

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université Constantine 3
Faculté de Médecine
Département de Pharmacie



Mémoire de fin d'études présenté en vue de l'obtention du diplôme de
Docteur en pharmacie
Thème du mémoire :

**Gène BRCA1 : Altérations dans le cancer du sein
héréditaire**

Réalisé par:

Boutemmine Djihene
Hacene Roza

Encadré par:

Professeur: Hanachi Sabah

Membres de jury:

Sifi Karima Professeur, faculté de médecine université salah boubnider Constantine 3
Zekri Salima Docteur, Faculté de médecine université salah boubnider Constantine 3

ANNÉE UNIVERSITAIRE : 2024-2025

Sommaire

Introduction.....	1
Problématique.....	2
Objectifs.....	2
Chapitre1 : Généralités sur le cancer du sein.....	3
1.Introduction.....	3
2.Le Sein.....	4
2.1. Anatomie du sein.....	4
2.2. Physiologie mammaire.....	5
2.3. Vascularisation mammaire :.....	6
3.Le Cancer du sein.....	6
4.Le cancer du sein héréditaire.....	8
4.1. Définition et spécificité.....	8
4.2. Gènes impliqués et prédisposition génétique.....	8
4.3. Caractéristiques cliniques et histologiques.....	9
4.4. Données statistiques de risque.....	9
4.5. Conséquences cliniques et implications thérapeutiques.....	10
5.Épidémiologie et données statistiques.....	10
5.1. Statistiques mondiales du cancer du sein.....	10
5.2 Statistiques du cancer du sein en Algérie.....	10
5.3. Statistiques sur le cancer du sein héréditaire.....	11
5.3.1. Risques estimés liés aux mutations BRCA.....	11
6.Facteurs de risque.....	12
6.1. Facteurs génétiques et héréditaires.....	12
6.2. Facteurs hormonaux.....	12
6.3. Âge et sexe.....	12
6.4. Antécédents personnels.....	13
6.5. Densité mammaire élevée.....	13
6.6. Facteurs comportementaux et liés au mode de vie.....	13
6.6.1. Inactivité physique.....	13
6.6.2. Obésité et surpoids.....	13
6.6.3. Consommation d'alcool.....	13
6.6.4. Alimentation riche en graisses et faible en fibres.....	14
6.7. Facteurs environnementaux.....	14
7. Transmission génétique et mutations BRCA.....	14
8.Diagnostic génétique, dépistage précoce et surveillance des patientes à risque.....	16
8.1. Diagnostic génétique.....	16
8.2. Stratégies de dépistage précoce.....	17
8.3. Surveillance et stratégies de réduction du risque.....	17

9. Approche thérapeutique.....	18
9.1. Traitements locaux : chirurgie et radiothérapie.....	18
9.2. Traitements systémiques : hormonothérapie, chimiothérapie et thérapies ciblées	19
9.3. Thérapies ciblant les mutations BRCA et le concept de "BRCAness".....	19
9.4. Vers une personnalisation accrue des traitements.....	20
Chapitre 2 gène BRCA1.....	22
1. STRUCTURE ET FONCTIONS DU GÈNE BRCA1.....	22
1.1. Localisation et rôle de gène BRCA1.....	22
1.2. La protéine BRCA1 : Structure secondaire et interactions :.....	24
2. Mutations du gène BRCA1.....	25
2.1. Types de mutations du gène BRCA1.....	26
2.2. Effets des mutations de BRCA1 sur la réparation de l'ADN.....	27
2.2.1. L'impact des mutations sur PALB2 et RAD51.....	28
2.3. Les méthodes de détection des mutations du BRCA1.....	30
2.4. Fréquences des mutations du gène BRCA1 dans différentes populations.....	31
2.5. Les conséquences des mutations du gène BRCA1 sur la protéine.....	32
2.6. Les statistiques concernant le risque de cancer lié aux mutations BRCA1 :.....	33
3. Études épidémiologiques clés sur BRCA1 et risque de cancer.....	35
4. SYNDROME BRCA1.....	36
4.1. Les symptômes du syndrome BRCA1.....	36
Chapitre 3: BRCA et cancer du sein héréditaire de la mutation à la prise en charge.....	38
1. Mécanismes moléculaires impliqués dans la tumorigenèse.....	38
1.1. Réparation de l'ADN et instabilité génomique.....	39
1.1.1. Réparation par recombinaison homologue.....	39
1.1.2. Conséquences de l'instabilité génomique.....	44
1.2. Régulation du cycle cellulaire.....	45
1.2.1. Interaction avec p53 et p21.....	45
1.2.2. BRCA1 et le complexe cycline B1/CDK1.....	47
1.3. Régulation transcriptionnelle et épigénétique.....	47
1.3.1. Régulation de l'expression génique.....	48
1.3.2. Rôle épigénétique de BRCA1.....	49
1.4. Altération de l'apoptose et de la sénescence.....	51
1.4.1. Régulation de l'apoptose.....	51
1.4.2. Échappement à la sénescence.....	52
1.5. Implication dans la transcription de l'ARN non codant.....	53
1.5.1. microARNs et régulation post-transcriptionnelle.....	53
A. Influence de BRCA1 sur le profil d'expression des miRNAs.....	53
B. Répression de miRNAs suppresseurs de tumeur.....	54
C. Implications cliniques et thérapeutiques.....	54
1.5.2. Longs ARN non codants (lncRNAs) et BRCA1.....	55
A. BRCA1 comme régulateur transcriptionnel de lncRNAs.....	55

B. LncRNAs comme médiateurs de l'instabilité génomique.....	56
C. Synergie entre lncRNAs, miRNAs et BRCA1.....	56
D. Potentiel clinique des lncRNAs dans les cancers BRCA1-mutés.....	56
1.6. Mécanismes de létalité synthétique avec les inhibiteurs de PARP.....	56
1.6.1. Rappel du concept.....	56
1.6.2. Efficacité des inhibiteurs de PARP (PARPi).....	57
1.7. Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de PARP.....	59
1.7.1. Rétablissement de la recombinaison homologue (HR).....	59
1.7.2. Perte de 53BP1 et activation d'une réparation alternative.....	59
1.7.3. Altérations épigénétiques.....	60
1.8. Microenvironnement tumoral et inflammation.....	60
2. Profil des cancers du sein liés à BRCA1.....	61
2.1. Caractéristiques cliniques.....	61
2.1.1. Âge précoce au diagnostic.....	61
2.1.2. Haut grade histologique et prolifération élevée.....	61
2.1.3. Risque accru de bilatéralité.....	61
A. Sous-type moléculaire : triple négatif.....	62
2.2. Profil histopathologique et moléculaire.....	62
2.2.1. Histopathologie des tumeurs BRCA1.....	62
2.3. Profil moléculaire des tumeurs BRCA1.....	62
2.4. Instabilité génomique et signatures mutationnelles.....	62
2.4.1. Instabilité génomique dans les cancers du sein liés à BRCA1.....	62
2.4.2. Signatures mutationnelles associées à la déficience en BRCA1.....	63
2.4.3. Implications cliniques des signatures mutationnelles.....	64
A. Signature 3 : un biomarqueur de la déficience en recombinaison homologue	64
B. Prédiction de la sensibilité aux inhibiteurs de PARP.....	64
C. Outils de détection et applications cliniques.....	64
2.5. Réponse thérapeutique et implications cliniques.....	64
2.5.1. Sensibilité accrue aux chimiothérapies à base de platine.....	64
2.5.2. Efficacité des inhibiteurs de PARP.....	65
2.5.3. Nouvelles approches thérapeutiques combinées.....	65
2.5.4. Implications pour la pratique clinique.....	65
3. Les perspectives de prévention et de prise en charge.....	65
3.1. Prévention.....	66
3.2. Prise en charge thérapeutique.....	66
3.2.1. Thérapies ciblées.....	66
3.2.2. Chimiothérapie sur mesure.....	66
3.2.3. Suivi sur mesure.....	67
3.3. Perspectives.....	67
Conclusion.....	68

Bibliographie.....	69
Résumé.....	81
Abstract.....	82
ملخص.....	83

Résumé

Le cancer du sein, première maladie cancéreuse touchant les femmes à l'échelle mondiale, est une maladie multifactorielle. Une part significative de cette maladie (5 à 10%) est attribuée à des facteurs héréditaires. Identifié en 1994, le gène BRCA1 (Breast Cancer 1) est essentiel dans la réparation des ruptures de l'ADN par recombinaison homologue, la régulation de la transcription, la supervision du cycle cellulaire et la stabilité génomique. Une altération de ce gène perturbe ces fonctions, entraînant une instabilité génétique qui conduit à la transformation maligne des cellules mammaires.

Les femmes porteuses de la mutation BRCA1 encourent un risque cumulé de cancer du sein pouvant atteindre 85%, ainsi qu'un risque de cancer de l'ovaire atteignant potentiellement 45%. Cela justifie la nécessité d'une stratégie spécifique de détection et de gestion. La détection de ces mutations autorise une approche médicale préventive et sur mesure, basée sur le dépistage précoce, le suivi intensifié, les actions prophylactiques (comme la mastectomie ou l'ovariectomie) et l'emploi de thérapies ciblées, y compris les inhibiteurs de PARP qui se révèlent efficaces chez les patientes souffrant d'une déficience en recombinaison homologue.

Ce travail passe en revue les aspects génétiques, moléculaires, cliniques et thérapeutiques associées aux mutations BRCA1 dans le cancer du sein héréditaire, mettant en avant l'importance d'une démarche intégrée, pluridisciplinaire et personnalisée, alors que la médecine de précision révolutionne profondément les paradigmes de la cancérologie.

Mots clés :

Cancer du sein héréditaire

Mutations

BRCA1: Breast cancer gene1.

PARP: Poly ADP ribose polymerase.

Abstract

Breast cancer, the leading cancer affecting women worldwide, is a multifactorial disease. A significant portion of this disease (5 to 10%) is attributed to hereditary factors. Identified in 1994, the BRCA1 gene (Breast Cancer 1) is essential in the repair of DNA breaks through homologous recombination, the regulation of transcription, the supervision of the cell cycle, and genomic stability. An alteration of this gene disrupts these functions, leading to genetic instability that results in the malignant transformation of breast cells.

Women carrying the BRCA1 mutation face a cumulative risk of breast cancer that can reach 85%, as well as a risk of ovarian cancer potentially reaching 45%. This justifies the need for a specific detection and management strategy. The detection of these mutations allows for a preventive and tailored medical approach, based on early screening, intensified monitoring, prophylactic actions (such as mastectomy or oophorectomy), and the use of targeted therapies, including PARP inhibitors, which have proven effective in patients with homologous recombination deficiency.

This work reviews the genetic, molecular, clinical, and therapeutic aspects associated with BRCA1 mutations in hereditary breast cancer, highlighting the importance of an integrated, multidisciplinary, and personalized approach, as precision medicine profoundly revolutionizes the paradigms of oncology.

Keywords:

Hereditary breast cancer

Mutation

BRCA1: Breast cancer gene1.

PARP: Polímero de ribosa ADP.

ملخص

سرطان الثدي، أول مرض سرطاني يصيب النساء على مستوى العالم، هو مرض متعدد العوامل. جزء كبير من هذا المرض (5 إلى 10%) يُعزى إلى عوامل وراثية. تم تحديده في عام 1994، الجين BRCA1 (سرطان الثدي 1) ضروري في إصلاح تمزقات الحمض النووي عن طريق إعادة التركيب المتماثل، وتنظيم النسخ، والإشراف على دورة الخلية، واستقرار الجينوم. تؤدي أي تغييرات في هذا الجين إلى تعطيل هذه الوظائف، مما يسبب عدم استقرار جيني يؤدي إلى التحول الخبيث للخلايا الثديية.

النساء الحاملات لطفرات BRCA1 يواجهن خطرًا متراكمًا للإصابة بسرطان الثدي قد يصل إلى 85%، بالإضافة إلى خطر الإصابة بسرطان المبيض يصل محتملاً إلى 45%. وهذا يبرر الحاجة إلى استراتيجية محددة للكشف والإدارة. الكشف عن هذه الطفرات يسمح باتباع نهج طبي وقائي ومخصص، يعتمد على الفحص المبكر، والمتابعة المكثفة، والإجراءات الوقائية (مثل استئصال الثدي أو استئصال المبيض) واستخدام العلاجات المستهدفة، بما في ذلك مثبطات PARP التي أثبتت فعاليتها لدى المرضى الذين يعانون من نقص في إعادة التركيب المتماثل.

تستعرض هذه الدراسة الجوانب الجينية والجزئية والسريية والعلاجية المرتبطة بطفرة BRCA1 في سرطان الثدي الوراثي، مع التأكيد على أهمية نهج متكامل ومتعدد التخصصات ومخصص، في الوقت الذي تحدث فيه الطب الدقيق ثورة عميقة في نماذج علم الأورام.

الكلمات المفتاحية:

سرطان الثدي الوراثي

طفرات

BRCA1: جين سرطان الثدي 1.

PARP: بولي أدنوسين ثنائي الفوسفات ريبوز بوليميراز.

Année universitaire 2024 / 2025
Présenté par : Boutemmine Djihene , Hacene Roza
Gène BRCA1 : altérations dans le cancer du sein héréditaire
Mémoire de fin d'études pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie
<u>Résumé :</u> Le cancer du sein, première maladie cancéreuse touchant les femmes à l'échelle mondiale, est une maladie multifactoriels. Une part significative de cette maladie (5 à 10%) est attribuée à des facteurs héréditaires. Identifié en 1994, le gène BRCA1 (Breast Cancer 1) est essentiel dans la réparation des ruptures de l'ADN par recombinaison homologue, la régulation de la transcription, la supervision du cycle cellulaire et la stabilité génomique. Une altération de ce gène perturbe ces fonctions, entraînant une instabilité génétique qui conduit à la transformation maligne des cellules mammaires. Les femmes porteuses de la mutation BRCA1 encourent un risque cumulé de cancer du sein pouvant atteindre 85%, ainsi qu'un risque de cancer de l'ovaire atteignant potentiellement 45%. Cela justifie la nécessité d'une stratégie spécifique de détection et de gestion. La détection de ces mutations autorise une approche médicale préventive et sur mesure, basée sur le dépistage précoce, le suivi intensifié, les actions prophylactiques (comme la mastectomie ou l'ovariectomie) et l'emploi de thérapies ciblées, y compris les inhibiteurs de PARP qui se révèlent efficaces chez les patientes souffrant d'une déficience en recombinaison homologue. Ce travail passe en revue les aspects génétiques, moléculaires, cliniques et thérapeutiques associées aux mutations BRCA1 dans le cancer du sein héréditaire, mettant en avant l'importance d'une démarche intégrée, pluridisciplinaire et personnalisée, alors que la médecine de précision révolutionne profondément les paradigmes de la cancérologie.
<u>Mots clés :</u> Cancer du sein héréditaire, Mutations, BRCA1: Breast cancer gene 1, PARP: Poly ADP ribose polymerase.
Laboratoire de biologie et de génétique moléculaire Faculté de médecine, Université Constantine3 Laboratoire de biochimie, CHU de Constantine