

Fondation du Prix Pfizer de la Recherche – Lauréates et lauréats 2009

Recherche fondamentale en système cardiovasculaire



Dr Dörthe Schmidt,
Hôpital universitaire de Zurich

Cellules souches foetales pour la production de valves cardiaques autologues

On observe des anomalies cardiaques congénitales chez env. 1% des nouveau-nés. Il n'est pas rare d'être obligé, très peu de temps après la naissance, de remplacer des valves cardiaques présentant des malformations par des valves artificielles. Ces valves cardiaques ne grandissent pas avec le corps de l'enfant et les prothèses devenues trop petites doivent souvent être remplacées jusqu'à ce que l'enfant ait atteint l'âge adulte. Ces ré-opérations comportent des risques considérables pour les enfants.

Dans le domaine de recherche de la médecine régénérative, on utilise des technologies issues de l'ingénierie tissulaire pour essayer de produire, en laboratoire, à partir de cellules vivantes autologues, des implants capables de croître. En situation idéale, on dispose déjà de tels tissus à la naissance ou juste après la naissance. C'est pourquoi le prélèvement de cellules et la culture de tissus devraient avoir lieu avant la naissance, dès que l'anomalie cardiaque a été constatée. Dans ce but, on a développé un nouveau concept : on a prélevé des cellules souches foetales dans le liquide amniotique à l'occasion d'un diagnostic prénatal de routine. Les cellules souches ont été multipliées, différenciées et utilisées pour la production de valves cardiaques vivantes autologues, qui ont présenté des propriétés fonctionnelles en laboratoire. Ces valves capables de croître ainsi produites pourraient représenter un changement de schéma dans le traitement durable d'anomalies cardiaques congénitales.

Prenatally Fabricated Autologous Human Living Heart Valves Based on Amniotic Fluid-Derived Progenitor Cells as Single Cell Source. Dörthe Schmidt, Josef Achermann, Bernhard Odermatt, Christian Breymann, Anita Mol, Michele Genoni, Gregor Zund, Simon P. Hoerstrup; Circulation 116:1-64-1-70 (2007)

Recherche clinique en système cardiovasculaire



Dr Michael T. Koller,
Hôpital universitaire de Bâle



Dr Beat Schär,
Hôpital universitaire de Bâle

Risques concurrents de traitement adéquat par dé fibrillateur et de décès sans traitement défibrillateur

Les défibrillateurs automatiques implantables (DAI) sont des dispositifs coûteux, implantés chez des patients à risque élevé de troubles mortels du rythme cardiaque. Dans le développement de notre modèle, nous avons identifié deux groupes de patients ne tirant pas profit de l'implantation d'un DAI, bien qu'indiquée par les directives : ceux qui décèdent avant une première intervention DAI et ceux chez qui aucune intervention DAI n'est déclenchée. Il existe ainsi deux « risques concurrents » s'excluant mutuellement de manière stricte :

intervention DAI salvatrice ou décès sans intervention DAI préalable.

Sur une population de 450 patients et une période moyenne de suivi de 3,5 ans, nous avons étudié l'étendue de ce « competing risk » et nous avons recherché des facteurs prédictifs. 50 % des patients ont reçu un traitement DAI, 11 % des patients sont décédés sans intervention DAI. L'insuffisance cardiaque, exprimée en termes de traitement diurétique, était un facteur prédictif important pour le « competing risk ». Alors que la prise ou non de diurétiques ne jouait aucun rôle pour les interventions DAI, ce facteur était important pour le critère d'évaluation « décès avant la première intervention DAI ». Nous en avons conclu que les « competing risks », c.-à-d. par ex. des affections associées importantes, doivent à l'avenir être intégrés dans la stratification des risques.

Death Without Prior Appropriate Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy: A Competing Risk Study. Michael T. Koller*, Beat Schär*, Marcel Wolbers, Christian Sticherling, Heiner C. Bucher, Stefan Osswald; Circulation 117:1918-26 (2008). *equally contributed

Recherche fondamentale en rhumatologie et immunologie



Dr Sébastien Conus,
Université Berne

La cathepsine D est une protéase-clé limitant les réponses immunitaires innées

Les granulocytes neutrophiles, communément appelés neutrophiles, sont les leucocytes sanguins les plus fréquents et sont essentiels pour les réponses immunitaires innées contre les agents pathogènes tels que les bactéries. Les neutrophiles migrent du sang vers les tissus enflammés où ils éliminent ces agents infectieux. Durant la phase de résolution de l'inflammation, les neutrophiles accumulés sont éliminés par apoptose, la forme la plus courante de mort cellulaire physiologique. C'est donc l'apoptose des neutrophiles qui semble contrôler tant la durée que l'intensité d'une réponse inflammatoire.

Dans le cadre de notre travail, nous décrivons une nouvelle voie pro-apoptotique, dans laquelle la protéase cathepsine D joue un rôle essentiel. Localisée dans les granules azurophiles des neutrophiles, la cathepsine D est rapidement libérée dans le cytoplasme pour déclencher la cascade enzymatique de signalisation de l'apoptose. Dans des conditions inflammatoires, cette libération est bloquée. L'inhibition de la cathepsine D ou l'absence de sa translocation retarde l'apoptose des neutrophiles et prolonge les réponses immunitaires innées dans un modèle expérimental d'infection bactérienne et dans les chocs septiques. La libération de la cathepsine D par perméabilisation des granules azurophiles pourrait donc constituer une nouvelle stratégie thérapeutique pour induire l'apoptose des neutrophiles et, par conséquent, éviter une réponse immunitaire innée exagérée.

Caspase-8 is activated by cathepsin D initiating neutrophil apoptosis during the resolution of inflammation. Sébastien Conus, Remo Perozzo, Thomas Reinheckel, Christoph Peters, Leonardo Scapozza, Shida Yousefi, and Hans-Uwe Simon; *J. Exp. Med.* 205:685-698 (2008)

Recherche clinique en rhumatologie et immunologie



PD Dr Oliver Distler,
Hôpital universitaire de
Zurich



PD Dr Jörg Distler,
Hôpital universitaire de Zurich
/ University Hospital Erlangen

Inhibiteurs de tyrosine kinase comme agents antifibrotiques dans le traitement de la sclérodémie

La sclérodémie est une affection caractérisée par une fibrose du tissu conjonctif associée à une mortalité nettement accrue. Dans notre travail, nous avons pu montrer que l'inhibition spécifique des deux molécules-clés profibrotiques PDGF et TGF β par l'imatinib, inhibiteur de tyrosine kinase, pouvait massivement réduire la synthèse du collagène dans les fibroblastes dermiques.

Dans divers modèles-animaux de stades précoces, inflammatoires, mais également de stades avancés de la maladie, des doses thérapeutiques importantes d'imatinib ont entraîné une nette inhibition de l'apparition d'une fibrose. Par ailleurs, l'imatinib s'est révélé efficace non seulement dans la prévention de la fibrose, mais a également induit une régression des modifications fibreuses pré-existantes. Ces résultats peuvent être directement transposés à une utilisation clinique.

L'imatinib est déjà utilisé depuis plusieurs années en oncologie et dispose d'un profil de sécurité favorable. Compte tenu des alternatives thérapeutiques limitées, de la bonne tolérance clinique et des puissants effets antifibrotiques dans les modèles pré-cliniques, l'imatinib pourrait représenter une nouvelle approche prometteuse dans le traitement de la sclérodémie. Des premières observations montrent des effets prometteurs actuellement examinés de manière systématique dans des études de grande envergure.

Imatinib Mesylate Reduces Production of Extracellular Matrix and Prevents Development of Experimental Dermal Fibrosis. Jörg H. W. Distler, Astrid Jüngel, Lars C. Huber, Ursula Schulze-Horsel, Jochen Zwerina, Renate E. Gay, Beat A. Michel, Thomas Hauser, Georg Schett, Steffen Gay, and Oliver Distler; *Arthritis Rheum.* Jan;56(1):311-22 (2007)

Recherche fondamentale en infectiologie



Fabienne Plattner Camblong,
Université Genève

La profiline : une protéine jouant un double rôle dans la virulence du toxoplasme

Chez l'homme et chez l'animal, le parasite intracellulaire obligatoire *Toxoplasma gondii* provoque une infection chronique à vie. Dans le cas d'hôtes immunocompromis, l'infection entraîne une grave encéphalite menaçant le pronostic vital, et après une infection primaire au cours de la grossesse, la toxoplasmose congénitale peut provoquer un avortement et des malformations congénitales. Tout comme *Plasmodium falciparum*, le parasite de la malaria, *T. gondii* envahit activement les cellules hôtes en utilisant la motilité par glissement basée sur l'appareil actomyosine.

Notre étude a identifié la profiline en tant que régulateur-clé de la dynamique de l'actine, ce qui est essentiel pour la survie des parasites. L'analyse biochimique a montré que la profiline régulait la polymerization de l'actine, alors qu'il a été démontré à l'aide de la génétique inverse que *T. gondii* dépourvu de profiline n'était plus en mesure de se mouvoir, d'infecter de nouvelles cellules, de se propager de cellule à cellule et avait perdu sa virulence chez la souris. La complémentation fonctionnelle de ces anomalies par le gène de la profiline de *P. falciparum* a confirmé son rôle ubiquitaire au sein du groupe des Apicomplexes.

La profiline du toxoplasme joue un rôle critique additionnel dans la modulation de la réponse immunitaire de l'hôte. Les parasites transgéniques générés dans le cadre de cette étude ont fourni un outil puissant pour illustrer la double fonction de la profiline, confirmant ainsi que son interaction avec le récepteur Toll-like 11 dans des cellules dendritiques infectées et dans des souris infectées entraîne la production de cytokines IL-12 protectrices.

Toxoplasma Profilin Is Essential for Host Cell Invasion and TLR11-Dependent Induction of an Interleukin-12 Response. Fabienne Plattner, Felix Yarovinsky, Stephane Romero, Dominique Didry, Marie-France Carlier, Alan Sher and Dominique Soldati-Favre; *Cell Host Microbe* Feb 14;3(2):77-87 (2008)

Recherche clinique en infectiologie



Dr Magdalena Sarasin-
Filipowicz,
Hôpital universitaire de Bâle

L'effet de l'interféron dans les cellules hépatiques détermine le succès thérapeutique lors d'une hépatite C chronique

L'infection par le virus de l'hépatite C est l'une des causes les plus fréquentes de cirrhose hépatique et de cancer du foie. Le traitement actuel par interféron alpha pégylé (pegIFN α) ne peut guérir que la moitié des patients. Pour comprendre les causes de cette absence de réponse, nous avons analysé l'effet du pegIFN α dans le foie. Cela a été rendu possible grâce à la bonne volonté des patients à se soumettre à une biopsie du foie à des fins de recherche. L'analyse a montré de manière inattendue que bon nombre de patients présentaient déjà une activation du système interféron endogène dans le foie avant le traitement; par conséquent, le pegIFN α administré n'a aucun effet sur les cellules hépatiques et le patient ne guérit pas.

En revanche, les patients chez qui le virus est rapidement éliminé, on observe une forte induction des gènes cibles du pegIFN α dans le foie. Ces résultats ont des implications considérables pour le traitement de l'hépatite C chronique. L'état d'activation du système interféron endogène peut être déterminé pour prédire les chances de réussite du traitement. Cela pourrait éviter à certains patients de suivre un traitement lourd. Si par ailleurs on parvenait à faire régresser l'activation préalable dans le foie, cela permettrait probablement de guérir un plus grand nombre de patients par pegIFN α .

Interferon signaling and treatment outcome in chronic hepatitis C. Magdalena Sarasin-Filipowicz, Edward J. Oakeley, François H.T. Duong, Verena Christen, Luigi Terracciano, Witold Filipowicz, and Markus H. Heim; *Proc Natl Acad Sci USA*, 105(19):7034-7039 (2008)

Recherche fondamentale en neurosciences et maladies du système nerveux



Bigna Lenggenhager,
EPFL Lausanne



Tej Tadi,
EPFL Lausanne

Où suis-je? Manipulation de la conscience du moi corporel

Bien que l'on ait assisté cette dernière décennie à un vif regain d'intérêt pour les études portant sur les bases neuroscientifiques de la conscience, le phénomène clé de la conscience – le moi – a été largement négligé. Comment le cerveau code-t-il le « moi » conscient que nous percevons localisé dans nos limites corporelles ?

Des technologies modernes permettent désormais d'explorer de façon systématique l'ancrage corporel de la conscience du moi. Nous avons mis au point une nouvelle expérience utilisant la réalité virtuelle (projections vidéo sur des lunettes 3D) afin d'étudier la conscience du moi chez des sujets sains. Nous avons ainsi induit un conflit corporel multisensoriel permettant de manipuler la capacité des participants à identifier leur corps propre et à se localiser dans la pièce. La mise au point de l'expérience allie des techniques issues de la psychologie expérimentale et les connaissances issues de la neurologie sur les expériences extracorporelles et apparentées.

Notre travail démontre que l'identification de son propre corps et l'expérience de se localiser dans les limites physiques de ce corps reposent sur des processus continus d'intégration multisensorielle, et qu'ils seraient plus facilement manipulables chez des personnes en bonne santé qu'on ne l'avait supposé jusqu'alors. La simplicité de la mise au point de l'expérience et l'émergence de la réalité virtuelle comme outil à la disposition des neurosciences offrent aux chercheurs la possibilité d'explorer les mécanismes du cerveau impliqués dans la conscience du moi dans des circonstances normales et pathologiques et de développer d'excellentes stratégies de traitement.

Video Ergo Sum: Manipulating Bodily Self-Consciousness. Bigna Lenggenhager, Tej Tadi, Thomas Metzinger, Olaf Blanke; Science 317:1096-1099 (2007)

Recherche clinique en neurosciences et maladies du système nerveux



Dr Susanne Jäggi,
Université Berne /
University of Michigan



Dr Martin Buschkühl,
Université Berne /
University of Michigan

Améliorer l'intelligence fluide grâce à l'entraînement de la mémoire de travail

L'intelligence fluide est la capacité à résoudre de nouveaux problèmes ou à s'adapter de manière générale à de nouvelles situations. L'intelligence fluide est donc importante pour bon nombre de domaines cognitifs et est considérée comme l'un des facteurs les plus importants de l'apprentissage. Jusqu'à présent, la recherche a montré que les résultats obtenus à un test d'intelligence fluide ne pouvaient être améliorés que par un entraînement au même test, et pas par un entraînement à une tâche différente du test d'intelligence.

Pour cette raison, il a jusqu'à présent été admis que l'intelligence fluide était en grande partie innée et immuable. Dans notre travail, nous avons pu montrer qu'un entraînement au moyen d'une tâche que nous avons nouvellement développée entraînait une amélioration des performances d'intelligence fluide. Nous avons par ailleurs également montré que, plus l'entraînement était long, plus son bénéfice était important. Nos résultats sont très importants pour la théorie de l'intelligence, et ouvrent de nombreuses possibilités d'application pour l'amélioration des performances mentales, par exemple dans le domaine de la pédagogie ou de la rééducation.

Improving fluid intelligence with training on working memory. Susanne M. Jaeggi*, Martin Buschkuhl*, John Jonides, and Walter J. Perrig; Proc Natl Acad Sci U S A 105:6829-6833 (2008). *equally contributed

Recherche fondamentale en urologie et néphrologie



Dr Luca Reggiani,
EPF Zürich



Dr Daniela Raciti,
EPF Zürich

Le facteur de transcription *Ir3* dirige la segmentation du néphron

Le néphron, unité fonctionnelle de base du rein, est une structure hautement complexe tant au niveau morphologique que physiologique. Par conséquent, tout défaut apparaissant lors de la formation du néphron ou dans son fonctionnement, provoque des néphropathies chez l'humain. Jusqu'à présent, la manière dont les néphrons sont formés dans le rein en cours de développement n'a été que très peu étudiée.

Les reins des têtards *Xenopus* sont très simples, car ils ne sont composés que d'un seul néphron. En conséquence, ils sont devenus des modèles très importants pour étudier le développement du néphron. Dans la présente étude, nous avons élucidé l'organisation segmentale du néphron de têtards en réalisant une cartographie à grande échelle de l'expression des gènes. La comparaison du schéma d'expression des gènes ainsi obtenu a révélé des similarités étonnantes avec les reins des mammifères en ce qui concerne la segmentation du néphron. Nous avons ensuite étudié le rôle du facteur de transcription *Ir3* dans le développement des reins du têtard et de la souris. Nous avons trouvé que le facteur *Ir3* était nécessaire et suffisant pour déclencher le développement du tubule intermédiaire, qui va donner naissance à l'anse de Henlé dans le néphron des mammifères.

Globalement, nos résultats montrent que le rein du têtard est un modèle unique permettant de comprendre les processus moléculaires de la segmentation du néphron. De plus, notre travail met en évidence de nouvelles approches pour le génie tissulaire en néphrologie et pour le traitement éventuel de néphropathies par reprogrammation cellulaire ou traitement par remplacement cellulaire.

The prepattern transcription factor *Ir3* directs nephron segment identity. Luca Reggiani, Daniela Raciti, Rannar Airik, Andreas Kispert, and André W. Brändli. *Genes Dev.* 21: 2358–2370 (2007)

Recherche clinique en urologie et néphrologie



Dr Rainer Gosert,
Université Bâle



Dr Christine Hanssen
Rinaldo, University
Hospital of North Norway

Des polyomavirus BK avec région de régulation modifiée augmentent la multiplication des virus et les détériorations du greffon rénal

La transplantation rénale (avec donneur vivant ou décédé) est le meilleur des traitements en cas de défaillance rénale, parce qu'elle permet au patient de mener une vie en grande partie normale et qu'elle est associée à une espérance de vie plus longue et à des coûts moins élevés. Depuis 1995, la transplantation rénale est compliquée par une nouvelle affection virale, la néphropathie associée au polyomavirus BK (BKV). Chez 80% des personnes concernées, le BKV provoque la perte du greffon pour cause virale et la nécessité d'une mise en dialyse dans les 1 à 3 ans.

Le seul traitement est la réduction de l'immunosuppression, avec le risque de rejet et de perte du greffon pour cause immunologique. Notre travail mené avec > 1000 échantillons de > 300 patients transplantés montre qu'en cas de multiplication continue du BKV, on observe l'apparition de modifications génétiques (réarrangements) dans la région de régulation du génome du virus. Chez le patient, les réarrangements sont associés à une charge virale plus importante dans le sang et à une détérioration accrue du greffon.

Des études *in vitro* ont montré que les réarrangements survenus chez le patient suffisent à multiplier par 10–100 l'expression génique virale précoce et la réplication virale. Nos résultats indiquent que des variantes plus agressives du BKV ayant une capacité de réplication accrue, peuvent s'imposer et augmenter les lésions organiques chez les patients transplantés dont les défenses immunitaires sont amoindries.

Polyomavirus BK with rearranged noncoding control region emerge *in vivo* in renal transplant patients and increase viral replication and cytopathology. Rainer Gosert, Christine H. Rinaldo, Georg A. Funk, Adrian Egli, Emilio Ramos, Cinthia B. Drachenberg, and Hans H. Hirsch; *J Exp Med.* 205:841-852 (2008)

Recherche fondamentale en oncologie



Dr Ilaria Malanchi,
EPFL / ISREC Lausanne



Prof. Joerg Huelsken,
EPFL / ISREC Lausanne

Traitement d'avenir ciblant les cellules souches cancéreuses

Au cours des dernières années, notre compréhension de la biologie du cancer a évolué d'un modèle simpliste selon lequel les cellules cancéreuses avaient toutes le même potentiel, vers un point de vue plus complexe selon lequel les cellules cancéreuses sont organisées de manière hiérarchique. D'après ce concept, seule une fraction des cellules cancéreuses conserve la capacité de maintenir la croissance tumorale pendant une longue période. Ces « cellules souches cancéreuses » peuvent ainsi être responsables d'une résistance aux traitements thérapeutiques et provoquer les rechutes.

Conformément à ce concept, nous avons pour la première fois identifiée dans des tumeurs cutanées, des cellules souches cancéreuses exclusivement responsables de l'apparition et de la croissance de la tumeur. De plus, nous avons montré que ces cellules cancéreuses étaient directement dérivées des cellules souches cutanées normales généralement responsables de l'homéostasie tissulaire, par des mutations oncogéniques. Les cellules souches cancéreuses étant essentielles à la croissance tumorale, une attaque spécifiquement ciblée contre ces cellules devrait entraîner une régression tumorale complète, sans rechute.

Il est important de noter que nous avons mis en évidence l'activation de la voie de signalisation Wnt / bêta-caténine dans les cellules souches cancéreuses de tumeurs cutanées. Le blocage spécifique de cette voie a entraîné une disparition de la population de cellules souches cancéreuses avec une conséquence étonnante, la régression tumorale complète. En conclusion, nous avons montré que l'attaque ciblée des cellules souches cancéreuses constituait une approche prometteuse pour un traitement thérapeutique efficace du cancer.

Cutaneous cancer stem cell maintenance is dependent on β -catenin signalling. Ilaria Malanchi, Hector Peinado, Deepika Kassen, Thomas Hussenet, Daniel Metzger, Pierre Chambon, Marcel Huber, Daniel Hohl, Amparo Cano, Walter Birchmeier and Joerg Huelsken; Nature, 452, 650-3 (2008)

Recherche clinique en oncologie



PD Dr Viviane Hess,
Hôpital universitaire de Bâle

Cancer du pancréas : réponse du marqueur tumoral à la chimiothérapie

Le cancer du pancréas à un stade avancé reste l'une des tumeurs les plus mortelles, c'est pourquoi on a un besoin urgent d'options thérapeutiques plus efficaces. Les chercheurs impliqués dans le développement d'essais cliniques en phase précoce ont besoin de marqueurs de substitution permettant une identification rapide et fiable de stratégies thérapeutiques présentant une probabilité élevée d'efficacité. Le marqueur tumoral sérique CA 19-9 est élevé chez la plupart des patients atteints d'un cancer du pancréas et la mesure de ses modifications au cours du traitement serait une manière idéale de juger de l'efficacité du traitement.

Nous avons toutefois été surpris de constater au sein de notre importante cohorte prospective de patients, qu'une diminution de la concentration sérique du CA 19-9 pendant la chimiothérapie, et ce indépendamment qu'il s'agisse d'une diminution de 25 %, de 50% ou même de 75 %, n'était pas associée à un allongement de la survie. Cette observation n'est devenue évidente qu'après ajustement concernant le « guarantee-time bias », c.-à-d. après avoir tenu compte du fait qu'il faut du temps pour atteindre une réponse du marqueur tumoral – ce dont les patients du groupe ayant un pronostic très médiocre ne disposent pas.

Nos données remettent clairement en question la valeur d'une réponse du marqueur tumoral CA 19-9 en tant que marqueur de substitution pour la survie des patients souffrant d'un cancer du pancréas, traités par chimiothérapie, un résultat qui a des implications majeures sur le plan des futures études relatives à cette maladie.

CA 19-9 tumour-marker response to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer enrolled in a randomised controlled trial. Viviane Hess, Bengt Glimelius, Philipp Grawe, Daniel Dietrich, György Bodoky, Thomas Ruhstaller, Emilio Bajetta, Piercarlo Saletti, Arie Figier, Werner Scheithauer, Richard Herrmann; Lancet Oncology: 9: 132-138 (2008)



PD Dr Igor Langer,
Hôpital universitaire de Bâle



PD Dr Ulrich Güller,
Hôpital universitaire de Bâle

L'examen extemporané des ganglions sentinelles (SLN) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein est extrêmement fiable

L'objectif de cette étude prospective multicentrique était d'évaluer la fiabilité de l'examen extemporané des ganglions lymphatiques sentinelles (SLN) par coupes congelées chez des patientes atteintes d'un cancer du sein en phase précoce. 659 patientes atteintes d'un cancer du sein en phase précoce ont été incluses dans l'étude. Tous les SLN ont été examinés en phase intraopératoire par examen extemporané. L'examen histopathologique définitif consistait à réaliser des coupes

sériées, une coloration par hématoxyline et éosine (H&E), ainsi qu'une analyse immunohistochimique.

La fiabilité de l'examen extemporané était de 90,1%, la sensibilité pour les macrométastases des SLN de 98% et la spécificité de 100%. Quarante-sept patientes présentant des micrométastases des SLN (n=36) ou des cellules cancéreuses isolées (n = 11) ont subi un curage ganglionnaire axillaire (ALND) ultérieurement. Chez 96% de ces patientes, les prélèvements ne contenaient pas de macrométastases. L'examen extemporané des SLN fournit une information d'une très haute fiabilité concernant l'identification de macrométastases des SLN et on peut éviter un ALND ultérieur chez 98% de ces patientes.

Ce qui est encore plus important, c'est que la grande majorité des patientes ayant des micrométastases des SLN ou des cellules cancéreuses isolées subissant un ALND ultérieurement, n'ont pas tiré profit de la seconde opération, étant donné que les prélèvements de l'ALND ne contenaient pas de macrométastases. C'est pourquoi nous recommandons vivement la réalisation, en routine, d'examens extemporanés des SLN par coupes congelées chez les patientes atteintes d'un cancer du sein en phase précoce.

Accuracy of frozen section of sentinel lymph nodes: a prospective analysis of 659 breast cancer patients of the Swiss multicenter study. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 Feb 23. [Epub ahead of print]; Igor Langer, Ulrich Guller, Gilles Berclaz, Ossi R. Koechli, Holger Moch, Gabriel Schaer, Mathias K. Fehr, Thomas Hess, Daniel Oertli, Lucio Bronz, Beate Schnarwyler, Edward Wight, Urs Uehlinger, Eduard Infanger, Daniel Burger, Markus Zuber; for the Swiss Multicenter Sentinel Lymph Node Study Group in Breast Cancer