

REPUBLIQUE DU CAMEROUN
Paix-Travail-Patrie

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR

UNIVERSITE DE YAOUNDE I

FACULTE DE MEDECINE ET DES
SCIENCES BIOMEDICALES



REPUBLIC OF CAMEROON
Peace-Work-Fatherland

MINISTRY OF HIGHER
EDUCATION

THE UNIVERSITY OF YAOUNDE I

FACULTY OF MEDICINE AND
BIOMEDICAL SCIENCES

DEPARTEMENT DE GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

**Etude des mutations génétiques chez les
apparentés du 1^{er} degré des cas-index de
prédisposition génétique au cancer du sein suivis
à l'Hôpital Général de Yaoundé**

Thèse rédigée et soutenue publiquement pour l'obtention du Diplôme de Docteur en Médecine
Générale par:

NGOWA KEMFANG Yohan Landry
Matricule 16M113

Directeur

Pr NOA NDOUA Claude Cyrille

Maître de Conférences
Agrégé de Gynécologie-Obstétrique
FMSB-UYI



Co-directeurs

Pr Yves-Jean BIGNON

Professeur des Universités
Onco-généticien
Université de Clermont-Ferrand

Dr ATENGUENA Etienne

Oncologue médical
Chargé de cours
FMSB-UYI

Année académique 2022-2023

TABLE DES MATIERES

DEDICACE	IV
REMERCIEMENTS	V
SERMENT D'HIPPOCRATE	VII
LISTE DU PERSONNEL DE LA FACULTE DE MEDECINE ET DES SCIENCES BIOMEDICALES DE L'UNIVERSITE DE YAOUNDE I	VIII
RESUME	XXI
SUMMARY	XXIII
LISTE DES TABLEAUX	XXV
LISTE DES FIGURES	XXVI
LISTE DES ABREVIATIONS, SIGLES, ACRONYMES	XXVII
Chapiter I: INTRODUCTION	1
I.1. Contexte	2
I.2. Justification et intérêt	3
I.3. Question de recherche	3
I.4. Objectifs de l'étude	4
I.5. Définitions des termes opérationnels	4
Chapitre II : REVUE DE LA LITTERATURE	6
II.1. GENERALITES	7
II.2. MUTATIONS GENETIQUES ET CANCEROGENESE	20
II.3. PREDISPOSITION HEREDITAIRE AU CANCER DU SEIN	25
II.4. PRISE EN CHARGE	30
II.5. ETAT DES CONNAISSANCES SUR LA QUESTION	37
Chapitre III : METHODOLOGIE	41
III.1. Type d'étude	42
III.2. Lieu de l'étude	42
III.3. Durée et période d'étude	44
III.4. Population de l'étude	44
III.5. Echantillonnage	45
III.6. Variables	45
III.7. Procédure	47
III.8. Analyse statistique des données	51
III.9. Considérations éthiques	51
III.10. Matériels d'étude et Ressources humaines	51

**Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de
prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l’Hôpital Général de Yaoundé**

CHAPITRE IV : RESULTATS	52
IV.1. Présentation globale de notre échantillonnage	53
IV.2. Caractéristiques générales des cas-index	54
IV.3. Types de mutations génétiques des cas-index	57
IV.4. Caractéristiques générales des apparentés	57
IV.5. Caractéristiques cliniques des apparentés	61
IV.6. Mutations génétiques prédisposant au cancer du sein des apparentés	63
CHAPITRE V : DISCUSSION	67
V.1. Limites de l’étude	68
V.2. Caractéristiques générales des cas-index	68
V.3 Mutations génétiques des cas-index	69
V.4. Lien de parenté entre apparentés inclus et cas-index	69
V.5. Caractéristiques générales des apparentés	69
V.6. Participation des apparentés à l’étude	70
V.7. Mutations génétiques des apparentés	71
CONCLUSION	73
RECOMMANDATIONS	75
REFERENCES	78
ANNEXES	XXIX

DEDICACE

A

Mes Parents :

Pr KEMFANG NGOWA Jean Dupont

Et

Mme KEMFANG née TCHOUANCHE SIGAP Laurette

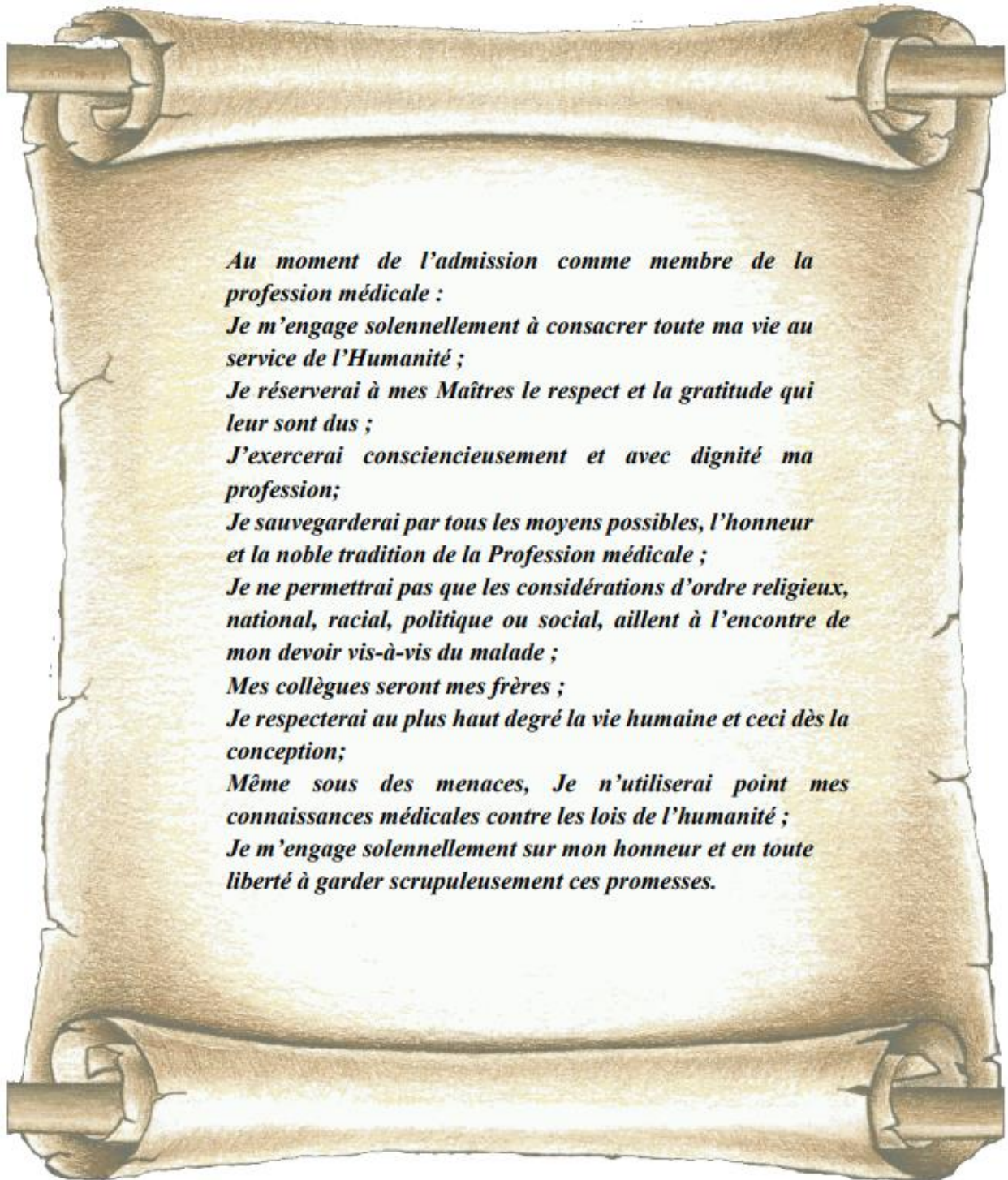
REMERCIEMENTS

- Au **Seigneur Dieu Tout-puissant** pour la force, l'intelligence et la sagesse qu'il m'a accordé durant tout mon parcours universitaire.
- A Madame le Doyen, Professeur **ZE MINKANDE Jacqueline** et à tout le personnel enseignant et administratif de la Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales (FMSB), pour l'encadrement qu'ils nous ont procuré durant ces sept années de formation.
- Au Professeur **NOA NDOUA Claude Cyrille**, pour le privilège que vous m'avez fait en acceptant de diriger cette thèse. Vos précieux conseils, votre disponibilité constante et vos remarques enrichissantes m'ont permis d'affronter ce domaine qu'est la recherche malgré mon inexpérience.
- Au Docteur **ATENGUENA Etienne**, pour avoir accepté de co-diriger ce travail et pour m'avoir prodigué de précieuses remarques.
- Au Professeur **Yves-Jean BIGNON** et au Docteur **Mathilde GAY-BELLILE** du Laboratoire d'oncogénétique du Centre Jean PERRIN de Clermont-Ferrand (France) pour votre assistance et sollicitude pour la concrétisation de ce travail.
- A Monsieur le Directeur général de l'Hôpital Général de Yaoundé, Professeur **DJIENTCHEU Vincent de Paul**, et le Directeur général adjoint, **Pr EYENGA Victor**, pour la faveur que vous nous avez accordée en autorisant la réalisation de ce travail dans votre institution.
- Au personnel du Laboratoire de l'Hôpital Général de Yaoundé pour votre assistance lors du prélèvement des participants de l'étude.
- Au Laboratoire Cerba, particulièrement à Monsieur **Arnaud** pour l'appui inestimable pendant le processus de transport des échantillons.
- Aux Dr **NDJABANG Boris**, Dr **TATSIPIE Loïc**, Dr **NGAHA Yvan**, Dr **YAKADAM Anne-Marie**, Dr **SIDJE Franck** pour les critiques et corrections lors de la rédaction du protocole de recherche et pour l'assistance lors du recrutement des participants.

Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

- Au Dr **ELONG Jules**, pour votre aide lors de l'analyse statistique des résultats.
- A mes frères, cousins et cousines pour leurs encouragements durant mon parcours. Même si je me suis éloigné, sachez que je vous porte dans mon cœur.
- A toute la famille **NGOWA** et la famille **SIGAP**, Merci d'avoir contribué à ma croissance intellectuelle et humaine
- A mes amis rencontrés avant la faculté et à la faculté, Merci pour votre amitié qui m'est précieuse.
- A toute la 48^e promotion de la FMSB, pour les bons moments que nous avons passé ensemble dans les amphithéâtres comme dans les différents lieux de stage.
- A tous mes amis de l'Institut Supérieur des Sciences de la Santé de l'Université des Montagnes, pour les bons moments passés en stage.
- A tous ceux qui ont participé à la réalisation de cette étude, Merci pour le temps que vous avez consacré à ce projet.

SERMENT D'HIPPOCRATE



LISTE DU PERSONNEL DE LA FACULTE DE MEDECINE ET DES SCIENCES BIOMEDICALES DE L'UNIVERSITE DE YAOUNDE I

1. PERSONNEL ADMINISTRATIF

Doyen : Pr ZE MINKANDE Jacqueline

Vice-Doyen chargé de la programmation et du suivi des activités académiques :

Pr NTSAMA ESSOMBA Claudine Mireille

Vice-Doyen chargé de la Scolarité, des Statistiques et du Suivi des Etudiants :

Pr MAH Evelyn MUNGYEH

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération : Pr ZEH Odile Fernande

Chef de la Division des Affaires Académiques, de la Scolarité et de la Recherche :

Dr VOUNDI VOUNDI Esther

Chef de la Division des Affaires Administratives et Financières : Mme NYAMBALLA Bernadette Marlène

Coordonnateur Général du Cycle de Spécialisation : Pr ONGOLO ZOGO Pierre

Chef de Service Financier : M. MOUYEME NJOH Noé Valentin

Chef de Service Financier Adjoint : Mme SOUGA DOBO Marcelle Claire

Chef de Service de l'Administration Générale et du Personnel : Pr SAMBA Odette NGANO ép. TCHOUAWOU

Chef de Service des Diplômes : Mme ASSAKO Anne DOOBA

Chef de Service des Diplômes Adjoint : Dr NGONO AKAM MARGA Vanina

Chef de Service de la Scolarité et des Statistiques : M. BOMBAH Freddy Mertens

Chef de Service de la Scolarité et des Statistiques Adjoint : Mme FAGNI MBOUOMBO AMINA épouse ONANA

Chef de Service du Matériel et de la Maintenance : Mme HAWA OUMAROU

Chef de Service du Matériel et de la Maintenance Adjoint : Dr NDONGO née Mpono EMENGUELE

Bibliothécaire en Chef par intérim : Mme FROUISSOU née MAME Marie-Claire

Comptable Matières : M. MOUMEMIE NOUNDIYIMOUN MAZOU

2. COORDONNATEURS DES CYCLES ET RESPONSABLES DES FILIERES

Coordonnateur Filière Médecine Bucco-dentaire : Pr BENGONDO MESSANGA Charles

Coordonnateur de la Filière Pharmacie : Pr NTSAMA ESSOMBA Claudine

Coordonnateur Filière Internat : Pr ONGOLO ZOGO Pierre

Coordonnateur du Cycle de Spécialisation en Anatomie Pathologique : Pr SANDO Zacharie

Coordonnateur du Cycle de Spécialisation en Anesthésie Réanimation : Pr ZE MINKANDE
Jacqueline

Coordonnateur du Cycle de Spécialisation en Chirurgie Générale : Pr NGO NONGA Bernadette

Coordonnateur du Cycle de Spécialisation en Gynécologie et Obstétrique : Pr MBU ENOW
Robinson

Coordonnateur du Cycle de Spécialisation en Médecine Interne : Pr NGANDEU Madeleine

Coordonnateur du Cycle de Spécialisation en Pédiatrie : Pr MAH Evelyn MUNGYEH

Coordonnateur du Cycle de Spécialisation en Biologie Clinique : Pr KAMGA FOUAMNO Henri

Coordonnateur du Cycle de Spécialisation en Radiologie et Imagerie Médicale :
Pr ONGOLO ZOGO Pierre

Coordonnateur du Cycle de Spécialisation en Santé Publique : Pr TAKOUGANG Innocent

Coordonnateur de la formation Continue : Pr KASIA Jean Marie

Responsable Pédagogique CESSI : Pr ANKOUANE ANDOULO Firmin

DIRECTEURS HONORAIRES DU CUSS

Pr MONEKOSSO Gottlieb (1969-1978)

Pr EBEN MOUSSI Emmanuel (1978-1983)

Pr NGU LIFANJI Jacob (1983-1985)

Pr CARTERET Pierre (1985-1993)

DOYENS HONORAIRES DE LA FMSB

Pr SOSSO Maurice Aurélien (1993-1999)

Pr NDUMBE Peter (1999-2006)

Pr TETANYE EKOE Bonaventure (2006-2012)

Pr EBANA MVOGO Côme (2012-2015)

Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

3. PERSONNEL ENSEIGNANT

N°	NOMS ET PRENOMS	GRADE	DISCIPLINE
DEPARTEMENT DE CHIRURGIE ET SPECIALITES			
01	SOSSO Maurice Aurélien (CD)	P	Chirurgie Générale
02	DJIENTCHEU Vincent de Paul	P	Neurochirurgie
03	ESSOMBA Arthur (CD par Intérim)	P	Chirurgie Générale
04	HANDY EONE Daniel	P	Chirurgie Orthopédique
05	MOUAFO TAMBO Faustin	P	Chirurgie Pédiatrique
06	NGO NONGA Bernadette	P	Chirurgie Générale
07	NGOWE NGOWE Marcellin	P	Chirurgie Générale
08	ZE MINKANDE Jacqueline	P	Anesthésie-Réanimation
09	ESIENE Agnès	P	Anesthésie-Réanimation
10	BAHEBECK Jean	MCA	Chirurgie Orthopédique
11	BANG GUY Aristide	MCA	Chirurgie Générale
12	BENGONO BENGONO Roddy Stéphan	MCA	Anesthésie-Réanimation
13	FARIKOU Ibrahima	MCA	Chirurgie Orthopédique
14	JEMEA Bonaventure	MCA	Anesthésie-Réanimation
15	OWONO ETOUNDI Paul	MCA	Anesthésie-Réanimation
16	BEYIHA Gérard	MC	Anesthésie-Réanimation
17	EYENGA Victor Claude	MC	Chirurgie/Neurochirurgie
18	GUIFO Marc Leroy	MC	Chirurgie Générale
19	NGO YAMBEN Marie Ange	MA	Chirurgie Orthopédique
20	AHANDA ASSIGA	CC	Chirurgie Générale
21	AMENGLÉ Albert Ludovic	CC	Anesthésie-Réanimation
22	BIWOLE BIWOLE Daniel Claude Patrick	CC	Chirurgie Générale
23	BWELE Georges	CC	Chirurgie Générale
24	FONKOUÉ Loïc	MA	Chirurgie Orthopédique
25	MBOUCHE Landry Oriole	MA	Urologie

Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

26	MEKEME MEKEME Junior Barthelemy	CC	Urologie
27	TSIAGADIGI Jean Gustave	CC	Chirurgie Orthopédique
28	SAVOM Eric Patrick	MA	Chirurgie Générale
29	BELLO FIGUIM	CC	Neurochirurgie
30	BIKONO ATANGANA Ernestine Renée	CC	Neurochirurgie
31	EPOUPA NGALLE Frantz Guy	AS	Urologie
32	FOLA KOPONG Olivier	AS	Chirurgie
33	FOUDA Jean Cédric	AS	Urologie
34	IROUME Cristella Raïssa BIFOUNA épouse NTYO'O NKOUMOU	CC	Anesthésie-Réanimation
35	KONA NGONDO François Stéphane	CC	Anesthésie-Réanimation
36	MOHAMADOU GUEMSE Emmanuel	AS	Chirurgie Orthopédique
37	MULUEM Olivier Kennedy	CC	Orthopédie-Traumatologie
38	NWAHA MAKON Axel Stéphane	CC	Urologie
39	NDIKONTAR KWANJI Raymond	CC	Anesthésie-Réanimation
40	NGOUATNA DJEUMAKOU Serge Rawlings	AS	Anesthésie-Réanimation
41	NYANIT BOB Dorcas	AS	Chirurgie Pédiatrique
42	OUMAROU HAMAN NASSOUROU	AS	Neurochirurgie
43	FOSSI KAMGA GACELLE	AS	Chirurgie Pédiatrique
44	MBELE Richard II	AS	CHIRURGIE THORACIQUE
45	MFOUAPON EWANE Hervé Blaise	AS	NEUROCHIRURGIE
46	NYANKOUE MEBOUINZ Ferdinand	AS	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
DEPARTEMENT DE MEDECINE INTERNE ET SPECIALITES			
47	SINGWE Madeleine épse NGANDEU (CD)	P	Médecine Interne/Rhumatologie
48	AFANE ZE Emmanuel	P	Médecine Interne/Pneumologie
49	ANKOUANE ANDOULO	P	Médecine Interne/ Hépto Gastro-Entéro.

Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

50	ASHUNTANTANG Gloria Enow	P	Médecine Interne/Néphrologie
51	BISSEK Anne Cécile	P	Médecine Interne/Dermatologie
52	KAZE FOLEFACK François	P	Médecine Interne/Néphrologie
53	KINGUE Samuel	P	Médecine Interne/Cardiologie
54	KUATE TEGUEU Calixte	P	Médecine Interne/Neurologie
55	MBANYA Jean Claude	P	Médecine Interne/Endocrinologie
56	NDJITTOYAP NDAM Elie Claude	P	Médecine Interne/ Hépato Gastro-Entéro.
57	NDOM Paul	P	Médecine Interne/Oncologie
58	NJAMNSHI Alfred K.	P	Médecine Interne/Neurologie
59	NJOYA OUDOU	P	Médecine Interne/Gastro-Entérologie
60	SOBNGWI Eugène	P	Médecine Interne/Endocrinologie
61	PEFURA YONE Eric Walter	P	Médecine Interne/Pneumologie
62	KOUOTOU Emmanuel Armand	P	Médecine Interne/Dermatologie
63	HAMADOU BA	MCA	Médecine Interne/Cardiologie
64	MENANGA Alain Patrick	MCA	Médecine Interne/Cardiologie
65	FOUDA MENYE Hermine Danielle	MCA	Médecine Interne/Néphrologie
66	KOWO Mathurin Pierre	MC	Médecine Interne/ Hépato Gastro-Entéro.
67	NGANOU Chris Nadège	MCA	Médecine Interne/Cardiologie
68	BOOMBHI Jérôme	MCA	Médecine Interne/Cardiologie
69	KUATE née MFEUKEU KWA Liliane Claudine	MA	Médecine Interne/Cardiologie
70	NDONGO AMOUGOU Sylvie	MA	Médecine Interne/Cardiologie
71	MASSONGO MASSONGO	MA	Médecine Interne/Pneumologie
72	MBONDA CHIMI Paul-Cédric	MA	Médecine Interne/Neurologie
73	NDJITTOYAP NDAM Antonin Wilson	MA	Médecine Interne/Gastroentérologie
74	OWONA NGABEDE Amalia Ariane	MA	Médecine Interne/Cardiologie interventionnelle
75	ATENGUENA OBALEMBA Etienne	CC	Médecine Interne/Cancérologie Médicale
76	ETOA NDZIE épouse ETOGA Martine Claude	CC	Médecine Interne/Endocrinologie

Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

77	KAMGA OLEN Jean Pierre Olivier	CC	Médecine Interne/Psychiatrie
78	NTONE ENYIME Félicien	CC	Médecine Interne/Psychiatrie
79	ANABA MELINGUI Victor Yves	AS	Médecine Interne/Rhumatologie
80	DEHAYEM YEFOU Mesmin	CC	Médecine Interne/Endocrinologie
81	ESSON MAPOKO Berthe Sabine épouse PAAMBOG	CC	Médecine Interne/Oncologie Médicale
82	FOJO TALONGONG Baudelaire	AS	Médecine Interne/Rhumatologie
83	MAÏMOUNA MAHAMAT	CC	Néphrologie
84	MENDANE MEKOBÉ Francine épouse EKOBENA	CC	Médecine Interne/Endocrinologie
85	MINTOM MEDJO Pierre Didier	CC	Médecine Interne/Cardiologie
86	NDOBO épouse KOE Juliette Valérie	CC	Médecine Interne/Cardiologie
87	NGAH KOMO Elisabeth	CC	Médecine Interne/Pneumologie
88	NGARKA Léonard	CC	Médecine Interne/Neurologie
89	NKORO OMBEDE Grâce Anita	CC	Médecine Interne/Dermatologue
90	NTSAMA ESSOMBA Marie Josiane épouse EBODE	CC	Médecine Interne/Gériatrie
91	NZANA Victorine Bandolo épouse FORKWA M.	AS	Médecine Interne/Néphrologie
92	EBENE MANON Guillaume	AS	Médecine Interne/Cardiologie
93	ELIMBY NGANDE Lionel Patrick Joël	AS	Médecine Interne/Néphrologie
94	KUABAN Alain	AS	Médecine Interne/Pneumologie
DEPARTEMENT D'IMAGERIE MEDICALE ET RADIOLOGIE			
95	ZEH Odile Fernande (CD)	P	Radiologie/Imagerie Médicale
96	MOUELLE SONE	P	Radiothérapie
97	NKO'O AMVENE Samuel	P	Radiologie/Imagerie Médicale
98	GUEGANG GOUJOU. E.	P	Imagerie Médicale/Neuroradiologie
99	MOIFO Boniface	P	Radiologie/Imagerie Médicale
100	ONGOLO ZOGO Pierre	MCA	Radiologie/Imagerie Médicale
101	SAMBA Odette NGANO	MC	Biophysique/Physique Médicale

Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

102	MBEDE Maggy épouse ENDEGUE MANGA	MA	Radiologie/Imagerie Médicale
103	MEKA'H MAPENYA Ruth-Rosine	CC	Radiothérapie
104	NWATSOCK Joseph Francis	AS	Radiologie/Imagerie Médicale Médecine Nucléaire
105	SEME ENGOUMOU Ambroise Merci	AS	Radiologie/Imagerie Médicale
DEPARTEMENT DE GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE			
106	NGO UM Esther Juliette épouse MEKA(CD)	MCA	Gynécologie Obstétrique
107	BELLEY PRISO Eugène	P	Gynécologie Obstétrique
108	FOUMANE Pascal	P	Gynécologie Obstétrique
109	KASIA Jean Marie	P	Gynécologie Obstétrique
110	KEMFANG NGOWA Jean Dupont	P	Gynécologie Obstétrique
111	MBOUDOU Émile	P	Gynécologie Obstétrique
112	MBU ENOW Robinson	P	Gynécologie Obstétrique
113	NKWABONG Elie	P	Gynécologie Obstétrique
114	TEBEU Pierre Marie	P	Gynécologie Obstétrique
115	DOHBIT Julius SAMA	MC	Gynécologie Obstétrique
116	FOUEDJIO Jeanne H.	MCA	Gynécologie Obstétrique
117	MVE KOH Valère Salomon	MC	Gynécologie Obstétrique
118	NOA NDOUA Claude Cyrille	MCA	Gynécologie Obstétrique
119	BELINGA Etienne	MCA	Gynécologie Obstétrique
120	ESSIBEN Félix	MCA	Gynécologie Obstétrique
121	METOGO NTSAMA Junie Annick	MA	Gynécologie Obstétrique
122	EBONG Cliford EBONTANE	MA	Gynécologie Obstétrique
123	MBOUA BATOUM Véronique Sophie	MA	Gynécologie Obstétrique
124	NYADA Serge Robert	MA	Gynécologie Obstétrique
125	NSAHLAI Christiane JIVIR FOMU	MA	Gynécologie Obstétrique
126	MENDOUA Michèle Florence épouse NKODO	MA	Gynécologie Obstétrique

Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

127	TOMPEEN Isidore	AS	Gynécologie Obstétrique
DEPARTEMENT D'OPHTALMOLOGIE, D'ORL ET DE STOMATOLOGIE			
128	DJOMOU François (CD)	P	ORL
129	BELLA Assumpta Lucienne	P	Ophthalmologie
130	EBANA MVOGO Côme	P	Ophthalmologie
131	NDJOLO Alexis	P	ORL
132	NJOCK Richard	P	ORL
133	OMGBWA EBALE André	P	Ophthalmologie
134	EPEE Emilienne épouse ONGUENE	P	Ophthalmologie
135	KAGMENI Gilles	P	Ophthalmologie
136	BILLONG Yannick	MCA	Ophthalmologie
137	DOHVOMA Andin Viola	MCA	Ophthalmologie
138	EBANA MVOGO Stève Robert	MCA	Ophthalmologie
139	KOKI Godefroy	MCA	Ophthalmologie
140	MINDJA EKO David	MC	ORL/Chirurgie Maxillo-Faciale
141	NGABA Olive	MC	ORL
142	ANDJOCK NKOUO Yves Christian	MA	ORL
143	MVILONGO TSIMI épouse BENGONO Caroline	MA	Ophthalmologie
144	ASMAOU BOUBA Dalil	CC	ORL
145	BOLA SIAFA Antoine	CC	ORL
146	AKONO ZOUA épouse ETEME Marie Evodie	CC	Ophthalmologie
147	ATANGA Léonel Christophe	CC	ORL-CCF
148	MEVA'A BIOUELE Roger Christian	CC	ORL-CCF
149	MOSSUS Yannick	CC	ORL-CCF
150	NANFACK NGOUNE Chantal	CC	Ophthalmologie
151	NGO NYEKI Adèle-Rose épouse MOUAHA-BELL	CC	ORL-CCF
152	NOMO Arlette Francine	CC	Ophthalmologie

Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

DEPARTEMENT DE PEDIATRIE			
153	ONGOTSOYI Angèle épouse PONDY (CD)	MC	Pédiatrie
154	KOKI NDOMBO Paul	P	Pédiatre
155	ABENA OBAMA Marie Thérèse	P	Pédiatrie
156	CHIABI Andreas	P	Pédiatrie
157	CHELO David	P	Pédiatrie
158	NGUEFACK Séraphin	P	Pédiatrie
159	MAH Evelyn	P	Pédiatrie
160	NGUEFACK épouse DONGMO Félicitée	P	Pédiatrie
161	MBASSI AWA	MC	Pédiatrie
162	NGO UM KINJEL Suzanne épse SAP	MCA	Pédiatrie
163	KALLA Ginette Claude épse MBOPI KEOU	MC	Pédiatrie
164	MEKONE NKWELE Isabelle	MA	Pédiatrie
165	NOUBI N. épouse KAMGAING M.	CC	Pédiatrie
166	EPEE épouse NGOUE Jeannette	CC	Pédiatrie
167	MEGUIEZE Claude-Audrey	CC	Pédiatrie
168	TONY NENGOM Jocelyn	CC	Pédiatrie
169	KAGO TAGUE Daniel Armand	AS	Pédiatrie

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, HEMATOLOGIE ET MALADIES INFECTIEUSES			
170	MBOPPI KEOU François-Xavier(CD)	P	Bactériologie/ Virologie
171	ADIOGO Dieudonné	P	Microbiologie/Virologie
172	GONSU née KAMGA Hortense	P	Bactériologie
173	LUMA Henry	P	Bactériologie/ Virologie
174	MBANYA Dora	P	Hématologie

Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

175	OKOMO ASSOUMOU Marie Claire	P	Bactériologie/ Virologie
176	TAYOU TAGNY Claude	P	Microbiologie/Hématologie
177	TOUKAM Michel	MC	Microbiologie
178	LYONGA Emilia ENJEMA	MC	Microbiologie Médicale
179	CHETCHA CHEMEGNI Bernard	MA	Microbiologie/Hématologie
180	NGANDO Laure épouse MOUDOUTE	MA	Parasitologie
181	NGOGANG Marie Paule	MA	Biologie clinique
182	KINGE Thomson NJIE	CC	Maladies Infectieuses
183	NDOUMBA NKENGUE Annick épouse MINTYA	CC	Hématologie
184	VOUNDI VOUNDI Esther	CC	Virologie
185	BOUM II YAP	CC	Microbiologie
186	BEYALA Frédérique	AS	Maladies Infectieuses
187	ESSOMBA René Ghislain	AS	Immunologie et Maladies Infectieuses
188	MEDI SIKE Christiane Ingrid	AS	Biologie Clinique
189	ANGANDJI TIPANE Prisca épouse ELLA	AS	Biologie Clinique /Hématologie
DEPARTEMENT DE SANTE PUBLIQUE			
190	KAMGNO Joseph(CD)	P	Santé Publique /Epidémiologie
191	ESSI Marie Josée	P	Santé Publique/Anthropologie Médicale
192	BEDIANG Georges Wylfred	MCA	Informatique Médicale/Santé Publique
193	NGUEFACK TSAGUE	MC	Santé Publique /Biostatistique
194	TAKOUGANG Innocent	MC	Santé Publique
195	TANYA née NGUTI K. A.	MC	Nutrition
196	BILLONG Serges Clotaire	CC	Santé Publique
197	KEMBE ASSAH Félix	CC	Epidémiologie
198	KWEDI JIPPE Anne Sylvie	CC	Epidémiologie
199	MOSSUS Tatiana née ETOUNOU AKONO	CC	Expert en Promotion de la Santé
200	NJOUMEMI ZAKARIAOU	CC	Santé Publique/Economie de la Santé
201	ABBA-KABIR HAAMIT-M	AS	Pharmacien

Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

202	AMANI ADIDJA	AS	Santé Publique
203	EYEBE EYEBE Serge Bertrand	CC	Santé Publique/Epidémiologie
204	MBA MAADJHOU Berjauline Camille	AS	Santé Publique/Epidémiologie Nutritionnelle

DEPARTEMENT DES SCIENCES MORPHOLOGIQUES-ANATOMIE PATHOLOGIQUE

205	MENDIMI NKODO Joseph(CD)	P	Anatomie Pathologie
206	ESSAME OYONO	P	Anatomie Pathologie
207	FEWOU Amadou	P	Anatomie Pathologie
208	SANDO Zacharie	P	Anatomie Pathologie
209	BISSOU MAHOP	MC	Médecine de Sport
210	KABEYENE OKONO Angèle	MC	Histologie/Embryologie
211	AKABA Désiré	MC	Anatomie Humaine
212	NSEME Eric	MC	Médecine Légale
213	NGONGANG Gilbert Franck Olivier	MA	Médecine Légale
214	MENDOUGA MENYE Coralie Reine Bertine épouse KOUOTOU	AS	Anatomopathologiste

DEPARTEMENT DE BIOCHIMIE

215	NDONGO EMBOLA épouse TORIMIRO Judith(CD)	P	Biologie Moléculaire
216	PIEME Constant Anatole	P	Biochimie
217	AMA MOOR Vicky Joceline	P	Biologie Clinique/Biochimie
218	EUSTACE BONGHAN BERINYUY	CC	Biochimie
219	GUEWO FOKENG Magellan	CC	Biochimie
220	MBONO SAMBA ELOUMBA Esther Astrid	AS	Biochimie

DEPARTEMENT DE PHYSIOLOGIE

221	ETOUNDI NGOA Laurent Serges(CD)	P	Physiologie
222	ASSOMO NDEMBA Peguy Brice	MC	Physiologie

Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

223	DZUDIE TAMDJIA Anastase	MCA	Physiologie
224	AZABJI KENFACK Marcel	CC	Physiologie
225	EBELL'A DALLE Ernest Remy Hervé	AS	Physiologie humaine
DEPARTEMENT DE PHARMACOLOGIE ET DE MEDECINE TRADITIONNELLE			
226	NGONO MBALLA Rose ABONDO (CD)	MC	Pharmaco-thérapeutique africaine
227	NDIKUM Valentine	CC	Pharmacologie
228	ONDOUA NGUELE Marc Olivier	AS	Pharmacologie
DEPARTEMENT DE CHIRURGIE BUCCALE, MAXILLO-FACIALE ET PARODONTOLOGIE			
229	BENGONDO MESSANGA Charles(CD)	P	Stomatologie
230	NOKAM TAGUEMNE M.E.	CC	Médecine Dentaire
231	BITHA BEYIDI Thècle Rose Claire	AS	Chirurgie Maxillo Faciale
232	GAMGNE GUIADEM Catherine M	AS	Chirurgie Dentaire
233	EDOUMA BOHIMBO Jacques Gérard	CC	Stomatologie et Chirurgie
234	LOWE NANTCHOUANG Jacqueline Michèle épouse ABISSEGUE	CC	Odontologie Pédiatrique
235	Jules Julien NDJOH	CC	Chirurgien Dentiste
236	MBEDE NGA MVONDO Rose	CC	Médecine Bucco-dentaire
237	MENGONG épouse MONEBOULOU Hortense	CC	Odontologie Pédiatrique
238	NIBEYE Yannick Carine Brice	AS	Bactériologie
239	KWEDI Karl Guy Grégoire	AS	Chirurgie Bucco-Dentaire
240	NKOLO TOLO Francis Daniel	AS	Chirurgie Bucco-Dentaire

DEPARTEMENT DE PHARMACOGNOSIE ET CHIMIE PHARMACEUTIQUE			
241	NTSAMA ESSOMBA Claudine (CD)	P	Pharmacognosie /Chimie pharmaceutique
242	NGAMENI Bathélémy	P	Phytochimie/ Chimie Organique
243	NGOUPAYO Joseph	P	Phytochimie/Pharmacognosie
244	GUEDJE Nicole Marie	MC	Ethnopharmacologie/Biologie végétale

Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

245	BAYAGA Hervé Narcisse	AS	Pharmacie
DEPARTEMENT DE PHARMACOTOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE			
246	ZINGUE Stéphane (CD)	MC	
247	FOKUNANG Charles	P	Biologie Moléculaire
248	MPONDO MPONDO Emmanuel	P	Pharmacie
249	TEMBE Estella épouse FOKUNANG	MC	Pharmacologie Clinique
250	TABI OMGBA	CC	Pharmacie
251	NENE AHIDJO épouse NJITUNG TEM	AS	Neuropharmacologie
DEPARTEMENT DE PHARMACIE GALENIQUE ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE			
252	NNANGA NGA Emmanuel (CD)	P	Pharmacie Galénique
253	MBOLE Jeanne Mauricette épouse MVONDO M.	CC	Management de la qualité, Contrôle qualité des produits de santé et des aliments
254	SOPPO LOBE Charlotte Vanessa	CC	Contrôle qualité médicaments
255	MINYEM NGOMBI Aude Périne épouse AFUH	AS	Réglementation Pharmaceutique
256	NYANGONO NDONGO Martin	AS	Pharmacie
257	ABA'A Marthe Dereine	AS	Analyse du Médicament

P= Professeur

MCA= Maître de Conférences Agrégé

MC= Maître de Conférences

MA= Maître Assistant

CC = Chargé de Cours

AS = Assistant

RESUME

Introduction : Le cancer du sein est le plus fréquent dans le monde avec une fréquence de 11,7%. Au Cameroun, il représente le premier cancer, tout sexe confondu, avec une fréquence de 20,1%. Un contexte de prédisposition génétique a été retrouvé dans 5 à 10% des cancers du sein et les principaux gènes responsables sont les gènes BRCA1 et BRCA2. Ces gènes augmentent le risque de développer le cancer du sein à 40 à 85% contre 10% dans la population générale. Les apparentés de sexe féminin des patients porteurs de la mutation BRCA1/BRCA2 présentent un risque de cancer du sein 2 à 5 fois plus élevé lorsqu'elles sont elles-mêmes porteuses d'une mutation BRCA. Au Cameroun, peu d'études ont été réalisées sur la prédisposition génétique au cancer du sein chez les malades et les membres de leurs familles. Ce constat a motivé la conduite de cette étude dont l'objectif était d'étudier les mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein.

Méthodologie : Il s'agissait d'une étude transversale descriptive sur une période de 2 ans allant de août 2021 à août 2023. Les apparentés inclus dans notre étude étaient du 1^{er} degré (parents, frères et sœurs, fils et filles), indemnes ou atteints d'un cancer du sein et âgés d'au moins 18 ans. Les apparentés consentants et éligibles étaient invités à se rendre à l'Hôpital Général de Yaoundé où des prélèvements sanguins et frottis jugaux étaient effectués, puis conditionnés et transportés en France, au Laboratoire d'Oncogénétique du Centre Jean PERRIN de Clermont-Ferrand pour la recherche des mutations génétiques. Les mutations génétiques étaient identifiées après extraction de l'ADN à partir du sang total suivie par un séquençage par PCR. L'analyse statistique des données a été faite avec le logiciel SPSS 23.0.

Résultats : Au total, nous avons retenus dans notre étude 16 cas-index puis enrôlé 59 apparentés appartenant à 13 familles de cas-index. Le taux global de réalisation des tests génétiques chez les apparentés était de 31,7% (59/186). Les mutations génétiques diagnostiquées chez les cas-index concernaient les gènes BRCA1 (68,7%), BRCA2 (18,8%) et CHEK2 (12,5%). Les apparentés de sexe féminin représentaient 66,1% des cas et l'âge moyen était de 35,2 ans. Les apparentés de notre étude étaient constitués des descendants (54,2%), collatéraux (40,7%) et ascendants (5,1%) tous du 1^{er} degré. Seuls 1,7% des apparentés souffraient de cancer du sein au moment de l'étude. Une mutation génétique prédisposant au cancer du sein était retrouvée chez 42,1% des apparentés.

Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

Parmi les cas positifs, les fréquences de mutations des gènes BRCA1, BRCA2 et CHEK2 étaient respectivement de 62,5%, 25% et 12,5%. La fréquence des cas de mutation par rapport au sexe était de 57,9% (11/19) pour les hommes et 34,2% (13/38) pour les femmes. Un peu plus de la moitié (54%) des apparentés porteurs d'une mutation génétique étaient des descendants des cas-index. Aucune association significative n'a été retrouvée entre la survenue des mutations génétiques et l'âge, le sexe ou le lien de parenté avec le cas-index.

Conclusion : les résultats de notre étude révèlent un taux élevé de mutation génétique prédisposant au cancer du sein chez les apparentés du 1^{er} degré suggérant ainsi une prise en charge précoce et adéquate par le dépistage et les prophylaxies appropriées.

Mots-clés : Mutation génétique ; Cancer du sein ; BRCA ; apparenté de 1^{er} degré ; cas-index ; Yaoundé

SUMMARY

Background: Breast cancer is the most common cancer in the world, with a frequency of 11.7%. In Cameroon, it is the leading cancer of all sexes, with a frequency of 20.1%. A genetic predisposition has been found in 5 to 10% of breast cancers, and the main genes responsible are BRCA1 and BRCA2. These genes increase the risk of developing breast cancer to 40-85%, compared with 10% in the general population. Female relatives of patients carrying the BRCA1/BRCA2 mutation are 2 to 5 times more likely to develop breast cancer if they themselves carry a BRCA mutation. In Cameroon, few studies have been carried out on the genetic predisposition to breast cancer in patients and members of their families. This finding prompted this study, the aim of which was to investigate genetic mutations in 1st-degree relatives of index cases of genetic predisposition to breast cancer.

Methodology: This was a descriptive cross-sectional study over a 2-year period from August 2021 to August 2023. The relatives included in our study were 1st degree (parents, siblings, sons and daughters), free of or with breast cancer and at least 18 years old. Consenting and eligible relatives were invited to go to the Yaoundé General Hospital where blood samples and jugal smears were taken, then packaged and transported to France to the Oncogenetics Laboratory of the Jean PERRIN Centre in Clermont-Ferrand for genetic mutation testing. Genetic mutations were identified after DNA extraction from whole blood followed by PCR sequencing. Statistical analysis of the data was performed using SPSS 23.0 software.

Results: A total of 16 index cases were included in the study, and 59 relatives from 13 index families were enrolled. The overall rate of genetic testing of relatives was 31.7% (59/186). The genetic mutations diagnosed in the index cases concerned the BRCA1 (68.7%), BRCA2 (18.8%) and CHEK2 (12.5%) genes. Female relatives accounted for 66.1% of cases and the mean age was 35.2 years. The relatives in our study were descendants (54.2%), collaterals (40.7%) and ascendants (5.1%), all 1st degree. Only 1.7% of relatives had breast cancer at the time of the study. A genetic mutation predisposing to breast cancer was found in 42.1% of relatives. Among the positive cases, the frequencies of mutations in the BRCA1, BRCA2 and CHEK2 genes were 62.5%, 25% and 12.5% respectively. The frequency of mutation cases by sex was 57.9% (11/19) for men and 34.2% (13/38) for women. Just over half (54%) of the relatives carrying a genetic

Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

mutation were offspring of index cases. No significant association was found between the occurrence of genetic mutations and age, sex or relationship to the index case.

Conclusion: The results of our study reveal a high rate of genetic mutation predisposing to breast cancer in 1st degree relatives, suggesting early and appropriate management through screening and appropriate prophylaxis.

Keywords: Genetic mutation; Breast cancer; BRCA; 1st degree relative; case-index; Yaoundé

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: procédure d'extraction de l'ADN au Centre Jean PERRIN [67]	50
Tableau II: répartition des cas-index en fonction des caractéristiques sociodémographiques....	55
Tableau III: répartition des cas-index en fonction des caractéristiques du cancer du sein	56
Tableau IV: répartition des apparentés en fonction des liens de parenté avec les cas-index	58
Tableau V: répartition des apparentés en fonction du type de mutation des cas-index.....	59
Tableau VI: répartition des apparentés en fonction des caractéristiques sociodémographiques	60
Tableau VII: répartition des apparentés de sexe féminin en fonction des antécédents obstétricaux et gynécologiques	61
Tableau VIII: répartition des apparentés en fonction des antécédents médicaux personnels.....	62
Tableau IX: répartition des apparentés en fonction des antécédents familiaux de cancer	62
Tableau X: distribution des cas positifs en fonction du type de mutation génétique	63
Tableau XI: répartition des cas de mutations génétiques en fonction du sexe	64
Tableau XII: distribution des apparentés testés avec résultat positif en fonction du lien de parenté.....	64
Tableau XIII: association entre âge, sexe, lien de parenté aux cas-index et mutations génétiques	66

LISTE DES FIGURES

Figure 1: illustration d'un pedigree [14].....	5
Figure 2: types de mutations ponctuelles et leurs conséquences [21]	10
Figure 3: coupe sagittale du sein [29].....	17
Figure 4: vascularisation artérielle du sein [30].....	18
Figure 5: vascularisation veineuse du sein [32].....	18
Figure 6: réseau lymphatique du sein [34].....	19
Figure 7: innervation du sein [35].....	19
Figure 8: formation des tautomères [37].....	21
Figure 9: appariement anormal des tautomères : A-C et G-T [38]	21
Figure 10: dépurination de l'ADN [39]	22
Figure 11: désamination de la cytosine et appariement du produit [20].....	22
Figure 12: caractéristiques cliniques et paracliniques du cancer du sein en fonction de la mutation génétique prédisposante [50]	29
Figure 13: score d'Eisinger [53]	31
Figure 14: recommandations de l'INCa sur la détection précoce du cancer du sein et les stratégies de réduction du risque chez les femmes mutées et indemnes de cancer du sein [48] ..	34
Figure 15: recommandations de l'INCa sur la surveillance mammaire, le dépistage du cancer des annexes et la chirurgie de réduction du risque chez les femmes mutées et atteintes de cancer du sein [48]	35

LISTE DES ABREVIATIONS, SIGLES, ACRONYMES

- ACE:** Antigène Carcino-Embryonnaire
- ACR:** American College of Radiology
- ADN:** Acide DésoxyRibonucléique
- ATCD:** Antécédent
- ATM:** AtaxiaTélangiectasia Mutated proteins
- BRCA1:** Breast Cancer Antigen 1
- BRCA2:** Breast Cancer Antigen 2
- BOADICEA:** Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm
- CA 15-3:** Cancer Antigen 15-3
- CDH1:** Cadherin 1
- CDK:** Cyclines dépendant des kinases
- CHEK2:** Checkpoint Kinase 2
- CHRACERH:** Centre Hospitalier de Recherche et d'Application en Chirurgie Endoscopique et Reproduction Humaine
- CIRC:** Centre International de Recherche sur le Cancer
- EDTA:** Ethylène Diamine Tetra-acétique
- EE:** Elston et Ellis
- EGF:** Epidermal Growth Factor
- GGT:** Gamma-GlutaminoTransférase
- GLOBOCAN :** Global Cancer Observatory
- HAS:** Haute Autorité de Santé
- HER-2:** Human Epidermal Growth factor Receptor 2
- HGY:** Hôpital Général de Yaoundé
- HIV:** Human Immunodeficiency Virus
- IMC:** Indice de Masse Corporelle
- INCA:** Institut National du Cancer

Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

IRM:	Imagerie par Résonance Magnétique
NF1:	Neurofibromatose 1
OMS:	Organisation Mondiale de la Santé
OR:	Odds Ratio
PALB2:	Partner and Localiser of BRCA2
PAM:	Plaqué Aréolomammaire
PAS:	Periodic Acid Schiff
PTEN:	Phosphatase and Tensin Homologue
RA:	Récepteurs aux Androgènes
RE:	Récepteurs d'Œstrogènes
RP:	Récepteurs de Progestérone
RR:	Risque Relatif
RRM:	Mastectomie de Réduction du Risque
RRSO :	Salpingo-Ovariectomie de Réduction du Risque
SBR:	Scarff-Bloom-Richardson
SLF:	Syndrome de Li-Fraumeni
STK11:	Sérine/Thréonine Kinase 11
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences
THM:	Traitement Hormonal de la Ménopause
TNM:	Tumor Node Metastasis
TGF-α:	Transforming Growth Factor Alpha
TGF-β:	Transforming Growth Factor Beta
TP53:	Tumor Protein 53

Chapter I: INTRODUCTION

I.1. Contexte

Le cancer du sein est une prolifération incontrôlée et anarchique des cellules de la glande mammaire [1]. C'est le cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde avec 2,26 millions de cas diagnostiqués en 2020, et représente la première cause de mortalité par cancer chez celle-ci avec une incidence de 684 996 décès en 2020 [2]. En Afrique, cette pathologie est au premier rang des cancers de la femme avec une incidence de 186 598 cas en 2020 soit 29,5% de tous les cancers de la femme [3]. Au Cameroun, le cancer du sein est le premier cancer de la femme avec une incidence de 4170 nouveaux cas en 2020 devant le cancer du col de l'utérus qui a une incidence de 2770 nouveaux cas en 2020 [4]. Plusieurs situations à risque exposent au cancer du sein parmi lesquelles : puberté précoce, ménopause tardive, nulliparité ou première grossesse tardive (>30ans), obésité, traitement hormonal de la ménopause mal conduit, une histoire familiale de cancer du sein et la présence de mutations génétiques prédisposantes au cancer du sein et de l'ovaire [5,6].

Plusieurs études sur le sujet ont permis de relever qu'environ 5 à 10% des cancers du sein surviennent dans un contexte de prédisposition génétique [7]. Les gènes les plus incriminés dans la genèse du cancer du sein héréditaire sont principalement les gènes BRCA1/BRCA2 mais on peut également retrouver d'autres gènes tels que le gène TP53, le gène PTEN, le gène PALB2, le gène CHEK2, le gène STK11 [8,9]. Globalement, les femmes porteuses d'une mutation constitutionnelle pathologique ont un risque, allant de 40 à 85%, de développer le cancer du sein avant l'âge de 70 ans, alors que ce risque est de l'ordre de 10% dans la population générale [10]. Aussi, les mutations BRCA sont parmi les facteurs de risque connus du cancer du sein chez l'homme ; à ce sujet, une étude a révélé que moins de 4% des hommes atteints souffrant de cancer du sein ont une mutation BRCA1 et 4 à 16% ont une mutation BRCA2 [11]. Les apparentés des malades souffrant de cancer du sein et diagnostiqués avec une mutation génétique prédisposante, sont à risque de porter cette même mutation génétique. Il ressort de la littérature que 15% des patientes souffrant de cancer du sein ont au moins un apparenté de premier degré atteint de la même maladie [12]. Aussi, les apparentés de sexe féminin des patients porteurs de la mutation BRCA1/BRCA2 présentent un risque de cancer du sein 5,90 fois plus élevé lorsque la femme est elle-même porteuse d'une mutation BRCA1 que lorsqu'elle n'est pas porteuse de cette mutation [13].

Au Cameroun, la recherche de mutations génétiques liées au cancer du sein n'est pas effective en pratique clinique. Par ailleurs, peu d'études sur le sujet ont été réalisées dans notre contexte. Toutefois, une étude de thèse a été réalisée en 2021 portant sur la recherche de mutations génétiques prédisposantes chez les patientes souffrant de cancer du sein et à haut risque de prédisposition génétique. Cette étude a révélé une fréquence de mutations génétiques de 15,9% [14]. C'est à la suite de cette étude que nous nous sommes proposés de rechercher les mutations génétiques chez les apparentés de premier degré des personnes mutées notamment la mère, le père, les frères et sœurs et les enfants.

I.2. Justification et intérêt

La présence d'une mutation génétique prédisposant au cancer chez une personne augmente la probabilité chez ses proches parents de porter le même type de mutation.

Des études ont montré que les patients atteints de cancer du sein avec mutation BRCA1 ou BRCA2 avaient des chances de survie globale réduites par rapport aux patients atteints de cancer du sein sporadique [15,16]. De plus, il a été démontré que des mesures thérapeutiques peuvent être mises en place dans un but préventif. Il s'agit de :

- La surveillance rapprochée qui permet le diagnostic précoce de la maladie
- La chirurgie prophylactique : qui permet de réduire le risque de survenue soit du cancer du sein dans le cas de la mastectomie prophylactique, soit du cancer de l'ovaire concernant la salpingo-ovariectomie prophylactique.
- La chimioprévention qui réduirait aussi le risque de survenue du cancer du sein. Cependant elle n'est pas encore recommandée en pratique clinique courante [17,18].

Ceci justifie notre recherche dont le but final était de prévenir et détecter précocement le cancer du sein chez les personnes génétiquement prédisposées.

I.3. Question de recherche

Quelle est la fréquence des mutations génétiques chez les apparentés de 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé ?

I.4. Objectifs de l'étude

1) Objectif général

Etudier les mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de mutations génétiques prédisposant au cancer du sein.

2) Objectifs spécifiques

1. Décrire le profil socio-démographique de la population d'étude ;
2. Déterminer la fréquence des mutations génétiques prédisposant au cancer du sein dans cette population d'étude ;
3. Préciser les types de mutations génétiques retrouvées chez la population d'étude ;
4. Identifier les facteurs associés aux mutations génétiques prédisposant au cancer du sein dans la population d'étude.

I.5. Définitions des termes opérationnels

- ✓ **Prédisposition génétique** : existence de gènes anormaux augmentant le risque de développer le cancer du sein par rapport au risque moyen observé dans la population générale.
- ✓ **Cas-index** : première personne avec cancer du sein ayant une mutation génétique au sein d'une famille.
- ✓ **Risque génétique** : probabilité d'être porteur d'une mutation génétique
- ✓ **Famille** : ensemble de personnes unies par un lien de parenté.
- ✓ **Parent** : personne avec qui on a un lien de parenté.
- ✓ **Parenté** : relation de consanguinité ou d'alliance qui unit des personnes entre elles.
- ✓ **Lien de parenté** : relation qui existe entre deux personnes appartenant à la même famille ; le lien de parenté peut être ascendant, collatéral ou descendant.
- ✓ **Filiation** : rapport de famille qui lie un individu à une ou plusieurs personnes dont il est issu ; elle peut être biologique ou adoptive.

Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

- ✓ **Apparenté** : personne unie par des liens de parenté à une autre personne, une famille.
- ✓ **Apparenté du premier degré** : membre de la famille qui partage 50% de son patrimoine génétique avec le cas-index. Il s'agit de : père, mère, frères et sœurs, enfants.
- ✓ **Apparenté du deuxième degré** : membre la famille qui partage 25% de son information génétique avec le cas-index. Il s'agit de : grands-parents, oncles et tantes, petits-enfants.
- ✓ **Apparenté du troisième degré** : membre de la famille qui partage 12,5% de son information génétique avec le cas-index. Sont concernés : cousins, arrières grands-parents, arrières petits-enfants.
- ✓ **Filiation** : rapport de famille qui lie un individu à une ou plusieurs personnes dont il est issu.
- ✓ **Pedigree** : représentation schématique d'une part, des relations entre les membres d'une famille et d'autre part, de la transmission d'un caractère ou un état de santé à travers les générations d'une famille (figure 1).
- ✓ **Pénétrance** : proportion de sujets porteurs d'un gène et exprimant le caractère (phénotype) lié à ce gène.

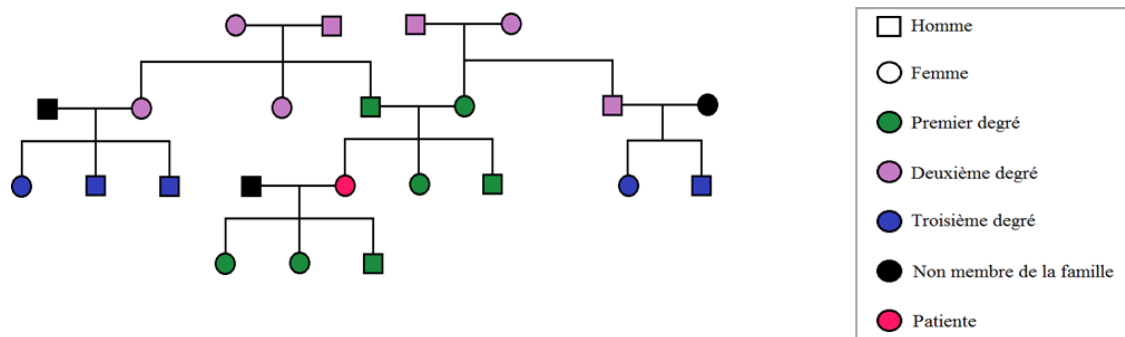


Figure 1: illustration d'un pedigree [14]

Chapitre II : REVUE DE LA LITTERATURE

II.1. GENERALITES

II.1.1. Définition

Le terme mutation génétique est utilisé pour désigner une modification irréversible de l'information génétique dans la séquence d'un génome qui représente l'ensemble du matériel génétique [19]. Les mutations génétiques sont la source de la variabilité génétique, et lorsqu'elles ne sont pas pathogènes, elles constituent le moteur de l'évolution.

En raison de l'existence de nombreux types de mutations et de la grande variabilité de leurs effets, les généticiens classent les mutations selon différents paramètres à savoir : le mode de survenue, la localisation cellulaire et chromosomique, les effets phénotypiques, la taille du changement et la nature du changement moléculaire [20].

II.1.2. Classification des mutations génétiques

II.1.2.1. Selon le mode de survenue

Selon le mode de survenue, on distingue : [20]

- **Les mutations spontanées** : elles surviennent naturellement, suite à des processus biologiques et chimiques naturels. Elles apparaissent souvent durant le processus de réplication de l'ADN.
- **Les mutations induites** : elles font suite à l'exposition à des agents extérieurs appelés mutagènes (radiations, substances chimiques, virus).

II.1.2.2. Selon la localisation

On distingue : [19,20]

- **Les mutations somatiques** : elles n'affectent que les cellules somatiques. Elles ne peuvent pas être transmises à la descendance. Une grande partie des mutations somatiques, est corrigée spontanément par des mécanismes de réparation de l'ADN et masquée par la présence en grand nombre de cellules non mutées qui permettent aux tissus concernés de conserver leur fonction.

- **Les mutations germinales :** elles affectent les cellules germinales encore appelées gamètes (spermatozoïdes et ovules). Elles sont transmises aux descendants et peuvent, potentiellement, être exprimées dans toutes les cellules du descendant.
- **Les mutations autosomiques :** qui affectent un gène autre que les gènes de détermination sexuelle.
- **Les mutations liées au sexe :** qui affectent les gènes situés sur les chromosomes sexuels X, Y.

II.1.2.3. Selon les effets phénotypiques

- **Les mutations perte de fonction :** elles conduisent à l'inactivation totale du gène ou à la formation d'un produit non fonctionnel du gène.
- **Les mutations gain de fonction :** elles altèrent qualitativement l'action d'un gène. Elles peuvent conduire à l'activation d'un gène dans une cellule dans laquelle le gène est normalement inactif.
- **Les mutations hypomorphes :** qui réduisent mais n'éliminent pas le niveau d'expression du gène ou de l'activité du produit du gène.
- **Les mutations hypermorphes :** qui changent la régulation du gène de telle sorte que le produit du gène soit surexprimé.
- **Les mutations conditionnelles :** elles conduisent à des changements de phénotype uniquement dans certaines conditions environnementales dites **restrictives**. Dans d'autres conditions dites **permissives**, les mutations sont sans effets [20].

II.1.2.4. Selon la taille du changement moléculaire

On distingue :

- **les mutations chromosomiques :** qui portent sur des fragments de chromosome, des chromosomes entiers ou des jeux de chromosomes.

- **les mutations géniques** : qui ne se limitent qu'à un allèle d'un gène qui est situé en un « point » (locus) unique du chromosome d'où l'appellation synonyme de **mutations ponctuelles** [20].

II.1.2.5. Selon la nature du changement moléculaire

Les mutations ponctuelles peuvent être réparties en fonction des types de changement dans l'ADN. On distingue ainsi : [19,20]

- **Les mutations substitutions** : où une paire de base est remplacée par une autre. Elles sont divisées en deux sous-classes :
 - **La transition** : caractérisée par le remplacement d'une base par une autre base de même catégorie chimique. Exemple : purine remplacée par purine.
 - **La transversion** : caractérisée par le remplacement d'une base par une autre base de différente catégorie chimique. Exemple : purine remplacée par pyrimidine.
- **Les mutations « indel » (insertion-délétion)** : elles se caractérisent par l'insertion ou la délétion d'une ou plusieurs paires de bases.

Les différents changements induits par les mutations ponctuelles ont des conséquences fonctionnelles au niveau protéique parmi lesquels :

- **Les mutations silencieuses ou synonymes** : on parle de mutation silencieuse lorsque la mutation ne modifie pas la séquence d'une protéine c'est-à-dire qu'un codon correspondant à un acide aminé est remplacé par un autre codon correspondant au même acide aminé.
- **Les mutations faux-sens** : elles se traduisent par le changement d'un codon d'un acide aminé par un codon d'un acide aminé différent. Les mutations faux-sens sont dites **conservatrices** lorsque les deux acides aminés ont une structure chimique similaire ; dans ce cas leur effet est moins grave sur la structure et la fonction de la protéine. Elles peuvent aussi être **non conservatrices** lorsque les deux acides aminés sont chimiquement différents. Dans ce cas leur effet sur la fonction de la protéine est important.

Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

- **Les mutations non-sens** : caractérisées par le changement d'un codon d'un acide aminé par un codon de terminaison encore appelé **codon stop**. Cela entraîne la production d'une protéine totalement inactive.

Mutations ponctuelles et conséquences						
Pas de mutation	CTA	TAC	GCA	AGT	ADN*	
	CUA	UAC	GCA	AGU	ARN	
	Leucine - Tyrosine - Alanine - Sérine				Protéine	
Mutations	Addition					
	CTA	TAC	GCA	AGT	ADN*	
	CTA	ATA	CGC	AAG	T	ADN muté
	CUA	AUA	CGC	AAG	U	ARN
	Leucine - Isoleucine - Arginine - Lysine					
	Délétion					
	CTA	TAC	GCA	AGT	ADN*	
	CTA	TCG	CAA	GT	ADN muté	
	CUA	UCG	CAA	GU	ARN	
	Leucine - Sérine - Glutamine					
	Substitution					
	• Mutation silencieuse					
CTA	TAC	GCA	AGT	ADN*		
CTT	TAC	GCA	AGT	ADN muté		
CUU	UAC	GCA	AGU	ARN		
Leucine - Tyrosine - Alanine - Sérine						
• Mutation faux sens						
CTA	TAC	GCA	AGT	ADN*		
CTA	TAC	GGA	AGT	ADN muté		
CUA	UAC	GGA	AGU	ARN		
Leucine - Tyrosine - Glycine - Sérine						
• Mutation non sens						
CTA	TAC	GCA	AGT	ADN*		
CTA	TAG	GCA	AGT	ADN muté		
CUA	UAG	GCA	AGU	ARN		
Leucine						

* Brin d'ADN non codant

Figure 2: types de mutations ponctuelles et leurs conséquences [21]

II.1.3. Rappels

II.1.3.1. Division cellulaire

i. Physiologie

Le cycle cellulaire est une série d'événements organisés et contrôlés au cours desquels une cellule-mère subit une division afin de générer deux cellules-filles identiques entre-elles et à la cellule mère [22]. L'objectif du cycle cellulaire est de permettre le maintien de l'information génétique qui est transmise, de manière constante en quantité et en qualité, d'une cellule-mère à deux cellules-filles [20].

Lors du cycle cellulaire, la cellule effectue 4 tâches essentielles : [22]

- Duplication des organites et des macromolécules,
- Réplication de l'ADN,
- Ségrégation des chromosomes en 2 lots identiques,
- Séparation de la cellule en 2, par pincement cytoplasmique.

Le cycle cellulaire est divisé en 2 étapes : [20,22]

- **L'interphase** : elle représente la phase de croissance cellulaire continue. L'interphase est subdivisée en 3 phases à savoir :
 - **Phase G1** : elle constitue la phase de croissance et de reconstitution des réserves dans le but de préparer la réplication de l'ADN. Pendant la phase G1, certaines cellules, dans certaines conditions, peuvent quitter le cycle et rentrer dans un état de quiescence (repos), on parle alors de **phase G0**.
 - **Phase S** : il s'agit de la phase de synthèse ou réplication de l'ADN. Le mécanisme consiste à reproduire à partir d'une molécule d'ADN, une autre molécule d'ADN strictement identique. La réplication de l'ADN est semi-conservative : elle aboutit à la formation de deux molécules d'ADN contenant chacune un **brin parent** (brin ancien) et un **brin néoformé** (brin nouveau).
 - **Phase G2** : elle débute dès que la réplication est achevée. Il s'agit d'une phase d'attente et de contrôle au cours de laquelle la cellule a le temps de réparer d'éventuelles erreurs commises lors de la réplication. Elle permet à la cellule de se préparer à la division mitotique.
- **La mitose** : elle représente la phase de division de la cellule. Elle est subdivisée en 6 phases :
 - **Prophase** : cette phase est caractérisée par la condensation des fibres de chromatines (chromosomes) et la rupture de l'enveloppe nucléaire.

- **Prométaphase** : elle est la période de formation du fuseau de microtubules mitotiques et la capture des chromosomes, au niveau de leurs kinétochores, par ces microtubules.
- **Métaphase** : elle est la phase d'alignement des chromosomes sur la « plaque métaphasique » qui se trouve dans un plan à équidistance des pôles de la cellule. Lorsque tous les kinétochores sont attachés aux microtubules et alignés sur la plaque métaphasique, un signal est donné et l'anaphase débute.
- **Anaphase** : elle se caractérise par la séparation des chromatides-sœurs et le déplacement des chromosomes-fils vers les pôles qui, par ailleurs, s'éloignent l'un de l'autre.
- **Télophase** : période caractérisée par le mouvement des chromosomes vers les pôles, la disparition du fuseau, la décondensation des chromosomes et la reconstitution de l'enveloppe nucléaire.
- **Cytokinèse** : encore appelée **cytodiérèse**, elle conduit à l'individualisation des deux cellules-filles. Elle est caractérisée par la mise en place d'un anneau contractile contenant de l'actine, de la myosine et d'autres protéines. L'anneau se contracte au niveau équatorial du fuseau mitotique et se referme ensuite entre les deux cellules-filles. La cytokinèse n'est possible que lorsque les deux lots de chromosomes sont répartis de façon symétrique entre les deux futures cellules-filles.

ii. Régulation du cycle cellulaire

Le contrôle du cycle cellulaire est assuré par un système mettant en jeu de nombreuses protéines régulatrices activées dans un ordre précis et qui déclenchent l'initiation d'évènements clefs tels que la réplication de l'ADN, la destruction de l'enveloppe nucléaire, la formation de fuseaux achromatiques et la ségrégation chromosomique.

- **Kinases cycline-dépendantes (CDKs)** : les CDKs forment une famille de protéines kinases qui jouent un rôle essentiel dans le déclenchement, le contrôle et la succession harmonieuse des différentes phases du cycle cellulaire. Les CDKs sont actives uniquement sous forme d'un complexe entre une sous-unité catalytique (CDKs) et une sous-unité régulatrice (cycline). D'après le séquençage du génome humain, il existerait 13 CDKs et

25 cyclines. Toutefois, certaines ne sont pas impliquées dans la régulation du cycle cellulaire. Les CDKs 1,2,4 et 6 sont dédiées au contrôle de la division cellulaire tandis que les CDKs 8 et 9 jouent un rôle dans la transcription ; la CDK 7 est à la fois une kinase activatrice du cycle cellulaire et une composante du complexe de transcription.

Les complexes CDK/cycline agissent à différentes étapes du cycle cellulaire. Ainsi, les CDK4 et CDK6, associées à des cyclines de type D, régulent le déroulement de la phase G1. Puis le complexe CDK2/cycline E prend le relais pour assurer la transition G1/S, suivie par CDK2/cycline A qui assure le contrôle de la phase S. CDK1/cycline A intervient en G2, CDK1/cycline B régule la transition G2/M et l'entrée en mitose.

Les complexes CDK/cycline peuvent être activés ou inhibés suite à des cycles de phosphorylation/déphosphorylation [20,22].

- **Points de contrôle :** Afin de s'assurer que chaque cellule nouvellement formée reçoive un génome complet, le déroulement du cycle cellulaire est contrôlé de telle manière que chaque phase du cycle cellulaire n'ait lieu qu'une seule fois par cycle et qu'aucune phase ne puisse commencer sans que les précédentes ne se soient correctement déroulées. Ce sont les points de contrôle ou *checkpoints* qui assurent ce rôle à chaque transition entre les différentes étapes. Ainsi on distingue :
 - **Checkpoint en G1 :** qui s'assure que la cellule est assez grosse pour débiter la phase S et qu'il y ait assez de nutriments pour continuer le cycle.
 - **Checkpoint en G2 :** qui s'assure que l'ADN est complètement répliqué, que des erreurs ont été réparées et que la cellule est assez grosse pour se diviser.
 - **Checkpoint en métaphase :** qui s'assure que les chromosomes sont alignés sur le fuseau, prêts pour la division [20].
- **Progression du cycle cellulaire :** plusieurs mécanismes sont mis en place pour assurer l'ordre dans la succession des phases de la division et l'obtention de deux cellules-filles rigoureusement identiques. Ces mécanismes agissent notamment à chaque transition entre les différentes phases du cycle : [20,22]

- **Transition G0/G1 :** à cette étape, les mitogènes, qui stimulent la division cellulaire, éliminent les contrôles négatifs qui bloquent la progression du cycle cellulaire. Les mitogènes agissent en se fixant sur leurs récepteurs enzymatiques au niveau de la membrane plasmique provoquant ainsi l'activation de la cascade des MAP-kinases. Ceci a pour effet d'augmenter la concentration d'un facteur de transcription, l'oncogène Myc, qui active la transcription des gènes codants pour la cycline D, les CDK4 et l'E2F. Ces événements ont pour effets l'activation du complexe CDK4/cycline D et l'entrée en phase G1.
- **Progression en phase G1 :** les cellules sont maintenues en phase G1 par l'action de la protéine rétinoblastome (pRb) qui inhibe la progression cellulaire en séquestrant le facteur de transcription E2F. Sous l'action des mitogènes, le complexe CDK4/cycline D est activé et initie la phosphorylation de pRb, ce qui diminue l'affinité de ce dernier pour E2F. La libération d'E2F lui permet d'activer la transcription du gène codant pour la cycline E, qui initie l'entrée en phase S.
- **Transition G2/M et mitose :** la transition G2/M est caractérisée par l'activation du complexe CDK1/cycline B, qui n'est possible que lorsque la réplication de l'ADN est terminée. L'activation du complexe CDK1/cycline B déclenche la division cellulaire.
- **Contrôle de l'état de l'ADN :** lorsque l'ADN est endommagé, des mécanismes complexes sont activés. Ils conduisent à un arrêt du cycle cellulaire et permettent à la cellule soit de réparer cet ADN endommagé, soit d'enclencher un programme de mort cellulaire si les lésions sont trop importantes. Parmi ces mécanismes, on relève la **voie p53-dépendante**. Le p53, suppresseur de tumeur, est un facteur de transcription activé sous l'effet de multiples facteurs (lésion de l'ADN, hypoxie, choc thermique...). Il est responsable de l'induction d'un grand nombre de gènes dont certains sont impliqués dans l'arrêt du cycle cellulaire ou le déclenchement de l'apoptose.

En l'absence de lésion de l'ADN, le p53 se fixe au facteur mdm2 (murine double minute 2) ce qui conduit à sa dégradation et explique ainsi, la faible concentration de p53 dans les cellules en bon état. En revanche, lorsque l'ADN est endommagé, des protéines kinases sont activées et phosphorylent le p53 ce qui diminue son affinité pour le facteur mdm2. Il

en résulte une baisse de la dégradation de p53 et donc une augmentation de sa concentration dans la cellule. Le p53 peut ainsi activer le facteur p21 qui va inhiber le complexe CDK4/cycline D et CDK2/cycline A ou E. Ceci va conduire au blocage de la cellule en phase S, phase de réplication de l'ADN.

Des mutations provoquant des pertes de fonction de p53 conduisent à une progression du cycle cellulaire même en cas de lésion de l'ADN ce qui favorise la genèse des cancers [22].

- **L'apoptose** : encore appelé « **mort cellulaire programmée** », l'apoptose est un programme de suicide activé à l'intérieur de la cellule et génétiquement contrôlé. Il s'agit d'un phénomène normal et régulé qui permet aux organismes pluricellulaires de : réguler leur nombre de cellules, d'éliminer des cellules normales qui ne sont plus nécessaires et d'éliminer des cellules anormales qui représentent un danger pour l'organisme [20,22].

L'apoptose est à différencier de la **nécrose** qui est une **mort cellulaire accidentelle** non physiologique et de l'**autophagie** qui est un mécanisme de survie de la cellule en cas de carence en nutriments [20].

L'apoptose dépend d'une famille de protéases appelées **caspases** (cystéinyl-**aspartate-cleaving-protéases**). Les caspases possèdent un résidu de cystéine dans leur site actif et un résidu d'aspartate dans leur site de clivage. Il existe deux familles de caspases : les **caspases initiatrices** et les **caspases exécuteurs/effectrices**. Les caspases initiatrices lorsqu'elles sont activées, activent à leur tour les caspases effectrices qui assurent la lyse cellulaire [20,22]. Les étapes de l'apoptose sont : [20]

- **Phase d'initiation** : c'est la phase d'induction de l'apoptose. Elle est réversible.
- **Phase de décision** : durant cette phase, la cellule intègre les **signaux de mort** reçus. Elle, aussi, est réversible.
- **Phase d'exécution** : durant cette phase les caspases effectrices sont activées et dégradent les substrats cellulaires provoquant la mort de la cellule.
- **Phase d'élimination** : au cours de cette phase, la cellule dégradée libère des substances chimiotactiques qui initient la phagocytose.

Il existe deux voies d'induction de l'apoptose : [20,22]

- **Voie des récepteurs de mort** : encore appelée **voie extrinsèque**, elle fait suite à la fixation de ligands spécifiques, de type cytokines, sur des récepteurs de surface dits récepteurs de mort.
- **Voie mitochondriale/voie intrinsèque** : dans ce cas, l'apoptose est induite par des signaux de stress cellulaire tels que les irradiations, altération de l'ADN. Elle peut aussi faire suite à l'action des protéines virales, oncoprotéines ou protéines suppresseurs de tumeur.

II.1.3.2. Epigénétique

L'épigénétique est définie comme étant la discipline de la biologie qui étudie la nature des mécanismes modifiant de manière réversible, transmissible et adaptative l'expression des gènes sans en changer la séquence nucléotidique [23]. Elle correspond donc à l'étude des changements dans l'activité des gènes, n'impliquant pas de modification de la séquence de l'ADN [24].

Les modifications épigénétiques sont induites par l'environnement : la cellule reçoit en permanence plusieurs signaux l'informant sur son environnement, de manière à ce qu'elle se spécialise au cours du développement, ou ajuste son activité à une situation particulière. Ces signaux peuvent être responsables de modifications de l'expression de nos gènes, sans en changer la séquence. Ces modifications sont matérialisées par des marques biochimiques apposées par des enzymes spécialisées sur l'ADN ou sur des protéines qui le structurent, notamment les histones. Les marques biochimiques les mieux caractérisées par la science sont les groupements méthyle (CH₃-) [24]. Donc l'épigénétique contrôle l'activité/l'expression des gènes par méthylation de l'ADN ou modification des composants de la chromatine (histones) [25].

L'épigénétique contribue au développement et à la progression de plusieurs maladies tels que les cancers, les maladies auto-immunes, les problèmes neurodégénératifs [26].

II.1.3.3. Anatomie du sein

- **Situation** : Le sein est situé au niveau de la paroi thoracique antérieure, dans la région pectorale. Sa base s'étend verticalement, de la 2^e côte à la 6^e côte et transversalement, du bord externe du sternum jusqu'au niveau de la ligne médio-axillaire. De l'extérieur vers

l'intérieur, le sein est constitué par la peau sous laquelle se trouve la glande mammaire qui repose sur le fascia superficialis du muscle grand pectoral [27].

- **Structure de la glande mammaire :** Le sein est constitué de la peau, du tissu adipeux, du tissu conjonctif, du tissu glandulaire et ses canaux. Les glandes mammaires sont, histologiquement, des glandes exocrines apparentées aux glandes sudoripares. Le sein de la femme non allaitante est constitué essentiellement de tissu adipeux tandis que celui de la femme allaitante a un tissu glandulaire fortement développé.

Chaque glande mammaire se compose de 15 à 25 lobes disposés en rayon autour de l'aréole mammaire. Les lobes se divisent, chacun, en unités plus petites appelées lobules, qui renferment les alvéoles produisant le lait chez la femme allaitante. Les lobules sont drainés par des canaux qui convergent et forment le canal galactophore – 1 canal par lobe – qui s'abouche au niveau du mamelon. Juste avant d'arriver à l'aréole mammaire, chaque canal galactophore se dilate pour former un sinus lactifère. La paroi du système lactifère est constituée d'une couche de cellules épithéliales cubiques et d'une couche de cellules myoépithéliales stellaires.

Les lobes sont séparés les uns des autres par du tissu adipeux et du tissu conjonctif dense. Le tissu conjonctif interlobaire forme les ligaments suspenseurs du sein, qui fixent le sein au fascia musculaire sous-jacent et au derme sus-jacent. Il forme ainsi un « soutien-gorge » naturel [28].

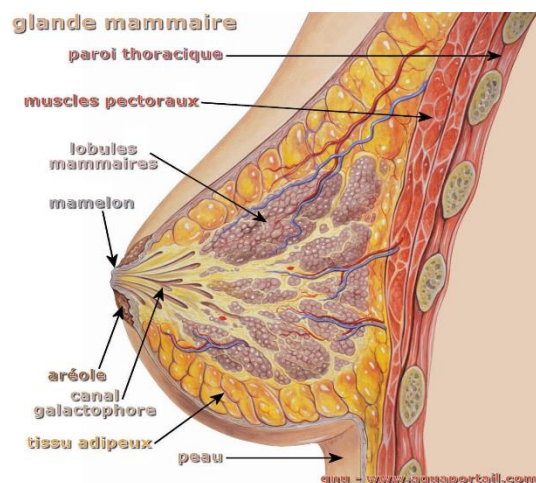


Figure 3: coupe sagittale du sein [29]

• **Vascularisation :**

- **Vascularisation artérielle :** elle est assurée par trois troncs artériels à savoir : l'artère thoracique/mammaire interne, l'artère axillaire et ses branches thoraco-acromiale et thoracique latérale et les artères intercostales [30].

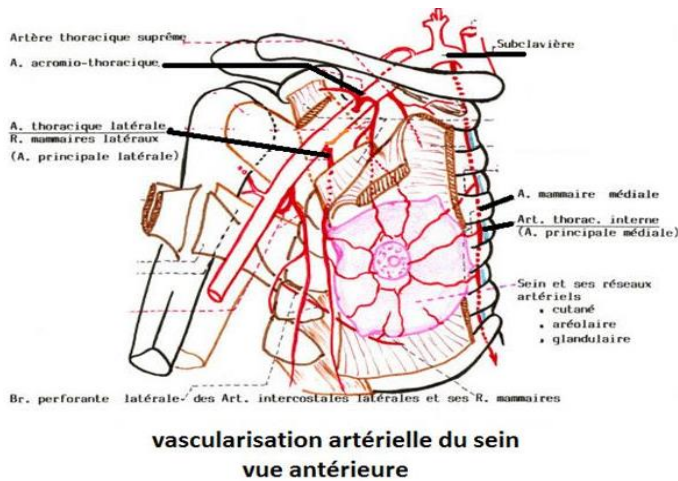


Figure 4: vascularisation artérielle du sein [30]

- **Vascularisation veineuse :** elle est tributaire de deux réseaux : un réseau superficiel et un réseau profond. Le réseau superficiel est constitué de veines sous-cutanées péri-aréolaires et péri-mamelonnaires qui forment autour de l'aréole le cercle de Haller. Le réseau profond quant à lui est satellite de la vascularisation artérielle et est composé de la veine mammaire interne, la veine mammaire externe et les veines intercostales [31].

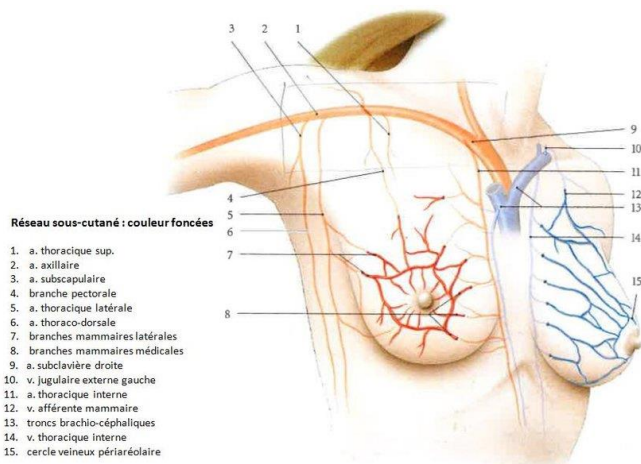


Figure 5: vascularisation veineuse du sein [32]

- **Drainage lymphatique** : il est assuré par plusieurs collecteurs parmi lesquels : les nœuds lymphatiques axillaires et les nœuds lymphatiques para-sternaux. Les nœuds axillaires collectent 75% des lymphatiques mammaires latéraux et supérieurs tandis que les nœuds para-sternaux drainent la partie médiale de la glande mammaire [33].

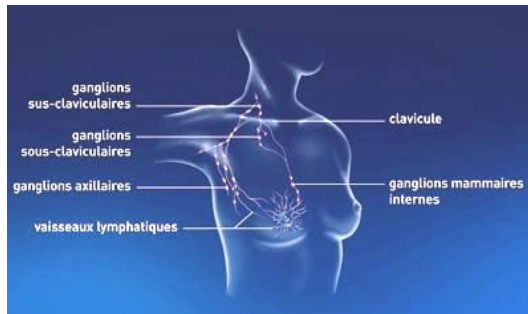


Figure 6: réseau lymphatique du sein [34]

- **Innervation** : l'innervation somatique du sein est assurée par des rameaux cutanés antéro-internes et latéraux issus des 3^e, 4^e, 5^e et 6^e nerfs intercostaux. L'aréole mammaire est innervée par la quatrième branche intercostale [33].

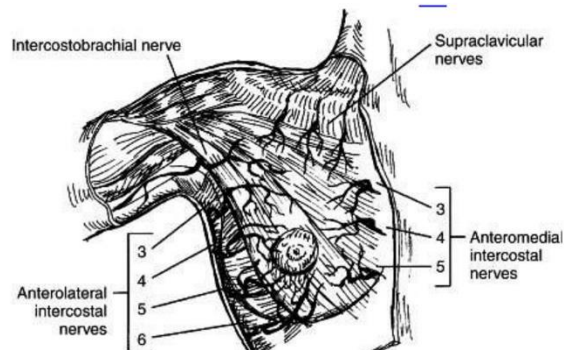


Figure 7: innervation du sein [35]

II.2. MUTATIONS GENETIQUES ET CANCEROGENESE

II.2.1. Mécanisme des mutations génétiques

Les mutations génétiques peuvent apparaître spontanément ou être induites. Les mutations spontanées se produisent naturellement dans toutes les cellules tandis que les mutations induites apparaissent lorsqu'un organisme est exposé à un agent extérieur encore appelé mutagène [36].

II.2.1.1. Mutations spontanées

Les mutations spontanées peuvent être dues à des erreurs de la réplication de l'ADN, des lésions spontanées et des éléments transposables [20].

a) Erreurs de réplication

Lors de la réplication, les ADN polymérases peuvent, parfois, insérer un mauvais nucléotide dans le brin en cours de synthèse. Il existe une 3'>5' exonucléase dont le rôle est de corriger les erreurs d'incorporation des nucléotides durant la réplication. Toutefois, ces nucléotides peuvent persister et entraîner une mutation lors de la réplication suivante [20,36].

b) Lésions spontanées de l'ADN

Les bases de l'ADN peuvent être altérées spontanément ; ceci à travers divers mécanismes à savoir : la tautomérisation, la dépurination et la désamination.

i. L'isomérisation tautomérique

Les bases puriques et pyrimidiques peuvent exister sous différentes formes chimiques appelées **tautomères ou isomères structuraux** qui diffèrent les uns des autres par un proton présent dans la molécule. Les tautomères identifiés se présentent sous les formes **cétone ou énol** dans le cas de la thymine (T) et la guanine (G) ; et sous les formes **amino et imino** dans le cas de la cytosine (C) et l'Adénine (A). L'isomérisation tautomérique est responsable des erreurs d'appariement des bases lors de la réplication de l'ADN ce qui aboutit à des substitutions nucléotidiques [20,36].

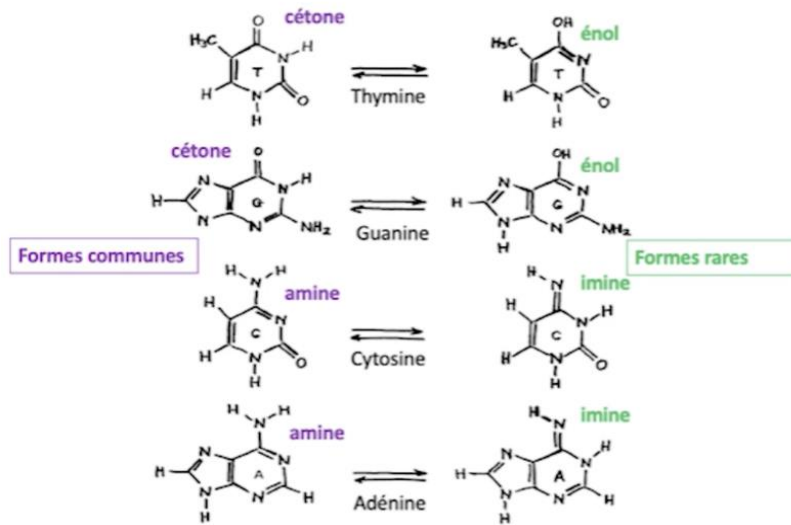


Figure 8: formation des tautomères [37]

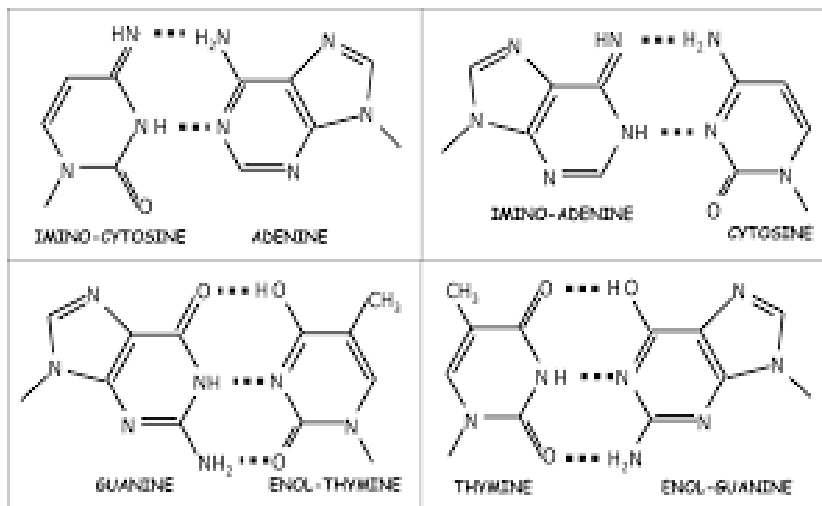


Figure 9: appariement anormal des tautomères : A-C et G-T [38]

ii. La dépurination

La dépurination implique la perte d'une base purique dans une double hélice intacte. Il en résulte la création d'un site apurinique sur l'un des brins de l'ADN. Si le site dépuriné n'est pas réparé, il n'y aura pas de base à cette position de l'ADN matrice et lors de la réplication, n'importe quel nucléotide pris au hasard sera introduit dans la séquence [20,36].

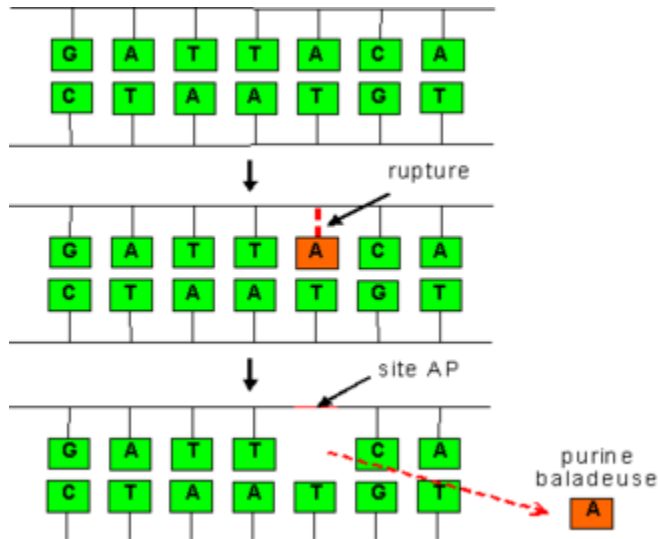


Figure 10: dépurination de l'ADN [39]

iii. La désamination

La désamination consiste en la conversion du groupe amino d'une base cytosine (C) ou adénine (A) en groupe cétone. La cytosine est alors remplacée en **Uracile (U)** et l'Adénine en **Hypoxanthine (H)**. La conséquence principale de cette conversion est d'altérer la spécificité d'appariement des 2 bases durant la réplication. Alors, au lieu de G-C on aura A-U puis A-T (après réplication) [20,36].

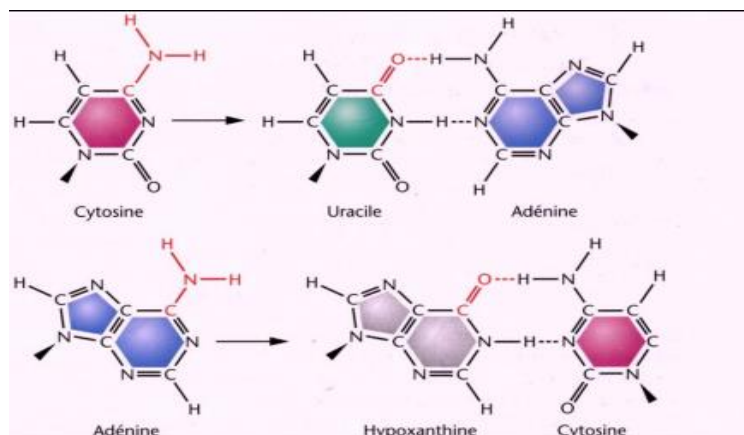


Figure 11: désamination de la cytosine et appariement du produit [20]

c) Les éléments transposables

Les éléments transposables sont des séquences moyennement répétées qui ont la capacité de se déplacer d'une position à l'autre dans le génome. Lors de leurs déplacements, ils peuvent s'insérer dans les gènes ou dans les régions régulatrices et être responsables de mutations pouvant être délétères ou non. Ils sont aussi responsables d'importants remaniements chromosomiques comme des délétions, des inversions et des translocations.

Les éléments transposables sont regroupés en deux classes selon le mécanisme de transposition :

- **les transposons** : qui regroupe les éléments se déplaçant par un intermédiaire ADN.
- **les rétrotransposons** : qui regroupe les éléments se déplaçant par un intermédiaire ARN [20].

II.2.1.2. Mutations induites

Les mutations induites se produisent suite à l'action de certains agents appelés **mutagènes**. Un mutagène est un agent physique ou chimique qui provoque des mutations. Les mutagènes induisent l'apparition des mutations par au moins trois mécanismes différents :

- **remplacer** une base dans l'ADN
- **modifier** une base de façon à ce qu'elle s'apparie de manière inadéquate avec une autre base
- **endommager** une base qui ne pourra plus s'apparier dans les conditions normales [20].

Plusieurs agents mutagènes ont été identifiés parmi lesquels :

- **Les analogues des bases** : qui ont une structure chimique similaire à celle des bases nucléotidiques, ce qui leur permet de s'incorporer dans la séquence d'ADN et ainsi provoquer des substitutions.
- **Les agents alkylants** : ils ajoutent des groupements alkyl (CH₃- ou CH₃-CH₂-) aux nucléotides altérant ainsi les affinités d'appariement et provoquant des mutations.
- **Les agents intercalants** : ces agents s'insèrent entre les bases azotées générant ainsi des délétions ou insertions responsables des mutations par décalage du cadre de lecture.

- Les rayonnements ultraviolets et les radiations ionisantes.
- Tabac [20].

II.2.2. Rôle des mutations génétiques dans la cancérogénèse

Les cancers sont des maladies qui résultent des mutations génétiques des cellules somatiques d'un tissu ou d'un organe. Dans la plupart des cas, ces mutations génétiques sont **acquises ou induites**. Toutefois, elles peuvent être **constitutionnelles ou héréditaires** représentant environ 5 à 20% de tous les cancers [40].

Les différents gènes qui contribuent au développement du cancer peuvent être regroupés en grandes catégories : [20,40]

- **Gènes suppresseurs de tumeur** : ce sont des gènes protecteurs qui limitent normalement la croissance cellulaire en :
 - ✓ induisant l'apoptose
 - ✓ réparant l'ADN lésé
 - ✓ favorisant la différenciation cellulaire et surveillant la vitesse de division cellulaire.

La mutation d'un gène suppresseur de tumeur favorise une croissance incontrôlable du tissu concerné ce qui aboutit à la formation d'une tumeur.

Des exemples de gènes suppresseurs de tumeurs comprennent : *BRCA1*, *BRCA2* ou *TP53*. Plus de 50% des cancers impliquent un gène p53 manquant ou endommagé. Les patients qui en sont porteurs courent donc un risque élevé de développer de nombreux types différents de cancer.

- **Oncogènes** : ces gènes transforment une cellule saine en cellule cancéreuse. Leurs précurseurs sont appelés **proto-oncogènes**. Les mutations de ces gènes sont généralement acquises. Plusieurs oncogènes ont été identifiés parmi lesquels :
 - ✓ *HER2* spécialisée dans le contrôle de la croissance et la propagation du cancer et retrouvé dans les cancers du sein et de l'ovaire.

- ✓ La famille des gènes *RAS* qui fabriquent des protéines impliquées dans les voies de communication cellulaire, la croissance et la mort cellulaire.
- **Gènes de réparation de l'ADN** : ceux-ci corrigent les erreurs commises lors de la réplication de l'ADN ou l'exposition aux mutagènes. Plusieurs de ces gènes agissent aussi comme suppresseurs de tumeurs notamment : *p53*, *BRCA1*, *BRCA2*. Les mutations des gènes de réparation de l'ADN peuvent être héritées ou acquises.

II.3. PREDISPOSITION HEREDITAIRE AU CANCER DU SEIN

Les mutations génétiques constitutionnelles ou héréditaires sont impliquées dans 5 à 20% de tous les cancers [40]. Concernant les cancers du sein, il est estimé que 5 à 10% d'entre eux sont héréditaires c'est-à-dire qu'ils résultent de prédispositions génétiques conférant un haut risque de développer le cancer [7].

La présence d'une mutation génétique *BRCA1/BRCA2* augmente le risque de survenue du cancer du sein. Selon une étude portant sur la contribution de *BRCA1/BRCA2* au cancer du sein héréditaire dans 237 familles, 81% des familles atteintes de cancer du sein et de l'ovaire étaient porteuses de *BRCA1* tandis que 14% d'entre elles étaient porteuses de *BRCA2* [41].

Les gènes les plus incriminés dans la genèse du cancer héréditaire du sein sont principalement les gènes *BRCA1*, *BRCA2* mais on peut également retrouver d'autres gènes tels que le gène *TP53*, le gène *PTEN*, le gène *PALB2*, le gène *CHEK2*, le gène *STK11* [8,9].

II.3.1. Gènes de prédisposition au cancer du sein

Les gènes impliqués dans la prédisposition génétique au cancer du sein peuvent être regroupés en 3 catégories : [7,42]

- **les gènes à pénétrance élevée** : leurs allèles à risque ont une fréquence très faible dans la population générale et ils confèrent de risque relatif de cancer du sein très élevé (supérieur à 4). Il s'agit des gènes *BRCA1/2*, *PALB2*, *PTEN*, *TP53*, *CDH1*, *STK11*.
- **les gènes à pénétrance modérée** : la prévalence de leurs allèles à risque dans la population générale est relativement faible et ils sont associés à un risque relatif de cancer du sein modéré (compris entre 2 et 4). Il s'agit des gènes *CHEK2*, *ATM*, *BRIP1*.

- **les gènes à faible pénétrance** : dont les allèles à risque sont relativement fréquents dans la population générale (5 à 50%). Ils induisent un risque relatif faiblement augmenté (plus de 2). Leur implication dans la genèse des cancers du sein est faible ; toutefois, certaines études ont révélé leur effet modificateur du risque tumoral chez les patientes porteuses des gènes BRCA1/2.

II.3.1.1. Les gènes à forte pénétrance

- **BRCA** : les gènes de susceptibilité au cancer du sein les plus importants sont les gènes BRCA 1 et 2. Ces deux gènes appartiennent au groupe des gènes suppresseurs de tumeur. Ils sont impliqués dans le syndrome sein/ovaire héréditaire. Leur présence augmente le risque de cancer du sein, chez les porteurs, de 10 à 30 fois plus que dans la population générale [43].
 - **BRCA 1** :

Le gène BRCA1 est localisé sur le chromosome 17 en position q21. La protéine BRCA1 est une protéine de 220 kDa formée de 1863 acides aminés [42]. Les risques cumulés moyens chez les porteuses de la mutation BRCA1 à l'âge de 70 ans sont de 44 à 78% pour le cancer du sein et 18 à 54% pour le cancer de l'ovaire [44]. Le risque de cancer du sein avant 40 ans est élevé chez les patientes porteuses de BRCA1 par rapport à la population générale. Le risque cumulé d'un cancer controlatéral 20 ans après le premier diagnostic de cancer du sein est de 35 à 45% [45]. Les tumeurs BRCA1 sont préférentiellement de type histologique canalaire invasif de haut-grade. Le profil immunohistochimique « triple négatif » est retrouvé dans 70 à 75% des tumeurs BRCA1 [7,42].

- **BRCA 2** :

Le gène BRCA2 est localisé sur le chromosome 13 en position q12-13. La protéine BRCA2 est une protéine de 384 kDa formée de 3418 acides aminés [42]. Les risques cumulés moyens chez les porteuses de la mutation BRCA2 à l'âge de 70 ans sont de 31 à 56% pour le cancer du sein et 2,4 à 19% pour le cancer de l'ovaire [44]. Le gène BRCA2 augmente faiblement le risque de développer un cancer du sein avant l'âge de 40 ans. Le risque cumulé de cancer controlatéral 20 ans après le premier diagnostic de cancer du sein est de 20 à 33% [45]. Chez les hommes, il existe un surrisque modéré de cancer du sein. Les tumeurs BRCA2 n'ont pas de type histologique

prédominant et sont similaires aux cas sporadiques de la population générale. Le profil immunohistochimique n'est retrouvé que dans 7 à 29% des cas [7,42].

- **PALB2** : le gène PALB2 est situé sur le chromosome 16. Il assiste le BRCA2 dans sa fonction de réparation des cassures double-brin de l'ADN par recombinaison homologue. Des mutations de ce gène sont impliquées dans une forme sévère de l'anémie de Fanconi. Les mutations de ce gène sont associées à un risque cumulatif de cancer du sein évalué à 35% [7].
- **TP53** : le gène TP53 est localisé sur le chromosome 17, il joue un rôle essentiel dans le contrôle du cycle cellulaire. Une mutation constitutionnelle de ce gène constitue, dans sa forme classique, le syndrome de Li-Fraumeni. Le syndrome de Li-Fraumeni représente environ 0,02% de l'ensemble des cancers du sein. Le risque cumulatif du cancer du sein dans ce syndrome est 80 à 90%. Il est impliqué dans 3 à 6% des cancers survenant chez des très jeunes femmes (avant 30 ans) en l'absence de mutation BRCA1/2 [7].
- **PTEN** : le gène PTEN est localisé sur le chromosome 10, il joue un rôle de suppresseur de tumeur. Une mutation de ce gène est responsable du syndrome de Cowden. Les patientes porteuses d'une mutation germinale du gène PTEN ont un risque augmenté de cancer du sein : 50% développent un cancer du sein au cours de leur vie, à un âge moyen de 40 ans, avec un diagnostic histologique pathognomonique : carcinome canalaire entouré de collagène hyalinisé [42].

II.3.1.2. Les gènes à pénétrance modérée

- **ATM** : le gène ATM est situé sur le chromosome 11, il joue un rôle dans la réparation de l'ADN et la progression du cycle cellulaire. Une mutation de ce gène est à l'origine du syndrome ataxie-télangiectasie. Son mode de transmission est autosomique récessif. Bien que controversé, il est associé à une augmentation du risque de cancer du sein ; en particulier chez les femmes porteuses d'une mutation du gène ATM dans un contexte familial d'enfants atteints d'ataxie-télangiectasie [7,42].
- **CHEK2** : le gène CHEK2 est un gène suppresseur de tumeur localisé sur le chromosome 22. Il code pour une protéine jouant un rôle dans la régulation du cycle cellulaire. Cette mutation est associée à un risque relatif de cancer du sein de 2 à 3 fois et un risque absolu

de 29% à l'âge de 80 ans avec des cancers souvent bilatéraux, récidivants et de mauvais pronostic [7,42].

II.3.2. Particularités cliniques

La présence d'une mutation génétique prédisposante influence la présentation clinique du cancer du sein chez les porteurs par rapport à la population générale. Globalement, il est établi que les cancers du sein en contexte de prédisposition génétique ont un tableau clinique plus sombre que les cancers sporadiques.

- **Age :** les patients porteurs d'une mutation génétique prédisposante au cancer du sein développent la maladie à un âge plus jeune. Selon une étude, l'âge moyen au diagnostic des patientes porteuses de mutation BRCA1/2 est de 44ans chez les BRCA1+ et 47ans chez les BRCA2+ contre 56ans dans la population générale [42].
- **Latéralité :** la plupart des patientes ont un cancer du sein unilatéral, notamment du sein gauche. Toutefois, les femmes porteuses d'une mutation germinale BRCA1/2 ou ayant des antécédents familiaux de cancer du sein, courent un risque élevé de développer un cancer du sein controlatéral [46,47]. Après un premier cancer du sein, les femmes porteuses de mutations BRCA1/2 ont un risque de 20 à 40% de développer un cancer controlatéral. Ce risque est alors 4 fois plus élevé qu'en cas de cancer sporadique [48].
- **Stade clinique :** selon une étude réalisée au Kazakhstan portant sur 278 patientes porteuses de mutation BRCA, 73% des cas de cancers du sein étaient diagnostiqués au stade 2, 69% avaient une tumeur T2, et 72% avaient moins de 3 ganglions lymphatiques métastatiques [49].
- **Profil paraclinique :** les mutations de BRCA1 s'accompagneraient plus souvent d'un phénotype grade 3 et « triple négatif » que les mutations BRCA2 [48].

Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

H. Olsson | *European Journal of Cancer* 37 (2001) 2023–2029

	<i>TP53</i>	<i>TP16</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>Pten</i>	<i>BRCA3</i>	<i>ATM</i>
Origin/type of breast epithelium	Immature	Immature	Immature	Partly differentiated	Well differentiated	Well differentiated	Well differentiated?
Age at tumour initiation	Very young	Varying age	Rather early	Moderately early	Rather late	Rather late	Rather late
Age at tumour diagnosis (years)	<40	<30–70	Average 40	Average 48	Average 60	30–80	50+
Tumour type	Ductal, low differentiated, ER-, PGR-?	Ductal, low differentiated, EG-, PGR-?	Atypic medullary, low differentiated, ER-, PGR-, lymphocyte rich (epithelial site for lymphocyte Ig-A secretion)	Ductal/lobular moderately differentiated ER±, PGR±, <i>in situ</i>	Ductal, well differentiated ER+, PGR+? cystic benign disease, hyalinisation, <i>in situ</i>	Ductal/lobular, well differentiated ER+, PGR+ <i>in situ</i>	Ductal/lobular, well differentiated ER+?, PGR+? <i>in situ</i>
Associated tumour disease	Sarcoma brain tumours leukaemia lung cancer adrenal tumours	Melanoma pancreas cancer	Ovarian cancer	Ovarian cancer (male breast cancer)	Thyroid cancer	-?	-
Bilateral/multifocal breast tumour	?	?	High	Moderately high	High	?	High
Tumour prognosis	Bad	Moderate	Bad-moderate	Moderate	Good	Good	Good?
Interaction with hormonal risk factors	No	No	Pregnancy increased risk, lactation?	Pregnancy increased risk, lactation?	?	Pregnancy reduced risk lactation reduced risk	?
Possible effect of chemoprevention	-?	-?	-?	±	+?	+?	+?
Founder mutations	Less common	Common	Common	Less Common	?	?	?
New mutations	Common	Uncommon	Uncommon	Uncommon	?	?	?
Disease penetrance	High	?	High	Slightly lower than <i>BRCA1</i>	Lower than <i>BRCA1</i> /?	Lower than <i>BRCA1</i>	Lower than <i>BRCA1</i>

ER, oestrogen receptor; ATM, ataxia telangiectasia; PGR, progesterone receptor. Each disease/syndrome is presented by cell origin of the breast epithelium, age at tumour initiation and diagnosis, tumour type, associated tumour disease, bilaterality and multifocality, tumour prognosis, interaction with hormonal risk factors, possible effects from chemoprevention, founder mutations and new mutations and disease penetrance. It needs to be emphasised that the table includes both results supported both by direct studies and by indirect reasoning. Question marks indicate areas where information is especially poor.

Figure 12: caractéristiques cliniques et paracliniques du cancer du sein en fonction de la mutation génétique prédisposante [50]

II.4. PRISE EN CHARGE

La prise en charge des personnes porteuses d'une mutation génétique prédisposant au cancer du sein est différente de celle de la population générale. Elle est axée essentiellement sur la prévention. Les stratégies thérapeutiques peuvent différer en fonction du statut des malades : les personnes porteuses de mutation et asymptomatiques et les personnes porteuses déjà affectées par un cancer [48].

II.4.1. Buts

Les buts de la prise en charge des cancers héréditaires du sein sont : [51]

- Appliquer des modalités de surveillance spécifiques
- Proposer des traitements de réduction du risque

II.4.2. Principes de prise en charge

II.4.2.1. Dépistage et surveillance rapprochée

a. Dépistage

La présence, chez une femme, d'une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 accroît son risque d'avoir : un cancer du sein à un âge précoce, un cancer du sein controlatéral dans les années qui suivent le premier cancer et un cancer de l'ovaire. De ce fait, toute femme qui présente un risque de prédisposition génétique au cancer du sein doit être orientée en consultation d'oncogénétique. L'indication d'une consultation d'oncogénétique est posée grâce au *score d'Eisinger* qui est un score prenant en compte les antécédents familiaux des patients en analysant leurs arbres généalogiques. La consultation d'oncogénétique permet de préciser pour chaque femme :

- **le risque d'avoir ou de ne pas avoir une mutation prédisposante**
- **le risque de survenue d'un cancer** : même en ayant hérité du gène modifié, il est possible de ne pas développer de cancer au cours de sa vie.
- **la prise en charge thérapeutique** : fondée sur la surveillance et/ou la chirurgie prophylactique et adaptée aux différents risques tumoraux associés à l'altération génétique identifiée [52].

Le Score d'Eisinger

Le score d'Eisinger est un score prenant en compte l'ensemble des antécédents familiaux, validé pour l'indication de la consultation d'oncogénétique. Il permet également de graduer le risque de cancer du sein en l'absence de mutation.

Antécédents familiaux	Cotation
Mutation BRCA1 ou 2 identifiée dans la famille	5
Cancer du sein chez une femme < 30 ans	4
Cancer du sein chez une femme entre 30 et 39 ans	3
Cancer du sein chez une femme 40 et 49 ans	2
Cancer du sein chez une femme 50 et 70 ans	1
Cancer du sein chez un homme	4
Cancer de l'ovaire	3

Résultats
Les cotations doivent être additionnées pour chaque cas de la même branche parentale (paternelle ou maternelle).

Interprétation :
Score = 5 ou plus : excellente indication
Score = 3 ou 4 : indication possible
Score = 1 ou 2 : utilité médicale faible

Sources : Eisinger F., Bressac B., Castaigne D., Cottu P.H., Lansac J., Lefranc J.P., et al. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire. Bull Cancer 2004;91(4):219-37.

Figure 13: score d'Eisinger [53]

b. Surveillance rapprochée

Le diagnostic de prédisposition génétique au cancer du sein, en particulier les mutations BRCA, implique une surveillance clinique et radiologique spécifique du risque génétique. Cette surveillance constitue une stratégie de prévention secondaire et permet la détection précoce de la maladie.

Chez les femmes, cette surveillance comporte : [48,51]

- un examen clinique des seins bisannuel par un médecin référent dès l'âge de 20 ans ;
- un examen d'imagerie annuel par IRM mammaire associée à une mammographie : il se fera dès l'âge de 30 ans sauf en cas d'antécédent familial de cancer du sein précoce.

Chez les hommes porteurs, les risques et la surveillance sont plus limités. Les porteurs de mutation BRCA2 nécessite une surveillance attentive de la prostate dès l'âge de 45 ans associée à une imagerie par IRM de diffusion tous les 2 ans [51].

II.4.2.2. Chirurgie de réduction du risque

Les personnes porteuses d'une mutation génétique prédisposante sont exposées à un risque élevé de survenue du cancer du sein. Pour prévenir ce risque, plusieurs stratégies thérapeutiques ont été élaborées parmi lesquels la chirurgie de réduction du risque.

Les différentes modalités de chirurgie de réduction du risque de cancer du sein sont :

- **la mastectomie prophylactique ou de réduction du risque (RRM) :** des études ont révélé que la mastectomie prophylactique permet de réduire le risque de cancer du sein d'environ 90%. Mais elle n'apporterait pas une amélioration de la survie globale par rapport à la population générale [54]. Deux types d'approches sont proposées : la mastectomie « sous-cutanée » avec conservation de la peau et de la plaque aréolo-mamelonnaire et la mastectomie radicale [51]. La mastectomie prophylactique ne peut être proposée que dès de l'âge de 25 ans, car avant, le risque de développer un cancer du sein est faible. Elle peut être faite de manière bilatérale chez les patientes n'ayant pas développé la maladie ou sur le sein controlatéral pour les femmes ayant déjà développé la maladie [54].

Dans la plupart des cas, la mastectomie prophylactique est associée à une reconstruction, le plus souvent immédiate ; la décision relevant du choix de la patiente. Deux techniques ont été validées par les experts, à savoir : [55]

- **la reconstruction par implants prothétiques :** c'est la mise en place d'une prothèse située au moins en partie en position rétromusculaire (rétropectorale). Ces prothèses sont constituées d'une enveloppe de silicone et d'un contenant pouvant être soit du sérum physiologique, soit un gel de silicone (le plus utilisé). Selon des études 70 à 80% des reconstructions sont effectuées par prothèse car la technique est simple et moins mutilante.
- **La reconstruction par lambeaux musculo-cutanés :** c'est l'utilisation de tissus autologues transférés sur le site de mastectomie en conservant leur vascularisation d'origine (lambeaux pédiculés) ou après section du pédicule d'origine, rebranché sur un pédicule local (lambeaux libres). Il s'agit d'une chirurgie lourde en moyens humains

et matériels pour sa réalisation. Pour la patiente, c'est accepter un site cicatriciel supplémentaire.

- **La salpingo-ovariectomie bilatérale de réduction du risque (RRSO) :** elle réduirait le risque de cancer du sein de 37% chez les patientes présentant une mutation BRCA1 et de 64% chez celles présentant une mutation BRCA2. Quant au cancer de l'ovaire, la RRSO réduirait le risque de 80%. La salpingo-ovariectomie prophylactique est recommandée dès l'âge de 40 ans voire 45 ans pour les porteuses de mutation BRCA2 [51].

Ces différentes modalités peuvent être appliquées selon le statut de la patiente :

- Chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA et indemne de cancer
- Chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA et atteintes d'un cancer du sein (figures 14 et 15)

Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

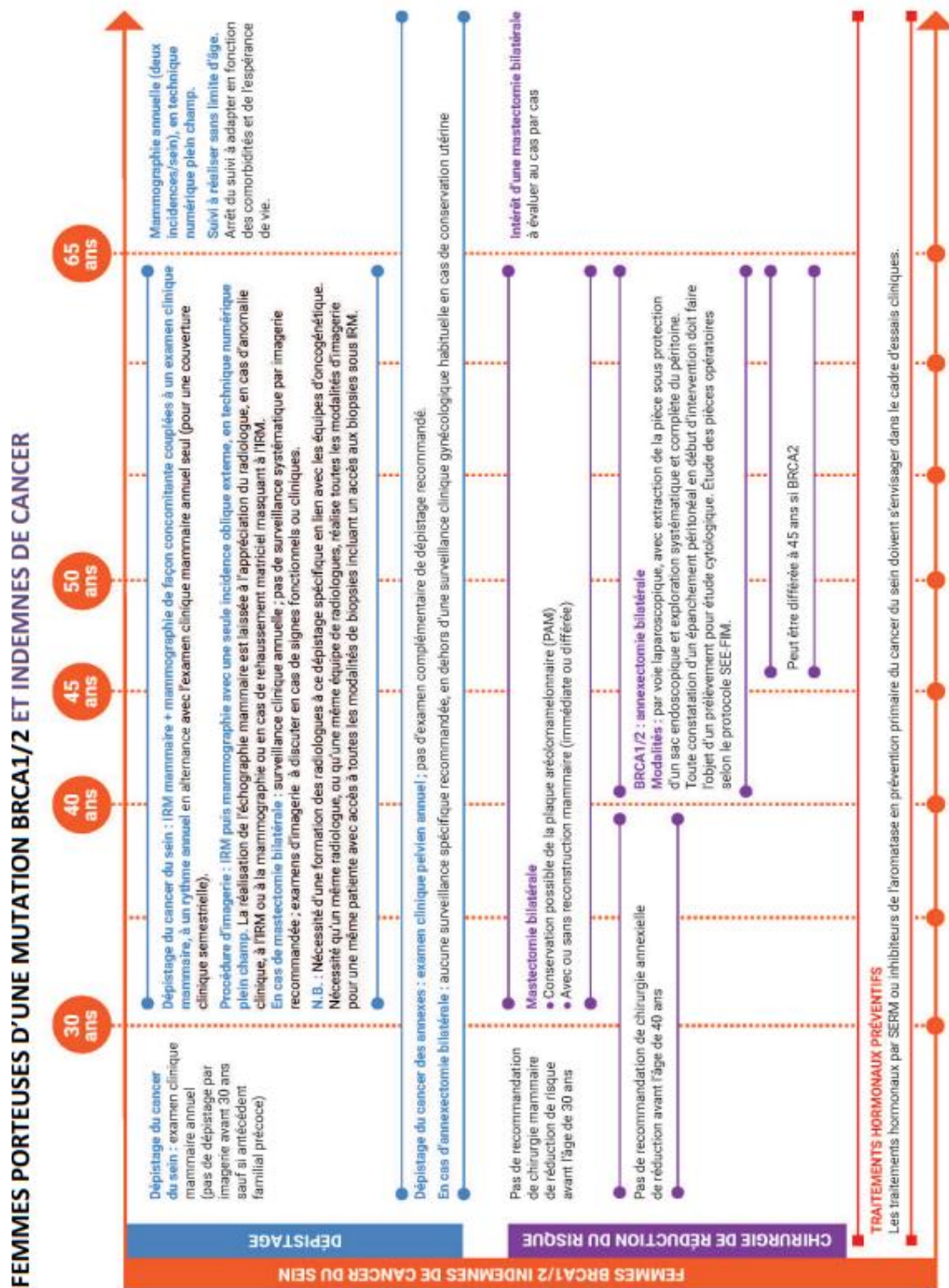


Figure 14: recommandations de l'INCa sur la détection précoce du cancer du sein et les stratégies de réduction du risque chez les femmes mutées et indemnes de cancer du sein [48]

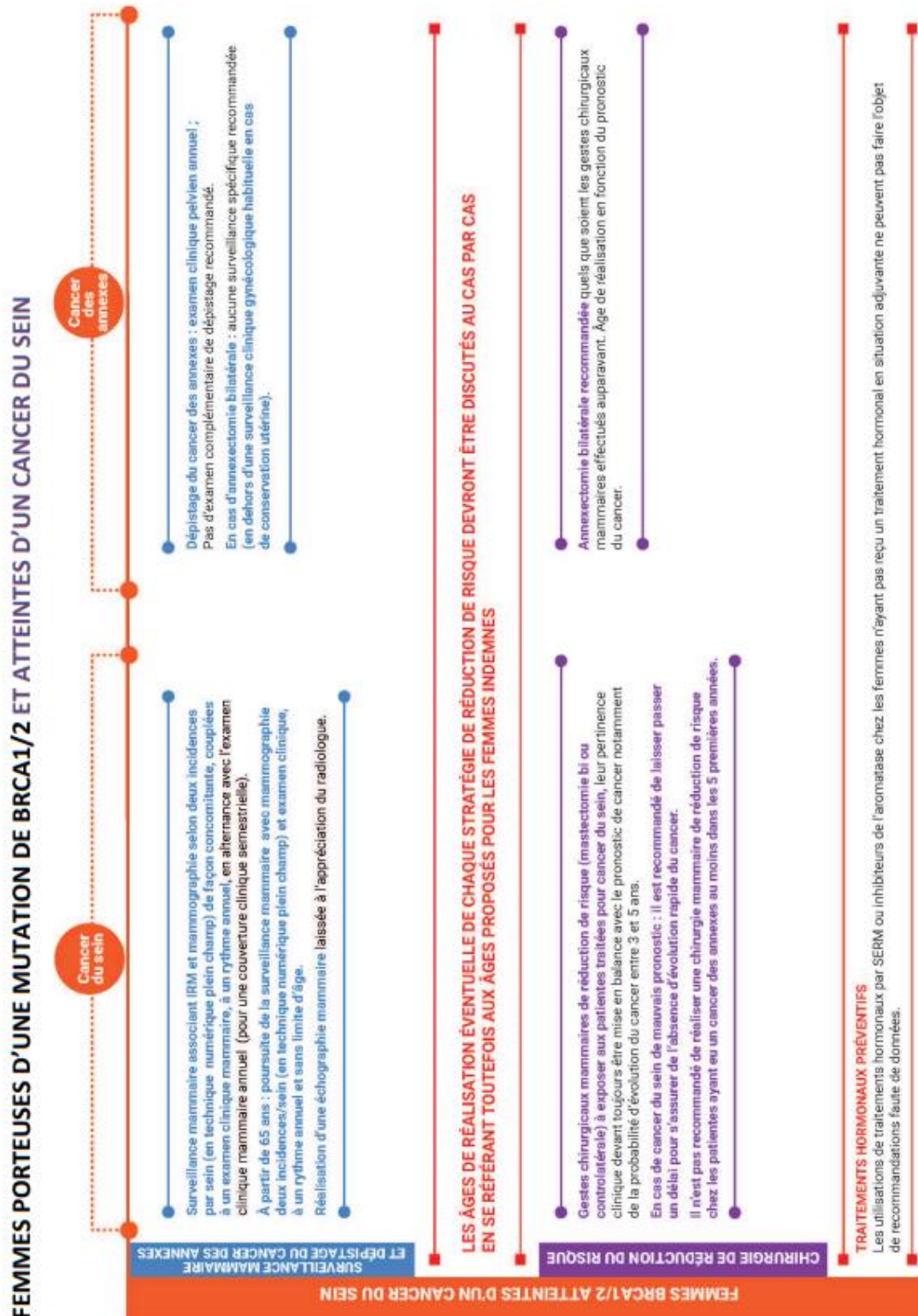


Figure 15: recommandations de l'INCa sur la surveillance mammaire, le dépistage du cancer des annexes et la chirurgie de réduction du risque chez les femmes mutées et atteintes de cancer du sein [48]

II.4.2.3. Chimiothérapie prophylactique

Outre la chirurgie qui représente le principal moyen prophylactique, des moyens médicaux peuvent être mis en place pour réduire le risque de survenue du cancer du sein chez les patients mutés.

- **SERM (selective estrogene receptor modulator) :** des études ont prouvé l'efficacité des SERMs dans la réduction du risque du cancer du sein dans la population générale. Une méta-analyse publiée en 2013 a révélé une réduction de 33% du risque de cancer du sein par le tamoxifène [56]. Toutefois, cette diminution du risque ne s'applique qu'au cancer avec récepteurs d'oestrogènes [55].

Peu d'études démontrent l'efficacité de l'utilisation des SERMs à but préventif chez les femmes porteuses d'une mutation des gènes BRCA [51].

- **Inhibiteurs des aromatasés :** les traitements préventifs par inhibiteurs d'aromatase sont à l'étude donc il n'existe actuellement pas de données disponibles sur leur efficacité chez les femmes porteuses d'une mutation [55].

II.4.2.4. Mesures thérapeutiques associées

- **Contraception chez les femmes indemnes de cancer**

Selon l'institut national du cancer (France), l'utilisation d'une contraception, oestroprogestative ou progestative, quelle que soit la voie d'administration, peut être proposée chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 indemnes de cancer du sein. Les règles de prescription étant les mêmes que pour les femmes de la population générale [48].

- **Préservation de la fertilité**

La prévention de la fertilité est devenue un objectif prédominant chez les jeunes femmes atteintes de cancer du sein. Elle est encore plus importante en cas d'annexectomie bilatérale dans la prise en charge du cancer du sein héréditaire. Pour atteindre cet objectif, plusieurs stratégies ont été mises en place parmi lesquels : [48,57]

- **La cryopréservation embryonnaire et/ou ovocytaire**
- **La vitrification embryonnaire ou ovocytaire**

- **La cryopréservation du cortex ovarien :** toutefois, la greffe d'un cortex ovarien, après cryopréservation, n'est pas indiquée chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA1/2 en raison du principe de précaution.

- **Accompagnement psychologique**

Un accompagnement psychologique doit être systématiquement proposé tout au long du parcours de la prise en charge chirurgicale et doit être effectué par un onco-psychologue ayant une connaissance approfondie de ces interventions chirurgicales [48].

II.5. ETAT DES CONNAISSANCES SUR LA QUESTION

Auteur	Pays	Titre	Type d'étude	Résultats
Julian-Reynier et al (2000) [58]	France	Uptake of hereditary breast/ovarian cancer genetic testing in a French national sampling of BRCA1 families	Rétrospective	Au sein des familles (n=37) des cas-index retenus, 419 apparentés du 1 ^{er} et 2 ^e degré avaient été identifiés dont 31,7% (n=133) s'étaient présentées aux centres de génétique oncologique et 26,7% (n=112) avaient eu recours aux tests génétiques. Le taux de fréquentation était plus élevé chez les apparentés du 1 ^{er} degré (51%) que chez ceux du 2 ^e degré (18%).
Sanz et al (2010) [59]	Espagne	Uptake of predictive testing among relatives of BRCA1 and BRCA2 families: a	Cohorte multicentrique rétrospective	Sur les 765 apparentés éligibles, 399 étaient du 1 ^{er} degré et 366 appartenaient au 2 ^e degré. Seuls 60% des apparentés du 1 ^{er} degré et 28% des apparentés du 2 ^e

Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

		multicenter study in northeastern Spain		degré avaient participé à l'étude. Les apparentés du 1 ^{er} degré qui avaient subi les tests étaient majoritairement des femmes (76% vs 39%) et avaient un antécédent personnel de cancer (82 vs. 56%). Les mutations BRCA1 et BRCA2 étaient retrouvées chez respectivement 57% et 62% des apparentés du 1 ^{er} degré contre respectivement 48% et 52% des cas-index.
Zahra et al (2010) [60]	Maroc	Genetic testing and first presymptomatic diagnosis in Moroccan families at high risk for breast/ovarian cancer.	Prospective	Sur 23 familles enrôlées pour l'étude, 3 étaient porteuses d'une mutation BRCA. Dans ces 3 familles, 5 femmes indemnes de cancer avaient été testées. Une mutation BRCA avait été retrouvée chez 3 femmes (60%) dont 2 cas de mutation BRCA1 et 1 cas de mutation BRCA2.
Trottier et al (2015) [61]	Bahamas	Strategies for recruitment of relatives of BRCA mutation carriers to a genetic testing program in the Bahamas	Cohorte rétrospective	L'étude a inclus 202 apparentés du 1 ^{er} degré des familles de 53 cas-index. Parmi les 202 apparentés inclus, 64,8% avaient été informés par le cas-index, 12,4% avaient été informés par un proche parent du cas-index décédé, 15,8%

Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

				avaient été informés par le conseiller génétique et 16,9% avaient participé aux tests accidentellement. Le taux de participation des apparentés aux tests était de 25,7%. Parmi les apparentés testés, 42% étaient porteurs d'une mutation BRCA.
Menko et al (2020) [62]	Pays-Bas	The uptake of predictive DNA testing in 40 families with a pathogenic BRCA1/BRCA2 variant. An evaluation of the proband-mediated procedure	Rétrospective	Parmi les 38 familles porteuses de mutation BRCA1/BRCA2, 239 apparentés du 1 ^{er} et 2 ^e degré ont été recensés. Seuls 102 (43%) des apparentés ont été testés. Le taux de réalisation en fonction du sexe était de 55% pour les femmes et 34% pour les hommes. Les facteurs qui ont compliqué le dépistage en cascade sont les suivants : membres de la famille vivant à l'étranger, cas-index ne souhaitant pas partager les informations et renseignements limités sur le pedigree.
Adedokun et al (2020) [63]	Cameroun, Ouganda	Prevalence of Inherited Mutations in Breast Cancer Predisposition Genes among Women in Uganda and Cameroon	Étude cas-témoin	391 participants avaient été inclus dont 196 cas de cancer du sein et 185 témoins. Parmi cet échantillon, 187 étaient recrutés en Ouganda et 194 au Cameroun. L'âge moyen des cas et des contrôles était

Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

respectivement de 46,2 et 46,6 ans. Une mutation génétique était retrouvée chez 15,8% des cas contre 1,6% des contrôles. Au sein de l'échantillon camerounais, une mutation avait été retrouvée chez 18,3% des cas et 3% des contrôles. L'âge moyen des cas porteurs de mutation était de 38,3 ans contre 46,7 ans.

Yakadam et al (2021) [14]	Cameroun	Etude de la prédisposition génétique au cancer du sein chez un groupe de patients suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé	Transversale descriptive	Les patients inclus étaient suivis pour cancer du sein avec risque de mutation génétique (n=236). Au total, 109 patients avaient été testés pour l'étude dont 63 résultats étaient disponibles. Les femmes représentaient 95% de l'échantillon. L'âge moyen des patients était de 39,3 ans. Cette étude avait révélé que 50% des patientes avaient un apparenté de 1 ^{er} degré atteint de cancer du sein. La fréquence des mutations prédisposant au cancer du sein était de 15,9%. Une mutation génétique n'était retrouvée que dans 25% des gènes (4/12) notamment BRCA1 (11%) BRCA2, PALB2 et ATM (1,6%).
-------------------------------------	----------	---	--------------------------	--

Chapitre III : METHODOLOGIE

III.1. Type d'étude

Nous avons mené une étude transversale descriptive.

III.2. Lieu de l'étude

Les patients ont été recrutés à l'Hôpital Général de Yaoundé et les tests génétiques ont été réalisés au Laboratoire d'oncogénétique du Centre Jean PERRIN de Clermont-Ferrand en France.

a. Hôpital Général de Yaoundé

L'Hôpital Général de Yaoundé est un hôpital de 1^{ère} catégorie selon la structure de la pyramide sanitaire au Cameroun. Il a été créé en 1987 avec pour objectif de fournir des soins médicaux de qualité aux patients. Par ailleurs, il sert aussi comme centre hospitalier universitaire pour la formation en continue des étudiants en médecine, en sciences paramédicales et des résidents en cycle de spécialisation.

L'HGY a une capacité d'accueil d'environ 300 lits et est doté de plusieurs services parmi lesquels : Gynécologie/Obstétrique, Pédiatrie, Anesthésie-Réanimation, Chirurgie Digestive, Neurochirurgie, Chirurgie Orthopédique et Traumatologie, Urologie, Chirurgie Cardiothoracique, Cardiologie, Neurologie, Hépatogastro-Entérologie, Rhumatologie, Infectiologie, Néphrologie, Oncologie Médicale, Radiologie et Imagerie médicale, Urgences, Anatomopathologie et Biologie clinique.

Le service de Gynécologie/Obstétrique est constitué de 4 unités notamment : une salle d'accouchement, un bloc opératoire, des bureaux de consultations externes et des salles d'hospitalisation. Le personnel est constitué de 04 gynécologues/obstétriciens dont le chef de service qui est professeur en gynécologie/obstétrique, des maïeuticiens/sages-femmes, des infirmières et des agents de surface.

Le service d'Oncologie Médicale comprend deux unités : une unité d'hospitalisation avec des salles réservées pour la chimiothérapie et une unité de consultations externes. Le personnel médical du service est composé de 3 oncologues, un radiothérapeute et des infirmières.

La prise en charge des cancers du sein est planifiée au cours de la RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire) qui se tient tous les lundis. Le service de radiothérapie de l'HGY n'est plus fonctionnel à ce jour.

b. Laboratoire d'oncogénétique/Centre Jean PERRIN

Le Centre Jean PERRIN est un Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC), membre du groupe Unicancer, régi par le code français de la santé publique. Il est le dernier créé des 18 centres français de lutte contre le cancer. Il a été fondé en 1973 par le Pr. Gaston MEYNIEL, biologiste, chercheur et doyen des facultés de médecine et de pharmacie de Clermont-Ferrand.

Le Centre Jean PERRIN est organisé en départements médicaux et plateaux médico-techniques pour le diagnostic, le traitement et la prise en charge globale du cancer. Les services retrouvés dans ce centre sont : Chirurgie, Oncologie médicale, Radiothérapie, Anesthésie/Réanimation/Soins continus, Soins oncologiques de support, Imagerie, Laboratoire de Biologie médicale, Physique nucléaire et Pharmacie.

Le laboratoire OncoGènAuvergne est un laboratoire de biologie médicale créé en 2012 au Centre Jean Perrin. Il comprend 2 unités : l'unité de pathologie et l'unité d'oncogénétique où l'analyse génétique des prélèvements pour notre étude a été réalisée.

Les principaux diagnostics recherchés par l'unité d'oncogénétique sont les prédispositions aux cancers du sein et/ou ovaire, aux cancers du tube digestif, aux cancers du rein, aux tumeurs neuro-endocrines.

Dans le cadre du dispositif français d'oncogénétique, le laboratoire prend en charge la réalisation et l'analyse des tests génétiques prescrits au Centre Jean PERRIN lors des consultations d'oncogénétique. Le laboratoire interprète en routine environ 50 gènes (par panel) de prédisposition héréditaire au cancer. Il analyse également les prélèvements tumoraux à la recherche d'anomalies génétiques permettant d'adapter le traitement du cancer dans le cadre d'une médecine personnalisée.

III.3. Durée et période d'étude

La durée de l'étude allait de Novembre 2022 à Septembre 2023. La période d'étude quant à elle a été de 2 ans allant de Août 2021 à Août 2023.

III.4. Population de l'étude

III.4.1. Population source

Notre population source est constituée des apparentés du 1^{er} degré des cas-index de mutations génétiques prédisposant au cancer du sein.

III.4.2. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude :

- Les patients cas-index qui souffraient de cancer du sein avec mutation génétique prédisposante.
- Des apparentés du 1^{er} degré notamment : père, mère, frères, sœurs, enfants.
- Des apparentés indemnes ou atteints d'un cancer du sein.

III.4.3. Critères d'exclusion

Ont été exclus de notre étude :

- Les cas-index non consentants.
- Les cas-index injoignables.
- Les cas-index décédés dont le représentant était injoignable.
- Les apparentés âgés de moins de 18 ans car selon les recommandations et les législations internationales, un test génétique doit être offert de telle manière que les individus et familles soient libres d'accepter ou de refuser selon leur désir et leurs convictions morales. Les tests génétiques ne peuvent être prescrits chez un mineur que si celui-ci peut personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates [64,65];
- Les apparentés n'ayant pas donné leur consentement ;
- Les apparentés non prélevés ;

- Les apparentés injoignables ;
- Toute personne présentant une filiation non biologique : enfant adopté.

III.5. Echantillonnage

- **Type** : échantillonnage consécutif et non probabiliste
- **Taille de l'échantillon** :

La taille minimale de l'échantillon a été calculée à partir de la formule de Cochran :

$$N = \frac{z^2 P(1 - P)}{d^2}$$

N= taille de l'échantillon

z= niveau de signifiante standardisé = 1.96 pour un degré de confiance à 95%

P= prévalence de l'évènement étudié

d= écart d'imprécision. Il est, le plus souvent, de 5% soit 0.05.

Application numérique

D'après une étude menée en Suisse par Viassolo et al. en 2016, le cancer du sein en contexte de prédisposition génétique a une fréquence de 5 à 10% de tous les cancers du sein [7]. Ainsi :

$$N = [1,96 * 1,96 * 0,05(1-0,05)] / (0,05 * 0,05) = 73$$

La taille minimale de l'échantillon requise pour cette étude est de 73 personnes.

III.6. Variables

- **Variables sociodémographiques de la population d'étude**
 - Âge
 - Sexe : féminin ou masculin
 - Profession : femme au foyer, agent de la fonction publique, employé du secteur privé, élève/étudiant, secteur informel.

Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

- Niveau de scolarisation : primaire, secondaire, universitaire ; aucun.
- Région d'origine : Adamaoua, Centre, Est, Extrême-Nord, Littoral, Nord, Nord-Ouest, Ouest, Sud, Sud-Ouest
- Statut matrimonial : célibataire, marié(e), divorcé(e), union libre, veuf(ve)
- **Variables cliniques**
 - Circonstances de découverte : dépistage de masse, examen clinique de routine, autres
 - Sein atteint : sein droit, sein gauche, bilatéral.
 - Antécédents personnels et familiaux : formule gravidique, ménarche, âge à la première grossesse, âge à la ménopause, contraception/THS, tabagisme, alcoolisme, pathologies mammaires, allaitement et la durée de l'allaitement.
 - Signes cliniques : tuméfaction, rétraction, peau d'orange, ulcération, masse, écoulement mammaire, adénopathies axillaires et sus-claviculaires...
 - Classification TNM
- **Variables paracliniques**
 - Type histopathologique : carcinome in situ, carcinome canalaire infiltrant, carcinome lobulaire infiltrant, autres types
 - Mutations génétiques : BRCA1, BRCA2, ATM, CDH1, PALB2, TP53, CHEK2, PTEN, NF1, STK11

III.7. Procédure

III.7.1. Collecte des données

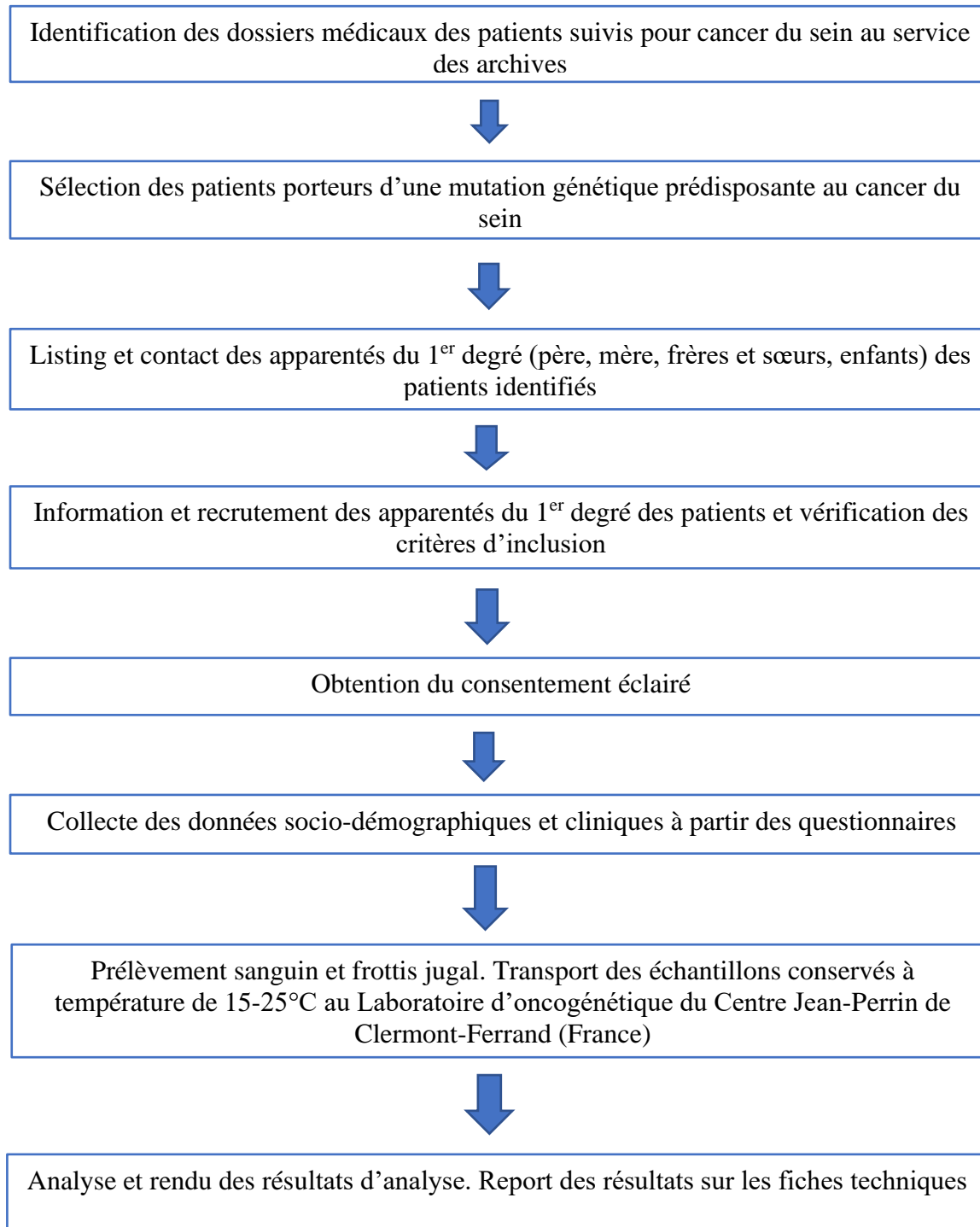


Figure 16: diagramme de la collecte des données

Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

Entre Janvier 2023 et Février 2023, nous avons contacté par téléphone les patients cas-index ou leurs représentants en cas de décès. Les patients cas-index étaient ceux souffrant de cancer du sein et porteurs d'une mutation génétique diagnostiquée en 2021 au cours d'une étude réalisée à l'Hôpital Général de Yaoundé [14]. L'objectif de notre appel, était de mettre à jour leurs pedigrees et proposer un dépistage de la mutation identifiée pour leurs apparentés de 1^{er} degré (parents, frères et sœurs, enfants).

Pour la réussite de notre recrutement, nous avons employé plusieurs méthodes de recrutement :

- Méthode 1 : nous permettions au cas-index d'informer lui-même ses proches de son statut génétique et de les inviter à participer au dépistage génétique.
- Méthode 2 : lorsque le cas-index était décédé ou injoignable, nous informions le proche parent du statut génétique du cas-index et lui permettions d'informer ses apparentés de la tenue du dépistage génétique.
- Méthode 3 : parfois, avec l'accord du cas-index, nous informions nous-même les apparentés du statut du cas-index et les invitions à participer au dépistage génétique organisé pour l'étude.

Les apparentés ayant donné leur accord verbal ont été invités à prendre part à la séance de prélèvement organisé au cours du mois de février. Avant chaque prélèvement, un consentement éclairé était signé par l'apparenté et une fiche technique était remplie. Elle permettait de recueillir d'une part les données sociodémographiques et cliniques de l'apparenté, d'autre part les données socio-démographiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques des cas-index.

Les prélèvements réalisés étaient de deux natures : un prélèvement sanguin et un frottis jugal. Les prélèvements des participants de notre étude ont été réalisés sur une période de 3 jours dans 4 villes (Bafoussam, Ngaoundéré, Yaoundé, Douala) puis conservés dans des glacières pour respecter la température (15-25°C) requise pour la conservation de ce type d'échantillon. Au 3^e jour de prélèvement, à Douala, nous avons déposé les échantillons à la **Société CAM Medical**, spécialisée dans le transport des échantillons biologiques et partenaire local du **Laboratoire Cerba**. Cette société s'est chargée du transport des échantillons vers Paris où le Laboratoire Cerba a pris le relais afin d'acheminer les échantillons vers Clermont-Ferrand. Le délai total entre les prélèvements et la réception des échantillons à Clermont-Ferrand était de 4 jours. L'analyse de l'ADN a été effectuée par le **Laboratoire d'oncogénétique du Centre Jean PERRIN** sous la conduite du

Dr Mathilde GAY-BELLILE. L'analyse a été complétée dans un délai de 4mois et les résultats de chaque patient ont été acheminés au Cameroun où nous les avons exploités pour notre étude.

III.7.2. Analyse des tests génétiques

1. Principe

Afin de déceler des mutations génétiques au sein de notre population d'étude, les différents prélèvements sanguins et frottis jugaux ont été soumis à plusieurs procédés dont la finalité était de mettre en évidence les gènes mutants présents dans l'ADN des personnes prélevées. Pour arriver à ce résultat, les étapes à franchir sont : l'extraction et la purification de l'ADN suivies par le séquençage de l'ADN [66].

2. Procédure d'analyse génétique au Centre Jean PERRIN

- **Extraction de l'ADN**

Au laboratoire d'oncogénétique du Centre Jean PERRIN, l'extraction de l'ADN se fait par centrifugation sur *Kit QIAAMP DNA BLOOD MAXI*. L'ADN est extrait à partir du sang total conservé dans des tubes EDTA à une température entre 15-25°C. Les prélèvements sanguins doivent être acheminés au laboratoire dans un délai de 4 jours à partir de la date du prélèvement.

Le matériel nécessaire à l'extraction est : *Kit QIAamp DNA Blood Maxi*, tubes 2D à vis 1,5ml, portoirs correspondants, éthanol absolu, pipettes et cônes correspondants, conteneur à liquide, tubes Falcon 50ml, centrifugeuse à godets pour tubes Falcon 50ml, bain Marie et vortex.

Les réactifs chimiques utilisés sont : la solution saline tamponnée au phosphate (PBS), les tampons de lavage (AW1/AW2), le tampon d'élution (AE), le tampon de lyse (AL), le *Qiagen protease*. La procédure d'extraction de l'ADN pratiquée au Centre Jean PERRIN est décrite dans le tableau I ci-dessous [67].

- **Séquençage de l'ADN**

Au laboratoire d'oncogénétique du Centre Jean PERRIN, le séquençage de l'ADN est réalisé selon la **technique de Sanger** qui implique l'électrophorèse et est basée sur l'incorporation aléatoire de didésoxynucléotides de terminaison de chaîne par l'ADN polymérase lors de la répllication in vitro de l'ADN. Avant de débiter le séquençage, l'ADN cible est amplifié par PCR [67,68].

Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

Tableau I: procédure d'extraction de l'ADN au Centre Jean PERRIN [67]

Etapas	Volume de sang	
	5 ml	10 ml
1	Compléter les tubes de sang à 5 ml avec du PBS ¹	Compléter les tubes de sang à 10 ml avec du PBS ¹
2	Transférer 500µl de Qiagen protéase dans chaque tube puis mélanger	Transférer 500µl de Qiagen protéase dans chaque tube puis mélanger
3	Ajouter 6 ml de tampon AL et mélanger par inversion 15 fois puis agitation vigoureuse au vortex pendant au moins 1 min	Ajouter 12 ml de tampon AL et mélanger par inversion 15 fois puis agitation vigoureuse au vortex pendant au moins 1 min
4	Incubation de 10 min à 70°C pour lyse des cellules	Incubation de 10 min à 70°C pour lyse des cellules
5	Ajouter 5 ml d'éthanol (96-100%) à l'échantillon et mélanger par inversion 10fois puis agitation vigoureuse au vortex Cette étape se fait sous hotte	Ajouter 10 ml d'éthanol (96-100%) à l'échantillon et mélanger par inversion 10fois puis agitation vigoureuse au vortex Cette étape se fait sous hotte
6	Transférer le contenu du tube sur une colonne Qiamp Maxi. Fermer le bouchon et centrifuger à 1850*g pour 3 min	Transférer la moitié contenu du tube sur une colonne Qiamp Maxi. Fermer le bouchon et centrifuger à 1850*g pour 3 min
7		Enlever la Qiamp Maxi colonne, jeter le filtrat et replacer la Qiamp Maxi colonne dans le tube Falcon. Verser le restant de l'étape 6 sur la colonne, fermer les bouchons et centrifuger à 1850*g pour 3 min
8	Enlever la Qiamp Maxi colonne, jeter le filtrat et replacer la Qiamp Maxi colonne dans le tube Falcon	Enlever la colonne, jeter le filtrat puis replacer la colonne.
9	Ajouter 5 ml de tampon AW1, fermer les bouchons et centrifuger à 4500*g pour 1 min. A cette étape, ne pas jeter l'éluat	Ajouter 5 ml de tampon AW1, fermer les bouchons et centrifuger à 4500*g pour 1 min. A cette étape, ne pas jeter l'éluat
10	Ajouter 5 ml de tampon AW2, fermer les bouchons et centrifuger à 4500*g pour 15 min.	Ajouter 5 ml de tampon AW2, fermer les bouchons et centrifuger à 4500*g pour 15 min.
11	Disposer la colonne sur un tube Falcon propre et jeter le tube contenant l'éluat	Disposer la colonne sur un tube Falcon propre et jeter le tube contenant l'éluat
12	Pipetter 600µl de tampon AE, fermer le bouchon et incubé à température ambiante (15-25°C) pour 5 min. Centrifuger à 4500*g pour 5 min Transférer l'éluat dans un tube 2D à vis de 1,5 ml numéroté.	Pipetter 1ml de tampon AE, fermer le bouchon et incubé à température ambiante (15-25°C) pour 5 min. Centrifuger à 4500*g pour 5 min Transférer l'éluat dans un tube 2D à vis de 1,5 ml numéroté.

III.8. Analyse statistique des données

Le logiciel *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) version 23.0 a été utilisé pour la saisie et l'analyse des données statistiques. Les variables quantitatives sont présentées sous forme de moyenne ou médiane avec un intervalle de confiance à 95%. Les différences entre proportions ont été analysées en utilisant des tables de contingences et en appliquant le test Khi-2. Les valeurs de probabilité p inférieur à 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives.

III.9. Considérations éthiques

Le protocole de recherche a été soumis au Comité Institutionnel d'Ethique de la Recherche de la Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales de Yaoundé et nous avons obtenu une clairance éthique. Nous avons obtenu une autorisation de recherche auprès du Directeur Général de l'Hôpital Général de Yaoundé, avant de débiter la collecte des données.

Les patients recrutés ont été informés sur les objectifs et le déroulement de notre étude. La confidentialité et l'anonymat étaient assurés pour chaque patient ; les bénéfices et risques de l'étude ont été expliqués et un accord a été conclu et marqué par la signature d'un consentement éclairé.

Après la communication des résultats des tests génétiques, nous avons exposé à chaque patient porteur de mutation les différentes modalités de prise en charge adaptée et ils ont été encouragés d'informer les membres de leur famille pour leur soutien et pour un dépistage précoce.

III.10. Matériels d'étude et Ressources humaines

- **Matériels d'étude :** fiches techniques, dossiers médicaux des cas-index, téléphone portable, ordinateur portable, modem internet haut-débit, gants de soins, coton, aiguilles pour prélèvement, tubes secs, glacière, stylos à bille et crayons, rames de format A4.
- **Ressources humaines :**
 - Investigateur principal : NGOWA KEMFANG Yohan Landry
 - Directeur de thèse : Pr NOA NDOUA Claude Cyrille
 - Co-directeurs : Pr Yves-Jean BIGNON, Dr ATENGUENA Etienne
 - Responsable de l'analyse génétique : Dr Mathilde GAY-BELLILE
 - Collaborateurs : personnel médical et paramédical de l'HGY ; statisticien.

CHAPITRE IV : RESULTATS

IV.1. Présentation globale de notre échantillonnage

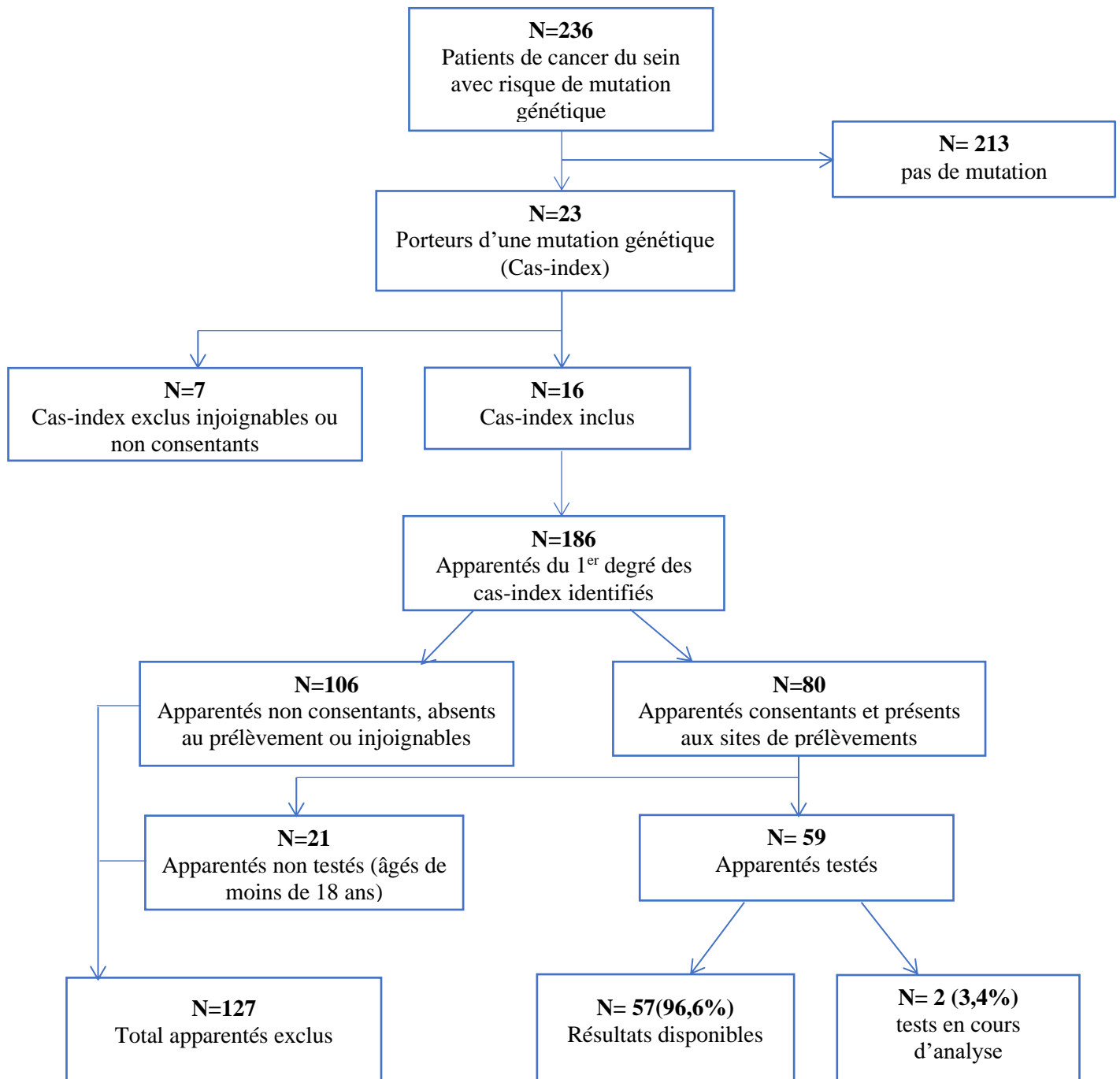


Figure 17: diagramme de flux de l'échantillonnage

Dans notre étude, nous avons inclus 57 apparentés du 1^{er} degré des cas-index de mutations génétiques prédisposant au cancer du sein. Ces cas-index étaient issus d'une étude antérieure réalisée en 2021 à l'Hôpital Général de Yaoundé dans une population de 236 patients souffrant de cancer du sein et à haut-risque de prédisposition génétique. Vingt-trois patients avaient été diagnostiqués comme porteurs d'une mutation génétique et considérés dans notre étude comme des cas-index. Nous avons exclu 7 cas-index qui étaient injoignables ou non consentants. Au sein des familles des 16 cas-index retenues pour cette étude, nous avons recensés 186 apparentés du 1^{er} degré dont 80 étaient consentants et présents au site de prélèvement. Des 80 apparentés prélevés, seuls 59 ont été testés, 21 autres apparentés n'ont pas été analysés parce qu'ils n'avaient pas atteint l'âge minimal de 18 ans requis par la loi française pour effectuer un dépistage de la mutation BRCA (figure 17).

IV.2. Caractéristiques générales des cas-index

IV.2.1. Caractéristiques sociodémographiques des cas-index

La moyenne d'âge des cas-index dans notre étude était de $42,7 \pm 12,42$ ans, avec des extrêmes entre 23 et 69 ans. Plus de la moitié des patients étaient jeunes avec un âge inférieur à 40ans (56,2%). Parmi les 16 cas-index retenus dans notre étude, 6 (37,5 %) étaient décédés. La quasi-totalité (93,7%) des cas-index étaient de sexe féminin. Les 3/4 des cas-index étaient originaires de la région de l'Ouest. Plus de la moitié des cas-index avait atteint le niveau scolaire secondaire ou universitaire (62,6%) et exerçait dans le secteur informel (56,2%) (tableau II).

Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

Tableau II: répartition des cas-index en fonction des caractéristiques sociodémographiques

Variables	Cas-index	
	Effectifs (N=16)	%
Age (années)		
[20-30[1	6,2
[30-40[8	50
[40-60[6	37,5
[60-80[1	6,2
Sexe		
Féminin	15	93,7
Masculin	1	6,2
Région d'origine		
Ouest	12	75
Grand Nord	3	18,7
Centre	1	6,3
Profession		
Secteur formel	2	12,5
Secteur informel	9	56,2
Femme au foyer	4	25
Etudiant	1	6,3
Niveau d'instruction		
Primaire	4	25
Secondaire	5	31,3
Universitaire	5	31,3
Aucun	2	12,5
Décédés	6	37,5

IV.2.2. Caractéristiques cliniques et paracliniques des cas-index

Nous avons trouvé que le cancer du sein chez les cas-index concernait plus fréquemment le côté gauche (62,5%). Par ailleurs, le cancer était diagnostiqué dans une grande proportion à un stade avancé, T3-T4 (87,5%) et N1-N2 (75%). Sur le plan histopathologique, tous les cancers étaient des carcinomes canauxiaux invasifs dont la majorité (93,7%) avait un grade histopronostique SBR GI-GII (tableau III).

Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

Tableau III: repartition des cas-index en fonction des caractéristiques du cancer du sein

Variables	Effectifs (N=16)	%
Côté du sein atteint		
Sein gauche	10	62,5
Sein droit	6	37,5
Classification TNM		
T		
T0	0	0
T1	0	0
T2	2	12,5
T3	4	25
T4	10	62,5
N		
N0	4	25
N1	7	43,8
N2	5	31,2
N3	0	0
M		
M0	16	100
M1	0	0
Type histopathologique		
Carcinome canalaire invasif	16	100,0
Grade histopathologique SBR		
Grade I	2	12,5
Grade II	13	81,2
Grade III	1	6,3

IV.3. Types de mutations génétiques des cas-index

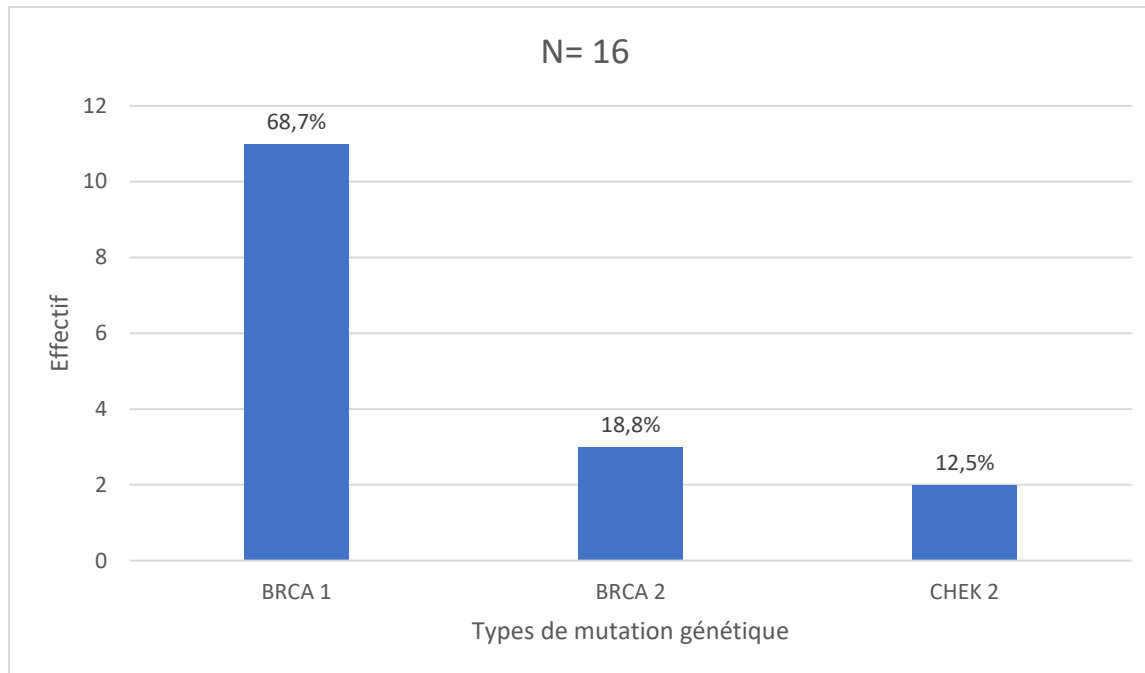


Figure 18: types de mutations génétiques identifiées chez les cas-index

Les mutations des gènes BRCA 1 et BRCA 2 étaient retrouvées chez la majorité (87,5%) des cas-index retenus dans notre étude (figure 18).

IV.4. Caractéristiques générales des apparentés

IV.4.1. Participation à l'étude

IV.4.1.1. Participation des apparentés à l'étude

Des 186 apparentés des cas-index, seuls 80 s'étaient présentés pour le test diagnostique des mutations génétiques ce qui renvoie à un taux de participation de 43%. La participation des apparentés en fonction du sexe était de 53/112 (47,3%) pour les femmes et 27/74 (36,5%) pour les hommes.

Les tests génétiques n'ont pas été réalisés chez 21 apparentés qui étaient âgés de moins de 18 ans, ramenant le taux global de réalisation des tests génétiques à 59/186 (31,7%) dans notre étude. La réalisation des tests génétiques en fonction du sexe était de 39/112 (34,8%) pour les femmes et 20/74 (27%) pour les hommes.

Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

Le taux moyen de participation par famille de cas-index était de 42,3% avec des extrêmes de 0 et 88,9%. Sur les 16 cas-index contactés, seuls les apparentés de 13 cas-index (81,3%) ont effectivement participé aux tests génétiques, les apparentés des autres cas-index étant soit absents au prélèvement (12,5%), soit âgés de moins de 18 ans (6,2%).

IV.4.1.2. Lien de parenté des apparentés avec les cas-index

Les apparentés dans notre étude étaient en majorité des descendants (54,2%) et des collatéraux (40,7%) (tableau IV).

Tableau IV: répartition des apparentés en fonction des liens de parenté avec les cas-index

Lien de parenté avec le cas-index	Apparentés	
	Effectifs (N=59)	%
Descendant	32	54,2
Fille	22	37,3
Fils	10	16,9
Collatéral	24	40,7
Sœur	15	25,4
Frère	9	15,3
Ascendant	3	5,1
Mère	2	3,4
Père	1	1,7

IV.4.1.3. Répartition des apparentés en fonction du type de mutation des cas-index

Au sein du groupe cas-index, 3 types de mutations avaient été identifiées notamment : BRCA1, BRCA2, CHEK2. Les apparentés prédisposés à la mutation BRCA1 étaient les plus représentés (62,7%) (tableau V)

Tableau V: répartition des apparentés en fonction du type de mutation des cas-index

Types de mutation cas-index	Apparentés (N=59)	
	n	%
BRCA1	37	62,7
BRCA2	10	17
CHEK2	12	12

IV.4.2. Caractéristiques sociodémographiques des apparentés

IV.4.2.1. Répartition de la population d'étude en fonction de l'âge

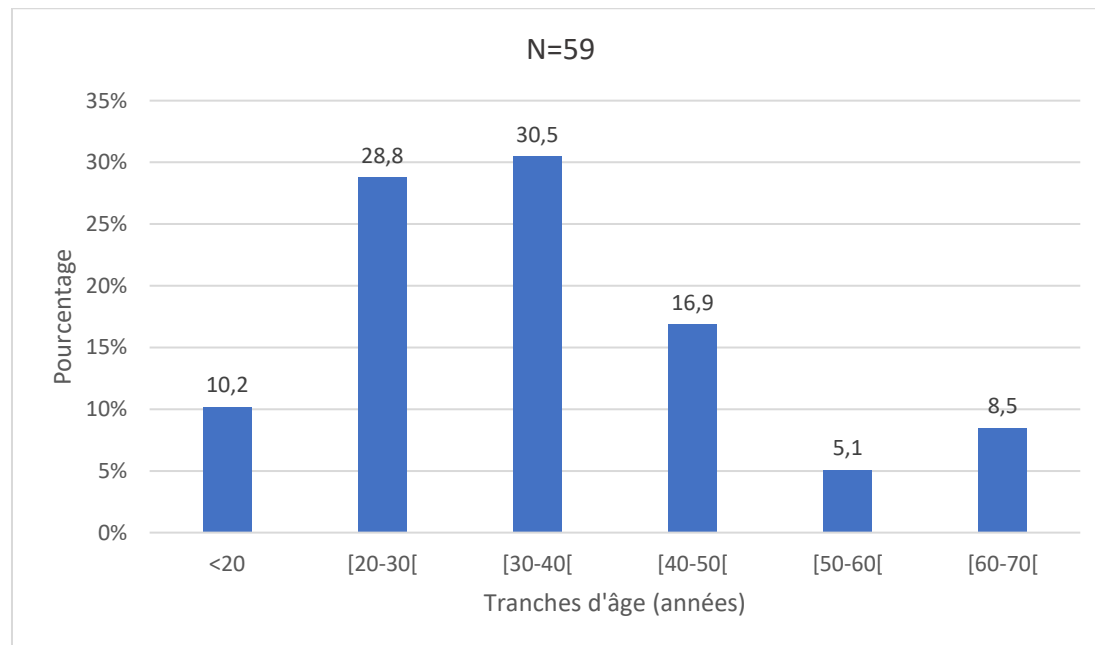


Figure 19: répartition des apparentés selon l'âge

La moyenne d'âge des apparentés inclus dans notre étude était de $35,2 \pm 13,1$ ans, avec des extrêmes entre 18 et 67 ans. Les apparentés âgés de moins de 50 ans représentaient la quasi-totalité (86,4%) de l'échantillon (figure 19).

IV.4.2.2. Répartition des apparentés en fonction des autres caractéristiques sociodémographiques

Les apparentés de sexe féminin prédominaient avec 66,1% des cas, pour un sex-ratio de 0,51. La grande majorité des apparentés avaient un niveau de scolarisation du secondaire ou plus (88,1%). Les apparentés originaires de la région de l'Ouest étaient les plus représentés (83,1%) (tableau VI).

Tableau VI: répartition des apparentés en fonction des caractéristiques sociodémographiques

Variables	Effectifs (N=59)	%
Sexe		
Féminin	39	66,1
Masculin	20	33,9
Statut matrimonial		
Célibataire	28	47,5
Marié	22	37,3
Union libre	5	8,5
Veuf	3	5,1
Divorcé	1	1,7
Niveau de scolarisation		
Aucun	2	3,4
Primaire	5	8,5
Secondaire	20	33,9
Universitaire	32	54,2
Occupation		
Femme au foyer	6	10,2
Etudiant/élève	13	22,0
Secteur formel	27	45,8
Secteur informel	13	22,0
Région d'origine		
Ouest	49	83,1
Centre	5	8,5
Adamaoua	2	3,4
Extrême-Nord	3	5,1

IV.5. Caractéristiques cliniques des apparentés

IV.5.1. Antécédents gynécologiques et obstétricaux des apparentés

Les apparentés de sexe féminin étaient dans plus de la moitié des cas (48,7%) des paucipares ou multipares. Plus de la moitié (66,7%) pratiquaient l'allaitement maternel (tableau VII).

Tableau VII: répartition des apparentés de sexe féminin en fonction des antécédents obstétricaux et gynécologiques

Variables	Effectifs (N=39)	%
Gestité		
Nulligeste	12	30,8
Primigeste	8	20,5
Paucigeste	6	15,4
Grande multigeste	13	33,3
Parité		
Nullipare	15	38,5
Primipare	5	12,8
Paucipare	7	17,9
Multipare	12	30,8
Age des ménarches (années)		
< 12	1	2,6
[12-16[30	76,9
[16-20[8	20,5
Antécédent d'allaitement maternel		
Oui	26	66,7
Non	13	33,3
Ménopause		
Oui	8	20,5
Non	31	79,5

IV.5.2. Antécédents médicaux des apparentés

Seuls 1,7% des apparentés avaient déjà développé un cancer du sein au moment de l'étude. La fréquence des apparentés souffrant de maladie chronique était de 5,1%. Concernant les antécédents toxicologiques, la consommation d'alcool était prépondérante (69,5%) (tableau VIII).

Tableau VIII: répartition des apparentés en fonction des antécédents médicaux personnels

Variables	Effectifs (N=59)	%
Tumeurs		
Cancer du sein	1	1,7
Cancer du col de l'utérus	1	1,7
Affections bénignes du sein*	7	11,9
Autres cancers ¹	2	3,4
Comorbidités		
HTA	2	3,4
Infection au VIH	2	3,4
Antécédents toxicologiques		
Consommation de tabac	1	1,7
Consommation d'alcool	41	69,5

*Abscess, kyste, fibro-adénome; ¹Cancer ORL, lymphome de Hodgkin

IV.5.3. Antécédents familiaux de cancers autres que le cancer du sein

Tous les apparentés avaient au moins un antécédent familial de cancer du sein qui était le cas-index et parfois un autre membre de la famille. Un antécédent familial de cancer de l'ovaire était retrouvé chez 11,9% des apparentés. Les antécédents de cancers non-gynécologiques dans la famille étaient relevés chez un peu moins de la moitié des cas (40,8%) (tableau IX).

Tableau IX: répartition des apparentés en fonction des antécédents familiaux de cancer

Antécédent familial de cancer	Effectifs (N=59)	%
Cancer de l'ovaire	7	11,9
Cancer du cerveau	9	15,3
Lymphome de Hodgkin	9	15,3
Cancer ORL	6	10,2

IV.6. Mutations génétiques prédisposant au cancer du sein des apparentés

Les mutations génétiques prédisposant au cancer du sein étaient retrouvées dans 42,1% des cas, soit chez 24 apparentés.

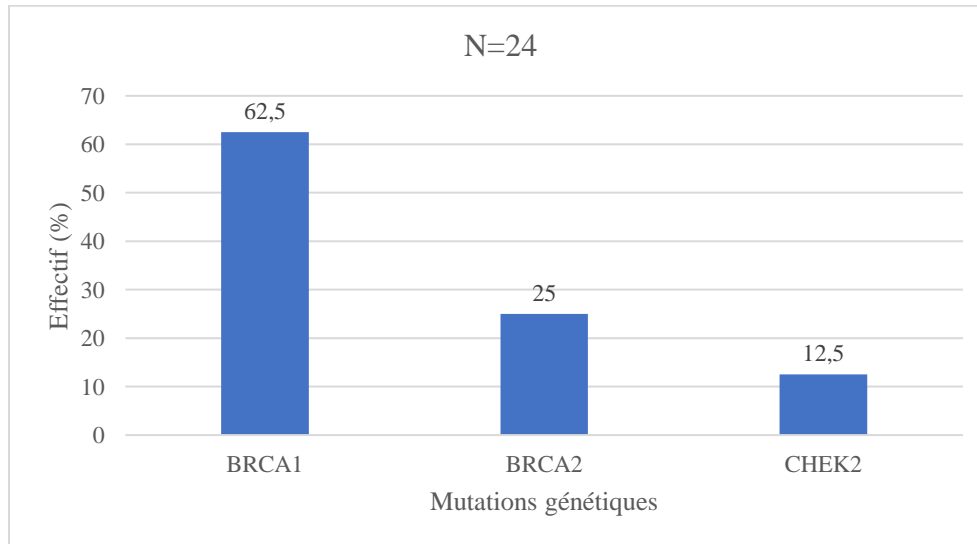


Figure 20: distribution des apparentés en fonction du type de mutation génétique identifiée

Les mutations BRCA1 et BRCA2 étaient les plus fréquentes parmi les apparentés porteurs de mutation génétique, avec respectivement 62,5% et 25% des cas (figure 20).

Les apparentés à risque de mutation BRCA2 avaient le taux de positivité des tests génétiques le plus élevé avec 6 cas positifs pour 10 apparentés testés, soit un taux de 60%. Au sein des apparentés à risque de mutations BRCA1 et CHEK2, ce taux était, respectivement, de 42,8 et 25% (tableau X).

Tableau X: distribution des cas positifs en fonction du type de mutation génétique

Types de mutation	Apparentés		
	Testés	Cas positifs	
	N	N	%
BRCA1	35	15	42,8
BRCA2	10	6	60
CHEK2	12	3	25
Total	57	24	42,1

Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

Les apparentés mutés étaient de sexe féminin dans un peu plus de la moitié des cas (54,2%). Les mutations BRCA1 et BRCA2 étaient retrouvées dans les mêmes proportions chez les hommes et chez les femmes. La fréquence des cas de mutations par rapport au sexe était de 57,9% (11/19) pour les hommes et 34,2% (13/38) pour les femmes (tableau XI).

Tableau XI: répartition des cas de mutations génétiques en fonction du sexe

Mutations	Apparentés			
	Hommes		Femmes	
	n	%	n	%
BRCA1	8	33,3	7	29,2
BRCA2	2	8,3	4	16,7
CHEK2	1	4,2	2	8,3
Total	11	45,8	13	54,2

Les descendants représentaient un peu plus de la moitié des cas positifs de mutation avec une fréquence de 54,1% (13/24) suivis par les collatéraux avec 41,7% (10/24) des cas.

Parmi les apparentés testés, la fréquence de mutation génétique en fonction du lien de parenté était plus élevée chez les descendants (43,3%) et les collatéraux (tableau XII).

Tableau XII: distribution des apparentés testés avec résultat positif en fonction du lien de parenté

Lien de parenté	Apparentés		
	Testés	Cas positifs	
	N	N	%
Ascendants	3	1	33,3
Collatéraux	24	10	41,7
Descendants	30	13	43,3
Total	57	24	42,1

IV.7. Analyse univariée des facteurs associés aux mutations génétiques

La majorité des apparentés, de notre étude, porteurs d'une mutation génétique était âgée de plus de 30 ans. La fréquence de mutations génétiques chez les apparentés de sexe féminin était de 34,2% contre 57,9% pour les hommes avec un risque, d'avoir une mutation génétique prédisposant au cancer du sein, de 2,64 bien que n'étant pas statistiquement significatif. Concernant les liens de parenté, les mutations génétiques étaient plus fréquentes chez descendants mais sans différence significative. Aucun des facteurs étudiés n'était significativement associé à la mutation génétique parmi les apparentés (tableau XIII).

Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

Tableau XIII: association entre âge, sexe, lien de parenté aux cas-index et mutations génétiques

Variables	Mutation génétique présente N=24		Mutation génétique absente N=33		OR (IC à 95%)	Valeur p
	n	%	n	%		
	Age au diagnostic (années)					
< 20	3	60	2	40	2,21 (0,34-14,41)	0,349
[20-30[4	25	12	75	0,35 (0,09-1,26)	0,090
[30-40[9	50	9	50	1,60 (0,51-4,93)	0,296
[40-50[4	40	6	60	0,90 (0,22-3,61)	0,585
≥ 50	4	50	4	50	1,45 (0,32-6,48)	0,454
Sexe						
Féminin	13	34,2	25	65,8	0,37 (0,12-1,17)	0,078
Masculin	11	57,9	8	42,1	2,64 (0,85-8,19)	0,078
Lien de parenté avec le cas-index						
Descendants	13	43,3	17	56,7	1,11 (0,38-3,19)	0,528
Collatéraux	10	41,7	14	58,3	0,96 (0,33-2,81)	0,586
Ascendants	1	33,3	2	66,7	0,67 (0,05-7,89)	0,620

CHAPITRE V : DISCUSSION

L'étude que nous avons menée avait pour objectif général d'étudier les mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de mutations génétiques prédisposant au cancer du sein. Ceci, dans le but de relever l'importance du risque génétique de cancer du sein dans les familles au Cameroun et d'améliorer la prise en charge des personnes génétiquement prédisposées au cancer du sein.

V.1. Limites de l'étude

Dans la réalisation de notre étude, nous avons rencontré des difficultés notamment :

- Nous n'avons pas pu atteindre notre taille minimale d'échantillon car certains apparentés résidaient dans des villes éloignées du point de prélèvement de Yaoundé ce qui rendait difficile le prélèvement de tous les apparentés et l'envoi des échantillons en France dans un délai de 72h requis par le laboratoire responsable de l'analyse. Ceci peut être considéré comme un biais d'échantillonnage.

V.2. Caractéristiques générales des cas-index

V.2.1. Participation des cas-index à l'étude

Parmi les 23 cas-index identifiés pour notre étude, sept (30,4%) ont été exclus car il était impossible de les joindre eux-mêmes et leurs proches. Notre résultat diffère de celui de Trottier et al qui avait révélé, dans une étude réalisée en 2015 aux Bahamas, que 8,6% des cas-index avaient été exclus de l'étude [61]. Cette discordance pourrait s'expliquer par la faible taille de notre échantillon comparé aux 58 cas-index recrutés dans l'étude de Trottier.

V.2.2. Caractéristiques sociodémographiques des cas-index

Le groupe des cas-index de notre étude était constitué à 93,7% de femmes contre 6,3% d'hommes. Nos résultats se rapprochent de ceux trouvés dans l'étude menée par Sanz et al en 2010 en Espagne rapportant 97% de femmes et 3% d'hommes [59]. La fréquence des femmes plus élevée dans nos deux études s'expliquerait par l'incidence du cancer du sein plus forte chez la femme que chez l'homme.

La moyenne d'âge des cas-index dans notre étude était de 42,7 ans ce qui est différent de la moyenne d'âge de 50 ans retrouvée par Sanz et al en 2010 en Espagne [59]. Cette discordance

d'âge s'expliquerait par l'âge de survenue du cancer du sein qui serait plus tardif (50 ans et plus) dans les pays développés [69] et autour de 46 ans au Cameroun [70].

V.3 Mutations génétiques des cas-index

Parmi les cas-index de notre étude, les mutations BRCA étaient prédominantes (87,5%), avec 68,7% de mutation BRCA1 et 18,8% de mutation BRCA2. La mutation CHEK2 était retrouvée chez 12,5% des cas-index. Nos résultats diffèrent de ceux retrouvés par Cybulski et al en 2015 en Pologne dans une étude qui recherchait des mutations dans 12 gènes de prédisposition au cancer du sein et qui avait révélé 63% de mutations BRCA dont 18,5% de BRCA1 et 44,4% de BRCA2, 14,8% de mutations PALB2, 7,4% de mutations ATM et 3,7% de mutations CHEK2, BRIP1, BARD1 et XRCC2 [71]. Toutefois, nos résultats se rapprochent de ceux rapportés par Blandy et al en 2003 en France dans une étude qui se limitait à la recherche de BRCA1 et BRCA2 et dans laquelle les fréquences de BRCA1 et BRCA2 étaient respectivement de 70 et 30% [72]. La prédominance des mutations BRCA1 et BRCA2 dans nos études s'expliquent par le fait que ces mutations sont connues dans la littérature comme étant les plus fréquemment impliquées dans la prédisposition génétique au cancer du sein [73].

V.4. Lien de parenté entre apparentés inclus et cas-index

Dans notre étude, les apparentés des cas-index étaient composés de 54,2% de descendants, 40,7% de collatéraux et 5,1% d'ascendants. La proportion des descendants dans notre étude était supérieure à celle (36%) retrouvée par Sanz et al en 2010 en Espagne [59]. Ceci pourrait s'expliquer par la taille de famille en général plus grande au Cameroun avec 4,5 enfants/femme contre 1,29 enfants/femme en Espagne [74,75].

V.5. Caractéristiques générales des apparentés

V.5.1. Sexe

Le sexe le plus représenté était le sexe féminin avec une fréquence de 66,1% contre 33,9% d'apparentés de sexe masculin. En termes de représentativité, ces chiffres sont proches des résultats obtenus par Sanz et al en 2010 en Espagne qui faisaient état de 70% femmes et 30% d'hommes parmi les apparentés du 1^{er} degré ayant participé à un test de dépistage dans des familles porteuses de mutations BRCA1/2 [59]. La forte représentativité des femmes par rapport aux hommes, dans les deux études, s'expliquerait par le fait que, d'une part, les femmes seraient plus

motivées à participer au dépistage génétique à cause de l'incidence du cancer du sein qui est plus élevée chez la femme que chez l'homme et d'autre part, les hommes ont tendance à penser ne pas être concernés par le cancer du sein.

V.5.2. Âge

L'âge moyen des apparentés était de $35,2 \pm 13,1$ ans avec des extrêmes de 18 et 67 ans. Ce résultat est différent de l'âge moyen de 45 ans ($\pm 16,7$) retrouvé par Sanz et al en 2010 en Espagne [59]. Le jeune âge de notre population d'étude s'expliquerait par la moyenne d'âge relativement jeune de la population générale au Cameroun (18,5 ans) comparativement en Espagne (43,9ans) [74,75].

V.5.3. Niveau d'instruction

Plus de la moitié des apparentés inclus dans notre étude avait un niveau de scolarisation universitaire (54,2%). Nos résultats se rapprochent de ceux de Wonderlick et al en 1997 aux USA et Finlay et al en 2008 aux USA dont la majorité de la population d'étude avait atteint l'université, respectivement 70% et 68% [76,77]. Ces chiffres révèlent que les apparentés ayant un niveau de scolarisation universitaire comprendraient mieux l'importance du risque génétique familial de cancer du sein et seraient plus motivés à participer au dépistage génétique.

V.5.4. Antécédents oncologiques personnels

Nous avons retrouvé dans notre étude 1,7% d'apparentés avec un antécédent personnel de cancer du sein. Notre résultat diffère de celui de Sanz et al en 2010 en Espagne qui avaient trouvé 10% de cancer du sein et 1% de cancer de l'ovaire [59]. La faible fréquence d'antécédent de cancer dans notre population d'étude s'expliquerait par une incidence du cancer plus faible en Afrique que dans les pays industrialisés [2].

V.6. Participation des apparentés à l'étude

La fréquence des apparentés ayant réalisé le test génétique dans notre étude était de 31,7%. Nos résultats diffèrent de ceux de Menko et al en 2020 aux Pays-Bas et Sermijn et al en 2016 en Belgique qui avaient révélé des taux de réalisation des tests génétiques respectivement de 43% et 63% [62,78]. Le faible taux dans notre étude s'expliquerait par une mauvaise connaissance des cas-index du risque génétique familial du cancer du sein dans notre milieu.

Dans notre étude, le taux de réalisation des tests génétiques en fonction du sexe était de 34,8% pour les femmes et 27% pour les hommes. Dans leurs études respectives, Bodd et al en 2003 en Norvège et Evans et al en 2009 au Royaume-Uni avaient rapporté, eux aussi, une forte participation des femmes avec respectivement 63% et 43% contre respectivement 24% et 15% chez les hommes [79,80]. La faible représentativité des hommes dans ces études s'expliquerait par le manque d'informations sur le risque de cancer du sein chez les hommes.

V.7. Mutations génétiques des apparentés

V.7.1. Fréquence des mutations génétiques

La fréquence des mutations génétiques dans notre population d'étude était de 42,1%. Ce taux est proche de ceux révélés par Trottier et al en 2015 aux Bahamas et Torres et al en 2017 en Colombie et qui étaient respectivement de 42,3% et 40,3% [13,61]. Toutefois, notre résultat est supérieur à ceux retrouvés par Bodd et al en Norvège en 2003 et Saied et al en 2021 en Egypte dans leurs études qui avaient rapporté des taux de mutations respectivement de 29,7% et 25% [79,81]. Notre résultat est aussi supérieur à celui (34,5%) rapporté par Sermijn et al dans une étude réalisée en 2016 en Belgique ; toutefois, cette étude avait été réalisée sur une population d'apparentés sans distinction du degré de parenté [78].

La fréquence des cas positifs parmi les apparentés prédisposés pour chaque type de mutation était de 42,8%, 60% et 25% respectivement pour les mutations BRCA1, BRCA2, CHEK2. Nos résultats sont proches de ceux retrouvés par Sanz et al en 2010 en Espagne dont l'étude portait sur les mutations BRCA1 et BRCA2, et avait révélé des fréquences respectives de 57% et 62% [59]. Ces résultats mettent en évidence le risque élevé de transmission des mutations des gènes BRCA au sein des familles.

Dans notre étude, une mutation génétique était retrouvée chez 43,3% des descendants, 41,7% des collatéraux et 33,3% des ascendants. Nos résultats sont différents de ceux rapportés par Trottier et al en 2015 aux Bahamas dans une étude qui avait retrouvé une mutation chez 54,5% de collatéraux et 43% de descendants et pas de mutation chez les ascendants [61]. La discordance entre nos deux résultats s'expliquerait par le fait que l'étude menée par Trottier et collaborateurs s'était limitée à

la recherche de mutation génétique chez les apparentés de sexe féminin et il n'y avait qu'un seul ascendant dans leur population d'étude.

V.7.2. Facteurs associés aux mutations génétiques

Au sein de notre population d'étude, aucune association n'a été établie entre la présence des mutations génétiques et l'âge, le sexe et le lien de parenté avec le cas-index. Nos résultats concordent avec ceux de Frey et al en 2018 aux Etats-Unis qui n'avaient trouvé aucune association entre les données socio-démographiques des patients et la présence de mutations des gènes de prédisposition au cancer du sein autre que BRCA1/2 [82].

CONCLUSION

Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

Au terme de notre étude dont l'objectif était d'étudier les mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de mutations génétiques prédisposant au cancer du sein, il en ressort que :

- Les cas-index sont en majorité des femmes et ont un âge moyen de 42,7 ans.
- Les apparentés des cas-index ont un âge moyen de 35,2 ans et sont en majorité des femmes.
- Le taux global de participation des apparentés aux tests génétiques de diagnostic de la prédisposition au cancer du sein est faible (43%).
- Le taux de mutations génétiques au sein des apparentés de notre population d'étude est élevé.
- Les mutations BRCA1 et BRCA2 étaient les plus fréquentes.
- Les descendants représentent plus de la moitié des cas de mutation
- Aucune association significative n'a été retrouvée entre la survenue de mutation génétique et l'âge, le sexe et le lien de parenté au cas-index.

RECOMMANDATIONS

Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

Au vu des résultats de notre étude, nous formulons humblement les recommandations suivantes :

Problème	Causes	Propositions de solutions	Acteurs
Participation faible des apparentés au test diagnostique de mutation	Manque d'informations	Sensibiliser les malades du cancer du sein et membres de famille sur le risque de transmission génétique du cancer dans la famille	<ul style="list-style-type: none"> - Personnel de santé - Patients souffrant du cancer du sein et porteurs de mutation
Fréquence élevée de personnes avec une mutation génétique prédisposant au cancer du sein		Faire une surveillance rapprochée pour dépistage précoce du cancer et opter pour une mastectomie de réduction du risque	<ul style="list-style-type: none"> - Personnel de santé - Apparentés avec mutation génétique
Fréquence élevée de personnes portant une mutation génétique non diagnostiquée	<ul style="list-style-type: none"> - Absence de consultation d'oncogénétique en pratique courante - Diagnostic moléculaire des mutations non disponible au Cameroun 	<ul style="list-style-type: none"> - Prescrire un dépistage génétique systématique chez tout patient ou toute famille à haut risque de prédisposition génétique - Doter le Cameroun d'un laboratoire d'oncogénétique 	<ul style="list-style-type: none"> - Hôpital Général de Yaoundé - Ministère de la Santé Publique
Perspectives de recherche		Mener des études à plus grande échelle dans différentes régions du Cameroun afin d'avoir des résultats plus significatifs	Chercheurs

Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

		Rechercher les mutations génétiques chez les apparentés de moins de 18 ans lorsqu'ils auront atteint l'âge requis pour les tests	
--	--	--	--

REFERENCES

Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

1. What Is Breast Cancer? [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/what-is-breast-cancer.htm
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* mai 2021;71(3):209-49.
3. International Agency for Research on Cancer- WHO. GLOBOCAN 2020- Afrique. 2021.
4. International Agency for Research on Cancer- WHO. GLOBOCAN 2020- Cameroun. 2021.
5. Uzan S et al. Cancer du sein. In: *Traité de Gynécologie*. Paris, France: Flammarion Médecine-Sciences; 2005. p. 534-54.
6. Nkondjock A, Ghadirian P. Facteurs de risque du cancer du sein. *médecine/sciences.* févr 2005;21(2):175-80.
7. Viassolo V, Ayme A, Chappuis PO. Cancer du sein : risque génétique. *Imag Femme.* juin 2016;26(2):95-104.
8. Stoppa-Lyonnet D, Buecher B, Gauthier-Villars M, Houdayer C, de Pauw A, de la Rochefordiere A, et al. Comment prendre en compte le risque génétique de cancer du sein ? Gènes impliqués et risques tumoraux associés. *Bull Académie Natl Médecine.* déc 2009;193(9):2063-85.
9. Bonadona V, Lasset C. Prédispositions héréditaires au cancer du sein : après BRCA1 et BRCA2, quel(s) autre(s) gène(s) ? *Bull Cancer (Paris).* 1 juill 2003;90(7):587-94.
10. Julian-Reynier C. Prédisposition génétique aux cancers du sein et de l'ovaire: Importance des résultats des tests. *médecine/sciences.* juin 2011;27(6-7):657-61.
11. Giordano SH. Breast cancer in men. *N Engl J Med.* 2018;378(24):2311-20.
12. The SEARCH Team, Mavaddat N, Pharoah PD, Blows F, Driver KE, Provenzano E, et al. Familial relative risks for breast cancer by pathological subtype: a population-based cohort study. *Breast Cancer Res.* févr 2010;12(1):R10.
13. Torres D, Bermejo JL, Rashid MU, Briceño I, Gil F, Beltran A, et al. Prevalence and Penetrance of BRCA1 and BRCA2 Germline Mutations in Colombian Breast Cancer Patients. *Sci Rep.* 5 juill 2017;7(1):4713.
14. Yakadam AM. Etude de la prédisposition génétique au cancer du sein chez un groupe de patients suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé [Etude transversale descriptive]. [Yaounde]: FMSB-UYI; 2021.
15. Liu M, Xie F, Liu M, Zhang Y, Wang S. Association between BRCA mutational status and survival in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* avr 2021;186(3):591-605.
16. Zhong Q, Peng HL, Zhao X, Zhang L, Hwang WT. Effects of *BRCA1* - and *BRCA2* -Related Mutations on Ovarian and Breast Cancer Survival: A Meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 1 janv 2015;21(1):211-20.

Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

17. Godet I, Gilkes DM. BRCA1 and BRCA2 mutations and treatment strategies for breast cancer. *Integr Cancer Sci Ther.* févr 2017;4(1):10.15761/ICST.1000228.
18. Kurian AW, Sigal BM, Plevritis SK. Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 janv 2010;28(2):222-31.
19. Mutation [Internet]. [cité 26 avr 2023]. Disponible sur: [http://www.adn.wikibis.com/mutation_\(genetique\).php](http://www.adn.wikibis.com/mutation_(genetique).php)
20. Dr Chellat-Rezgoune. Cours Génotoxicologie. 2020.
21. Mutations de l'ADN et variabilité génétique - 1ère - Cours SVT - Kartable [Internet]. [cité 2 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.kartable.fr/ressources/svt/cours/mutations-de-ladn-et-variabilite-genetique/51137>
22. Cédric Favro, Fabienne Nicolle. *Biologie cellulaire: UE2.* Paris, France: Hachette Supérieur; 2011.
23. Épigénétique. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 26 avr 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=%C3%89pig%C3%A9n%C3%A9tique&oldid=203434189>
24. <https://www.facebook.com/inserm.fr>. Epigénétique · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 26 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/epigenetique/>
25. Morange M. Quelle place pour l'épigénétique ? *médecine/sciences.* 1 avr 2005;21(4):367-9.
26. Qu'est-ce que l'épigénétique? | Parlons épigénétique [Internet]. [cité 26 avr 2023]. Disponible sur: <https://thisiseigenetics.ca/fr/blogs/quest-ce-que-lepigenetique>
27. Drake R, Vogl W, Mitchell A, Duparc J, Duparc F. Anatomie régionale du thorax, région pectorale, seins. In: *Gray's Anatomie pour les étudiants- version française.* France: Elsevier Masson SAS; 2006. p. 120-2.
28. Marieb E. Glandes mammaires. In: *Anatomie et Physiologie humaine.* 4e éd. Canada: DeBoeck Université; 1999. p. 1060-1.
29. Glande mammaire : définition illustrée avec explications [Internet]. AquaPortail. [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.aquaportail.com/definition-9613-glande-mammaire.html>
30. Chenafa. LES GLANDES MAMMAIRES [Internet]. 2019. Disponible sur: https://facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_2173.pdf
31. El Amrani. Anatomie du sein [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://anatomie-fmpm.uca.ma/wp-content/uploads/2021/04/Anatomie-du-sein.pdf>
32. Figure 2 : Les artères et les veines du sein. (10) [Internet]. ResearchGate. [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Les-arteres-et-les-veines-du-sein-10_fig2_333186236
33. Kamina P. Seins féminins. In: *Anatomie Clinique - TOME 3.* 3e éd. France: Maloine; 2014. p. 35-52.

Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

34. Figure 4: Représentation schématique du réseau lymphatique du sein [Internet]. ResearchGate. [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Representation-schematique-du-reseau-lymphatique-du-sein_fig4_322725232
35. Analgesie pour chirurgie du sein – Breve vue d'ensemble [Internet]. WFSA Resource Library. [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: <https://resources.wfsahq.org/atotw/analgesie-pour-chirurgie-du-sein-breve-vue-densemble/>
36. Les mutations [Internet]. [cité 26 avr 2023]. Disponible sur: <http://accs.ens-lyon.fr/biotic/genetic/mutation/html/mutation.htm>
37. Mutations ADN : définition, types et effets | SVT | Terminale [Internet]. Les Bons Profs. [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.lesbonsprofs.com/cours/les-mutations/>
38. 3.2.6.1 - Les causes des mutations ponctuelles [Introduction à la biologie de l'évolution] [Internet]. [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: https://ressources.unisciel.fr/intro_biologie_evolution/co/grain3_2_6_1.html
39. Dépurination et dépyrimidation. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=D%C3%A9purination_et_d%C3%A9pyrimidation&oldid=179905547
40. The Genetics of Cancer | Cancer.Net [Internet]. [cité 26 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/cancer-basics/genetics/genetics-cancer>
41. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet.* mars 1998;62(3):676-89.
42. Cohen-Haguenaer O. Prédisposition héréditaire au cancer du sein (1) - Génétique. *médecine/sciences.* 1 févr 2019;35(2):138-51.
43. Foulkes WD. Inherited Susceptibility to Common Cancers. *N Engl J Med.* 13 nov 2008;359(20):2143-53.
44. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* mai 2003;72(5):1117-30.
45. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA.* 20 juin 2017;317(23):2402-16.
46. Amer MH. Genetic factors and breast cancer laterality. *Cancer Manag Res.* 2014;6:191-203.
47. Narod SA. Bilateral breast cancers. *Nat Rev Clin Oncol.* mars 2014;11(3):157-66.
48. Institut National du Cancer. Détection précoce et stratégies de réduction du risque du cancer du sein chez personnes mutées. 2017.

Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

49. Aitmagambetova MA, Smagulova GA, Tuhvatshin RR, Zheksenova AN, Amanzholkyzy A. Genetic and clinical characteristics of BRCA-associated hereditary breast cancer in the West region of Kazakhstan. *Carcinogenesis*. 22 oct 2022;43(9):838-41.
50. Olsson H. A hypothesis about tumour development and the clinical features of hereditary breast cancers. *Eur J Cancer*. nov 2001;37(16):2023-9.
51. Cohen-Haguenauer O. Prédisposition héréditaire au cancer du sein (2) - Risques et prise en charge. *médecine/sciences*. 1 avr 2019;35(4):332-45.
52. Haute Autorité de Santé. Dépistage et prévention du cancer du sein. 2015.
53. Cancer du sein : quel dépistage selon vos facteurs de risque ? - FMC DINAN [Internet]. [cité 2 mai 2023]. Disponible sur: <http://www.fmcdinan.org/article-cancer-du-sein-quel-depistage-selon-vos-facteurs-de-risque-123671533.html>
54. Berger ER, Golshan M. Surgical Management of Hereditary Breast Cancer. *Genes*. 31 août 2021;12(9):1371.
55. Institut National du Cancer. Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique- Cancer du sein. 2009.
56. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, Costantino JP, Cummings S, DeCensi A, et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 25 mai 2013;381(9880):1827-34.
57. Comtet M, Sonigo C, Valdelièvre C, Sermondade N, Sifer C, Grynberg M. Préservation de la fertilité dans le cancer du sein : où en est-on en 2014 ? *Bull Cancer (Paris)*. 1 mai 2015;102(5):443-53.
58. Julian-Reynier C, Sobol H, Sévilla C, Noguès C, Bourret P, French Cancer Genetic Network. Uptake of hereditary breast/ovarian cancer genetic testing in a French national sample of BRCA1 families. The French Cancer Genetic Network. *Psychooncology*. 2000;9(6):504-10.
59. Sanz J, Ramón y Cajal T, Torres A, Darder E, Gadea N, Velasco A, et al. Uptake of predictive testing among relatives of BRCA1 and BRCA2 families: a multicenter study in northeastern Spain. *Fam Cancer*. sept 2010;9(3):297-304.
60. Zahra Laarabi F, Cherkaoui Jaouad I, Ouldin K, Aboussair N, Jalil A, El Khalil El Gueddari B, et al. Genetic testing and first presymptomatic diagnosis in Moroccan families at high risk for breast/ovarian cancer. *Oncol Lett*. 1 mars 2011;2(2):389-93.
61. Trottier M, Lunn J, Butler R, Curling D, Turnquest T, Royer R, et al. Strategies for recruitment of relatives of BRCA mutation carriers to a genetic testing program in the Bahamas. *Clin Genet*. 2015;88(2):182-6.
62. Menko FH, Jeanson KN, Bleiker EMA, van Tiggelen CWM, Hogervorst FBL, ter Stege JA, et al. The uptake of predictive DNA testing in 40 families with a pathogenic BRCA1/BRCA2 variant. An evaluation of the proband-mediated procedure. *Eur J Hum Genet*. août 2020;28(8):1020-7.

Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

63. Adedokun B, Zheng Y, Ndom P, Gakwaya A, Makumbi T, Zhou AY, et al. Prevalence of Inherited Mutations in Breast Cancer Predisposition Genes among Women in Uganda and Cameroon. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 5 févr 2020;29(2):359-67.
64. Des directives sur le dépistage génétique des enfants en santé. *Paediatr Child Health.* janv 2003;8(1):48-52.
65. Sous-section 2 : Conditions de prescription. (Articles R1131-4 à R1131-5) - Légifrance [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006196159/#LEGISCTA000006196159
66. Benslama M. Préparation des acides nucléiques (extraction et purification).
67. Centre Jean-Perrin, Laboratoire de Biologie Médicale. EXTRACTION D'ADN PAR CENTRIFUGATION SUR KIT QIAAMP DNA BLOOD MAXI KIT. 2022.
68. Sanger sequencing. In: Wikipedia [Internet]. 2023 [cité 14 août 2023]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Sanger_sequencing&oldid=1158663409
69. Age - Facteurs de risque [Internet]. [cité 5 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Age>
70. Engbang JPN, Essome H, Koh VM, Simo G, Essam JDS, Mouelle AS, et al. Cancer du sein au Cameroun, profil histo-épidémiologique: à propos de 3044 cas. *Pan Afr Med J.* 4 août 2015;21:242.
71. Cybulski C, Lubiński J, Wokołorczyk D, Kuźniak W, Kashyap A, Sopik V, et al. Mutations predisposing to breast cancer in 12 candidate genes in breast cancer patients from Poland. *Clin Genet.* 2015;88(4):366-70.
72. Blandy C, Chabal F, Stoppa-Lyonnet D, Julian-Reynier C. Testing Participation in BRCA1/2-Positive Families: Initiator Role of Index Cases. *Genet Test.* sept 2003;7(3):225-33.
73. Palma M, Ristori E, Ricevuto E, Giannini G, Gulino A. BRCA1 and BRCA2: The genetic testing and the current management options for mutation carriers. *Crit Rev Oncol Hematol.* janv 2006;57(1):1-23.
74. Cameroon. In: The World Factbook [Internet]. Central Intelligence Agency; 2023 [cité 17 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.cia.gov/the-world-factbook/countries/cameroon/>
75. Spain. In: The World Factbook [Internet]. Central Intelligence Agency; 2023 [cité 12 août 2023]. Disponible sur: <https://www.cia.gov/the-world-factbook/countries/spain/>
76. Wonderlick AL, Fine BA. Knowledge of Breast Cancer Genetics Among Breast Cancer Patients and First-Degree Relatives of Affected Individuals. *J Genet Couns.* 1997;6(2):111-30.
77. Finlay E, Stopfer JE, Burlingame E, Evans KG, Nathanson KL, Weber BL, et al. Factors determining dissemination of results and uptake of genetic testing in families with known BRCA1/2 mutations. *Genet Test.* mars 2008;12(1):81-91.

Etude des mutations génétiques chez les apparentés du 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

78. Sermijn E, Delesie L, Deschepper E, Pauwels I, Bonduelle M, Teugels E, et al. The impact of an interventional counselling procedure in families with a BRCA1/2 gene mutation: efficacy and safety. *Fam Cancer*. avr 2016;15(2):155-62.
79. Bodd TL, Reichelt J, Heimdal K, Møller P. Uptake of BRCA1 genetic testing in adult sisters and daughters of known mutation carriers in Norway. *J Genet Couns*. 2003;12(5):405-17.
80. Evans DGR, Binchy A, Shenton A, Hopwood P, Craufurd D. Comparison of proactive and usual approaches to offering predictive testing for BRCA1/2 mutations in unaffected relatives. *Clin Genet*. févr 2009;75(2):124-32.
81. Saied MH, Elkaffash D, Fadl R, Haleem RA, Refeat A, Ibrahim I, et al. Preliminary results of targeted sequencing of *BRCA1* and *BRCA2* in a cohort of breast cancer families: New insight into pathogenic variants in patients and at-risk relatives. *Mol Med Rep*. 1 sept 2021;24(3):1-12.
82. Frey MK, Kopparam RV, Zhou ZN, Fields JC, Buskwofie A, Carlson AD, et al. Prevalence of nonfounder BRCA1/2 mutations in Ashkenazi Jewish patients presenting for genetic testing at a hereditary breast and ovarian cancer center. *Cancer*. 1 mars 2019;125(5):690-7.

ANNEXES

Etude des mutations génétiques chez les apparentés de 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

Annexe 1 : clairance éthique

UNIVERSITÉ DE YAOUNDÉ I
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DES SCIENCES BIOMÉDICALES
COMITÉ INSTITUTIONNEL D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE
Tel/ fax : 22 31-05-86 22 311224
Email: decanatfmsb@hotmail.com

THE UNIVERSITY OF YAOUNDE I
FACULTY OF MEDICINE AND BIOMEDICAL SCIENCES
INSTITUTIONAL ETHICAL REVIEW BOARD

Ref. : N° 15064 /UY1/FMSB/VDRC/DAASR/CSB



CLAIRANCE ÉTHIQUE

Le COMITÉ INSTITUTIONNEL D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE (CIER) de la FMSB a examiné

- 8 FEV 2023

La demande de la clairance éthique soumise par :

M.Mme : **NGOWA KEMFANG YOHAN LANDRY**

Matricule: **16M113**

Travaillant sous la direction de :

- Pr NOA NDOUA Claude Cyrille
- Dr ATENGUENA Etienne

Concernant le projet de recherche intitulé : **ETUDE DES MUTATIONS GENETIQUES CHEZ LES APPARENTES DU 1^{ER} DEGRE DES CAS-INDEX DE PREDISPOSITION GENETIQUE AU CANCER DU SEIN A L'HOPITAL GENERAL DE YAOUNDE**

Les principales observations sont les suivantes

Evaluation scientifique	
Evaluation de la convenance institutionnelle/valeur sociale	
Equilibre des risques et des bénéfices	
Respect du consentement libre et éclairé	
Respect de la vie privée et des renseignements personnels (confidentialité) :	
Respect de la justice dans le choix des sujets	
Respect des personnes vulnérables :	
Réduction des inconvénients/optimalisation des avantages	
Gestion des compensations financières des sujets	
Gestion des conflits d'intérêt impliquant le chercheur	

Pour toutes ces raisons, le CIER émet un avis favorable sous réserve des modifications recommandées dans la grille d'évaluation scientifique.

L'équipe de recherche est responsable du respect du protocole approuvé et ne devra pas y apporter d'amendement sans avis favorable du CIER. Elle devra collaborer avec le CIER lorsque nécessaire, pour le suivi de la mise en œuvre dudit protocole. La clairance éthique peut être retirée en cas de non - respect de la réglementation ou des recommandations sus évoquées. En foi de quoi la présente clairance éthique est délivrée pour servir et valoir ce que de droit

LE PRESIDENT DU COMITE ETHIQUE



[Signature]
PROFESSEUR

Etude des mutations génétiques chez les apparentés de 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

Annexe 2 : autorisation de recherche

REPUBLIQUE DU CAMEROUN
Paix - Travail - Patrie
MINISTRE DE LA SANTE PUBLIQUE
HOPITAL GENERAL DE YAOUNDE
DIRECTION GENERALE

BP 5408 YAOUNDE - CAMEROUN
TEL : (237) 22 21 31 81 FAX : (237) 22 21 20 15.

N/Réf. : 138-23/HGY/DG/DPM/APM-TR



REPUBLIC OF CAMEROON
Peace - Work - Fatherland
MINISTRY OF PUBLIC HEALTH
YAOUNDE GENERAL HOSPITAL
GENERAL MANAGEMENT DEPARTMENT

Yaoundé, le 13 FEV 2023

Le Directeur Général

A/TO

Monsieur NGOWA KEMFANG Yohan Landry
Etudiant en 7^{ème} année de Médecine Générale
Tél : (237) 697 805 767 - Mle ; 16M113

FMSB - UNIVERSITE DE YAOUNDE I

Objet/subject :

v/ demande d'autorisation de recherche

Monsieur,

Nous accusons réception de votre correspondance du 28 Juin 2022 relative à une autorisation de recherche à l'Hôpital Général de Yaoundé.

Y faisant suite, nous marquons un avis favorable pour vos travaux de recherches au Service Oncologie dans le cadre de votre étude dont le thème s'intitule : « Etude des mutations génétiques chez les apparentés de 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer de sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé »

Cette étude sera dirigée par le Docteur ATENGUENA Etienne, Oncologue médical.

Pendant la durée des recherches, vous observerez le règlement intérieur de l'établissement. Toutefois, les publications se rapportant à ce travail devraient inclure les médecins de l'Hôpital Général de Yaoundé.

Veillez agréer, Monsieur, l'expression de nos salutations distinguées. /-

Copies :

- DPM
- Chef Service Oncologie
- Archives/chrono.



Prof. EVENGA Victor

Scanné avec CamScanner

Annexe 3 : consentement éclairé

1. Informations relatives à l'étude

1.1. But de l'étude :

Le but de l'étude est de déterminer l'ampleur de la transmission des mutations génétiques prédisposant au cancer du sein dans les familles afin d'améliorer la prise en charge des personnes mutées.

1.2. Procédure :

Des prélèvements de sang et/ou de salive seront effectués puis acheminés au laboratoire d'onco-génétique du Centre Jean-Perrin à Clermont-Ferrand (France) pour analyse de votre matériel génétique (ADN) en vue de la détection des mutations génétiques prédisposant au cancer du sein.

1.3. Bénéfices :

Cette étude présente plusieurs bénéfices :

- Sur le plan général, elle permet de connaître la fréquence des mutations génétiques prédisposant au cancer du sein dans la population d'étude (mère, père, frères et sœurs, enfants).
- Sur le plan individuel, elle permet d'une part à chaque participant de connaître son statut par rapport à la mutation génétique retrouvée au sein de la famille. D'autre part, elle permet de mettre en place de manière précoce des stratégies de prise en charge des personnes mutées notamment la surveillance rapprochée et la chirurgie prophylactique de réduction du risque.

1.4. Inconvénient :

La procédure comporte un prélèvement sanguin veineux pouvant être douloureux pendant une brève période.

1.5. Confidentialité :

Toutes les informations recueillies directement ou par l'intermédiaire de votre dossier médical resteront confidentielles.

2. Engagement du patient

- J'ai lu cette fiche de consentement et en ai reçu une copie.

Etude des mutations génétiques chez les apparentés de 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

- J'ai compris que les tests qui me sont proposés consistent en l'étude de mes caractéristiques génétiques en lien avec le risque familial de cancer du sein.
- J'ai compris que j'étais tenu de ne pas laisser les membres de la famille concernés dans l'ignorance du risque génétique de cancer diagnostiqué.
- J'ai compris le but de cette étude, ses avantages et ses inconvénients.
- J'accepte librement d'y participer, et ma signature en est le témoin.

Je soussigné(e)

Mme, Mr, Mlle.....

Accepte librement et volontairement de participer à cette étude médicale.

❖ **Etes-vous d'accord pour l'utilisation de vos échantillons pour une recherche future ? :**

OUI NON

Investigateur : NGOWA KEMFANG Yohan Landry Doctorant en médecine générale/Faculté de médecine et des sciences biomédicales de l'université de Yaoundé 1

Tel : 697805767

Directeurs : Pr KEMFANG NGOWA Jean Dupont/Pr NOA NDOUA Claude Cyrille

Co-directeurs : Pr Yves-Jean BIGNON / Dr ATENGUENA Etienne

Signature du participant

Signature de l'instigateur

Fait à Yaoundé, le/..... /2023

Etude des mutations génétiques chez les apparentés de 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

Annexe 4 : fiche technique

Titre de l'étude : Etude des mutations génétiques chez les apparentés de 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein.

<u>IDENTIFICATION :</u>		
N° de la fiche : .../.../		
Nom et prénom du participant :		
Date de naissance :		
N° de téléphone :		
Lieu de résidence :		
Nom et prénom du cas-index :		
N° de téléphone :		
Lien de parenté :		
SECTION I : DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES		
Q001	Age actuel	
Q002	Sexe : 1= féminin 2=masculin	
Q003	Profession 1=femme au foyer 2=étudiant/élève 3=agent de la fonction publique 4=employé du secteur privé(préciser) 5=secteur informel	
Q004	Niveau de scolarisation 1= primaire 2=secondaire 3=universitaire 4=aucun	
Q005	Région d'origine 1=Adamaoua 2=Centre 3=Est 4=Extrême-Nord 5=Littoral 6=Nord 7=Nord-Ouest 8=Ouest 9=Sud 10=Sud-Ouest	
Q006	Statut matrimonial 1=célibataire 2=marié(e) 3=divorcé(e) 4=union libre 5=veuf(ve)	
SECTION II : DONNEES CLINIQUES		
A. Antécédents personnels		
Q007	Formule gravidique G.../P.../.../.../.../	
Q008	Ménarche	
Q009	Age à la première grossesse	
Q010	La grossesse est-elle arrivée à terme ? 1=oui 2=non	
Q011	Si non, à quel âge avez-vous accouché pour la première fois ?	
Q012	Avez-vous déjà allaité ? 1=oui 2=non	
Q013	Si oui, pendant combien de temps cumulé (en mois) ?	
Q014	Êtes-vous déjà ménopausée ? 1=oui 2=non	
Q015	Si oui, âge à la ménopause	
Q016	Avez-vous déjà utilisé des pilules contraceptives ? 1=oui 2=non	
Q017	Si oui, pendant combien de temps (en mois) ?	
Q018	Avez-vous déjà reçu un traitement hormonal substitutif ? 1=oui 2=non	
Q019	Si oui, pendant combien de temps (en mois) ?	

Etude des mutations génétiques chez les apparentés de 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

Q020	Avez-vous déjà eu une affection du sein (autre que le cancer) ? 1=oui 2=non	
Q021	Si oui, laquelle ?	
Q022	Avez-vous un cancer gynécologique ? 1=sein 2=ovaire 3=sein et ovaire 4=endomètre 5= col de l'utérus	
Q023	Si cancer du sein, âge au diagnostic	
Q024	Comment a-t-il été diagnostiqué ? 1=dépistage de masse 2=examen clinique de routine 3=autres	
Q025	Quel côté est atteint ? 1=sein droit 2=sein gauche 3=bilatéral	
Q026	Si cancer de l'ovaire, âge au diagnostic	
Q027	Consommez-vous du tabac ? 1=oui 2=non 3=occasionnel 4=passif	
Q028	Si oui, combien de cigarettes par jour ?	
Q029	Estimation en paquet-année :	
Q030	Consommez-vous de l'alcool ? 1=oui 2=non 3=occasionnel	
Q031	Si oui, combien de bouteilles par jour ?	
Q032	Estimation de l'index éthylique	
Q033	Avez-vous une maladie chronique ?	
Q034	Si oui, laquelle : 1=HTA 2=Diabète 3=HIV 4=cancer non gynécologique 5=autres	
B. Antécédents familiaux		
Q035	Antécédent de cancer dans la famille ? 1=oui 2=non	
Q036	Si oui, préciser le degré de parenté : 1= père 2= mère 3= frère 4= sœur 5= fils 6= fille 7= oncle 8= tante 9= grand-père 10= grand-mère 11= cou- sins/cousines 12= neveux/nièces	
Q037	Préciser la branche familiale : 1=maternelle 2=paternelle 3=maternelle et paternelle	
Q038	Nombre d'apparentés atteints	
Q039	Age de l'apparenté au diagnostic	
Q040	Type de cancer : 1=sein 2=ovaire 3=autres(préciser)	
SECTION III : RESULTATS DES TESTS GENETIQUES		
Q041	BRCA1 : 1=oui 2=non	
Q042	BRCA2 : 1=oui 2=non	
Q043	PALB2 : 1=oui 2=non	
Q044	PTEN : 1=oui 2=non	
Q045	TP53 : 1=oui 2=non	
Q046	CDH1 : 1=oui 2=non	
Q047	STK11 : 1=oui 2=non	
Q048	CHEK2 : 1=oui 2=non	
Q049	ATM : 1=oui 2=non	
Q050	NF1 : 1=oui 2=non	

Etude des mutations génétiques chez les apparentés de 1^{er} degré des cas-index de prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé

Si patient avec cancer du sein,		
Q051	Age au diagnostic	
Q052	Côté atteint : 1=sein gauche 2=sein droit 3=bilatéral	
Q053	Circonstances de découverte : 1=dépistage de masse 2=examen clinique de routine 3=symptômes évocateurs(énumérer)	
Q054	Signes cliniques au diagnostic : tuméfaction, rétraction, peau d'orange, masse, écoulement mammaire (préciser aspect), adénopathies axillaires, adénopathies sus-claviculaires(énumérer)	
Q055	Classification TNM : T.../N.../M.../	
Q056	Type histologique	
SECTION IV : RENSEIGNEMENTS SUR LE CAS-INDEX		
A. Données Socio-démographiques		
Q057	Age actuel	
Q058	Sexe : 1=féminin 2=masculin	
Q059	Lien de parenté par rapport à la population d'étude : 1=père 2=mère 3=sœur 4=frère 5=filles 6=fils	
Q060	Profession : 1=femme au foyer 2=élève/étudiant 3=agent de la fonction publique 4=employé du secteur privé 5=secteur informel	
Q061	Niveau de scolarisation : 1=primaire 2=secondaire 3=universitaire 4=aucun	
Q062	Région d'origine : 1=Adamaoua 2=Extrême-Nord 3=Est 4=Centre 5=Littoral 6=Nord 7=Nord-ouest 8=Ouest 9=Sud 10=Sud-ouest	
Q063	Statut matrimonial : 1=Célibataire 2=Marié(e) 3=Divorcé(e) 4=union libre 5=Veuf/ve	
B. Données cliniques et paracliniques		
Q064	Cancer du sein : côté atteint 1=sein gauche 2=sein droit 3= bilatéral	
Q065	Age au diagnostic	
Q066	Circonstances de découverte : 1=dépistage de masse 2=examen clinique de routine 3=symptômes évocateurs(préciser)	
Q067	Signes cliniques au diagnostic : tuméfaction, rétraction, peau d'orange, ulcération, masse, écoulement mammaire, adénopathies axillaires, adénopathies sus-claviculaires (énumérer)	
Q068	Classification TNM : T.../N.../M.../	
Q069	Type histologique	
Q070	Grade histopronostique SBR : 1= Grade I 2= Grade II 3= Grade III	
C. Traitement		
Q071	Chirurgie : 1=oui 2=non	
Q072	Si oui, quelle modalité :1=radicale 2=conservatrice	
Q073	Chimiothérapie : 1= oui 2=non	
Q074	Si oui, 1=adjuvante 2=néoadjuvante	
Q075	Radiothérapie : 1=oui 2=non	
Q076	Hormonothérapie : 1=oui 2=non	

**Etude des mutations génétiques chez les apparentés de 1^{er} degré des cas-index de
prédisposition génétique au cancer du sein suivis à l'Hôpital Général de Yaoundé**

Q077	Soins palliatifs : 1=oui 2=non				
Q078	Evolution sous traitement : 1=régression de la tumeur 2=récidive 3=persistance de la tumeur 4=décès				
9Type de mutation génétique					
Q079	BRCA1 : 1=oui 2=non		Q084	STK11 : 1=oui 2=non	
Q080	BRCA2 : 1=oui 2=non		Q085	CHEK2 : 1=oui 2=non	
Q081	PALB2 : 1=oui 2=non		Q086	TP53 : 1=oui 2=non	
Q082	PTEN : 1=oui 2=non		Q087	ATM : 1=oui 2=non	
Q083	CDH1 : 1=oui 2=non		Q088	NF1 : 1=oui 2=non	