

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SALAH BOUBNIDER
CONSTANTINE 3
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي
جامعة صالح بونبندر قسنطينة 3
كلية الطب
قسم الصيدلة

Mémoire de fin d'études pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

THÈME

LE CANCER DU SEIN FAMILIAL : ASPECTS GENETIQUES

Présenté par :

BENKERRI Mouadh et BOUARIOUA Zaid

Encadré par :

Pr FERDI Nadia

Directrice du Laboratoire de recherche « Médecine Préventive des Affections Chroniques ». « MedPrevAC ». Faculté de médecine de Constantine. Service d'Oncologie-Radiothérapie. CHU Dr BENBADIS Constantine.

Membres du jury :

Dr MANSOURI Farouk

Maitre-Assistant au service de Médecine Nucléaire. Faculté de médecine de Constantine. CHU Dr BENBADIS Constantine.
Enseignant chercheur au Laboratoire de recherche « Médecine Préventive des Affections Chroniques ». « MedPrevAC ».

Dr TALEB Seloua

Maitre-Assistante au service d'Oncologie-Radiothérapie. Faculté de médecine de Constantine. CHU Dr BENBADIS Constantine.

Année Universitaire : 2019-2020

Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

INTRODUCTION	1
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	2
CHAPITRE I: généralités	3
I. Rappels sur la glande mammaire.....	4
I.1. Rappel anatomique.....	4
I.2 Rappel histologique.....	5
I.3.Rappel physiologique.....	6
I.3.1. L'action des hormones sur le sein.....	7
II. Le cancer du sein.....	8
II.1. Classification des cancers du sein.....	8
II.1.1. Classification histologique.....	8
II.1.2. Classification moléculaire.....	11
II.2. Épidémiologie du cancer du sein.....	12
II.3. Facteurs de risques.....	17
II.3.1. Facteurs de risque environnementaux et cliniques.....	17
II.3.2. Facteurs de risque comportementaux et mode de vie.....	19
II.3.3. Facteurs de risque hormonaux.....	20
II.3.4. Facteurs de risque génétiques.....	21

III. Les traitements du cancer du sein.....	22
III.1. Les buts du traitement.....	22
III.2. Les modalités thérapeutiques.....	22
III.2.1. La chirurgie.....	22
III.2.2. La chimiothérapie.....	23
III.2.3. La radiothérapie.....	23
III.2.4. L'hormonothérapie.....	23
CHAPITRE II: Aspect génétique de cancer du sein.....	24
I. Allèles et cancer du sein.....	25
II. Allèles associés à un risque élevé du cancer du sein.....	27
II.1. Les gènes BRCA1 et BRCA2.....	27
II.1.1. BRCA1.....	27
II.1.2. BRCA2.....	30
II.1.3. Les mutations BRCA1/BRCA2.....	33
II.1.4. Les tumeurs BRCA1/BRCA2.....	35
III. Allèles associés à un risque modéré de cancer du sein.....	36
III.1. Le gène PALB2.....	37
III.2. Le gène Ataxia Telangiectasia (Ataxia telangiectasia mutated (ATM)).....	38
III.3. Le gène BRIP1.....	39
III.4. Le gène CHEK2.....	39
IV. Allèles associés à des syndromes.....	39
IV.1. TP53 et syndrome de Li-Fraumeni.....	40
IV.2. PTEN et le syndrome de Cowden.....	40

IV.3. STK11 et le syndrome de Peutz-Jeghers.....	40
IV.4. CDH1 et les formes héréditaires de cancers gastriques.....	40
IV.5. Gènes impliqués dans le syndrome de Lynch.....	41
V. Allèles associés à un risque faible de cancer du sein.....	41
VI. Autres allèles associés à un risque de cancer du sein.....	42
VI.1. RAD51.....	42
VI.2. XRCC2 et RINT1 : deux nouveaux gènes de prédisposition au cancer du sein.....	43
VI.3. ABRAXAS.....	43
CONCLUSION	44
Résumé.	
Abstract.	
ملخص	

Résumé

Le cancer du sein est la maladie la plus fréquemment diagnostiquée chez la femme dans le monde, et le premier responsable des décès féminins mondiaux. Selon les dernières statistiques de GLOBOCAN, on estime à 2.1 millions cas diagnostiqués et 627000 décès en 2018. Les taux d'incidence les plus élevés ($> 70/100000$) sont retrouvés dans les pays industrialisés, alors que les taux élevés de mortalité sont constatés dans les régions les moins développées à l'image de la plupart des pays de l'Afrique noire (>16.5 décès/100000).

L'hétérogénéité de la maladie a permis de classer le cancer du sein en plusieurs types histologiques et moléculaires divers. Les formes les plus fréquentes sont le carcinome canalaire infiltrant (CCI) (85%) et le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) (10 %). Mais il existe d'autres formes rares de carcinomes infiltrants, tels que les carcinomes médullaires, mucineux, tubuleux et la maladie de Paget (tumeur du mamelon).

Le risque de développer un cancer du sein peut être attribué à plusieurs facteurs ; personnels, environnementaux, hormonaux et des facteurs liés à l'hygiène de vie (comportementaux et nutritionnels)... cependant, la découverte des cancers du sein dans plusieurs membres d'une même famille augmente et pousse même certains médecins à parler « de cancers familiaux ».

Environ 5 à 10% des cancers du sein sont liés à une prédisposition génétique héréditaire, transmise le plus souvent sur un mode autosomique dominant. Chez les cas sélectionnés par les consultations d'oncogénétique, des variants pathogènes des gènes BRCA1 et BRCA2 sont principalement retrouvés, ils représentent environ 15% des cas (pénétrance forte). Les variants pathogènes d'autres gènes sont également responsables d'un sur-risque de cancer du sein ou suspectés de l'être, tels que TP53, PTEN, STK11, CDH1, ATM... (Pénétrance modérée) et plusieurs gènes à faible pénétrance, Malgré cela, une grande partie des cas de prédisposition à ces cancers reste inexplicée.

Mots clés : cancer du sein, incidence, mortalité, facteurs de risque, prédisposition

Génétique, gènes, BRCA1, BRCA2.

Abstract

Breast cancer is the most frequently diagnosed disease in women in the world, and the leading cause of women's deaths worldwide. According to GLOBOCAN's latest statistics, it is estimated 2.1 million cases and 627,000 deaths occurred in 2018. The highest incidence rates ($> 70/100,000$) are found in industrialized countries, while high mortality rates are found in less developed regions such as most countries in Black Africa (>16.5 deaths/100,000).

The heterogeneity of the disease has made it possible to classify breast cancer into several different histological and molecular types. The most frequent forms are ductal infiltrating carcinoma (DIC) (85%) and lobular infiltrating carcinoma (LIC) (10%). But there are other rare forms of infiltrating carcinomas, such as medullary, mucinous, tubular carcinomas and Paget's disease (tumor of the nipple).

The risk of developing breast cancer can be attributed to many factors; personal, environmental, hormonal and lifestyle (behavioural and nutritional) factors. However, the discovery of breast cancer in several members of the same family is increasing and even leading some doctors to speak of "family cancers".

Approximately 5 to 10% of breast cancers are linked to an inherited genetic predisposition, most often transmitted in an autosomal dominant mode. In cases selected by oncogenetic consultations, pathogenic variants of the BRCA1 and BRCA2 genes are mainly found; they represent about 15% of cases (strong penetrance). Pathogenic variants of other genes are also responsible for an over-risk of breast cancer or suspected to be, such as TP53, PTEN, STK11, CDH1, ATM... (moderate penetrance) and several genes with low penetrance. However, a large part of the cases of predisposition to these cancers remains unexplained.

Keywords: breast cancer, incidence, mortality, risk factors, genetic predisposition, genes,

BRCA1, BRCA2.

ملخص

سرطان الثدي هو أكثر الأمراض التي يتم تشخيصها بشكل متكرر بين النساء في جميع أنحاء العالم، والسبب الرئيسي لوفيات الإناث في جميع أنحاء العالم. وفقاً لآخر الإحصاءات من GLOBOCAN ، تم تشخيص ما يقدر بنحو 2.1 مليون حالة و 627000 حالة وفاة في عام 2018. توجد أعلى معدلات الإصابة (< 100000/70) في البلدان الصناعية، بينما لوحظ ارتفاع معدلات الوفيات. في المناطق الأقل نموًا مثل معظم بلدان إفريقيا السوداء (< 16.5 حالة وفاة / 100,000).

نظراً لتنوع المرض يمكن تصنيف سرطان الثدي إلى عدة أنواع نسيجية وجزئية مختلفة. الأشكال الأكثر شيوعاً هي سرطان الأبنية الغازية (85) (ICC%) وسرطان الفصيصي الغازي (10) (CLI%). ولكن هناك أشكال أخرى نادرة من السرطانات الغازية ، مثل نخاع العظام ، والسرطان المخاطي ، والأنبوبي ، ومرض باجيه (ورم الحلمة).

يمكن أن يعزى خطر الإصابة بسرطان الثدي إلى عدة عوامل ؛ الشخصية والبيئية والهرمونية والعوامل المرتبطة بنمط الحياة (السلوكية والغذائية) ... ومع ذلك، فإن اكتشاف سرطان الثدي لدى العديد من أفراد الأسرة الواحدة في ازدياد، بل و يدفع بعض الأطباء للتحدث عن "سرطانات الأسرة".

يرتبط حوالي 5 إلى 10% من سرطانات الثدي باستعداد وراثي موروث، وغالبًا ما ينتقل بطريقة وراثية سائدة. في الحالات التي تم اختيارها من خلال استشارات الأورام ، تم العثور بشكل أساسي على المتغيرات المسببة للأمراض من جينات BRCA1 و BRCA2 ، وهي تمثل حوالي 15 ٪ من الحالات (اختراق قوي). المتغيرات المسببة للأمراض من الجينات الأخرى مسؤولة أيضًا عن زيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي أو مشتبه بها في ذلك ، مثل TP53 و PTEN و STK11 و CDH1 و ATM ... (اختراق معتدل) والعديد من الجينات ذات الاختراق المنخفض ، على الرغم من ذلك ، فإن جزءًا كبيرًا من الحالات الوراثية لهذه السرطانات لا يزال غير مبرر.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي ، الإصابة ، الوفيات ، عوامل الخطر ، الاستعداد الوراثي ، الجينات ، BRCA1 ،

BRCA2.