tableau VII:</b> Répartition des patientes selon l'âge de la ménopause.....	36
<b>Tableau VIII:</b> Répartition des patientes selon l'antécédent familial de cancer du sein .....	37
<b>Tableau IX:</b> Répartition des patientes selon l'antécédent familial d'autre type de cancer.....	38
<b>Tableau X:</b> Répartition des patientes en fonction des antécédents médicaux .....	39
<b>Tableau XI:</b> Répartition des patientes en fonction des antécédents chirurgicaux.....	39
<b>Tableau XII:</b> Répartition des patientes selon la circonstance de découverte.....	40
<b>Tableau XIII:</b> Répartition des patientes en fonction de signes de début.....	41
<b>Tableau XIV:</b> Répartition des patientes selon le mode d'admission.....	41
<b>Tableau XV:</b> Répartition des patientes selon le score d'OMS.....	42
<b>Tableau XVI:</b> Répartition des patientes en fonction de l'écart entre la date d'apparition des symptômes et le Diagnostic.....	43
<b>Tableau XVII:</b> Répartition des patientes en fonction de l'écart entre la date du diagnostic et le début du traitement.....	44
<b>Tableau XVIII:</b> Répartition des patientes selon la taille de la tumeur.....	45
<b>Tableau XIX:</b> Répartition des patientes selon le stade de la tumeur .....	46
<b>Tableau XX:</b> Répartition des patientes en fonction du type histologique de cancer.....	47
<b>Tableau XXI:</b> Répartition des patientes selon l'envahissement ganglionnaire.....	48

<b>Tableau XXII:</b> Répartition des patientes selon le grade SBR (N=87).....	48
<b>Tableau XXIII:</b> Tableau croisé entre le grade nucléaire et envahissement ganglionnaire. ....	49
<b>Tableau XXIV :</b> Répartition des patientes selon le traitement chirurgical. ....	50
<b>Tableau XXV:</b> Répartition des patientes selon le traitement à base de chimiothérapie. ....	50
<b>Tableau XXVI:</b> Répartition des patientes selon le type de protocole de chimiothérapie. ....	51
<b>Tableau XXVII:</b> Répartition des patientes en fonction du nombre de séances de chimiothérapie.....	51
<b>Tableau XXVIII:</b> Répartition des patientes selon l'écart entre la date d'apparition des symptômes et la date du décès (N=31). ....	52
<b>Tableau XXIX:</b> Répartition des patientes selon l'écart entre la date de diagnostic et la date de décès.....	53
<b>Tableau XXX :</b> Répartition des échantillons en fonction de la concentration d'ADN.....	55
<b>Tableau XXXI:</b> Répartition des échantillons d'ADN en fonction de la concentration et le délai d'extraction.....	56
<b>Tableau XXXII:</b> Répartition des échantillons selon la quantité d'ADN .....	56
<b>Tableau XXXIII:</b> Répartition des échantillons selon la densité optique de l'ADN à 260 nm. .....	57
<b>Tableau XXXIV:</b> Répartition de l'ADN des échantillons en fonction du Ratio 260/280. ....	57
<b>Tableau XXXV:</b> Répartition des Echantillons en fonction de la quantité et pureté d'ADN. .	58
<b>Tableau XXXVI:</b> Répartition des patientes selon la quantité et la qualité d'ADN et la disponibilité des données sur le grade SBR. ....	59



# LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1:</b> coupe sagittale du sein et de la paroi thoracique .....	5
<b>Figure 2:</b> Structure de l'ADN .....	19
<b>Figure 3:</b> Répartition des patientes selon l'âge en année. ....	31
<b>Figure 4:</b> Répartition des patientes selon le statut matrimonial. ....	32
<b>Figure 5:</b> Répartition des patientes selon l'ethnie.....	32
<b>Figure 6:</b> Répartition des patientes selon la provenance. ....	33
<b>Figure 7:</b> Répartition des patientes selon la profession.....	33
<b>Figure 8:</b> Répartition des patientes selon le décès. ....	52
<b>Figure 9:</b> Répartition des patientes en fonction du taux de survie. ....	54

# LISTE DES ABREVIATIONS

**A** : Adenine

**AC60** : Doxorubicine et Cyclophosphamide

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique

**ARN** : Acide ribonucléique

**ATM**: Ataxie-télangiectasie

**BRCA**: Breast Cancer Linkage Consortium

**BRIP1**: Breast cancer 1 interacting protein C-terminal helicase 1

**C**: Cytosine

**CA** : Canada

**CA15-3** : Cancer Antigen 15-3

**CHEK2** : Checkpoint kinase 2

**CHME** : Centre Hospitalier Mère-Enfant

**EDTA** : Ethylène diamine tetra acétique

**FAPH** : Faculté de pharmacie

**FMOS** : Faculté de médecine et d'odontostomatologie

**FSH**: Follicule Stimulating Hormone

**G**: Guanine

**H3Africa**: Human Hereditary and Health in Africa

**IBM**: International Business Machine Corporation.

**INSP** : Institut National de Santé Publique

**LH** : Lutéinique Hormone

**MeV** : Méga électron volt.

**MRTC** : Malaria Research and Training Center.

**ng : Nanogramme**

**OCDE :** Organisation de coopération et de développement économiques.

**OMS :** Organisation Mondiale de la Santé

***PALB2* :** Partner and localizer of Breast cancer 2

**RBC:** Red Blood Cell

**SBR :** Scarrf-Bloom-Richardson

**SOMAHO :** La société Malienne d'hématologie et d'oncologie

**SPSS :** Statistical Package for the Social Sciences.

**T:** Thymine

**TC:** Docetaxel+cyclophosphamide

**TNM:** Tumor node and metastasis.

**Tis:** Tumeur in situ.

***TP53*:** Tumor protein 53

**µg:** microgramme

**UKM :** Université Kankou Moussa

**µL :** microlitre

**USA:** United states

**USTTB :** Universités des sciences, des techniques, et des technologies de Bamako

# I. INTRODUCTION

Le Cancer est un lourd fardeau mondial. En effet, en 2018, selon l'OMS, il y'a eu 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès liés au cancer sur le plan mondial<sup>1</sup>. Le cancer du sein qui est une des premières causes de cancer chez la femme est une préoccupation majeure de santé publique dans le monde et représente une cause importante de mortalité et de morbidité chez la femme.

Le cancer du sein représente 11,6% de l'ensemble des cancers. En Europe occidentale, son incidence est supérieure à 90 nouveaux cas pour 100000 femmes. En Afrique subsaharienne, il est de 22.5 pour 100000 femmes<sup>2</sup>. Au Mali, le cancer du sein est le premier cancer le plus fréquent. En effet, selon Globocan, le Mali a enregistré 2448 nouveaux cas de cancer de sein en 2020<sup>44</sup>.

La survenue du cancer du sein est liée à plusieurs facteurs de risque. En plus des facteurs de risque connus liés à la reproduction et au mode de vie, il existe un risque élevé de survenue du cancer du sein lié aux antécédents familiaux de cancer de sein. Environ, 5 à 10% des cas de cancer du sein sont d'origine héréditaire<sup>3</sup>.

Des études récentes ont montré que les prédispositions génétiques pour le cancer du sein familial peuvent être spécifiques à l'origine ethnique<sup>4</sup>. La connaissance des prédispositions génétiques ethniques spécifiques aux cancers familiaux du sein est importante, car elle affecte directement la prise en charge clinique et thérapeutique des patients. Cependant, les données actuelles sur la prédisposition génétique du cancer du sein proviennent principalement des populations occidentales, ce qui peut potentiellement conduire à une prise en charge inadaptée pour les patients d'ethnies non occidentales.

Il est donc crucial d'entamer des études dans des régions du monde telles que le Mali où le profil génomique (tumoral et somatique) des patientes atteintes du cancer du sein n'est pas

encore connu. Cependant, il faut d'abord créer des banques de données cliniques et génomiques complètes pour mieux réaliser ces études. A présent, aucune banque de données cliniques associées à celles génomiques sur le cancer du sein n'existe au Mali. Le but de ce présent travail est de faire une étude pilote dans la perspective de créer une banque de données cliniques et génomiques du cancer du sein.

## **II. OBJECTIFS**

### **1. Objectif général**

L'objectif général de cette étude est de créer une banque de données cliniques et génomique pour le cancer du sein au Mali.

### **2. Objectifs spécifiques**

- Décrire les aspects cliniques du cancer du sein.
- Déterminer le taux de survie des patientes sur une année.
- Constituer une banque d'ADN génomique des patients.

# III. GENERALITES

## 1. Cancer du sein

### 1.1. Définition

Le cancer du sein est une prolifération maligne du tissu néoformé au niveau de la glande mammaire<sup>5</sup>. Il peut se développer aux dépens de l'épithélium des canaux galactophores et des lobules pour donner le carcinome. Les sarcomes se développent aux dépens du tissu conjonctif.

Il existe deux principales formes typiques du carcinome du sein<sup>5</sup>:

- La forme lobulaire qui se développe aux dépens des canaux galactophores intra lobulaires est la forme la moins fréquente.
- La forme non spécifique se développe aux dépens du reste de la structure galactophorique et elle est la forme la plus commune.

### 1.2. Rappels

#### 1.2.1. Rappel Anatomique

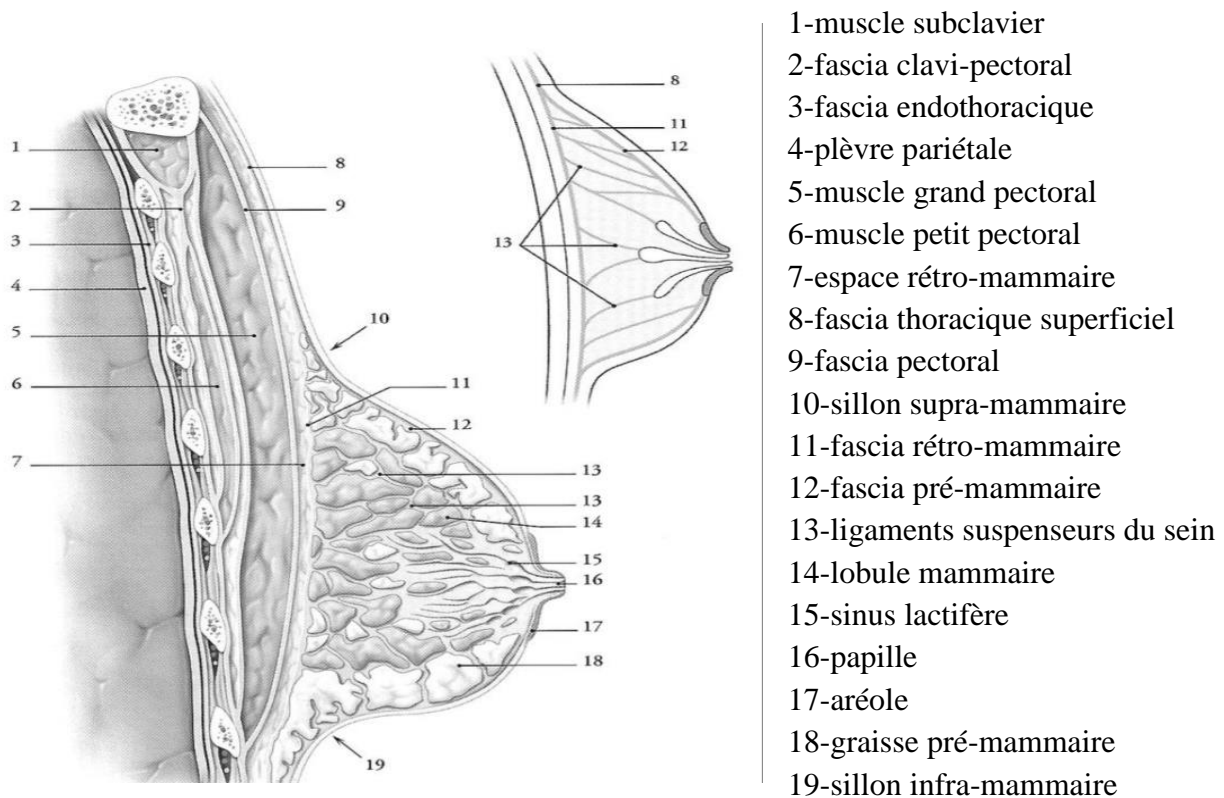
##### 1.2.1.1. Situation et topographie

Les seins sont situés sur la paroi antérieure du thorax, et se localisent sur les 4<sup>ème</sup>, 5<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> côtes, entre le sternum et une ligne verticale tangente à la limite antéro-interne de l'aisselle.

Du point de vue topographique, la glande mammaire est compartimentée en quatre quadrants (supéro-externe, supéro-interne, inféro-externe et inféro-interne), en une zone centrale aréolaire et à un prolongement axillaire<sup>5</sup>

### 1.2.1.2. Morphologie du sein (figure 1<sup>6</sup>)

L'étude morphologique du sein prend en compte la peau, le tissu fibro-conjonctival, la glande mammaire et toute son architecture.



**Figure 1:** coupe sagittale du sein et de la paroi thoracique

Les différents éléments anatomiques de la coupe sagittale du sein et de la paroi thoracique sont mentionnés ci-dessus.

Cette figure a été tirée et adaptée à partir de la référence<sup>6</sup>.

### 1.2.2. Rappel physiologique

#### 1.2.2.1. Action des hormones gonadiques sur le sein

##### ➤ Œstrogènes

Les œstrogènes agissent directement sur les canaux excréteurs de la glande mammaire. Leur action est parfois directe, provoquant notamment une hyperhémie, une rétention de sodium et d'eau au niveau de la glande comme dans le syndrome prémenstruel<sup>5</sup>. Les œstrogènes ont



pour effet de stimuler la croissance des canaux galactophores. Ils stimulent la différenciation et le développement de l'épithélium galactophorique.

➤ **Progestérone**

L'action directe de la progestérone n'est possible sur la glande mammaire que si celle-ci a été préalablement préparée par les œstrogènes. Elle entraîne une prolifération alvéolo-acineuse et son action complète celle de l'œstrogène pour qu'elle limite la croissance des canaux galactophoriques. Elle permet le développement des acini. L'effet indirect de la progestérone semble résulter d'une production de la prolactine. Au niveau du sein, la progestérone s'oppose à l'augmentation de la perméabilité capillaire provoquée par les œstrogènes tout en diminuant les phénomènes œdémateux<sup>7</sup>.

**1.2.2.2. Action des hormones extra gonadiques**

➤ **La prolactine**

La prolactine agit au niveau de l'acinus en entraînant une sécrétion lactée. Son effecteur est la cellule alvéolaire au niveau de laquelle elle entraîne la synthèse des ribonucléiques et du lactose. L'excès de prolactine diminue le fonctionnement cyclique de LH, et inhibe les effets des gonadotrophines sur l'ovaire. La prolactine agit au niveau des acini mammaires lorsqu'elle parvient à surmonter l'inhibition périphérique entretenu par les œstrogènes et la progestérone<sup>8</sup>

➤ **L'Ocytocine**

L'ocytocine est sécrétée par le post hypophyse, assure le rôle de vidange alvéolaire, et agit au niveau des cellules myoépithéliales de l'acinus mammaire, et des canaux galactophores. La stimulation de l'ocytocine entraîne une contraction des alvéoles et une dilatation des galactophores. Elle favorise aussi la vidange des acini.

➤ **La FSH (follicule stimulating hormone)**

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

➤ **La LH (lutéinique hormone)**

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

➤ **La glande surrénale et la thyroïde**

Elles semblent intervenir dans le développement des glandes mammaires.

### **1.3. Epidémiologie**

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde et représente 16% de l'ensemble des cancers féminins. On estime à 519 000 le nombre de femmes qui sont mortes en 2004 du cancer du sein. Bien que l'on considère cette maladie comme une maladie du monde développé, la majorité (69%) des décès dus au cancer du sein surviennent dans les pays en développement<sup>9</sup>.

Les taux d'incidence varient énormément dans le monde, les taux standardisés pour l'âge atteignant 99,4 pour 100 000 en Amérique du Nord. L'Europe orientale, l'Amérique du Sud, l'Afrique du Sud et l'Asie occidentale ont des taux d'incidence modérés même si ceux-ci sont en hausse<sup>10</sup>. Les taux d'incidence les plus faibles sont constatés dans la majeure partie des pays africains, mais là aussi les taux d'incidence du cancer du sein sont en hausse<sup>10</sup>.

Les taux de survie au cancer du sein sont extrêmement variables d'un pays à l'autre, allant de 80% ou plus en Amérique du Nord, en Suède et au Japon à près de 60% dans les pays à revenu intermédiaire, et à moins de 40% dans les pays à faible revenu<sup>4</sup>.

Les faibles taux de survie dans les pays moins développés peuvent s'expliquer essentiellement par l'absence de programmes de dépistage précoce, qui se traduit par une proportion élevée de

femmes présentant la maladie à un stade avancé, ainsi que par l'absence d'infrastructures de diagnostic et de traitement appropriées<sup>10</sup>.

#### **1.4. Facteurs de risque**

L'étiologie du cancer du sein reste inconnue. Il n'y a pas un facteur cancérigène principal, mais la coopération de plusieurs co- oncogènes.

La présence d'un facteur de risque n'implique pas forcément l'existence d'un cancer du sein, mais elle aide à apprécier un sujet qui peut faire l'objet d'une surveillance accrue.

##### **1.4.1. Facteurs familiaux et génétiques**

Les facteurs génétiques sont associés à 5- 10% des cancers du sein<sup>11</sup>. Le risque familial est d'autant plus élevé que la maladie s'est déclarée de façon plus précoce chez la parente. Si une femme est porteuse d'une mutation sur un des gènes de prédisposition familiale du cancer du sein tel que *BRCA1* (Breast Cancer gène 1), le risque relatif est de 10.

##### **1.4.2. Risque hormonal**

Parmi les hormones, les œstrogènes sont les plus susceptibles d'induire le cancer du sein. Les estrogènes ont un pouvoir mutagène pour l'épithélium normal du sein. Les enquêtes épidémiologiques ont montré que plus la puberté est précoce et la ménopause est tardive, plus le risque du cancer du sein est grand. Cette durée d' exposition à la sécrétion des œstrogènes montre le rôle de la durée d'exposition de la glande mammaire ainsi, une ovariectomie effectuée avant 40 ans réduit de moitié la fréquence des cancers du sein. On peut en déduire que les estrogènes ont un rôle promoteur dans la carcinogenèse du sein. Par contre, la progestérone semble avoir une fonction protectrice dans la survenue du cancer du sein<sup>12</sup>.

##### **1.4.3. Risque environnementaux et mode de vie**

Les relations entre l'alimentation et les risques de cancer du sein font l'objet de nombreux travaux dont les résultats sont contradictoires. Toutefois, la suralimentation, l'excès de graisses saturées, de même que les régimes riches en protéines animales ou en produits laitiers

et le surpoids ont été incriminés comme facteurs de risque dans la survenue du cancer du sein<sup>13</sup>.

## **1.5. Diagnostic**

### **1.5.1. Circonstances de découverte**

Le cancer du sein peut être découvert :

- Lorsqu'une tuméfaction est découverte par la patiente ou lors d'un examen systématique.
- Lors d'une mammographie systématique ou de dépistage.
- Par la présence d'écoulement mamelonnaire séreux ou sanglant.
- Par la découverte d'une anomalie du mamelon : maladie de Paget (ulcération, prurit, lésion eczématiforme).
- Par la déformation du sein due à une masse tumorale.
- Fréquemment à partir d'adénopathies ou de métastases au Mali.

### **1.5.2. Examen clinique**

#### **1.5.2.1. Interrogatoire**

C'est l'étape essentielle de l'examen. Il précise l'âge, la profession, le statut familial, les antécédents médico-chirurgicaux et gynéco-obstétricaux (facteurs de risque, traitement hormonal, antécédent d'irradiation, etc.), les antécédents familiaux du cancer du sein (intérêt de réaliser un arbre généalogique s'il existe plus d'un cas), le délai passé depuis le premier symptôme, et le mode évolutif etc.

#### **1.5.2.2. Examen physique**

Il comprend :

- **Inspection**

C'est le premier temps de l'examen au cours duquel on peut retrouver<sup>11</sup>: un aspect inflammatoire « peau d'orange », une déformation du sein (voussure plate, ride cutanée,

rétraction de la peau et/ou du mamelon). Dans certains cas avancés, on peut retrouver une peau œdémateuse associée à un bourgeonnement, des ulcérations ou des nodules de perméation.

Enfin, l'examen peut retrouver un écoulement parfois sanguinolent ou une maladie de Paget du mamelon.

### ➤ **Palpation**

Elle doit se faire de façon rigoureuse et doit être indolore. Les deux seins sont explorés quadrant par quadrant sans oublier le prolongement axillaire en commençant par le sein supposé sain, à la recherche de nodule ou de masse dont on précisera les caractères.

## **1.5.3. Examens complémentaires**

### **1.5.3.1. La Mammographie**

C'est un examen essentiel. Elle est réalisée dans les 10 premiers jours du cycle. Des clichés de face, de profil et des prolongements axillaires des deux seins doivent être réalisés. Son interprétation est parfois difficile chez les femmes jeunes (seins denses) et pour les tumeurs très postérieures ou du prolongement axillaire. Elle est très évocatrice de la malignité si elle retrouve les anomalies suivantes: opacité stellaire, opacité nodulaire, désorganisation architecturale, micro calcifications<sup>14</sup>.

### **1.5.3.2. Echographie**

L'image échographique typique d'une malignité est celle d'une masse hypoéchogène, hétérogène, solide, à cône d'ombre postérieur, non compressible, à contours irréguliers et des dimensions antéro-postérieures supérieures à celles transversales (à grand axe vertical). Il existe parfois des végétations à l'intérieur d'une tumeur nécrosée d'aspect kystique.

### **1.5.3.3. Cytologie**

Elle est indiquée en cas de tumeur palpable, de nodule mammographique et surtout échographique. Sa fiabilité représente une spécificité supérieure à 95 % et une valeur prédictive positive de cancer de 99 %. Néanmoins sa négativité n'élimine pas le diagnostic (5 à 10 % de faux négatif). Sa performance est améliorée lorsqu'elle est pratiquée sous contrôle échographique. Elle est toutefois non significative dans 5 à 10 % des cas<sup>14</sup>.

#### **1.5.3.4. Anatomopathologie**

L'examen anatomopathologique certifie le caractère néoplasique de la lésion. Cet examen est le préalable indispensable à toute attitude thérapeutique, ainsi qu'au bilan d'extension. Il permet, en outre, de préciser les caractéristiques histologiques de la tumeur, de réaliser la gradation histopronostique de Scarff, Bloom et Richardson (SBR) et, enfin, d'effectuer une évaluation des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone.

### **1.6. Evolution**

#### **1.6.1. Bilan d'extension**

##### **1.6.1.1. Extension locorégionale**

Elle est jugée sur l'examen clinique et les explorations radiologiques, et permet de classer la tumeur selon sa taille et l'existence ou non d'adénopathies satellites. Elle est complétée par l'exploration chirurgicale.

##### **1.6.1.2. Extension générale**

La réalisation d'un examen clinique complet et de divers examens paracliniques permettent d'orienter la recherche de métastases : Hépatiques, osseuses, pulmonaires et pleurales, cutanées, cérébrales ou ovariennes.

### **1.6.2. Les facteurs pronostiques**

Il dépend de la classification TNM, du grade histologique (SBR) et de la présence de métastases. Ils permettent d'identifier les patientes à haut risque métastatique et (ou) de récurrence locale. Ils sont subdivisés en trois classes.

➤ **Éléments cliniques et morphologiques de mauvais pronostic :**

- Taille anatomique de la tumeur (> 3 cm)
- Caractère multifocal ou bilatéral
- Envahissement histologique des ganglions axillaires (surtout si leur nombre est supérieur à trois et s'il existe une rupture capsulaire)
- Age (< 40 ans)
- Grade histopronostique (SBR) coté à III
- Type histologique de la tumeur
- Présence d'embolies lymphatiques ou vasculaires
- Envahissement cutané ou pariétal profond
- Dissémination au mamelon si mastectomie.
- **Éléments évaluant l'activité proliférative tumorale**

Le taux des récepteurs hormonaux est corrélé au degré de différenciation de la tumeur et permet de définir des indices de bon pronostic et une hormonosensible de la tumeur.

➤ **Éléments évaluant le potentiel invasif tumoral**

On peut évaluer :

Protéases : cathepsine D (sélectionne en cas de taux élevé les patientes à haut risque métastatique).

**Tableau I:** Classification de Scarff Bloom et Richardson<sup>15</sup>

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

Le grade de Scarff Bloom et Richardson est basé sur 3 paramètres. Le grade est déterminé par

la somme des 3 scores (Tableau I) :

- Grade I : 3 à 5 (tumeur différenciée) **survie à 10 ans : 20-30%** ;
- Grade II : 6 et 7 (tumeur moyennement différenciée) **survie à 10 ans : 10-15%** ;
- Grade III : 8 et 9 (tumeur indifférenciée) **survie à 5 ans < à 10%**.



**Tableau II:** Classification TNM<sup>6</sup>

<b>T : Tumeur primitive</b>	<b>N : Adénopathies régionales</b>	<b>M : métastases à distance</b>
<b>TIS : Carcinome in situ ou Maladie de paget du mamelon sans tumeur décelable</b>		
<b>Tx : Détermination de la tumeur impossible</b>	Nx : Appréciation impossible	Mx : Appréciation impossible
<b>To : Pas de tumeur primitive</b>	No : pas de ganglion Axillaire palpable	Mo : pas de métastase à distance
<b>T1 : Tumeur &lt; 2cm</b>	N1 : Ganglions axillaires homolatéraux mobiles	M1 : Métastases à distance (y compris ganglions sus claviculaires)
<b>T2 : Tumeur &gt;2 cm et &lt;5cm</b>	N2 : Ganglions axillaires homo latéraux fixes	
<b>T3 : Tumeur &gt; 5cm</b>	N3 : Ganglions Mammaires homolatéraux fixes	
<b>T4 : Extension directe à la paroi thoracique ou à la peau</b>		

## **1.7. Principe du traitement**

### **1.7.1. Méthodes**

La prise en charge thérapeutique ne se conçoit qu'en équipe pluridisciplinaire.

#### **1.7.1.1. Traitement locorégional**

##### **➤ Chirurgie**

La chirurgie aura trois objectifs :

- La confirmation du diagnostic : la biopsie chirurgicale et l'examen histologique extemporané de la pièce de tumorectomie.
- Le recueil des principaux éléments du pronostic.
- Le traitement locorégional proprement dit : la mammectomie radicale modifiée selon Patey, retire la totalité de la glande mammaire, la plaque aréolo-mamelonnaire et conservant les muscles pectoraux en associant un curage axillaire homolatéral. Dans certains cas, la mammectomie est complétée par une radiothérapie. La chirurgie limitée (tumorectomie, quadrantectomie) associée à un curage axillaire homolatéral (étages inférieur et moyen du creux axillaire) est de plus en plus fréquente.

##### **➤ Radiothérapie**

L'irradiation externe utilise des photons de haute énergie : Cobalt 60 (puissance énergétique de 1,25 MeV) ou accélérateurs de particules (6 MeV). Cette irradiation doit inclure la totalité de la glande mammaire (traitement conservateur) et (ou) de paroi thoracique (mammectomie), ainsi que les aires ganglionnaires (axillaires, sus- et sous-claviculaires et la chaîne mammaire interne). L'irradiation de base délivre de 45 à 50 Gray en 5 à 6 semaines. En cas de traitement conservateur, le lit tumoral est susceptible de recevoir un complément soit par une radiothérapie externe localisée, soit par une irradiation interstitielle (curiethérapie par des fils d'iridium 192 implantés localement).

### 1.7.1.2. Traitement systémique

Il comporte plusieurs volets :

- La chimiothérapie: Elle est définie comme étant l'administration de substances cytotoxiques qui détruisent sélectivement les cellules néoplasiques et se fait en fonction des données cliniques et pathologiques.
- Thérapie ciblée : ce sont des médicaments qui visent à bloquer la croissance et ou la propagation des cellules tumorales en s'attaquant spécifiquement à certaines de leurs anomalies. Elles sont plus spécifiques et ont des effets secondaires moindres que la chimiothérapie. Plusieurs types de médicaments de thérapie ciblée peuvent être utilisés pour traiter le cancer du sein

- ❖ Les anticorps monoclonaux<sup>47</sup> :

- Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui sont conçues pour se fixer à une cible spécifique. Ils se fixent à la protéine HER2 sur les cellules cancéreuses, pour inhiber la croissance cellulaire. Le HER2 est une protéine impliquée dans la croissance cellulaire normale.

-Trastuzumab (Herceptin) : Le trastuzumab est un anticorps monoclonal utilisé comme traitement standard du cancer du sein métastatique lorsque les cellules cancéreuses surexpriment HER2, un récepteur membranaire activé par la famille de ligands EGF.

-Pertuzumab (Perjeta) : Le pertuzumab est un nouvel anticorps humanisé recombinant dirigé contre le domaine extracellulaire II de la protéine HER2 nécessaire à l'hétérodimérisation de HER2 avec d'autres récepteurs HER, entraînant l'activation des voies de signalisation en aval. Le pertuzumab associé au trastuzumab plus docétaxel a été approuvé pour le traitement de première intention des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2-positif et est actuellement utilisé comme traitement standard dans cette indication.

-Margetuximab (Margenza) : est un anticorps monoclonal anti-human epidermal growth factor receptor2 protein (HER2) de deuxième génération pour le traitement du cancer du sein HER2-positif. L'anticorps a été conçu pour augmenter la liaison au récepteur Fcγ activateur IIIA (CD16A) et diminuer la liaison au récepteur Fcγ inhibiteur IIB (CD32B) par rapport au trastuzumab dans le but d'améliorer les taux de réponse.

❖ Les anticorps conjugués :

Un anticorps conjugués est un anticorps monoclonal associé une molécule de chimiothérapie

- **Ado-trastuzumab emtansine (Kadcyla)** ; L'ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) est un conjugué anticorps-médicament constitué de trastuzumab, un anticorps monoclonal cible HER2, et d'emtansine, un inhibiteur des microtubules<sup>48</sup>.

❖ Les inhibiteurs de kinases :

-Lapatinib (Tykerb) :

Le lapatinib est un double inhibiteur de la tyrosine kinase (TKI), bloquant l'activité de la tyrosine kinase HER1 et HER2 en se liant au site de liaison à l'ATP du domaine intracellulaire du récepteur. Il en résulte une inhibition de la croissance des cellules tumorales. Chez les patients, le médicament est relativement bien toléré avec des effets indésirables principalement de faible intensité.

- Nératinib (Nerlynx) :

Le nératinib est un inhibiteur du récepteur de la tyrosine kinase disponible par voie orale qui est utilisé dans le traitement adjuvant prolongé du cancer du sein à un stade précoce. Le nératinib est associé à un faible taux d'élévations transitoires des taux d'aminotransférases sériques pendant le traitement, mais n'a pas été lié de manière convaincante à des cas de lésions hépatiques cliniquement apparentes avec ictère.

### **1.7.2. Surveillance**

L'examen clinique rigoureux, la mammographie et le dosage du CA 15-3 constituent les trois éléments de base de la surveillance du cancer du sein traité. Pour de nombreuses équipes les autres examens ne sont prescrits qu'en présence de signes d'appels cliniques ou biologiques. Il faut aussi nuancer cette surveillance en fonction de la sévérité du pronostic. Enfin, pour certains, la radiographie pulmonaire, l'échographie abdominale et la scintigraphie osseuse sont pratiquées systématiquement. Quelle que soit la prise en charge thérapeutique, la surveillance doit être poursuivie à vie.

## **2. Rappel génomique**

### **2.1. Acide désoxyribonucléique**

#### **2.1.1 Définition**

L'ADN, ou l'acide désoxyribonucléique, est une molécule composée de deux chaînes polynucléotidiques qui s'enroulent l'une autour de l'autre pour former une double hélice portant des instructions génétiques essentielle pour la vie cellulaire.

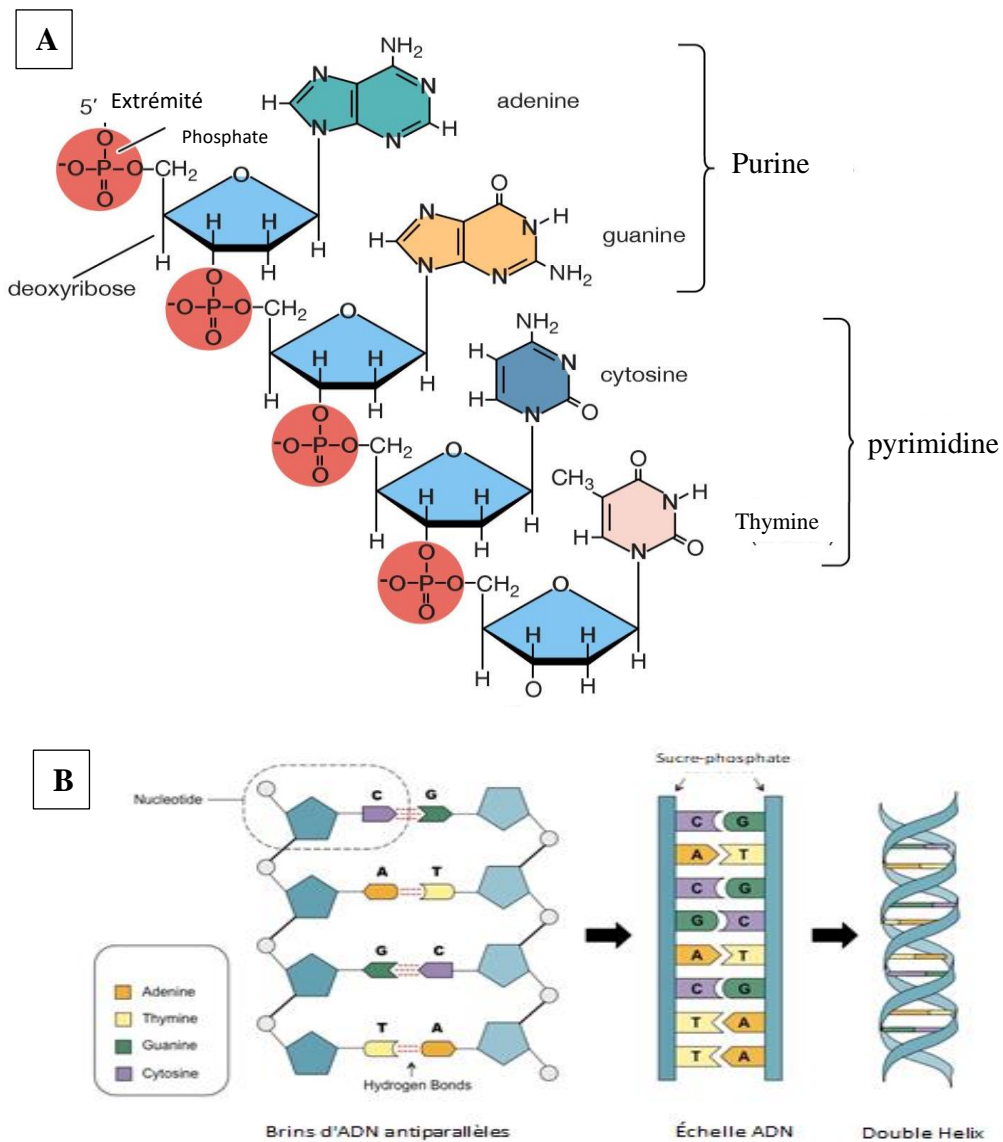
L'ADN est localisé dans le noyau de la cellule et contient toute l'information génétique transmise des parents à la descendance.

#### **2.1.2. Structure primaire**

L'ADN est un polymère contenant des chaînes de monomères appelés nucléotides<sup>16</sup> qui sont formés de :

➤ Désoxyribose qui est un pentose dérivé du ribose par substitution d'hydrogène en remplacement du groupement hydroxyle en position 2. Le ribose forme un cycle à 5 atomes dont 4 atomes de carbone et un d'oxygène. Le carbone à la première position sert de point d'encrage pour les bases azotées alors que deux molécules désoxyribose sont liées par un groupement phosphate grâce aux carbones aux positions 3 et 5 constituant les extrémités 3' et 5' de l'ADN.

- Bases azotées sont des molécules ayant une structure cyclique et il en existe quatre types qui assurent la variabilité de la molécule d'ADN, mais aussi la complémentarité des deux brins. Il existe les pyrimidiques (la thymine -T et la cytosine - C) et les purines (l'adénine -A et la guanine-G). Les bases azotées sont complémentaires deux à deux, une purique s'associant toujours à une pyrimidique: l'adénine associe avec la thymine et la guanine avec la cytosine. Les bases azotées complémentaires sont reliées entre-elles par des liaisons d'hydrogène.
- Groupement phosphaté  $PO_4$  lié au carbone 5' du sucre.



**Figure 2:**  
Structure de l'ADN

A) Structure chimique des composantes de l'ADN<sup>45</sup>.

**B) Les liaisons et la structure formées par les constituants de l'ADN<sup>17</sup>.**

### **2.1.3. Structure secondaire**

L'ADN est formé de 2 chaînes enroulées l'une autour de l'autre pour former une double hélice. La partie sucre- phosphate constituant le squelette est située à l'extérieur de l'hélice, les bases azotées se trouvent au centre. La double hélice effectue un tour toutes les dix paires de bases, la distance axiale entre les bases est  $3,4\text{\AA}$  ( $1\text{\AA}=0.1\text{nm}$ ).

### **2.1.4. Structure tertiaire**

L'ADN est étroitement lié à des histones et certaines protéines pour qu'il soit condensé au maximum être contenu dans le noyau (si on déroulait l'ADN humain, il mesurerait 1.8m). Ces protéines histoniques et non-histoniques forment une structure tertiaire constituée de nucléosomes et de fibre chromatinienne.

## **2.2. Gène**

Le gène est une séquence d'ADN codant pour la synthèse d'un ARN fonctionnel. Cet ARN peut donner un polypeptide spécifique qui est l'expression d'un phénotype spécifique. Le génotype est une partie donnée de l'information génétique (composition génétique) d'un individu. Le génotype d'un individu est donc la composition allélique de tous les gènes de cet individu. Les gènes sont responsables de traits physiques (phénotype), du fonctionnement des cellules et aussi de certaines maladies notamment le cancer.

## **2.3. Mutation**

Le terme « mutation » désigne n'importe quelle modification intervenue dans la séquence de l'ADN, sans préjuger de sa pathogénicité à l'échelle du gène ou du chromosome<sup>18</sup>. On parle aussi de « variants ». Les conséquences sont variables selon que le produit du gène soit affecté ou non. Les mutations survenant sur les séquences non codantes n'ont, en général, pas de répercussions sur le fonctionnement de l'organisme (source de polymorphisme génétique). Celles qui touchent les séquences codantes sont à l'origine de maladies génétiques

héréditaires et des cancers. Les mutations qui touchent les cellules germinales sont transmises à la descendance. En oncologie, les mutations germinales désignent celles qui sont présentes dans toutes les cellules d'un individu. Par contre, les mutations somatiques sont celles qui n'existent qu'au niveau que des cellules tumorales de l'organe atteint.

Il existe plusieurs types de mutations.

➤ **Les mutations par substitution**

Cette mutation est provoquée par le remplacement d'un nucléotide par un autre.

➤ **Mutation « faux-sens »**

Une mutation faux-sens ou substitution non synonyme est une mutation ponctuelle dans laquelle un nucléotide d'un codon est changé, induisant le changement de l'acide aminé associé. Ceci peut rendre la protéine traduite non fonctionnelle, si les propriétés du nouvel acide aminé sont différentes<sup>19</sup>. Ce type de mutation peut provoquer une maladie si la fonction de la protéine est altérée.

➤ **Mutation « non-sens » (stop)**

Ce sont des mutations ponctuelles qui changent le codon d'un acide aminé en un codon stop. Cette mutation provoque l'arrêt prématuré de la traduction et il en résulte une protéine plus courte. Ce type de mutation est souvent la cause de maladie car dans tous les cas, la fonction de la protéine est altérée.

➤ **Mutation silencieuse**

C'est une mutation ponctuelle qui ne modifie pas le phénotype de l'individu qui la porte. Cette mutation peut être localisée dans une région non codante (par exemple, introns ou régions intergéniques) ou dans un exon. Lorsqu'elle apparaît dans ce dernier, il n'y a pas d'effet sur la protéine à cause de la dégénérescence du code génétique. La mutation silencieuse a tendance à s'accumuler dans l'ADN des organismes sous forme de polymorphisme. Elles contribuent de ce fait à la variabilité des séquences d'ADN des différents individus d'une même espèce.



➤ **Insertion**

Cette mutation est provoquée par l'ajout d'une ou plusieurs nucléotides dans la séquence d'ADN.

➤ **Délétion**

Elle se définit par la perte d'un ou de plusieurs nucléotides dans la séquence d'ADN.

➤ **Mutation par duplication**

Cette dernière mutation consiste à répéter un nombre de nucléotides qui décalent la lecture du message.

➤ **Mutations acquises**

Une mutation apparue dans une cellule somatique d'un tissu est appelée « mutation somatique » ou « mutation acquise », puisqu'elle n'était pas présente initialement dans le génome de la cellule.

➤ **Mutations constitutionnelles ou germinales**

C'est lorsqu'une mutation est présente ou survient avant la fécondation (soit nouvellement apparue, soit transmise de génération en génération), ou survient lors des premières divisions du zygote (donc nouvellement apparue), on parle de « mutation constitutionnelle ».

Une mutation constitutionnelle sera présente dans toutes les cellules somatiques de l'individu, et également dans ses cellules germinales, donc transmissibles à la descendance.

#### **2.4. Concept de pénétrance d'un gène :**

La pénétrance en génétique, est la portion d'individus possédant un génotype donné qui exprime le phénotype correspondant<sup>20</sup>. La pénétrance varie selon l'âge, le sexe et les moyens utilisés pour la détecter.

La pénétrance d'une maladie génétique est complète ou pénétrance à 100% (égale à 1) quand tous les individus porteurs de l'allèle muté (génotype à risque) sont malades. On parle de pénétrance incomplète ( $< 1$ ) lorsque tous les porteurs du génotype à risque ne sont pas

malades. La pénétrance peut être incomplète si la maladie dépend de l'environnement, de l'expression d'un autre gène, ou d'une expression inégale des deux copies du gène.

Les syndromes de prédisposition au cancer présentent fréquemment une pénétrance incomplète.

## **2.5. Les mutations germinales dans le cancer du sein**

La prédisposition génétique joue un rôle important dans le cancer du sein. Aujourd'hui, les stratégies thérapeutiques et de prévention du cancer du sein reposent sur une meilleure connaissance des mutations germinales prédisposant au cancer du sein. Des études ont rapporté que les mutations germinales pathogènes représentaient 10,7 % des cas de cancer du sein<sup>21</sup> et les gènes les plus fréquemment mutés sont *BRCA1* et *BRCA2*. Des allèles mutés de ces gènes sont observés dans 0,2- 2% de diverses populations ethniques et confèrent un risque à vie de développer un cancer du sein jusqu'à 70%. Les mutations dans ces gènes sont également associées à une incidence élevée du cancer de l'ovaire chez les femmes et l'augmentation de l'incidence du cancer de la prostate chez les hommes. La fonction fondamentale de *BRCA1* et *BRCA2* est la production de protéines qui assurent la réparation des cassures bicaténares de l'ADN. Par conséquent, ces deux gènes agissent comme des gènes suppresseurs de tumeur. Un des allèles mutés de ces gènes est hérité d'un des parents, et une mutation somatique se produit sur l'autre allèle entraînant le cancer du sein.

En plus de ces deux gènes, une mutation germinale du gène *TP53* qui est considéré comme le gardien du génome peut être aussi responsable du cancer du sein. Le gène *PALB2* qui interagisse avec le *BRCA2* dans le processus de réparation de l'ADN a été retrouvé muter dans les cellules germinales de plusieurs familles, conférant à celles-ci un risque élevé de cancer du sein et du pancréas. Une thérapie ciblant la voie de signalisation de *PALB2* est recommandée pour les patientes ayant une mutation de *PALB2*. Une mutation germinale du gène *ATM* qui

un autre gène central dans la réparation de l'ADN, prédispose aussi à survenue du cancer du sein.

Il y a d'autres gènes tels que *RAD51C*, *CHEK2* et *BRIP1*, impliqués dans la réparation de l'ADN, qui peuvent aussi contribuer à la pathogénèse du cancer du sein en cas de mutation germinale de ceux-ci. Beaucoup d'entre eux n'ont qu'une pénétrance modérée ou faible (c'est-à-dire ne confère qu'une augmentation modérée ou légère de risque de cancer du sein).

Avec l'avancée du séquençage à haut débit, plusieurs variants dans les régions géniques ou inter géniques ont pu être découverts et leur association dans la survenue, la pathogénèse, les formes biologiques ou le pronostic du cancer du sein est en train d'être élucidée. Étant donné que l'ethnicité a une grosse influence sur la détermination des variants, il est donc essentiel de créer les conditions idoines dans nos contrées pour pouvoir déterminer le profil génomique des cellules germinales et somatiques des patientes atteintes de cancer du sein. L'objectif primordial de cette étude est de créer ces conditions en mettant en place une banque de données cliniques et génomiques pour les patientes atteintes du cancer du sein.

### **3. Généralités sur la biobanque**

Les dernières décennies ont vu des améliorations considérables dans la collecte et le stockage d'échantillons humains, permettant à la communauté scientifique mondiale d'obtenir des résultats très importants dans le domaine de la recherche médicale. Aujourd'hui, nous pouvons collecter, stocker et préserver à long terme des tissus, des cellules, de l'ADN, des protéines et d'autres composants subcellulaires<sup>22</sup>. Cette procédure de collecte, de stockage et d'utilisation des échantillons humains a donné naissance à une entité très importante dans le domaine de la recherche biomédicale qui est la biobanque. Une biobanque est un biodépôt qui collecte, traite, stocke et distribue des échantillons biologiques et des données cliniques associées à des fins de recherche et de soins cliniques<sup>23</sup>. Une grande partie des progrès dans le domaine de la biobanque a lieu suite à l'avènement de la science -omique (génomique, transcriptomique,

protéomique, métabolomique etc.) et à la capacité de développer de grandes bases de données électroniques qui stockent d'énormes quantités d'informations (big data) associées aux données cliniques des patients<sup>24</sup>. Ainsi, les biobanques ont un rôle primordial à l'ère de la médecine de précision, qui repose sur l'analyse d'échantillons avec des données cliniques. La disponibilité d'une grande collection d'échantillons de patients (avec des données cliniques et pathologiques bien annotées) est une exigence critique pour la médecine personnalisée. Si davantage d'échantillons de haute qualité sont disponibles dans les biobanques, les chercheurs pourraient utiliser ces ressources pour faire progresser le traitement des patients<sup>25</sup>.

Dans ce contexte, l'organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) a défini les biobanques comme des ressources structurées pouvant être utilisées à des fins de recherche génétique, y compris le matériel biologique humain et/ou les informations générées par l'analyse génétique et les informations associées<sup>26</sup>.

La Commission européenne a publié un document complet soulignant les principales directives que doit suivre une biobanque :

- La collecte et le stockage du matériel biologique doivent être associés aux données médicales et souvent aux données épidémiologiques émanant des patients ;
- La collecte des échantillons et des données cliniques ne doit pas être statiques mais un processus continue ou à long terme ;
- La collecte des spécimens et des données cliniques doit tenir compte des objectifs des projets de recherche en cours et/ou futurs pour une utilisation adéquate ;
- Le codage et l'anonymisation doivent être de norme pour garantir la confidentialité des patients. Aussi, un processus réidentification doit être en place dans des conditions spécifiques où des informations cliniquement pertinentes qui seront découvertes lors études pourraient être transmises aux patients ;

➤ Des structures et des procédures de gouvernance (par exemple, le consentement) qui protègent les droits des patients et les intérêts des parties prenantes doivent être mises en place pour une gestion appropriée et transparente<sup>27</sup>.

Parallèlement aux améliorations apportées à la gestion des échantillons, à la collecte de données et à l'utilisation accrue d'échantillons biologiques à des fins de recherche, il est devenu nécessaire de protéger les patients et de répondre à toutes les exigences de confidentialité et de protection des sujets humains lors du partage d'échantillons<sup>28</sup>. Par conséquent, les biobanques modernes fonctionnent comme des infrastructures complexes où cliniciens, biologistes, infirmières, épidémiologistes, techniciens et bioéthiciens travaillent ensemble dans le but de garantir le droit d'utiliser le matériel biologique humain.

L'utilisation des échantillons provenant des biobanques a permis de générer des données génomiques énormes aidant ainsi les chercheurs à améliorer leur compréhension du cancer en général et de celui du sein en particulier. C'est ainsi que l'atlas génomique du cancer sein a pu être généré aidant ainsi à une meilleure compréhension de la pathogénomique de cette pathologie<sup>29</sup> des biomarqueurs ayant un intérêt clinique ont pu être découverts dans le cancer du sein, et ainsi des patients sont entrain de bénéficier des traitements personnalisés en fonction de leur profil génomique<sup>30</sup> Cependant, l'Afrique subsaharienne est restée un peu en marge de ces progrès génomiques basés sur l'utilisation des biobanques ce qui impacterait négativement dans la prise en charge des patientes provenant de cette région mondiale d'autant plus que le profil génomique des patientes en Afrique Subsaharienne est différent des autres régions du monde à cause la prévalence élevée des formes triples négatives et des mutations génomiques particulières<sup>31</sup>. Il est donc essentiel de combler notre retard dans le domaine de la recherche génomique du cancer du sein dans les populations africaines pour mieux comprendre cette pathologie cancéreuse afin que la médecine personnalisée soit une réalité en Afrique. Pour se faire, il est impératif de créer des biobanques de cancer de sein sur

le continent qui permettront de faire des études exhaustives et optimales afin d'avoir des retombées cliniques pour le bien être des patientes du cancer sein.

Par conséquent, nous avons entamé cette étude pilote dans la perspective de mettre les bases pour générer une biobanque de cancer du sein. La première phase de cette étude qui entre dans le cadre de cette thèse est de collecter et stocker les données cliniques et de l'ADN non tumoral (provenant des leucocytes) des patientes atteintes du cancer du sein au Mali. Ainsi, des études futures pourraient chercher des mutations ou des variants germinales qui prédisposent au cancer du sein, ou influencent sur sa biologie. Par conséquent, de nouvelles thérapeutiques ou de biomarqueurs pourraient émerger pour le bien des patientes atteintes du cancer du sein

# IV. METHODOLOGIE

## 1. Cadre d'étude

Nous avons mené une étude retro-prospective dont la partie clinique s'est déroulée dans le service d'oncologie de l'hôpital Luxembourg mère enfant. Les examens biologiques ont été effectués dans le laboratoire de neurosciences de la faculté de médecine et d'odontostomatologie (FMOS) Bamako au Mali.

## 2. Types et Période d'étude

Il s'agissait d'une étude retro-prospective d'une durée de 10 mois allant de décembre 2019 à octobre 2020.

## 3. Population d'étude

Elle était constituée des patientes atteintes de cancer du sein diagnostiquées dans le service d'oncologie de l'hôpital Luxembourg Mère-Enfant.

## 4. Echantillonnage

### 4.1. Critères d'inclusion

Ont été incluses, toutes les patientes atteintes de cancer du sein dont le diagnostic a été fait à l'histologie et ayant aussi donné leur consentement.

### 4.2. Critères de non inclusion

N'ont pas été inclus :

- Toutes les patientes atteintes de cancer du sein n'ayant pas donnés leurs consentements.
- Toutes les patientes atteintes d'autres pathologies cancéreuses.

## **5. Variables d'étude**

Nous avons collecté et analysé les variables suivantes :

- Les données épidémiologiques : âge, sexe, statut matrimonial, ethnie, provenance, et la profession.
- Les données cliniques : antécédents gynéco-obstétrique (âge de la ménarche, contraceptifs, parité, allaitement, âge de la ménopause), antécédents familiaux ( cancer du sein, autre type de cancer), antécédents médicaux, antécédents chirurgicaux, circonstance de découverte, signes de début, mode d'admission, performance statut de l'OMS, date d'apparition des premiers symptômes, date de la première consultation, date de diagnostic, date du début du traitement, type histologique du cancer, envahissement ganglionnaire, taille tumorale, grade nucléaire, traitement chirurgical, chimiothérapie, type de protocole chimiothérapie, nombre de cure de chimiothérapie, décès, courbe de suivie Kaplan Meir.
- Les Données génomiques : délai d'extraction d'ADN, concentration d'ADN, et la densité optique de l'ADN.

## **6. Procédure de collecte des données**

- Les données cliniques ont été collectées sur la base d'une fiche d'enquête qui a été remplie à partir des informations contenues dans le dossier clinique ou de l'interview de la patiente.
- L'ADN a été extrait à partir d'un prélèvement sanguin veineux périphérique. Pour chaque patiente, 10 ml de sang a été prélevé directement dans un tube à EDTA.

L'extraction d'ADN a été effectuée en utilisant le kit Puregene Blood DNA Kit C (QIAGEN, Valencia, CA, USA). Le protocole d'extraction se trouve à la section annexe de cette thèse.



Après l'extraction d'ADN, la concentration a été prise en utilisant l'appareil nano drop (Thermo scientific, USA). L'ADN a été transféré dans des tubes de 2 ml et stocké à -80°C.

➤ Pour chaque patiente, les informations ont été reportées sur une fiche d'enquête individuelle remplie par nous-mêmes et dont un modèle se trouve aux annexes.

Nous avons enregistré et analysé les données par le logiciel IBM SPSS (25.0).

La saisie des textes et des tableaux a été effectués sur le logiciel office Microsoft Word 2010 et Microsoft Excel 2010, respectivement.

## **7. Contrainte de l'étude**

Les contraintes de notre étude ont été la non disponibilité de dossiers médicaux complets, la perte de vue des patientes, le compte rendu incomplet du rapport d'anatomopathologique (absence de grade SBR).

## **8. Considération éthique**

Étant donné que nous devrions recueillir des données cliniques et génomiques des patientes, il était impérieux qu'elles consentent à l'étude avant la collecte de celles-ci. Par conséquent chaque patiente a bénéficié d'une explication sur le consentement de l'étude. Cette explication consistait de s'assurer que chaque patiente ait comprise les éléments suivants : le caractère volontaire de la participation à l'étude, la possibilité de se retirer de l'étude à tout moment, de la confidentialité des données de l'étude, le but de l'étude, les critères de participations, la procédure, et les risqué liés à la participation à l'étude.

Le formulaire de consentement est aux annexes de la thèse.

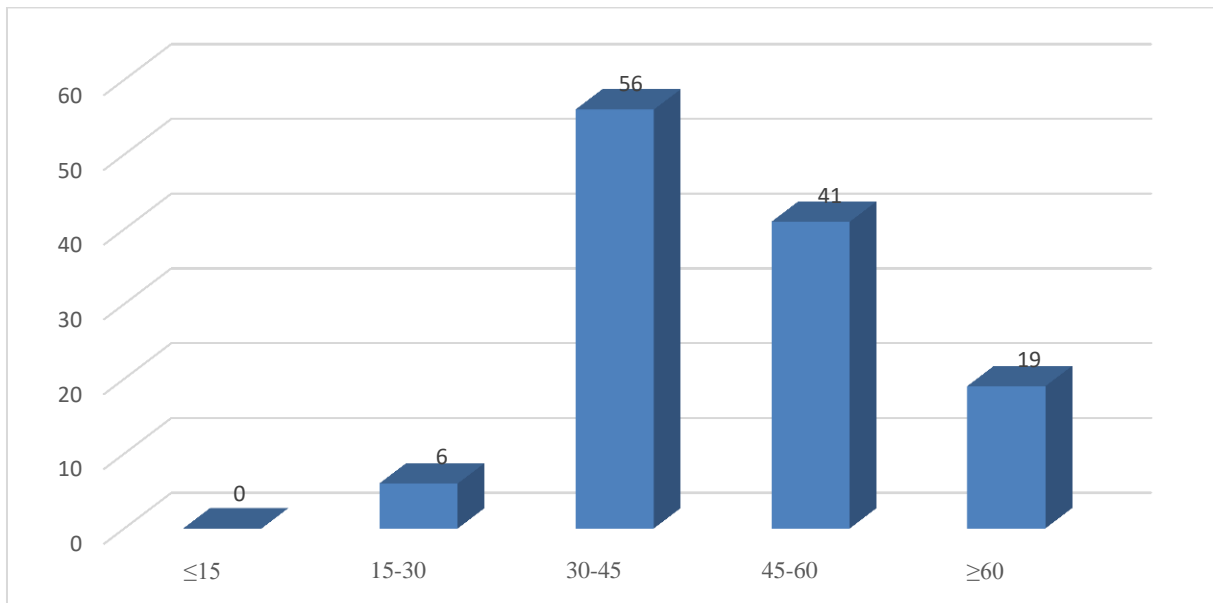
À noter que nos fiches d'enquête établie étaient constituées d'un numéro de sticker afin de garantir l'anonymat du participant et de la confidentialité des données recueillies.

# V. RESULTATS

## 1. Données épidémiologiques

Cette étude a été portée sur un effectif total de 122 patientes qui ont tous bénéficié d'un examen clinique et d'un prélèvement sanguin pour l'extraction d'ADN.

### 1.1. Age

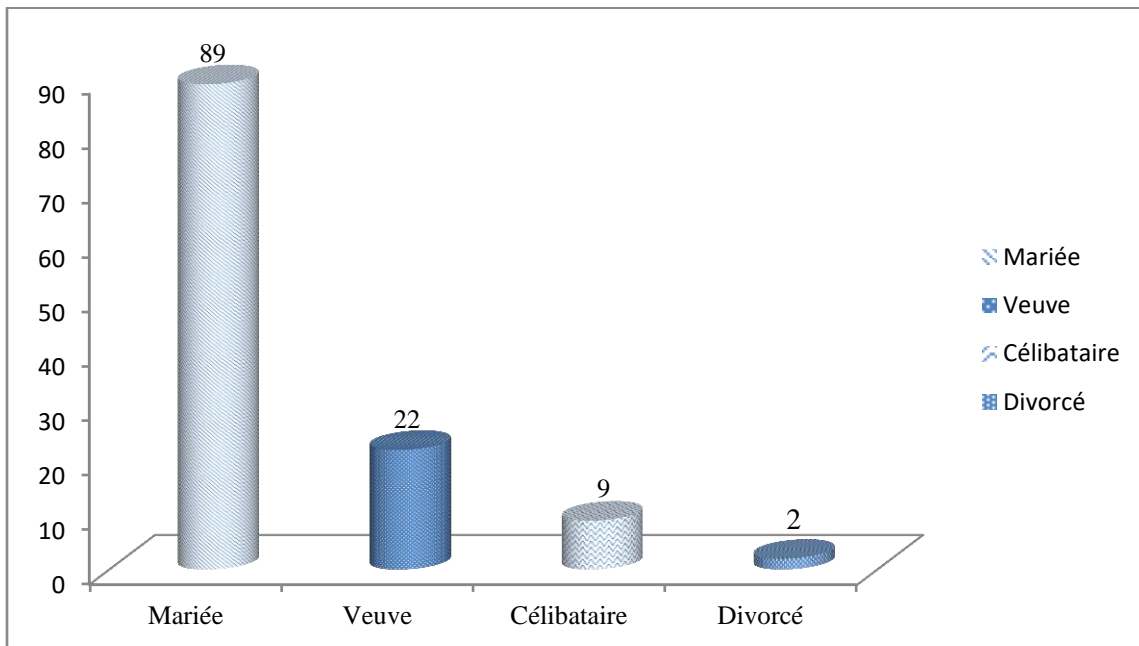


**Figure 3:** Répartition des patientes selon l'âge en année.

La tranche d'âge la plus représentée était comprise entre 30-45 ans avec un taux de 46%.

L'âge moyen était de 46,29 ans avec des âges extrêmes de 21 ans et 86 ans.

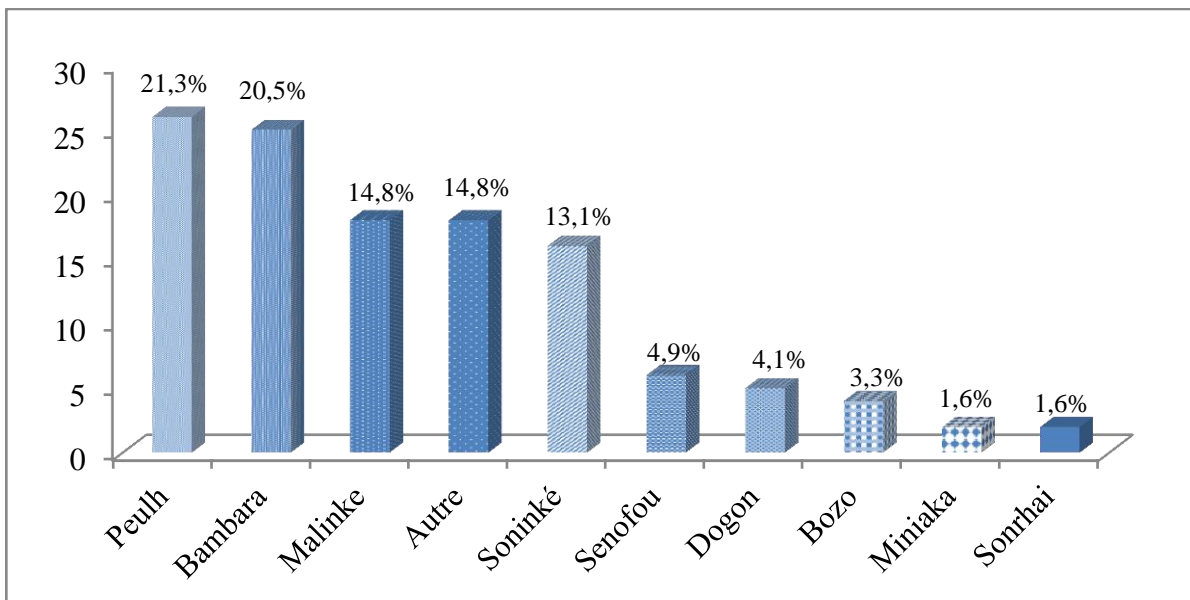
## 1.2. Statut Matrimonial



**Figure 4:** Répartition des patientes selon le statut matrimonial.

Les mariées étaient les plus représentées suivies des veuves avec un taux respectif de 73% et 18%.

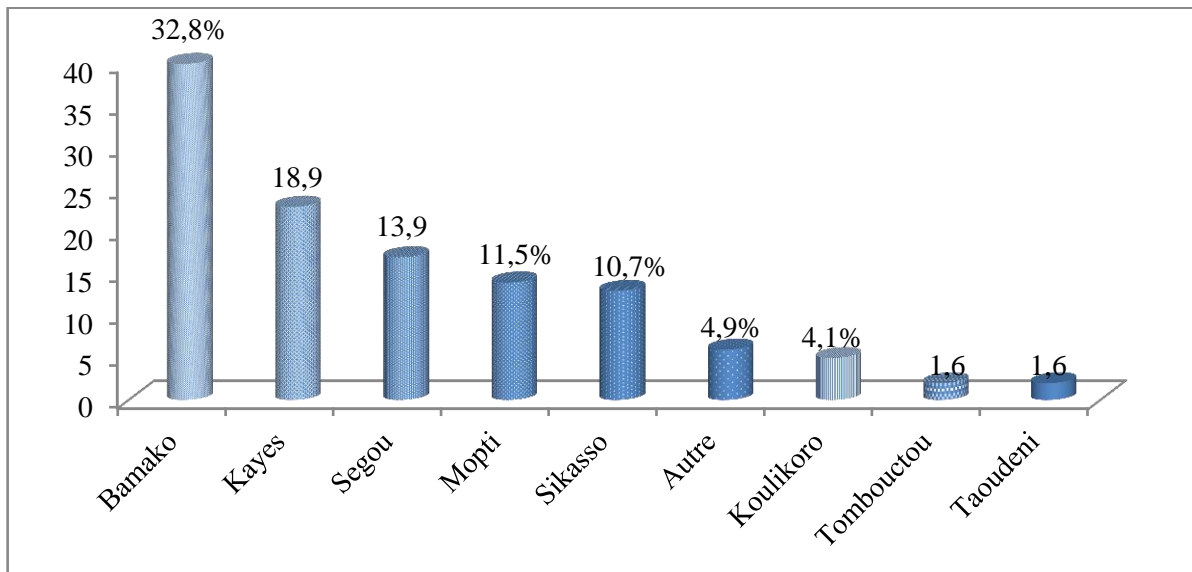
## 1.3. Ethnie



**Figure 5:** Répartition des patientes selon l'ethnie.

Les peulhs étaient le groupe ethnique le plus représenté, soit un taux de 21,3% avec une fréquence de 26 patientes.

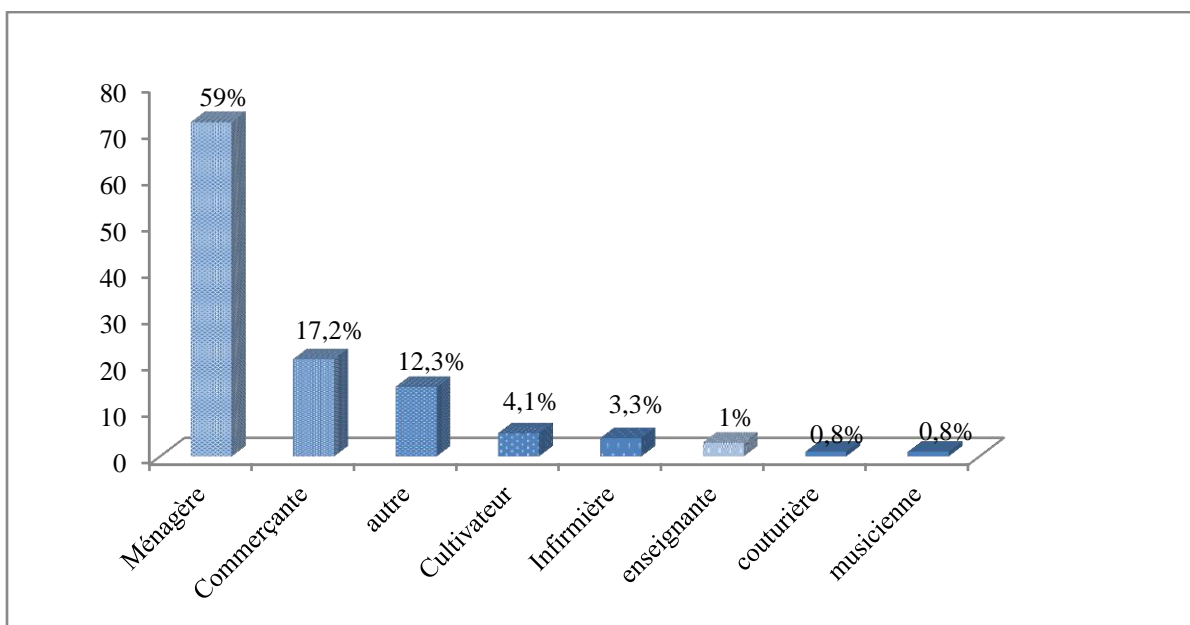
#### 1.4. Provenance



**Figure 6:** Répartition des patientes selon la provenance.

Les patientes provenant de Bamako étaient les plus représentées avec un taux 32,8% et une fréquence de 40 patientes suivi de celles de Kayes (18,9%) avec une fréquence de 23 patientes.

#### 1.5. Profession



**Figure 7:** Répartition des patientes selon la profession.

Les ménagères ont été les plus nombreuses avec un taux de 59% et une fréquence de 72.

## 2. Données cliniques

### 2.1. Antécédents gynéco-obstétriques

#### 2.1.1. Ménarche

**Tableau III:** Répartition des patientes selon l'âge de la ménarche.

Age de la ménarche (ans)	Effectif	Pourcentage%
≤13	2	1,64
13-15	37	30,33
≥15	<b>61</b>	<b>50</b>
Méconnue	22	18,03
Total	122	100

Chez les patientes qui avaient une connaissance sur leur ménarche, 61% d'entre elles l'ont remarquée lorsqu'elles avaient plus de 15 ans. L'âge moyen à la ménarche était de 12,20 ans avec des extrêmes de 10 ans et 17 ans.

### 2.1.2. Contraceptifs

**Tableau IV:** Répartition des patientes selon l'utilisation des contraceptifs.

Temps d'utilisation	Contraceptifs			Pas de contraceptif
	Injectable	Orale	Implant	
0 à 6 mois	4	8	0	
6 à 1 ans	3	2	0	
≥ 1 ans	0	0	1	
				104
Total				122

Sur l'ensemble des patientes, 18 patientes ont mentionné avoir utilisé des contraceptifs.

### 2.1.3. Parité

**Tableau V:** Répartition des patientes en fonction de la parité.

Nombre d'enfants	Effectif	Pourcentage (%)
0	12	9,84
<b>1-4</b>	<b>60</b>	<b>49,18</b>
5-9	45	36,88
10-14	5	4,10
Total	122	100

Le nombre moyen d'enfants par patiente était de 4,19 d'où 4 enfants par patiente.

#### 2.1.4. Allaitement

**Tableau VI:** Répartition des patientes selon l'allaitement.

Allaitement maternel	Effectif	Pourcentage (%)
Non	12	9,83
6 mois	4	3,27
1 an	40	32,8
2 ans	66	54,1
Total	122	100

Le nombre de patientes allaitantes étaient de 111 patientes soit une proportion de 90,98%.

#### 2.1.5. Ménopause

**Tableau VII:** Répartition des patientes selon l'âge de la ménopause.

Age de la ménopause (ans)	Effectif	Pourcentage (%)
≤30	0	0
30-40	2	1,64
<b>40-50</b>	<b>55</b>	<b>45,08</b>
≥50	3	2,46
Non ménopause	62	50,82
Total	122	100

Environ, la moitié de la population d'étude était en ménopause et la tranche d'âge la plus représentée était comprise entre 40-50 ans avec des extrêmes de 38 ans et 51 ans. L'âge moyen de la ménopause était de 45,83 ans.

## 2.2. Antécédents familiaux

### 2.2.1. Antécédents familiaux de cancer du sein

**Tableau VIII:** Répartition des patientes selon l'antécédent familial de cancer du sein

<b>Antécédents familiaux de cancer du sein</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Grande mère	2	1,64
Mère	2	1,64
Tante	1	0,82
Sœur	5	4,10
Cousine	3	2,50
Absents	109	89,30
Total	122	100

Dans notre cohorte, 10,65% des patientes avaient une histoire familiale de cancer du sein.



### 2.2.2. Antécédents familiaux d'autres types de cancer

**Tableau IX:** Répartition des patientes selon l'antécédent familial d'autre type de cancer

<b>Antécédents familiaux d'autre type de cancer</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Mère (Ovaire)	2	1,64
Père (prostate)	1	0,82
Tante (col utérus)	4	3,28
Cousin (non préciser)	1	0,82
Frère (prostate)	2	1,64
Oncle (estomac)	1	0,82
Non	111	90,98
Total	122	100

Une histoire familiale de cancer autre que celle du sein a été trouvée chez 11 patientes soit 9,01%.

### 2.3. Antécédents médicaux

**Tableau X:** Répartition des patientes en fonction des antécédents médicaux

<b>Antécédent médicaux</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Hypertension artérielle</b>	<b>26</b>	<b>21,31</b>
Ulcère gastroduodéal	48	39,34
Diabète	12	9,84
Autre (Asthme)	1	0,82
Non	35	28,69
Total	122	100

L'ulcère gastroduodéal était le plus représenté avec un taux de 39,3% et une fréquence de 48, suivi de L'HTA avec un taux de 21,3% et une fréquence de 26.

### 2.4. Antécédents chirurgicaux

**Tableau XI:** Répartition des patientes en fonction des antécédents chirurgicaux.

<b>Antécédents chirurgicaux</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Fibrome utérin	2	1,6
<b>Autres (césarienne, appendicite)</b>	<b>81</b>	<b>66,4</b>
Non	39	32,0
Total	122	100

Au moment du recrutement, 81 patientes avaient subi une intervention chirurgicale soit un taux de 66,4%.

## 2.5. Circonstances de découverte

**Tableau XII:** Répartition des patientes selon la circonstance de découverte.

<b>Circonstances de découverte</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Décours d'un signe	90	73,8
Mastodynie	19	15,6
Adénopathie	1	0,8
Écoulement mammaire	6	4,9
Autre	6	4,9
Total	122	100

La découverte fortuite (présence de nodule du sein) du cancer du sein a été la circonstance de découverte la plus fréquente avec un taux de 73,8% et une fréquence de 90.

## 2.6. Signes de début

**Tableau XIII:** Répartition des patientes en fonction de signes de début.

Signes de début	Effectif	Pourcentage (%)
<b>Nodule de sein</b>	<b>117</b>	<b>95,9</b>
Mastodynie	5	4,1
Total	122	100

La présence du nodule du sein était le signe clinique le plus retrouvé au début de la maladie avec un taux de 95,9%.

## 2.7. Mode d'admission

**Tableau XIV:** Répartition des patientes selon le mode d'admission.

Mode d'admission	Effectif	Pourcentage (%)
<b>Référées par un agent de santé</b>	<b>112</b>	<b>91,8</b>
Venues d'elles-mêmes	10	8,2
Total	122	100

112 patientes (91,8%) ont été référées par un agent de la santé.

## 2.8. Statut performance OMS

**Tableau XV:** Répartition des patientes selon le score d'OMS.

Performance OMS	Effectif	Pourcentage (%)
0	37	30,33
<b>1</b>	<b>71</b>	<b>58,19</b>
2	10	8,20
3	2	1,64
4	2	1,64
Total	122	100

0 : Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie.

1 : Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail.

2 : Ambulatoire et capable de prendre soin de lui-même, incapable de travailler et alité moins 50 % du temps.

3 : Capable seulement de quelques activités, alité ou à chaise plus de 50 % du temps.

4 : Incapable de prendre soin de soi-même, alité ou en chaise en permanence.

Plus de la majorité des patientes (58.2%) était capable de mener un travail mais diminuée physiquement.

## 2.9. Ecart entre la date d'apparition des symptômes et le diagnostic

**Tableau XVI:** Répartition des patientes en fonction de l'écart entre la date d'apparition des symptômes et le Diagnostic.

L'écart entre la date d'apparition des symptômes et le Diagnostic (mois)	Effectif	Pourcentage (%)
$\leq 6$	46	37,70
6-12	19	15,57
12-18	14	11,48
18-24	16	13,12
$\geq 24$	27	22,13
Total	122	100

Chez 27 patientes soit 22,13%, plus de deux ans s'étaient écoulées entre les premiers symptômes et le diagnostic.

## 2.10. Ecart entre la date de diagnostic et le début du traitement

**Tableau XVII:** Répartition des patientes en fonction de l'écart entre la date du diagnostic et le début du traitement.

L'écart entre la date du diagnostic et le début du traitement (mois)	Effectif	Pourcentage (%)
$\leq 1$	78	63,93
1-3	5	4,10
3-6	18	14,75
6-9	8	6,56
9-12	7	5,74
$\geq 12$	6	4,92
Total	122	100

Dans la cohorte de notre étude, 78 patientes soit un taux de 63,93% avaient bénéficié d'un traitement en moins de 1 mois après le diagnostic de leur pathologie. Cependant, on a accusé un délai de plus de 3 mois avant le début du traitement chez plus de 30% des patientes.

## 2.11. Taille Tumorale

**Tableau XVIII:** Répartition des patientes selon la taille de la tumeur.

Taille de la tumeur	Effectif	Pourcentage (%)
T0	1	0,8
T1	6	4,9
T2	36	29,5
<b>T3</b>	<b>54</b>	<b>44,3</b>
T4	25	20,5
TOTAL :	122	100

T0 : Pas de tumeur primitive

T1 : Tumeur inférieur à 2 cm

T2 : Tumeur comprise entre 2 et 5 cm

T3 : Tumeur supérieur à 5 cm

T4 : Extension direct à la paroi thoracique ou à la peau.

La tumeur était volumineuse chez 79 patientes soit 64,8 %.



## 2.12. Stade tumoral

**Tableau XIX:** Répartition des patientes selon le stade de la tumeur

Stade de la Tumeur	Effectif	Pourcentage (%)
1	1	0,82
2	5	4,10
<b>3</b>	<b>96</b>	<b>78,69</b>
4	20	16,39
Total	122	100

Dans notre étude la tumeur était classée au stade 3 chez 96 patientes soit 78,69%.

### 2.13. Type histologique du cancer

**Tableau XX:** Répartition des patientes en fonction du type histologique de cancer.

Type histologique de cancer du sein	Effectif	Pourcentage (%)
<b>Carcinome canalaire infiltrant</b>	<b>70</b>	<b>57,38</b>
Carcinome infiltrant de type non spécifique	46	37,70
Carcinome in situ	1	0,82
Carcinome papillaire du sein	1	0,82
Carcinome à cellule calcaire du sein	1	0,82
Carcinome canalaire in situ	1	0,82
Carcinome mammaire	1	0,82
Carcinome canalaire infiltrant de type comedo-carcinome	1	0,82
<b>Total</b>	<b>122</b>	<b>100</b>

Le carcinome canalaire infiltrant (70) était le type histologique le plus représenté avec un taux de 57,4%.

## 2.14. Envahissement ganglionnaire

**Tableau XXI:** Répartition des patientes selon l'envahissement ganglionnaire.

<b>Envahissement ganglionnaire</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Présent</b>	<b>116</b>	<b>95,08</b>
Absent	6	4,92
Total	122	100

L'envahissement des ganglions était présent chez 116 patientes soit un taux de 95,08%.

## 2.15. Grade nucléaire

**Tableau XXII:** Répartition des patientes selon le grade SBR (N=87)

<b>Grade SBR</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
GRADE I	5	5,8
<b>GRADE II</b>	<b>47</b>	<b>54,0</b>
GRADE III	35	40,2
TOTAL	87	100

Le grade nucléaire des cellules tumorales était de II chez 47 (54%) des 87 patientes chez lesquelles le grade nucléaire a été précisé cela est liée au fait que le diagnostic a été surtout sur la cytologie en raison de l'état clinique avancé des patientes.

## 2.16. Grade nucléaire et envahissement ganglionnaire

**Tableau XXIII:** Tableau croisé entre le grade nucléaire et envahissement ganglionnaire.

Grade SBR	Envahissement Ganglionnaire (Nombre de patientes)		
	Présence	Absence	Total
Grade I	2	3	5
Grade II	<b>45</b>	<b>2</b>	<b>47</b>
Grade III	34	1	35
Total	65	6	87

Plus d'envahissement ganglionnaire a été observée chez les patientes au grade II avec un fréquence de 45.

## 2.17. Traitement Chirurgical

**Tableau XXIV** : Répartition des patientes selon le traitement chirurgical.

Chirurgie	Effectif	Pourcentage
Non	50	41
<b>Oui</b>	<b>72</b>	<b>59</b>
Total	122	100

Notre étude nous a permis de retrouver que 72 patientes ont eu un traitement chirurgical soit **59%** des cas

## 2.18. Chimiothérapie

**Tableau XXV** : Répartition des patientes selon le traitement à base de chimiothérapie.

Type de chimiothérapie	Effectif	Pourcentage
Adjuvant	72	60,50
<b>Néo – adjuvant</b>	<b>37</b>	<b>31,10</b>
Néo - adjuvant + Adjuvant	10	8,40
Total	119	100

Sur l'ensemble des patientes de notre étude 97,5% ont bénéficié de la chimiothérapie et parmi ceux-ci, la chimiothérapie néoadjuvante a été prescrite chez 31,10% des patientes.

## 2.19. Type de protocole chimiothérapie

**Tableau XXVI:** Répartition des patientes selon le type de protocole de chimiothérapie.

Protocole	Effectif	Pourcentage (%)
<b>Paclitaxel</b>	<b>72</b>	<b>59,02</b>
Taxol-Carbo	1	0,82
AC60 (Doxorubicine +Cyclophosphamide)	40	32,79
TC(Docetaxel+cyclophosphamide)	1	0,82
Folfox	5	4,10
Non	3	2,45
Total	122	100

Le type de protocole de chimiothérapie le plus utilisé était le paclitaxel avec un taux de 59,02%.

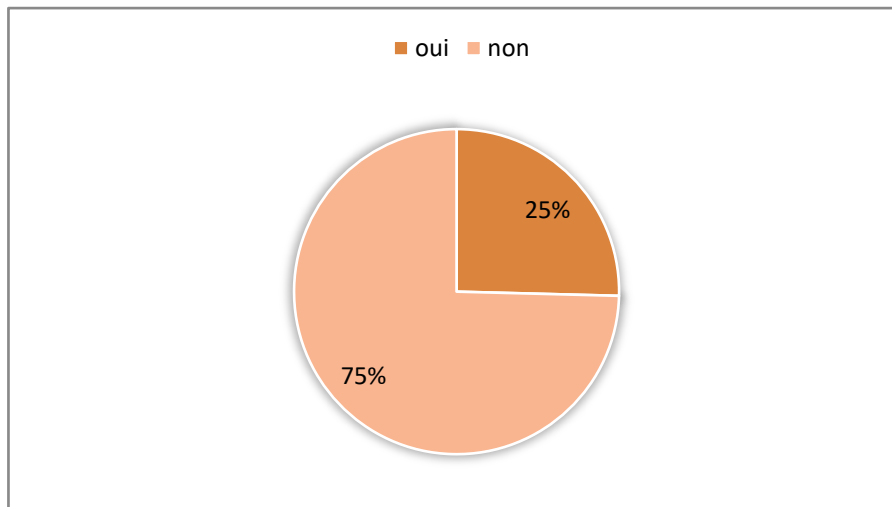
## 2.20. Nombre de séances de chimiothérapie

**Tableau XXVII:** Répartition des patientes en fonction du nombre de séances de chimiothérapie.

Nombre de séances	Effectif	Pourcentage (%)
1-5	52	43,70
<b>6-10</b>	<b>56</b>	<b>47,06</b>
10-25	10	8,40
>25	1	0,84
Total	119	100

Le nombre de séances de chimiothérapie le plus réalisé était celle de 6 à 10 séances avec un taux de 47,06%.

## 2.21. Le taux de mortalité



**Figure 8:** Répartition des patientes selon le décès.

Durant la période d'étude, nous avons enregistré 31 décès soit un pourcentage de 25.4%.

## 2.22. Ecart entre la date d'apparition des symptômes et la date du décès

**Tableau XXVIII:** Répartition des patientes selon l'écart entre la date d'apparition des symptômes et la date du décès (N=31).

Ecart entre la date d'apparition des symptômes et la date du décès (mois)	Effectif	Pourcentage (%)
≤ 1	0	0
1-6	0	0
6-12	2	6,45
12-18	5	16,13
≥18	<b>24</b>	<b>77,42</b>
Total	31	100

Parmi les patientes décédées, 77,42% d'entre elles avaient survécu plus de 18 mois après la date d'apparition des premiers symptômes.

### 2.23. Ecart entre la date de diagnostic et la date du décès

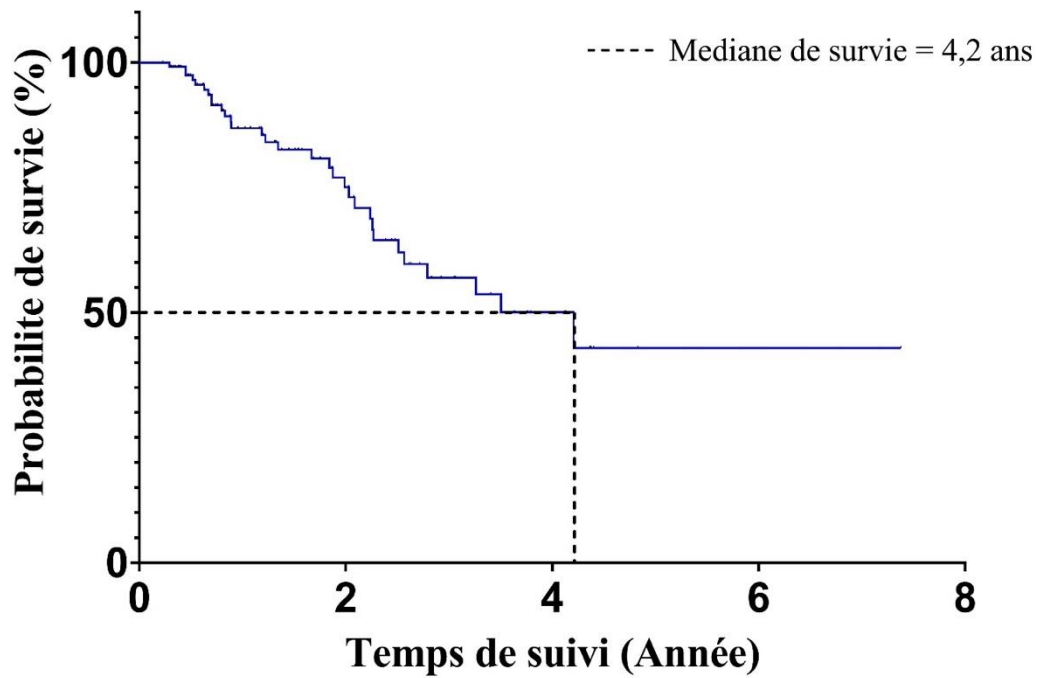
**Tableau XXIX:** Répartition des patientes selon l'écart entre la date de diagnostic et la date de décès.

<b>Écart entre la date de diagnostic et la date du décès (mois)</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
≤ 1	0	0
1-6	2	6,45
<b>6-12</b>	<b>11</b>	<b>35,48</b>
12-18	10	32,26
≥ 18	8	25,81
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

Plus de 74% des patientes étaient décédées à 18 mois de leur diagnostic.



## 2.24. Taux de survie



**Figure 9:** Répartition des patientes en fonction du taux de survie.

4.2 ans était la médiane de survie après le Diagnostic de la maladie.

### 3. Données génomiques

#### 3.1. Concentration d'ADN

**Tableau XXX** : Répartition des échantillons en fonction de la concentration d'ADN.

Concentration (ng/μL)	Effectif	Pourcentage (%)
≤50	9	7,38
50-200	3	2,46
200-350	19	15,57
350-500	14	11,48
<b>≥500</b>	<b>77</b>	<b>63,11</b>
Total	122	100

Nous avons obtenu une concentration d'ADN chez plus de 92% des patientes.

### 3.2. Délai d'extraction et concentration d'ADN

**Tableau XXXI:** Répartition des échantillons d'ADN en fonction de la concentration et le délai d'extraction.

Concentration d'ADN	Délai d'extraction en Heure (h)					Total
	≤24h	24-48h	48-72h	72-96h	≥96h	
≤50	0	0	0	7	2	9
50-200	0	0	0	2	1	3
200-350	11	6	2	0	0	19
350-500	9	2	3	0	0	14
<b>≥500</b>	<b>63</b>	<b>13</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>77</b>
Total	83	22	5	9	3	122

Une bonne concentration d'ADN supérieur 500ng a été retrouver chez plus de la moitié de nos échantillons avec un délai de moins de 24 heures

### 3.3. Quantité d'ADN

**Tableau XXXII:** Répartition des échantillons selon la quantité d'ADN

Quantité d'ADN (µg)	Effectif	Pourcentage (%)
≤20	9	7,38
20-80	3	2,46
80-140	19	15,57
140-200	14	11,48
<b>≥200</b>	<b>77</b>	<b>63,11</b>
Total	122	100

La quantité d'ADN était faible chez 7,38% des patientes. Par contre, chez plus de 92% des patientes, la concentration était optimale pour des expériences subséquentes.

### 3.4. Densité optique de l'ADN

**Tableau XXXIII:** Répartition des échantillons selon la densité optique de l'ADN à 260 nm.

Densité optique de l'ADN à 260 nm	Effectif	Pourcentage (%)
≤5	15	12,30
5-15	41	33,60
<b>15-25</b>	<b>57</b>	<b>46,72</b>
≥25	9	7,38
Total	122	100

Dans 87,71% des échantillons, la densité optique à 260 nm était supérieure à 5.

### 3.5. Pureté de l'ADN

**Tableau XXXIV:** Répartition de l'ADN des échantillons en fonction du Ratio 260/280.

Ratio 260/280	Effectif	Pourcentage (%)
≤1,8	7	5,74
<b>1,8-2,2</b>	<b>108</b>	<b>88,52</b>
≥2,2	7	5,74
Total	122	100

Dans la cohorte, 88,52% des échantillons des patientes présentaient une concentration d'ADN optimale.

### 3.6. Quantité et pureté de l'ADN

**Tableau XXXV:** Répartition des Echantillons en fonction de la quantité et pureté d'ADN.

<b>Ratio 260/280</b>	<b>Quantité d'ADN</b>					<b>Total</b>
	$\leq 50$	50-100	100-150	150-200	$\geq 200$	
$\leq 1,8$	3	4	0	0	0	7
<b>1,8-2,2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>19</b>	<b>11</b>	<b>77</b>	<b>108</b>
$\geq 2,2$	2	5	0	0	0	7
Total	6	9	19	11	77	122

Dans la cohorte d'étude, nous avons trouvé que la quantité et la pureté étaient adéquates chez 107 patientes soit une proportion de 87,70%.

### 3.7. Quantité/qualité d'ADN et disponibilité de données sur le grade SBR

**Tableau XXXVI:** Répartition des patientes selon la quantité et la qualité d'ADN et la disponibilité des données sur le grade SBR.

Information sur grade SBR	Quantité d'ADN		
	Oui	Non	Total
Oui	<b>76</b>	11	87
Non	31	4	35
Total	107	15	122

L'analyse du tableau XXXV a permis de ressortir que 107 des patientes avaient une quantité et qualité d'ADN satisfaisante. En se basant sur les données de ce tableau, nous avons retrouvé que seulement 76 patientes sur les 122 de la cohorte avaient une quantité et une qualité d'ADN satisfaisante et des données pathologiques sur le grade nucléaire.

# VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Notre avons mené une étude retro-prospective et pilote de 10 mois dont l'objectif était de recueillir des données cliniques et d'ADN germinale des patientes atteintes du cancer du sein dans la perspective de créer une banque de données cliniques et génomiques. Par conséquent, des études ultérieures sur des mutations ou des variants liés à la susceptibilité ou au pronostic du cancer du sein pourraient être réalisées au Mali. Cette étude a porté sur 122 patientes souffrantes de cancer du sein dans le service d'oncologie du CHME. Nous avons collecté des données cliniques des patientes ainsi que leur ADN génomique.

Notre étude présente quelques faiblesses inhérentes à la collecte des données cliniques. En effet, Nous n'avions pas pu collecter certaines données cliniques parce qu'elles ne figuraient pas dans les dossiers médicaux. Nous avons pu quand même amoindrir l'impact négatif de ces données manquantes sur la génération de la banque en faisant une réévaluation des patientes. En outre, nous n'avions pas pu obtenir des données sur les différentes formes biologiques du cancer du sein et leur connaissance est importante pour générer une banque de données clinique complètes.

Par conséquent les limites de notre étude ont été : durée d'étude limitée, manque de certaines données cliniques (données thérapeutiques, rapports d'anatomopathologies incomplets) délai avriable entre le prélèvement et extraction d'ADN, et un seul site de recrutement des patients.

## ➤ **Les données épidémiologiques**

L'âge moyen des patientes dans notre étude était de 46,29 ans avec des extrêmes de 21 et 86 ans et celles se trouvant dans la tranche d'âge 30-45 ans était les plus représentées avec une fréquence de 46%. La moyenne d'âge de survenu du cancer du sein dans notre étude est

sensiblement identique à celle de Feupi<sup>7</sup> au Mali qui était de 45,47 ans et similaire aux moyennes d'âge retrouvées par Atangana et *al.* au Cameroun (47,83 ans)<sup>33</sup> et Fouad et *al.* au Maroc (45 ans)<sup>34</sup>. Par contre dans les pays développés tels que les États-Unis d'Amérique, l'âge moyen de diagnostic est de 60 ans dans la population Afro-Américaine et 64 ans dans celle d'origine caucasienne<sup>35</sup>. La différence d'âge moyen de diagnostic entre les pays développés et ceux retrouvés dans certaines régions d'Afrique pourrait s'expliquer entre autres par la présence de variants génétiques qui favoriseraient la survenue du cancer du sein dans une population relativement plus jeune à celle des États Unis d'Amérique ou de l'Europe Occidentale.

Les deux groupes ethniques les plus représentés étaient les peulhs et les Bambaras avec des taux respectifs de 21,3% et 20,5%. Ces données sont similaires à celles retrouvées au Mali par Bagayogo M.<sup>2</sup> et Keita M.<sup>39</sup>. Cette prédominance de ces deux ethnies est superposable à la représentativité ethnique au Mali.

#### ➤ **Les données cliniques**

Les patientes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein représentaient 10,65% de la population d'étude. Cette fréquence est supérieure à celle retrouvée par Keita D.<sup>9</sup> qui était de 4,56%, mais supérieure à celle de Keita B.<sup>11</sup> qui était de 22,7%. Cette disparité sur la fréquence des antécédents familiaux de cancer de sein au Mali pourrait s'expliquer par l'utilisation de différentes approches méthodologiques dans la collecte des données. Il serait donc essentiel de définir une approche systématique de collecte de données cliniques surtout dans la perspective de constituer une banque de données qui aiderait à la réalisation d'étude de susceptibilité génétique du cancer du sein.

Dans notre étude, 73,8% des patientes ont découvert leur cancer au décours de la palpation du sein en présence des signes tels que douleur, pesanteur ou nodule du sein. L'étude faite par Konan D.<sup>36</sup> en Côte d'Ivoire avait retrouvé une fréquence similaire qui était 74%. Par contre,



en occident, la maladie est découverte à un stade précoce car le dépistage systématique par l'autopalpation est pratiqué chez environ 80% des patientes souffrantes du cancer du sein<sup>32</sup>. La faible sensibilisation sur l'autopalpation et une absence de politique de dépistage systématique sont certains facteurs responsables de la fréquence élevée de la découverte tardive du cancer du sein dans certaines régions Africaines.

Sur le plan anatomopathologique, environ 95% des tumeurs étaient de type le carcinome infiltrant, et 94.5% des cellules tumorales étaient de grade nucléaire II ou III. Les proportions de carcinome non infiltrant et de grade nucléaire que nous avons trouvées était similaire à celles retrouvées par Keita D.<sup>9</sup>. Ces données pathologiques suggèrent que les cellules tumorales chez plus de 90% des patientes étaient agressives présageant le stade avancé de la maladie. La spécification du type histologique n'était pas complète car 37,7% des tumeurs étaient étiquetées carcinome infiltrant de type non spécifique. L'utilisation de l'immunohistochimie permettrait de décrire avec précision les types histologiques ainsi que les formes biologiques du cancer du sein au Mali. La non disponibilité des données sur les formes biologiques a été une des limites majeures de cette étude. La disponibilité des données pathologiques complète est capitale sinon indispensable dans l'établissement d'une biobanque de cancer du sein.

Dans notre série, plus de 64% des patientes étaient aux stades T3 et T4. Ces données sont superposables à celles retrouvées lors des études de Traore ST. et de Wélé A. au Mali<sup>40, 41</sup>. En outre, nous avons retrouvé que 95,08% des patientes présentaient un envahissement ganglionnaire. D'autres études antérieures faites au Mali corroborent les données sur la fréquence élevée lors du diagnostic des stades avancés du cancer du sein<sup>43</sup>. Le retard de diagnostic et la fréquence élevée de certaines formes biologiques agressives telles que le triple négatif seraient certaines causes des stades avancés du cancer sein<sup>37</sup>.

La chimiothérapie a été prescrite chez 97,5% des patientes et la majorité d'entre elles en ont bénéficié en adjuvant ce qui dénote du stade avancé de la maladie lors du diagnostic, ce résultat était similaire à celui de Keita D<sup>9</sup> qui à trouver 94%.

Nous avons enregistré un taux de mortalité de 25% au cours de la période d'étude. Parmi ceux qui sont décédés, le temps entre le diagnostic et le moment du décès était de 18 mois chez 74,19% des patientes. Ensuite, nous avons évalué le taux de survie lié au cancer du sein au Mali et nous avons retrouvé que la médiane de survie des patientes était de 4,02 ans. Cette médiane est supérieure à celle retrouvée par Keita D.<sup>9</sup> qui était de 2 ans dans le même service clinique. Cette différence entre ces données peut s'expliquer par la différence d'approche méthodologique entre nos deux études. En effet, l'étude de Keita D.<sup>9</sup> était rétrospective sur une période de 5 ans alors que la nôtre était retro prospective sur une année. Nous pourrions en déduire que l'amélioration des soins est probablement l'une des raisons de l'augmentation du taux de survie dans notre étude. Cependant, d'autres études seront nécessaires pour mieux nous élucider sur la médiane de survie du cancer du sein au Mali. La médiane de survie que nous avons trouvée était similaire à celle Bouzid N. en Tunisie qui était de 4,04 ans<sup>42</sup> et inférieure à celle Dubard G. en France car le taux de survie était de 90% à 5 ans<sup>38</sup>

En outre de la fréquence élevée de la forme triple négatif au Mali<sup>46</sup>, l'agressivité du cancer du sein au Mali pourraient aussi être liées à la présence de certains variants dans les cellules germinales ou des mutations somatiques intrinsèques à la tumeur. Une bonne collecte de données cliniques associée à une exploration génomiques tant au niveau germinal que somatique permettrait d'élargir nos connaissances sur les facteurs liés à l'agressivité du cancer du sein au Mali. La première étape de cette exploration génomique est la collecte des échantillons d'ADN des patientes.

➤ **Données génomique**

Étant donné qu'on voulait connaître le pourcentage de réussite de l'extraction d'ADN (quantité suffisante et bonne pureté), nous n'avons prélevé les patientes qu'une seule fois. Nous avons pu obtenir chez 87,70% d'entre elles, une quantité adéquate d'ADN avec une très bonne pureté. Bien vrai que ce pourcentage est satisfaisant, nous pourrions l'améliorer en mettant en place des procédures standards qui tiendront compte des conditions préanalytiques de même qu'analytiques. Dans notre étude, les conditions qui auraient affecté sur le rendement et la qualité de l'ADN étaient : le délai variable entre le prélèvement et l'extraction d'ADN, le mauvais conditionnement du kit d'extraction d'ADN à cause des coupures d'électricité et des erreurs imputables au technicien. Une bonne optimisation de ces conditions permettrait d'avoir chez l'ensemble des patientes une quantité suffisante d'ADN avec une très bonne pureté. L'établissement des procédures opérationnelles standardisées qui sont des exigences d'une biobanque<sup>26</sup> est essentiel pour obtenir des données cliniques et génomiques de bonne qualité. L'exploitation de ces données dans des études ultérieures pourraient élargir nos connaissances sur le cancer du sein.

## VII. CONCLUSION

Au terme de cette étude nous pouvons dire que le cancer du sein est un problème majeur de santé publique qui représente un drame dans la vie d'une femme, de sa famille et de sa communauté. Le diagnostic tardif, la prise en charge difficile et le taux de survie bas du cancer du sein doivent nous interpeler pour changer d'approches à tous les niveaux d'intervention pour mieux juger les souffrances induites par cette pathologie.

La création d'une biobanque est parmi l'une des mesures qui permettrait de mieux comprendre le cancer du sein au Mali par la découverte de nouvelles entités cliniques et génomique de cette pathologique et une meilleure connaissance de l'histoire naturelle de la maladie pour chaque individu atteint.

## VIII. RECOMMANDATIONS

A la fin de notre étude, il a été nécessaire de formuler quelques recommandations ci-dessous :

### **Aux autorités sanitaires et politiques du pays :**

- Aider à la création d'une biobanque de cancer du sein.
- Faire un dépistage des mutations *BRCA1* et *BRCA2* chez les patientes souffrantes du cancer du sein.
- Augmenter le nombre de spécialistes en anatomopathologie, en génétique et en oncologie en octroyant des bourses d'étude.
- Organiser des campagnes de sensibilisation sur le cancer du sein.
- Mettre en œuvre une politique d'équipement des centres de santé en matériel de dépistage et de traitement du cancer du sein.
- Subventionner la prise en charge du cancer du sein.

### **Aux personnels soignants :**

- Rechercher systématiquement un nodule du sein lors d'un examen clinique de routine.
- Demander un examen cytologique et histologique systématiquement devant toute masse du sein.
- Faire un contrôle cyto-histologique pour toute tumeur enlevée.
- Se former au diagnostic et à la prise en charge psychologique des patientes porteuses du cancer du sein.
- Remplir correctement les bulletins d'analyses ainsi que les dossiers médicaux de chaque patiente.
- Informatiser tout en créant une base de données clinique des patientes.
- Encourager et faciliter la recherche sur le cancer du sein.

**A la population :**

- Apprendre et pratiquer l'autopalpation des seins.
- Participer aux campagnes de dépistage.
- Consulter au moindre signe d'appel.
- Faire régulièrement une mammographie de dépistage tous les 2 ans à partir de 40 ans.
- Consulter régulièrement en cas d'antécédents familiaux de cancer du sein.
- Participer activement aux projets de recherche sur le cancer du sein.

## IX. REFERENCES

- 1- Der G. Sex differences in occupation may affect height associations. *BMJ*. 2002 Oct 19;325(7369):903.
- 2-Bakayoko, MS. Les cancers gynécologiques et mammaires dans le district de Bamako [thèse de médecine]. Bamako (ML): Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako; 2019.
- 3- Jiao X, Nawab O, Patel T, Kossenkov AV, Halama N, Jaeger D, Pestell RG. Recent Advances Targeting CCR5 for Cancer and Its Role in Immuno-Oncology. *Cancer Res*. 2019 Oct 1;79(19):4801-4807.
- 4- Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, Capocaccia R, Baili P, Rachet B, Gatta G, Hakulinen T, Micheli A, Sant M, Weir HK, Elwood JM, Tsukuma H, Koifman S, E Silva GA, Francisci S, Santaquilani M, Verdecchia A, Storm HH, Young JL; CONCORD Working Group. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol*. 2008 Aug;9(8):730-56.
- 5-Bissan, M. Cancer du sein aspects cliniques et thérapeutique dans le service de chirurgie A du chu du point g [thèse de médecine]. Bamako (ML): Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako; 2007.
- 6-Korenzo, M. Etude de la césarienne a la maternité du centre de santé de référence de la commune II du district de Bamako [thèse de médecine]. Bamako (ML): Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako; 2015.

- 7-**Winnie, FL. Le statut hormonal et les antécédents familiaux de cancer du sein au Mali [thèse de médecine]. Bamako (ML): Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako; 2019.
- 8-** Philip J, Wijesinghe DP, Harris WG, Rustage JH. Importance of mastalgia in operable breast cancer. Br Med J (Clin Res Ed). 1982 Jul 3;285(6334):58.
- 9-** Keita, D. Cancer du sein : Evaluation de la prise en charge du cancer du sein au service d'oncologie médicale du CHUME Luxembourg [thèse de médecine]. Bamako (ML): Université Kankou Moussa; 2020
- 10-**Letton AH. Cancer control. J Miss State Med Assoc. 1974 Feb;15(2):39-43.
- 11-**Bane, K. Etude épidémiologique et prise en charge du cancer du sein au centre hospitalier mère-enfant <<luxembourg>> [thèse de médecine]. Bamako (ML): Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako; 2011.
- 12-** Medina MA, Oza G, Sharma A, Arriaga LG, Hernández Hernández JM, Rotello VM, Ramirez JT. Triple-Negative Breast Cancer: A Review of Conventional and Advanced Therapeutic Strategies. Int J Environ Res Public Health. 2020 Mar 20;17(6):2078.
- 13-**Yassi, YYS. Revue épidémiologique du cancer du sein de la femme au service de gynécologie-obstétrique du CHU de Treichville à Abidjan (République de Côte d'Ivoire) [thèse de médecine]. Bamako (ML): Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako; 2008.
- 14-**Diallo, S. Etude épidémiologique, clinique et histopathologique des cancers du sein diagnostiqués dans les hôpitaux de Bamako [thèse de médecine]. Bamako (ML): Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako; 2007.



- 15-**Thiam, D. Cancer du sein : Etude clinique dans le service de gynéco-obstétrique de l'Hôpital National du Point G : 43 cas Bamako [thèse de médecine]. Bamako (ML): Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako; 2002.
- 16-** Brown TA. Genomes 4. 4th ed. Manchester(England): Garland Science; 2018.
- 17-** Jaekel A, Lill P, Whitelam S, Saccà B. Insights into the Structure and Energy of DNA Nanoassemblies. *Molecules*. 2020 Nov 24;25(23):5466.
- 18-** Jia P, Zhao Z. Impacts of somatic mutations on gene expression: an association perspective. *Brief Bioinform*. 2017 May 1;18(3):413-425.
- 19-** Robert N, Roderick M, Huntington W. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. 8th ed. Philadelphia (USA): Elsevier; 2015.
- 20-** Koçoğlu T, Yalçinkaya T. Rekombinant DNA teknolojisi [Recombinant DNA technology]. *Mikrobiyol Bul*. 1992 Apr;26(2):177-88.
- 21-** Wang YA, Jian JW, Hung CF, Peng HP, Yang CF, Cheng HS, Yang AS. Germline breast cancer susceptibility gene mutations and breast cancer outcomes. *BMC Cancer*. 2018 Mar 22;18(1):315.
- 22-** Hubel A, Spindler R, Skubitz AP. Storage of human biospecimens: selection of the optimal storage temperature. *Biopreserv Biobank*. 2014 Jun;12(3):165-75.
- 23-** De Souza YG, Greenspan JS. Biobanking past, present and future: responsibilities and benefits. *AIDS*. 2013 Jan 28;27(3):303-12.
- 24-** Carey DJ, Fetterolf SN, Davis FD, Faucett WA, Kirchner HL, Mirshahi U, Murray MF, Smelser DT, Gerhard GS, Ledbetter DH. The Geisinger MyCode community health initiative:

an electronic health record-linked biobank for precision medicine research. *Genet Med*. 2016 Sep;18(9):906-13.

**25-** Liu A, Pollard K. Biobanking for Personalized Medicine. *Adv Exp Med Biol*. 2015;864:55-68.

**26-** Hewitt R, Watson P. Defining biobank. *Biopreserv Biobank*. 2013 Oct;11(5):309-15.

**27-** Zika E, Paci D, Braun A, Rijkers-Defrasne S, Deschênes M, Fortier I, Laage-Hellman J, Scerri CA, Ibarreta D. A European survey on biobanks: trends and issues. *Public Health Genomics*. 2011;14(2):96-103.

**28-** Takai-Igarashi T, Kinoshita K, Nagasaki M, Ogishima S, Nakamura N, Nagase S, Nagaie S, Saito T, Nagami F, Minegishi N, Suzuki Y, Suzuki K, Hashizume H, Kuriyama S, Hozawa A, Yaegashi N, Kure S, Tamiya G, Kawaguchi Y, Tanaka H, Yamamoto M. Security controls in an integrated Biobank to protect privacy in data sharing: rationale and study design. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2017 Jul 6;17(1):100.

**29-** Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012 Oct 4;490(7418):61-70.

**30-** Colomer R, Aranda-López I, Albanell J, García-Caballero T, Ciruelos E, López-García MÁ, Cortés J, Rojo F, Martín M, Palacios-Calvo J. Biomarkers in breast cancer: A consensus statement by the Spanish Society of Medical Oncology and the Spanish Society of Pathology. *Clin Transl Oncol*. 2018 Jul;20(7):815-826.

**31-** Trinkaus ME, Sayed S, Gakinya SM, Mooloo Z, Hanna W, Rahim Y. Triple negative and basal-like breast cancer in East Africa. *Breast J*. 2011 Jul-Aug;17(4):438-40.

- 32-**Ceugnart L, Deghaye M, Vennin P, Haber S, Taieb S. Organized breast screening: Answers to recurring controversies. *Diagn Interv Imaging*. 2014 Apr;95(4):355-9.
- 33-**Atangana PJA, Tchenté NC, Kabeyene OAC, Totoum FC, Dina BE, Tayou R et al. Aspect immunohistochimique des cancers du sein à Douala et à Yaoundé. *Health Sci Dis* 2017; 18(3) : 14-20.
- 34-** Fouad A, Yousra A, Kaoutar Z, Omar el M, Afaf A, Sanae B. Classification moléculaire du cancer du sein au Maroc [Molecular classification of breast cancer in Morocco]. *Pan Afr Med J*. 2012;13:91. French. Epub 2012 Dec 31.
- 35-** Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016 Jan;25(1):16-27.
- 36-**Patrice, KN. Cancer primitif du sein chez la femme en cote d'ivoire:confrontation radio-clinique et anatomo-cyto-pathologique a propos de 228 cas colliges au c.h.u de Treichville [thèse de médecine]. Abidjan (cote d'ivoire): Universite de Cocody; 2004.
- 37-**Mazouz, A. Cancer du sein metastatique chez la femme jeune de moins de 40 ans [thèse de médecine]. Fès (Maroc): Universite Sidimohammed Ben Abdellah; 2015.
- 38-** Dubard G. Le cancer du sein chez la femme de moins de 50 ans à la Réunion entre 2005 et 2010 [thèse de médecine]. Bordeaux (France) : Université Bordeaux 2 ; 2013.
- 39-**Keita, MA. Etude des carateres anatomo-cliniques des cancers du sein au mali [thèse de médecine]. Bamako (ML): Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako; 2005.

**40-**Traore, ST. Cancer du sein au Mali : Anatomie clinique et suivi [thèse de médecine]. Bamako (ML): Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako; 2008.

**41-** Zajac GJM, Fritsche LG, Weinstock JS, Dagenais SL, Lyons RH, Brummett CM, Abecasis GR. Estimation of DNA contamination and its sources in genotyped samples. *Genet Epidemiol.* 2019 Dec;43(8):980-995.

**42-** Bouzid N, Lahmar R, Tebra S, Bouaouina N. Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 35 ans en Tunisie: étude rétrospective à propos de 124 cas [Breast cancer in woman younger than 35 years in Tunisia: retrospective study about 124 cases]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2013 Jun;41(6):356-60. French.

**43-** Freund C, Mirabel L, Annane K, Mathelin C. Allaitement maternel et cancer du sein [Breastfeeding and breast cancer]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2005 Oct;33(10):739-44. French.

**44-**Heer E, Harper A, Escandor N, Sung H, McCormack V, Fidler-Benaoudia MM. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. *Lancet Glob Health.* 2020 Aug;8(8):e1027-e1037.

**45-**Portin P. The birth and development of the DNA theory of inheritance: sixty years since the discovery of the structure of DNA. *J Genet.* 2014 Apr;93(1):293-302.

**46-**Ly M, Antoine M, Dembélé AK, Levy P, Rodenas A, Touré BA, Badiaga Y, Dembélé BK, Bagayogo DC, Diallo YL, Koné AA, Callard P, Bernaudin JF, Diallo DA. High incidence of triple-negative tumors in sub-saharan Africa: a prospective study of breast cancer characteristics and risk factors in Malian women seen in a Bamako university hospital. *Oncology.* 2012;83(5):257-63.

- 47-** Nelson PN, Reynolds GM, Waldron EE, Ward E, Giannopoulos K, Murray PG. Monoclonal antibodies. *Mol Pathol.* 2000 Jun;53(3):111-7.
- 48-** Thomas A, Teicher BA, Hassan R. Antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Lancet Oncol.* 2016 Jun;17(6):e254-e262.

# X. ANNEXES

## Procédure d'extraction de l'ADN :

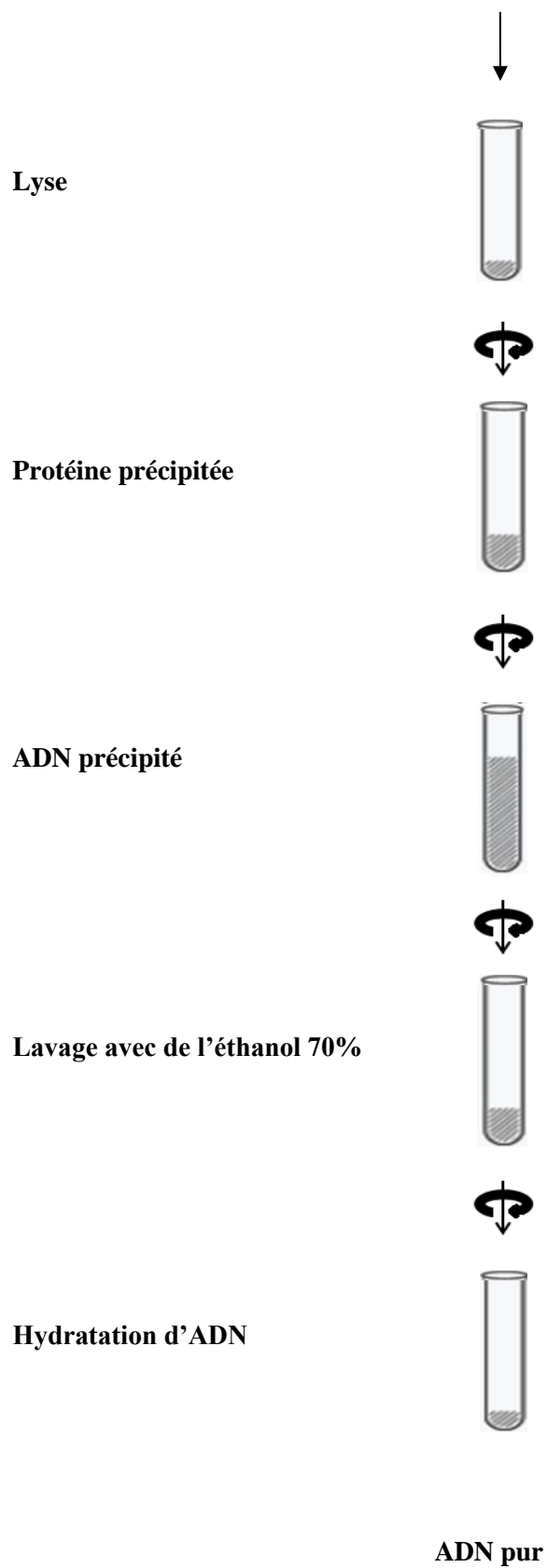
Procédure d'extraction d'ADN avec échantillons de 10 ml de sang en utilisant les tubes de 50ml EDTA.

NB : Avant de commencer la procédure d'extraction d'ADN, il est impératif de vérifier que tous les réactifs sont présents à savoir : RBC lysis solution, Cell lysis solution, protéine précipitation, isopropanol, éthanol 70%, DNA hydratation.

1. Mettre 30 ml de RBC lysis solution dans un tube à centrifuger de 50 ml EDTA.
2. Ajouter 10 ml de sang dans le tube à EDTA contenant la RBC puis remuer 10 fois environ à fin d'obtenir un mélange homogène.
3. Laisser au repos le mélange pendant 5 min à température (15-25°C), puis remuer au moins une fois pendant les 5 min.
4. Centrifuger à 25°C à 2000 x g (rcf)\*pendant 2 min.
5. Verser soigneusement le surnageant dans l'eau de décontamination (solution d'eau de javel à 10%) et en laissant environ 200 µl du liquide résiduel et du culots de globule blancs.
6. Vortexer vigoureusement le tube pour remettre le culot en suspension dans le liquide résiduel.
7. Ajouter 10 ml de cell lysis solution et vortexer vigoureusement pendant 10 secondes jusqu'à obtenir une solution gluante.
8. Ajouter 3,33 ml de protéine précipitation et vortexer vigoureusement pendant 20 secondes à grande vitesse.
9. Centrifuger à 25°C à 2000 x g (rcf)\*pendant 5 min.
10. Pipeter 10 ml d'isopropanol dans un tube propre de 50 ml et ajouter le surnageant de l'étape précédente en versant soigneusement.
11. Remuer en inversant doucement 50 fois jusqu'à ce que l'ADN soit visible sous forme de filament blanc flottant.
12. Centrifuger à 25°C à 2000 x g (rcf)\*pendant 3 min.

13. Verser soigneusement le surnageant, et égoutter le tube en le retournant sur une pièce propre de papier absorbant en veillant à ce que la pastille reste dans le tube.
14. Ajouter 10 ml d'éthanol à 70 % et remuer plusieurs fois pour laver la pellette d'ADN.
15. Centrifuger à 25°C à 2000 x g (rcf)\*pendant 1 min.
16. Verser soigneusement le surnageant. Egoutter le tube sur un papier d'absorbant propre, en veillant à ce que le culot d'ADN reste dans le tube, et sécher le culot à l'air pendant 10 min.
17. Ajouter 1 ml de solution d'hydratation d'ADN et vortexer pendant 5 secondes à vitesse moyenne pour mélanger.
18. Placer dans le bain-marie à 65°C pendant 1 heure pour dissoudre l'ADN.
19. Placer l'échantillon en léger balancement durant toute la nuit à température ambiante, Assurez-vous que le bouchon du tube est hermétiquement fermé pour éviter les fuites.
20. Lendemain les échantillons peuvent ensuite être centrifugés brièvement et transféré dans un tube de stockage et conserver à -80°C pour un stockage prolongé.

### Schéma d'extraction d'ADN Simple





**FICHE D'ENQUETE**

N° de la fiche : / \_\_\_\_\_ /      ID patient(e) Etude : / \_\_\_\_\_ /

Date : / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ /      ID patient(e) CHME: / \_\_\_\_\_ /

**I-Renseignements sociodémographiques :**

1) Nom et prénom : / \_\_\_\_\_ /

2) Age : \_\_\_\_\_ /      3) Quartier : / \_\_\_\_\_ /

4) Tel: / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ /

5) sexe: / \_\_\_\_\_ /

a) masculin; b) féminin

6) Statut matrimonial: / \_\_\_\_\_ /

a) Célibataire; b) Marié(e); c) veuf d) ; Divorcé(e)

7) type de mariage auquel est issu le ou la patient(e): / \_\_\_\_\_ /

a) inter-ethnie; b) consanguin; c) Non

NB : préciser le degré de consanguinité

8) Profession: / \_\_\_\_\_ /

a) Cultivateur, b) Fonctionnaire, c) Commerçant(e), d) Marabout,  
e) Eleveur, f) Pécheur, g) Tailleur, h) Chauffeur, i) Ménagère, j) secrétaire, k) infirmier(e), l)  
coiffeur, m) comptable, n) musicien, o) enseignant, p) autre à préciser

9) Provenance : / \_\_\_\_\_ /

a) Kayes, b) Koulikoro, c) Sikasso, d) Ségou, e) Mopti

f) Tombouctou, g) Gao, h) Kidal, i) Ménaka, j) Taoudéni, k) Bamako, j) Autres à préciser

Nb : le cercle pourra être demandé

10) Ethnie : / \_\_\_\_\_ /

a) Bambana, b) Peulh, c) Bobo, d) Sarakolé, e) Sénoufo, f) Minianka, g) Dogon, h) Malinké, i)  
diokoramai j) kakolo, k) Autres à préciser

11) Nationalité : / \_\_\_\_\_ /

a) Malienne, b) Etrangère à préciser

**II-Données clinique :**

A-Antécédent :

1-Antécédent personnel médicaux:.....

2- Antécédent personnel Chirurgicaux: / \_\_\_\_\_ /

a) Oui, b) Non si oui

motif :.....

3-Antécédent Gynéco-obstétrique :

a-Age de la menarche : / \_\_\_\_\_ /

b-Age de la ménopause: / \_\_\_\_\_ /

c-Notion de prise de contraceptif (précisé la

méthode) :.....

d-notion d'allaitement maternel et durée :.....

Gestité/\_\_\_\_/parité/\_\_\_\_/Enfant/\_\_\_\_/Avortement/\_\_\_\_/

4- Antécédent Familiaux de cancer du sein:/\_\_\_\_\_/

a) Grands-parents, b) mère, c) sœur, d) tante, e) Non, f) Autres (à préciser)

6-Antécédent Familiaux d'autres Types de cancers:/\_\_\_\_\_/

a) Grands-parents, b) père, c) frère, d) Oncle, e) mère, f) sœur, g) tante, h) Non, J) Autres

B-Facteurs de risque:/\_\_\_\_\_/

a) tabac, b) alcool, c) notion Exposition aux agents chimiques (insecticide et pepticide), d) âge de plus de 50ans, e) Non

C-Circonstance de découverte de la maladie:/\_\_\_\_\_/

a) Autopalpation du sein, b) Mastodynie, c) dépistage, d) dysurie, e) Rétention d'urine, f) fièvre, g) adénopathie, h) écoulement mammaire, i) Anorexie, j) autre à préciser.

D-Motif de consultation :.....

E- Etat général à l'admission :

1-Score OMS /\_\_\_\_\_/ de 0 à 4

2-poids : /\_\_\_\_\_/

3-Taille : /\_\_\_\_\_/

4-BMI( IMC) : /\_\_\_\_\_/

F- Mode d'admission:/\_\_\_\_\_/

a) Référé(e), b) venu(e) de lui même

G-Date d'apparition des premiers symptômes:/\_\_\_\_\_/

H-Signe de début:.....

I-Date de la première consultation : /\_\_\_\_\_/

J-Date de Diagnostic : /\_\_\_\_\_/

K-Type de cancer : /\_\_\_\_\_/

a) cancer du sein, b) cancer de la prostate, c) cancer du sein et de l'ovaire

L) Classification TNM:/\_\_\_\_\_/

T: 0 1 2 3 4

N: 0 1 2 3 4

M: 0 1

M) Grade SBR: /\_\_\_\_\_/

N) Examen complémentaires:

1-Marqueurs tumoraux : /\_\_\_\_\_/ valeur à préciser

a) CA15.3, b) PSA, c) CA125, d) ACE, e) LDH)

3-Imagerie:/\_\_\_\_\_/

a) TMD, b) Mammographie, c) Radiographie, d) Cystoscopie, e) Echographie, k) Autre

4-Type anatomopathologique : /\_\_\_\_\_/.....

a) Carcinome canalaire infiltrant, b) adénocarcinome, c) Autre à préciser.

### **III Traitement**

A-chimiothérapie:/ \_\_\_\_/

a) oui, b) Non

1-Protocole de traitement chimio:/ \_\_\_\_/

a) paclitaxel, b) Docetaxel ( taxotere), c) Taxol-carboplatine, d) Tamoxifène, e) AC-60, f),Autre à préciser

2-Date du début de traitement:/ \_\_\_\_\_/

3-Nombre de cures reçus:/ \_\_\_\_\_/

4-Réponse au Traitement:/ \_\_\_\_/

a) Bonne, b) Mauvaise

B-Radiothérapie:/ \_\_\_\_/

a) oui, b)non

### **IV-Evolution :**

1-Rémission:/ \_\_\_\_/

a) complète, b) incomplète

4-Perdu de vue:/ \_\_\_\_/

a) oui, b) non

5-guerison:/ \_\_\_\_/

a) oui, b) non

6-Date des dernières nouvelles:/ \_\_\_\_\_/

2-Decédé:/ \_\_\_\_/

a) oui, b) non

3-Récidive :/ \_\_\_\_/

a) oui, b) non

## **FORMULAIRE DE CONSENTEMENT**



### **Consentement de participation à une étude de recherche**

#### **IDENTIFICATION**

Nom de l'étude : **Mise en place d'une banque de données cliniques et génomiques du cancer sein au Mali**

Étudiant-chercheur responsable de l'étude : AMORO TRAORE

Téléphone : 77358779 /64476077

Nom du participant : \_\_\_\_\_

Age : \_\_\_\_\_ Sexe : \_\_\_\_\_ Contact : \_\_\_\_\_

#### **Introduction :**

Vous êtes invité à prendre part à la présente étude de recherche entrant dans le cadre d'une thèse de Doctorat en médecine de la Faculté de Médecine, et d'odontostomatologie (FMOS) de l'université de Bamako (Mali).

Nous tenons à ce que vous ayez connaissance des points suivants :

- La participation à cette étude de recherche est entièrement volontaire.
- Vous pouvez choisir de ne pas y participer ou vous pouvez vous retirer de l'étude à tout moment; dans ce cas, les renseignements vous concernant seront détruits.
- Vous demeurez libre de ne pas répondre à une question que vous estimez embarrassante.
- Il se peut que votre participation ne vous procure aucun avantage financier. La recherche peut nous apporter des connaissances nous permettant de vous aider et d'aider d'autres personnes dans l'avenir.

#### **BUT GÉNÉRAL :**

Le but de cette étude consiste à mettre en place une banque de données cliniques et génomiques du cancer du sein. Cette étude est réalisée dans le cadre d'une thèse de Doctorat en médecine réalisé sous la direction du professeur Mahamadou Traore et du Docteur Oumar Samassekou de la faculté de médecine et d'odontostomatologie de l'USTTB.

#### **PROCÉDURE(S) OU TÂCHES DEMANDÉES AU PARTICIPANT :**

Un questionnaire vous sera soumis sur votre maladie et sur vos antécédents personnels et familiaux entre autres. Un prélèvement de votre sang périphérique; d'urine et de morceau de tissu après chirurgie qui seront pris en charge au cours de la visite au laboratoire de neuroscience du point G.

Des tests génétiques suivants seront réalisés sur les cellules provenant de votre urine; sang et une partie de la tumeur qui a servi au diagnostic du cancer:

- Réaction en chaîne par polymérase (PCR)
- Séquençage
- Technique d'hybridation in situ fluorescente

### **Risques et avantages :**

-Lors du remplissage du questionnaire vous pouvez vous sentir mal à l'aise en raison de la difficulté de partager des renseignements personnels sur vos antécédents.

-Lors de la prise de sang il se peut que vous sentiez un léger inconfort et fassiez un bleu au site de ponction à l'aiguille. Il existe un faible risque d'évanouissement ou d'infection au niveau de la zone d'insertion de l'aiguille.

-Pour les tests génétiques la confidentialité de toutes les informations génétiques sera assurée.

Votre participation à cette étude peut ne pas vous procurer un avantage direct, mais peut nous permettre d'acquérir des informations susceptibles de nous aider à notre étude de recherche

#### **ANONYMAT ET CONFIDENTIALITÉ**

Il est entendu que les renseignements recueillis lors de l'entrevue sont confidentiels et que seuls, le responsable de l'étude et son directeur de recherche le professeur Mahamadou Traoré et Docteur Oumar Samassekou auront accès aux données de cette étude. Le matériel de recherche ainsi que votre formulaire de consentement seront conservés séparément sous clé par l'étudiant-chercheur responsable de l'étude.

#### **COMPENSATION FINANCIÈRE**

Votre participation à ce projet est offerte gratuitement. Un résumé des résultats de recherche vous sera transmis au moment opportun. Ce travail est effectué dans le cadre d'une thèse de doctorat en médecine

#### **DES QUESTIONS SUR L'ETUDE OU SUR VOS DROITS :**

Vous pouvez contacter l'étudiant-chercheur responsable de l'étude au numéro 77358779/64476077 ou [amoro13577@gmail.com](mailto:amoro13577@gmail.com) pour des questions additionnelles.

Vous pouvez également échanger avec le directeur de recherche Professeur Mahamadou Traore au numéro : 66723208 ou sur E-mail [seybatraore@yahoo.fr](mailto:seybatraore@yahoo.fr) ou avec le Docteur Madani Ly au 78771990 ou [Madanily2003@yahoo.fr](mailto:Madanily2003@yahoo.fr) des conditions dans lesquelles se déroule votre participation et de vos droits en tant que participant à cette recherche.

#### **REMERCIEMENTS**

Votre collaboration est importante à la réalisation de ce projet et nous tenons à vous en remercier par avance.

#### **SIGNATURES**

Je reconnais avoir lu le présent formulaire de consentement libre et éclairé et consens volontairement à participer à cette étude de recherche. Je reconnais aussi que le responsable de l'étude a répondu à mes questions de manière satisfaisante et que j'ai disposé suffisamment de temps pour réfléchir à ma décision de participer. Je comprends que ma participation à cette recherche est totalement volontaire et que je peux y mettre fin en tout temps, sans pénalité d'aucune forme ni justification à donner. Il me suffit d'en informer le responsable de l'étude.

Signature du participant : \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Nom du Témoin : \_\_\_\_\_

Signature du Témoin : \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Je déclare avoir expliqué le but, la nature, les avantages, les risques de l'étude et avoir répondu au meilleur de ma connaissance aux questions posées.

Signature de l'étudiant-chercheur  
responsable de l'étude: \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

**FICHE SIGNALITIQUE**

**Nom :** TRAORE

**Prénom :** AMORO

**Email :** [Amoro13577@gmail.com](mailto:Amoro13577@gmail.com)/[Amorotraore981@yahoo.fr](mailto:Amorotraore981@yahoo.fr)

**Contact :** 77358779/64476077

**Titre :** Mise en place d'une banque de données cliniques et génomiques du cancer du sein au Mali

**Année Universitaire :** 2020 - 2021

**Ville de soutenance :** Bamako

**Pays d'origine :** Mali

**Lieu de dépôt :** Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie

et d'odontostomatologie de Bamako.

**Secteurs d'intérêt :** Oncogénétique

**RESUME :**

Notre étude avait pour but de décrire cliniquement le cancer du sein, de déterminer le taux de survie, de recueillir l'ADN d'origine germinale des patientes afin de constituer une banque de données cliniques et génomiques.

Nous avons mené une étude portant sur 122 patientes atteintes de cancer du sein. Il s'agissait d'une étude retro et prospective menée de Décembre 2019 à Octobre 2020 dont la partie clinique s'est déroulée dans le Service d'oncologie de l'hôpital Mere-Enfant le Luxemburg. L'extraction d'ADN a été effectuée dans le laboratoire de neurosciences de la faculté de médecine et d'odontostomatologie (FMOS) à Bamako au Mali.

La moyenne d'âge de nos patientes était de 46,29 ans. Une histoire familiale de cancer du sein a été retrouvée chez 10,65 % des patientes. Plus de la majorité des patientes avaient une taille tumorale au stade T3 et T4 soit 69,8%. L'envahissement ganglionnaire était présent chez 95.08% des patientes. Le carcinome canalaire infiltrant était le type histologique le plus représenté avec un taux de 57,4%. Sur les 122 patientes incluses que nous avons incluses, le grade nucléaire II selon SBR a été retrouvé chez 87 ; soit 54%. Environ 97,5% des patientes ont bénéficié d'un traitement à base de chimiothérapie.

## Mise en place d'une banque de données cliniques et génomique du cancer du sein

Nous avons enregistré 31 décès soit un pourcentage de 25,4. Parmi les patientes décédées, 77,41% d'entre elles avaient vécu plus de 18 mois après la date d'apparition des premiers symptômes avec une médiane de survie de 4,02 ans.

Nous avons pu obtenir chez 87,70% des patientes de l'ADN avec une concentration et pureté optimales pour des expériences ultérieures. Enfin, 76 patientes des 122 patientes de la cohorte avaient des données cliniques complètes et de l'ADN en quantité et qualité adéquates requises pour une bio banque de cancer du sein.

Cette étude pilote nous a permis de mettre en place des bases pour l'établissement d'une bio banque sur le cancer du sein.

**Mots clés :** Cancer, biobanque, clinique, génomique, sein.

### **SERMENT D'HYPPOCRATE**

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et jure au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires. Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser les crimes. Je ne permettrai pas que les considérations de religion, de nation, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient. Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception. Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité. Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres, je donnerai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père. Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Je le jure !!!