



DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

N°...../SNV/2017

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDE

Présenté par

BENATTIA IMANE & BOUAZZA NOUR EL HOUDA

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOLOGIE

Spécialité:

GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE ET GÉNOMIQUE DES MICRO-ORGANISMES

THÈME

**CANCER MAMMAIRE ET LA MUTATION
BRCA1**

Soutenu publiquement le/06/2017

DEVANT LE JURY

Président	M ^F MOULAY Mohamed Amine	MCB U. Mostaganem
Encadreur	M ^F GUEDOUAR Youcef	MCB U. Mostaganem
Examineur	M ^F BENALI Sid Ahmed	MAA U. Mostaganem

Résumé

En Algérie, le cancer du sein est la tumeur maligne la plus fréquente et la première cause de mortalité par cancer chez la femme. C'est une maladie complexe et hétérogène.

Cette hétérogénéité se retrouve au niveau histologique, phénotypique et moléculaire. Il demeure une maladie mal connue, et les *classifications cliniques et histologiques* actuelles ne permettent pas de prédire totalement les paramètres pronostiques et prédictifs.

La prédisposition aux cancers du sein est héritée sous forme de trait dominant. La présence des mutations à effet fondateur chez les populations fondatrices facilite la découverte d'allèles hautement pénétrant chez les personnes à haut risque au sein des familles avec une susceptibilité héréditaire du cancer du sein.

Notre objectif est de faire une étude théorique sur la glande mammaire, démontrée l'importance du cancer du sein et sa relation avec la mutation BRCA1.

Mots clés : Glande Mammaire, Cancer Mammaire, Mutation BRCA1.

SUMMARY

In Algeria, breast cancer is the most frequent malignant tumor and the leading cause of cancer death in women. It is a complex and heterogeneous disease.

This heterogeneity is found at the histological, phenotypic and molecular level. It remains an ill-known disease and the current clinical and histological classifications do not allow to predict the prognostic and predictive parameters.

The predisposition to breast cancer is inherited as a dominant trait. The presence of mutations with founding effect in the founding populations facilitates the discovery of highly penetrating alleles in high-risk individuals within families with a hereditary susceptibility to breast cancer.

Our goal is to do a theoretical study on the mammary gland, demonstrated the importance of breast cancer and its relationship with the mutation BRCA1

Keywords: Breast Gland, Breast Cancer, Mutation BRCA1.

DÉDICACE

*C'est avec modestie et un honneur, je suis fière de dédier en quelques lignes
l'expression de ma profonde gratitude*

*A ceux qui me chérissent, ceux qui me partagent sincèrement les moments du
bonheur ainsi que du malheur*

*A ceux qui leurs sacrifices sont encore continués pour que je sois à leurs
vœux ; leur amour, tendresse et affection ne cessent à m'accompagner
aujourd'hui comme hier.*

A ceux qui m'ont appris qu'apprendre est assez précieux que l'or dans la vie

A vous mes chers parents

*Je vous demande en m'inclinant devant vos sacrifices et bonté, de bien vouloir
trouver dans ces petits mots ma gratitude ainsi que mon profond dévouement.*

Je vous dédie ce travail

Bien qu'il soit la moindre récompense pour vous.

*À tous les membres de ma famille, à toutes mes amies et tous mes collègues de
promotion, à tous ceux qui m'ont aidé tout au long de mon parcours scolaire.*

BOUAZZA NOUR ELHOUDA

DÉDICACE

Je dédie ce modeste travail et ma profonde gratitude

A ma mère et mon père pour l'éducation qu'ils m'ont prodigué; avec tous les moyens et au prix de toutes les sacrifices qu'ils ont consentis à mon égard, pour le sense du devoir qu'ils mon enseigné depuis mon enfance.

A ceux qui me chérissent, ceux qui me partagent sincèrement les moments du bonheur ainsi que du malheur

A tous mes collègues de la promotion 2016/2017

BENATTIA IMANE

REMERCIEMENTS

Nous témoignons notre vive reconnaissance et notre profonde gratitude à **notre Dieu Tout Puissant** pour tous ce qui nous a accordé tout au long de ma vie.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à notre directeur de recherche **M^r GUEDOUAR YUCEF** pour la confiance dont il nous a investi en acceptant de diriger ce travail, pour son aide précieuse, ses conseils enrichissants, sa disponibilité et sa patience tout au long de la réalisation de ce mémoire.

Qu'ils trouvent tous en ces mots l'expression de ma profonde gratitude.

Sommaire

RESUME.....	I
SUMMARY.....	II
DEDICACE.....	III
REMERCIEMENTS.....	V
SOMMAIRE.....	VI
LISTE DES TABLEAUX.....	VIII
LISTE DES FIGURES.....	IX
LISTE DES ABREVIATIONS.....	X
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE I : ETUDE DU SEIN	
1- Le sein normal.....	2
1-1- Développement au cours de la vie	2
1-2- Caractéristique du sein.....	2
1-2-1-Situation du sein.....	2
1-2-2-Forme.....	3
1-2-3-Poids.....	3
1-2-4-Consistance.....	3
1-3-Structure	du
sein.....	3
1-3-1-La peau et la plaque aréolo-mamelonnaire.....	5
1-3-2-La glande mammaire.....	5
1-3-3-Le tissu adipeux et conjonctif.....	6
1-3-4-Les moyens de fixation du sein.....	6
1-4-Vascularisation artérielle et veineuse du sein.....	8
1-4-1- Vascularisation artérielle.....	8
1-4-2- Vascularisation veineuse.....	8
1-5-Vaisseaux	
lymphatiques.....	9
1-5-1- Le réseau lymphatique cutané.....	9
1-5-2- Le réseau lymphatique glandulaire.....	9
1-5-3- Les ganglions lymphatiques.....	9

1-6- Innervation.....	9
2- Le sein pathologique.....	11
2-1- Tumeurs bénignes	11
2-2-États précancéreux	11
2-3-Mécanismes de la cancérogénèse.....	12
2-3-1-Instabilité génétique et cancérogénèse.....	13
2-3-2- Processus de la cancérogénèse.....	14
2-3-2-1-Initiation.....	14
2-3-2-2-Promotion.....	15
2-3-2-3-Progression tumorale.....	15
2-4- Tumeurs malignes.....	17
2-5- Catégories de cancers mammaires.....	19
2-5-1-Les Carcinomes.....	19
2-5-1-1-Carcinome lobulaire.....	19
2-5-1-1-1- Carcinome lobulaire in situ (CLIS)	19
2-5-1-1-2- Carcinome lobulaire infiltrant	20
2-5-1-2-Carcinome canalaire.....	21
2-5-1-2-1- Carcinome canalaire in situ (CCIS)	21
2-5-1-2-2- Carcinome canalaire infiltrant	22
CHAPITRE II : LES CANCERS DU SEIN A PREDISPOSITION GENETIQUE	
1-Les prédispositions génétiques au cancer.....	23
2-Les gènes <i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i>.....	24
2-1-Le gène <i>BRCA1</i>	24
2-2-Structure du gène <i>BRCA1</i>	24
2-3-Protéine <i>BRCA1</i>	25
3-Fonctions de <i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i>.....	27
3-1-Régulation de la transcription de <i>BRCA1</i>	27
3-2-Détection, signalisation et réparation des dommages de l'ADN.....	28
3-3-Autres fonctions de <i>BRCA1</i>	28
4-Pathologie moléculaire des gènes <i>BRCA1</i>.....	32
4-1-Les mutations ponctuelles.....	32
4-2-Les réarrangements génomiques	33
CONCLUSION.....	34

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 01: les principales caractéristiques des tumeurs bénignes et malignes	17
--	----

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Evolution de la glande mammaire au cours de la vie	4
Figure 2 : Localisation et Structure du sein normal	4
Figure 3 : Représentation des quadrants du sein	7
Figure 4 : Constitution de la glande mammaire	7
Figure 5 : Vascularisation du sein	10
Figure 6 : Système Lympatique.....	10
Figure 7 : mécanisme de la cancérogénèse.....	16
Figure 8 : Processus de la cancérogénèse	16
Figure 9 : Evolution du cancer mammaire	18
Figure 10 : Structure et Emplacement du gène BRCA1 sur le chromosome 17.....	26
Figure 11 : Domain map of BRCA1	26
Figure 12 : Fonction de la protéine BRCA1 en réponse aux dommages à l'ADN.....	30
Figure 13 : Modèle de l'activation de l'hétérodimère BRCA1-BARD1 par les dommages à l'ADN..	31

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique

ARNm : acide Ribonucléique messenger

BRCA : breast cancer genes

BRCA1 : Breast cancer gene 1

BRCA2 : Breast cancer genes 2

BRCT : BRCA1 C-Terminal repeats

CAK : kinase activatrice des cdk

CCI : carcinome canalaire infiltrant

CCIS : carcinome canalaire insitu

CLI : carcinome lobulaire infiltrant

CLIS : carcinome lobulaire insitu

ECS : examen clinique des seins

ER : estrogen receptor

GADD45A : Growth arrest and DNA damage-inducible alpha

IRM : imagerie par résonance magnétique

Kb : Kilo base

ORF : Open Reading frame

Pb : pair de base

RING : Really interesting new gene

SAI : sein autre indication

UTR : Un Translated region

INTRODUCTION

Le cancer du sein est fréquent et concerne toutes les populations mais avec des variations importantes selon les pays. En Algérie, le cancer du sein est la tumeur maligne la plus fréquente et la première cause de mortalité chez la femme : il occupe le premier rang par sa fréquence et sa mortalité. Il constitue une préoccupation majeure en santé publique en raison de l'augmentation de son incidence avec un taux d'incidence standardisée de 34,9 pour 100 000 selon les données du registre des cancers d'Oran (2010).

L'analyse des cancers du sein a permis de mieux comprendre la biologie de ces lésions et aussi de déterminer selon l'âge des patientes des sous-groupes dont le pronostic est différent. En effet, l'âge au diagnostic est un facteur clinique important et un facteur de risque majeur car lié au statut hormonal de la femme.

L'augmentation de l'incidence du cancer du sein chez la jeune femme est rapportée dans de nombreuses études qui soulignent la présence de formes plus agressives avec un taux de récurrences locales élevé et une évolution métastatique.

La notion très répandue d'hétérogénéité des cancers du sein est liée à leurs différents aspects morphologiques traduits par 35 types histologiques mentionnés dans la classification OMS, (OMS, 1981), mais également par une évolution et des réponses thérapeutiques très variables.

De plus il existe, à côté des principaux types décrits par les classifications cliniques et histologiques, de nombreux variants caractérisés par l'expression phénotypique des marqueurs biologiques tels les récepteurs Estrogéniques **RE**, les récepteurs progestéroniques **RP** ou l'oncoprotéine **HER2**.

L'histoire familiale de cancer reste le facteur de risque le plus important de développer un cancer du sein. L'augmentation du risque est fonction du nombre de personnes atteintes dans la famille, du degré de parenté, et de l'âge au diagnostic. Par exemple, le risque est particulièrement élevé pour une femme dont la mère et les 2 sœurs ont développé un cancer du sein. À l'heure actuelle, les deux principaux gènes de susceptibilité au cancer du sein et/ou de l'ovaire ont été identifiés, soient les gènes *BRCA1* et *BRCA2*. Les porteuses d'un gène *BRCA1/2* muté auraient un risque d'être atteintes d'un cancer du sein de 45% à partir d'individus sélectionnés sur la base de l'histoire familiale.

1-SEIN NORMAL :

Commencé dès les premières semaines de la vie fœtale, le développement anatomique de la glande mammaire suit les étapes hormonales de la vie de la femme : puberté, grossesse, allaitement, sevrage, ménopause.

La structure anatomique fonctionnelle, permettant la lactation n'est atteinte qu'au moment de la lactation.

1-1-Développement au cours de la vie :

L'embryologie montre que le sein est une unité cutanée et glandulaire.

A la naissance la structure de la glande mammaire est inachevée. Elle reste au repos jusqu'à la puberté.

En période prépubertaire se produit une légère augmentation de la ramification des canaux galactophores et de la lobulation à partir du tissu conjonctif.

Le lobe est constitué de l'ensemble des lobules drainés par un canal galactophore. Il y a une vingtaine de lobes par glande mammaire.

En période de gestation et de lactation, l'état grévise entraîne une modification du sein. Il augmente de volume.

A la ménopause la glande mammaire s'atrophie mais le volume du sein ne diminue pas toujours, compensé par l'augmentation des tissus graisseux, (fig.1).

1-2-Caractéristiques du sein :

1-2-1-Situation :

Les seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax, de part et d'autre du sternum en avant des muscles pectoraux, en regard de l'espace compris entre la 3ème et la 7ème côte, le mamelon se situant au niveau de la 9ème vertèbre dorsale. En position debout, sous l'influence de son propre poids, le sein tombe légèrement, ce qui crée le sillon infra-mammaire entre la moitié inférieure du sein et le thorax, (fig.2).

L'angle pariéto-mamelonnaire permet d'évaluer le cas échéant le degré de ptose :

Sommet= le sillon intra-mammaire

1 côté = ligne joignant le mamelon au sillon

L'autre côté = plan thoracique

Normalement cet angle est de 100 à 110° sur femme debout, Dans les ptoses importantes, il peut atteindre 5°.

Cliniquement, le sein est divisé en quatre quadrants : (fig. 3)

- supéro-externe,
- supéro-interne,
- inféro-externe
- et inféro-interne.

1-2-2-Forme

Elle est semi-sphérique chez les femmes européennes et asiatiques, plutôt conique chez les femmes africaines. La taille est d'environ 12 cm en hauteur et largeur. Les deux mamelons sont distants d'environ 20 cm.

Les seins sont fréquemment asymétriques.

1-2-3-Poids

Le poids du sein varie selon la morphologie de la femme, la grossesse et lactation : de 200 g chez la jeune fille, il peut atteindre 500 g chez la femme allaitante et 900 g dans certains cas.

1-2-4-Consistance

La consistance est irrégulière, en particulier lors de la grossesse et de l'allaitement. En comprimant le sein contre la paroi thoracique, la consistance est plus homogène.

1-3-Structure du sein :

Le sein est constitué de :

- Une enveloppe cutanée
- 15 à 20 lobes principaux
- Les lobules ou acini, secrètent le lait
- Les canaux galactophoriques permettent l'écoulement du lait vers le mamelon
- Un tissu de soutien conjonctif et adipeux (gras), appelé le stroma
- Des vaisseaux sanguins : artères, veines et vaisseaux lymphatiques

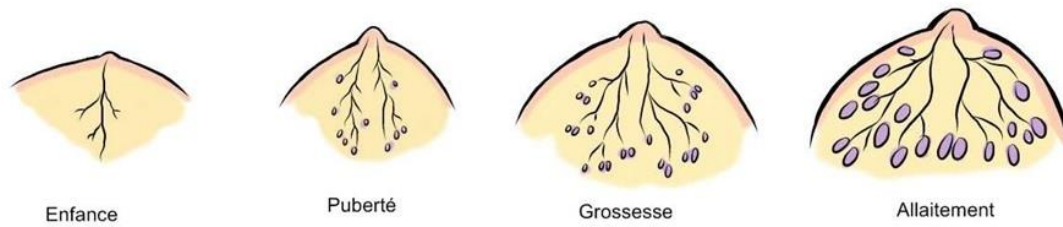


Figure 01: Evolution de la glande mammaire au cours de la vie (d'après Turner 1952), (Hélène JAMMES et al, 1988)

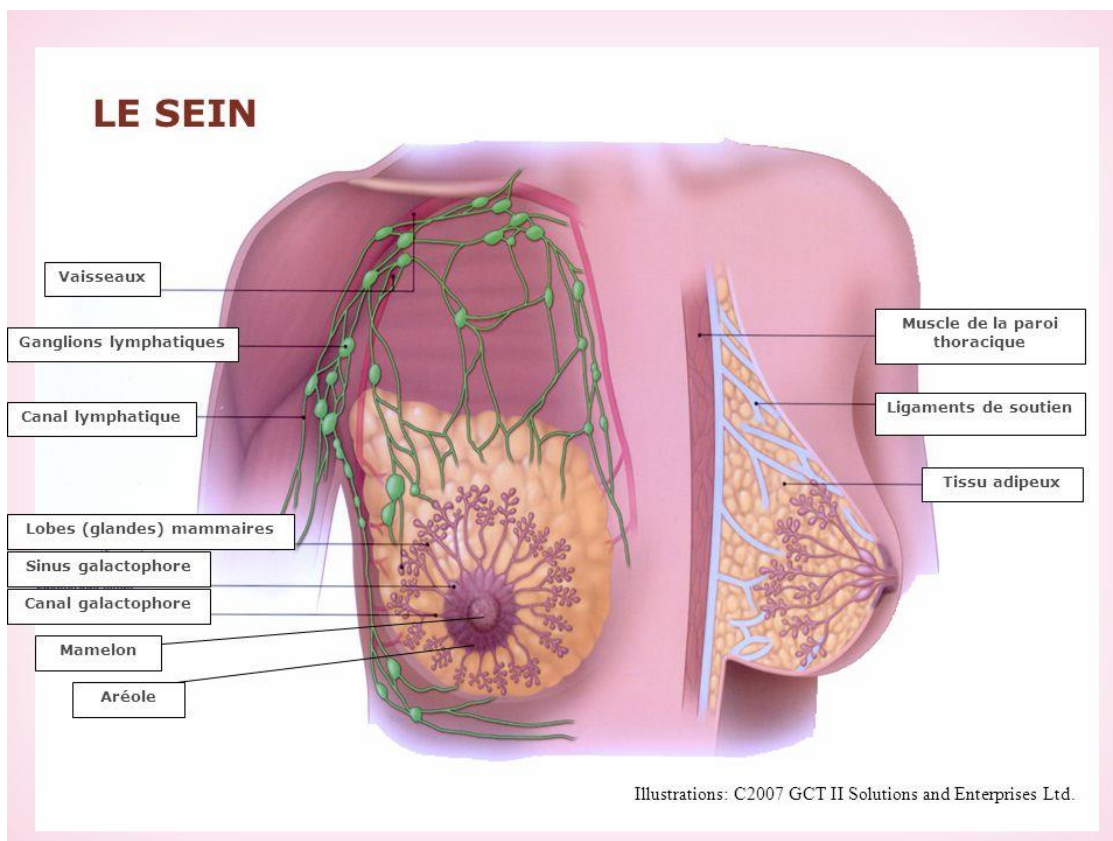


Figure 02 : Localisation et Structure du sein normal (Le Réseau Manitoba Breast&Women's Cancer Network 2016)

1-3-1-La peau et la plaque aréolo-mamelonnaire

Le revêtement cutané est épais en périphérie et s'amincit au voisinage de l'aérole.

Le mamelon est cylindrique, pigmenté, séparé de l'aréole par un sillon. A la surface du mamelon, les orifices d'abouchement (pores) des canaux galactophores sont disposés de façon circonférentielle. Chacun est bordé d'un épithélium kératinisant.

En période de repos, hors grossesse et allaitement, ils sont habituellement comblés de kératine.

L'aréole est un disque cutané, de 15 à 30 mm de diamètre plus ou moins pigmenté.

Sa surface est irrégulière, on y observe de petites saillies (12 à 20) : les tubercules de Morgagni. Ce sont des glandes sébacées qui, pendant la grossesse sont plus volumineuses et plus nombreuses : les tubercules de Montgomery.

La peau adhère intimement à la glande par les ligaments de Cooper. Elle ne glisse pas sur les tissus sous-jacents car dépourvue de tissu adipeux sous-jacent.

Elle est séparée de la glande par le muscle mamillaire, constitué essentiellement de fibres circulaires. La contraction de ce muscle sous l'influence du froid, de stimulations sexuelles, de la succion, réduit la surface aréolaire et projette le mamelon en avant, c'est le thélotisme.

Le mamelon et l'aréole forment une unité, la plaque aréolomamelonnaire, (Fig. 02).

1-3-2-La glande mammaire

Dans chaque sein, la glande mammaire est une masse de densité variable, discoïde aplatie d'avant en arrière, de contour irrégulier.

Elle est organisée en une vingtaine de lobes. Chaque lobe est composé de 20 à 40 lobules et chaque lobule contient 10 à 100 alvéoles.

- L'unité de base est l'acinus ou alvéole. L'alvéole est une cavité arrondie en forme de cul de sac qui constitue la partie sécrétrice de la glande.
- Chaque acinus se draine par un canal intralobulaire ou alvéolaire ou canal de troisième ordre.

- Les acini et les canaux intralobulaires forment un lobule qui se draine par un canal interlobulaire ou canal galactophore de deuxième ordre.

- Plusieurs lobules se réunissent pour former un lobe glandulaire qui se draine par un canal galactophore de premier ordre.

Les canaux galactophores convergent vers le mamelon, ils s'élargissent pour former les sinus lactifères, puis se rétrécissent et débouchent au niveau des pores du mamelon, (fig. 4).

1-3-3-Le tissu adipeux et conjonctif

Etroitement liée au tissu glandulaire, la quantité de tissu adipeux est en grande partie responsable du volume des seins, lequel n'a aucun effet sur la production et la qualité du lait. On distingue deux couches graisseuses.

La couche antérieure pré-glandulaire n'existe pas au niveau de la plaque aréolomamelonnaire. Elle est cloisonnée par des travées conjonctives : les ligaments de Cooper qui relient la peau à la glande en formant les crêtes de Ducret.

La couche postérieure est limitée par le fascia superficialis, elle est séparée de l'aponévrose du grand pectoral par du tissu conjonctif.

L'ensemble peau-glande-graisse glisse sur le grand pectoral

1-3-4-Les moyens de fixation du sein

Les moyens de fixation du sein sont peu développés et ne suffisent pas à maintenir la position des seins. Aucun muscle n'existe à cet effet. Les moyens sont les attaches cutanées au niveau de la plaque aréolo-mamelonnaire, le sillon sous-mamelonnaire, les travées conjonctives (les ligaments de Cooper).

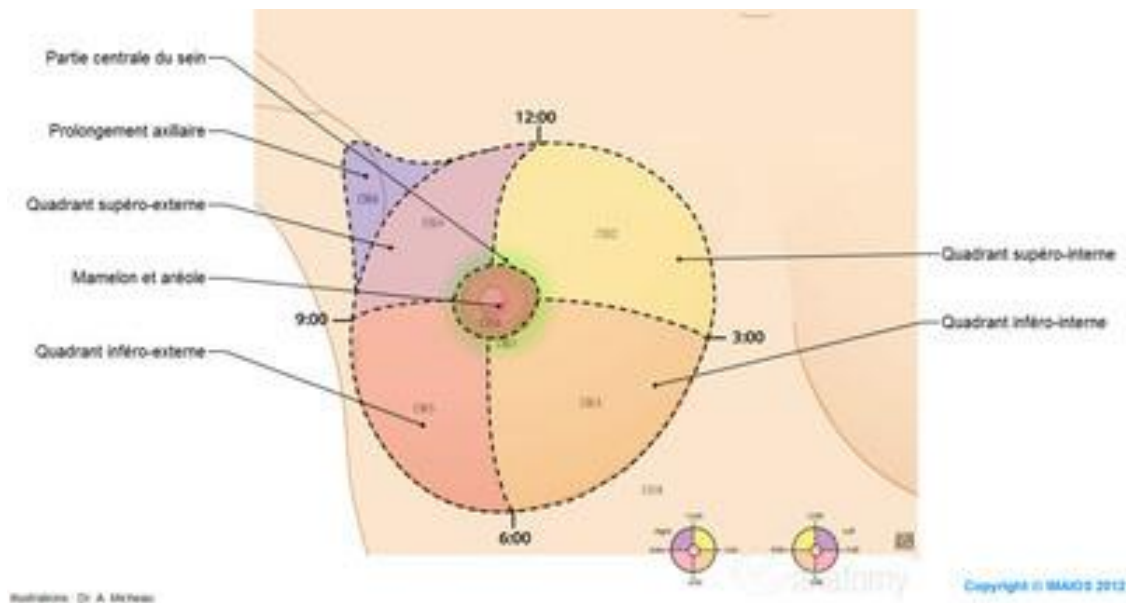


Figure 03 : Représentation des quadrants du sein, (Association essentiel, cancer du sein ; Novembre 2012).

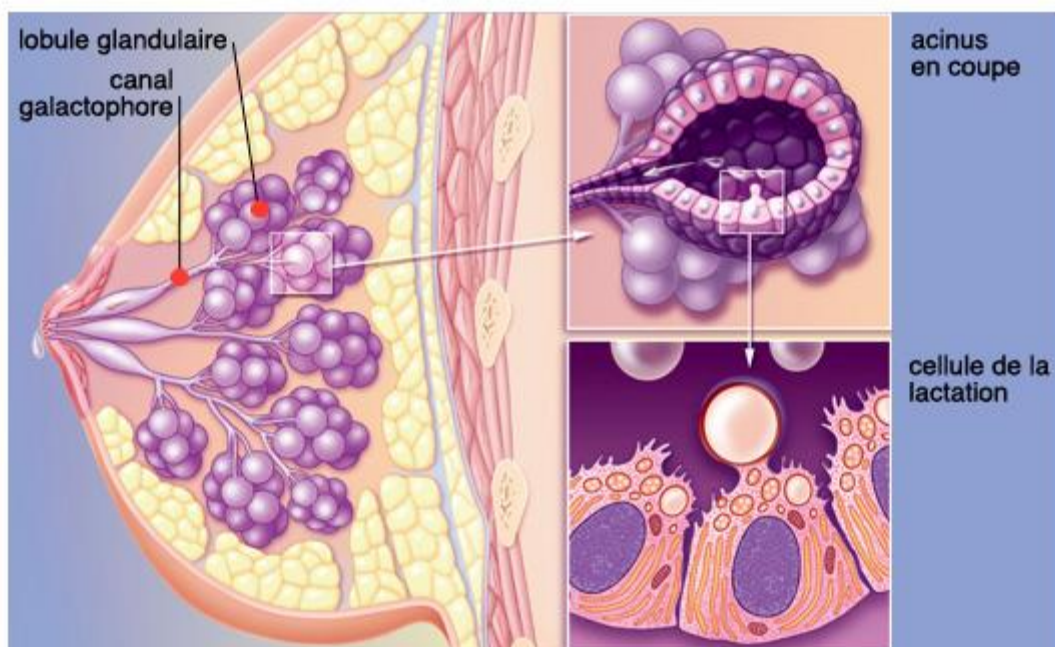


Figure 04 : Constitution de la glande mammaire, (Association essentiel, cancer du sein, les tumeurs malignes ; Mai 2012)

1-4-Vascularisation artérielle et veineuse du sein, (fig. 5).

1-4-1- Vascularisation artérielle :

- L'artère thoracique interne, artère principale issue de la subclavière aborde par ses collatérales les 2ème, 3ème, 4èmes espaces intercostaux et la face postérieure de la glande. Elle vascularise un peu plus de la moitié supérieure de la glande.
- L'artère axillaire vascularise la glande par l'artère thoracique latérale et ses propres collatéraux. Elle aborde la glande mammaire à partir du creux axillaire dans sa partie externe et inférieure. Elle est visible en superficie.
- Les artères intercostales se ramifient le long du grand pectoral et abordent la glande par sa face postérieure.

La distribution s'effectue par :

- Des rameaux profonds qui pénètrent l'épaisseur de la glande, se ramifient entre les lobes et les lobules et se terminent par un réseau capillaire péri-acineux.
- Des rameaux superficiels ou cutanés très denses avec de nombreuses anastomoses entre eux et avec la circulation thoracique de voisinage.

Autour de l'aréole et à partir des vaisseaux principaux, la vascularisation s'organise en anneau autour de l'aréole à partir de branches dirigées vers le mamelon et radiaire vers la périphérie.

1-4-2- Vascularisation veineuse :

Le réseau veineux assure un drainage :

- Médian vers les veines thoraciques internes
- Latéral vers la veine axillaire
- Postérieur vers les veines intercostales

Le réseau superficiel péri-aréolaire et péri-mamelonnaire constitue le réseau de Haller particulièrement visible.

Le réseau profond, non visible, chemine entre les lobes.

1-5-Vaisseaux lymphatiques :

Elle est assurée par un réseau lymphatique cutané et glandulaire, (fig. 6).

1-5-1- Le réseau lymphatique cutané

Il existe un double réseau :

- Le plexus superficiel ou dermique
- Le plexus profond ou sous-dermique. Ce réseau communique avec celui des territoires voisins.

Il y a deux types de collecteurs :

- Les collecteurs principaux se dirigent vers les ganglions axillaires
- Les collecteurs accessoires se dirigent vers les voies sus-claviculaire, la voie mammaire interne et vers le sein opposé.

1-5-2- Le réseau lymphatique glandulaire

Il existe un réseau superficiel et un réseau profond anastomosés. Ils se drainent vers deux types de collecteurs : certains suivent les galactophores se jettent dans le plexus sous aréolaire et d'autres quittent la glande par sa périphérie.

Les collecteurs se drainent vers les nœuds axillaires et nœuds mammaires internes.

1-5-3- Les ganglions lymphatiques :

Il existe 5 groupes : inférieur, mammaire externe, scapulaire, central, sous claviculaire.

Ils forment une masse continue et comportent 10 à 40 ganglions.

1-6- Innervation :

L'innervation est constituée de 2 groupes de nerfs :

- Nerfs superficiels cutanés issus des plexus cervical, brachial et des nerfs intercostaux.
- Nerfs profonds qui suivent le trajet des vaisseaux dans la glande.

Tous ces nerfs envoient de nombreuses ramifications vers l'aréole et le mamelon, zones extrêmement sensibles.

L'excitation de ces nerfs entraîne l'érection du mamelon et la contraction des canaux galactophores à leur extrémité.

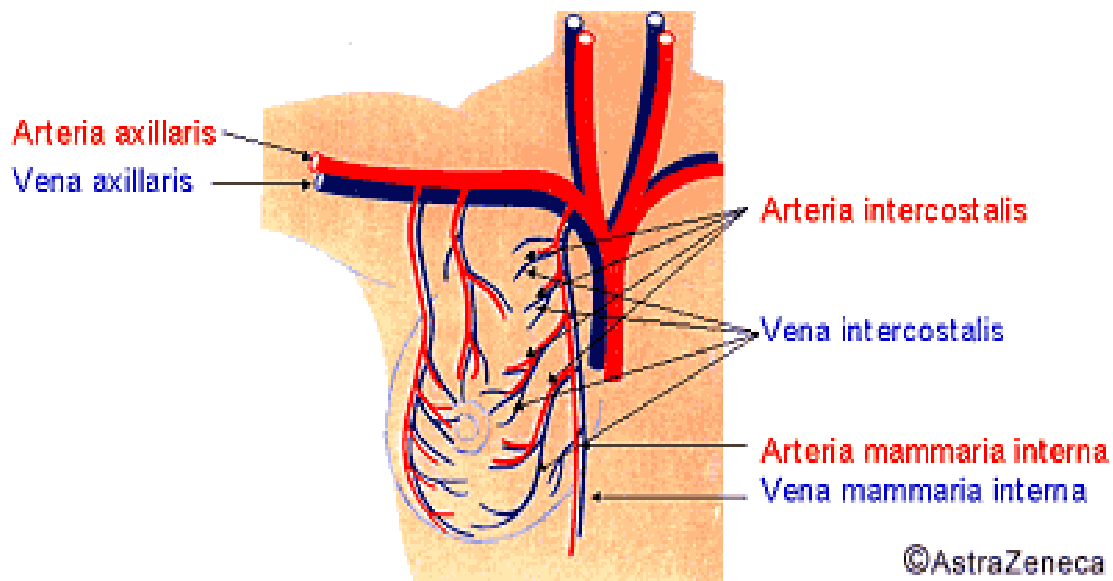


Figure 05 : Vascularisation du sein (Astra Zeneca, 2010)

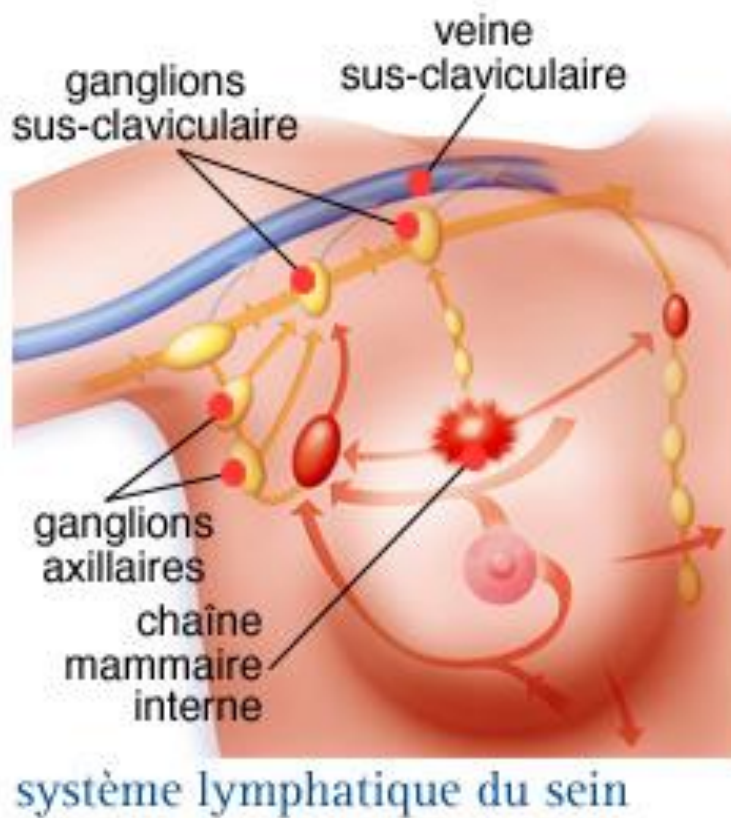


Figure 06 : Système Lymphatique, (Association essentiel, cancer du sein, sein ; Novembre 2012).

2- SEIN PATHOLOGIQUE :

Une tumeur est un groupe de cellules anormales qui forment une masse.

Les divers types de tumeurs se développent et se comportent différemment, selon qu'elles soient non cancéreuses (bénignes) ou cancéreuses (malignes).

L'état précancéreux peut se transformer en cancer, (Société canadienne du cancer, avril 2016).

2-1- TUMEURS BENIGNES :

La tumeur bénigne est non cancéreuse. Il arrive rarement qu'elle cause des problèmes graves ou qu'elle mette la vie en danger, sauf si elle apparaît dans un organe vital ou si elle devient très grosse et qu'elle exerce une pression sur des tissus voisins.

La tumeur bénigne a tendance à se développer lentement et à rester au même endroit, sans se propager à d'autres parties du corps.

Une fois enlevée par chirurgie, la tumeur bénigne n'a pas l'habitude de réapparaître (récidive). La tumeur bénigne demeure généralement non cancéreuse, sauf dans de très rares cas, (Société canadienne du cancer, avril 2016).

2-2-ÉTATS PRECANCEREUX :

Les cellules précancéreuses (prémalignes) sont anormales et elles peuvent se transformer en cancer si on ne les traite pas. Dans certaines cellules, il peut se produire de légers changements susceptibles de disparaître sans traitement. D'autres cellules transmettent des changements génétiques et de nouvelles cellules deviennent ainsi graduellement de plus en plus anormales jusqu'à ce qu'elles se transforment en cellules cancéreuses. Ce processus peut prendre bien du temps.

Le degré d'anomalie des changements précancéreux, ou prémalins, peut varier.

- **Hyperplasie :** hausse anormale du nombre de cellules. Certaines hyperplasies sont précancéreuses, mais la plupart ne le sont pas.

- Atypie (atypique) : cellules semblant légèrement anormales lorsque observées au microscope. L'atypie fait parfois référence aux changements engendrés par la guérison et l'inflammation plutôt qu'à un changement précancéreux et une fois que l'inflammation s'atténue ou que le corps guérit, les cellules reviennent à la normale.
- Métaplasie : cellules semblant normales lorsque observées au microscope mais qui ne sont pas du type habituellement détecté dans ce tissu ou cette région. Les métaplasies ne sont habituellement pas précancéreuses.
- Dysplasie : cellules dont le développement, l'apparence et la disposition sont anormaux. La dysplasie fait presque toujours référence à un état précancéreux.

Une personne atteinte d'un état précancéreux est habituellement examinée régulièrement afin qu'on puisse la traiter rapidement si les changements cellulaires s'aggravent, (Société canadienne du cancer, avril 2016).

2-3- MECANISME DE LA CANCEROGENESE :

Il n'existe pas un cancer, mais une multitude de cancers. Quel que soit le type de cancer, le groupement des cellules anormales est appelé **tumeur maligne**. Les cancers se développent à partir de tous les tissus. La tumeur est **primitive** ou **secondaire**.

L'apparition d'un cancer est le résultat d'un processus qui s'étend chez l'homme sur de nombreuses années, voire des décennies. Le cancer est une maladie génétique des cellules somatiques. Toutes les cellules qui constituent une tumeur sont, au départ, issues d'une seule cellule qui s'est dérégulée, (fig. 7).

Il est nécessaire que plusieurs gènes soient conjointement déréglés pour que la cellule se cancérisse. C'est un événement rare comparé au nombre d'agressions subies par un individu au cours de sa vie.

Les caractéristiques sélectives des cellules cancéreuses sont :

- Indépendance vis-à-vis des signaux stimulant la prolifération. Les cellules normales ne se divisent que lorsqu'elles reçoivent un stimulus particulier. Les cellules tumorales n'ont plus besoin de ce signal.

- Insensibilité aux signaux inhibiteurs
- Abolition de l'apoptose ou mort cellulaire programmée. En cas de stress ou d'anomalie ne pouvant pas être éliminée, une cellule normale se suicide en utilisant l'apoptose. Dans les cellules tumorales tous ces mécanismes sont inactivés.
- Capacité proliférative illimitée : le nombre usuel de divisions cellulaires pour une cellule humaine est de 50 à 60 (sénescence cellulaire), après quoi elle cesse de pouvoir se diviser (Téломère). Les cellules tumorales continuent de se diviser sans limite visible grâce à l'activité de la télomérase qui est fortement active dans toutes les cellules cancéreuses.
- Capacité de susciter l'angiogenèse. Les cellules tumorales ont un besoin important en oxygène pour survivre. Elles vont donc stimuler la formation de nouveaux vaisseaux sanguins afin d'oxygéner la tumeur.
- Acquisition d'un pouvoir invasif. Les cellules tumorales sont capables de passer à l'intérieur d'un vaisseau sanguin afin d'être transportées dans un autre organe où elles vont générer une seconde tumeur (métastase).

2-3-1-Instabilité génétique et cancérogenèse :

Les déterminants de l'instabilité génétique sont en majorité liés à des mécanismes cellulaires fondamentaux, comme le cycle cellulaire, la réplication ou la réparation de l'ADN. Ces mécanismes sont normalement reliés entre eux par de multiples interconnexions, qui forment autant de points de contrôle dont les cellules tumorales s'affranchissent.

A ces mécanismes s'ajoutent les modifications épigénétiques qui sont transmises de cellules mères à cellules filles. Celles-ci, sans affecter directement l'intégrité du génome, peuvent en changer le fonctionnement et la dynamique.

Le cancer est une pathologie multigénique. En effet, chaque cancer a pour origine l'altération d'au moins 10 à 20 gènes. Ces altérations se produisent de manière successive, chacune d'entre elles favorisant la suivante.

Cette suite d'altérations n'est pas aléatoire et pour chaque type de cancer, une certaine spécificité des gènes altérés et une chronologie dans le développement des événements sont mis en évidence. Cette très grande diversité génétique est à la base de l'hétérogénéité de la pathologie cancéreuse.

Durant toute la vie cellulaire, notre ADN est soumis à des agressions. Dans la majeure partie des cas, ces modifications de l'ADN passent inaperçues car des mécanismes réparateurs corrigent ces défauts.

Pourtant, dans de rares cas, une mutation peut atteindre et modifier la structure d'un gène spécifiant un facteur qui règle le contrôle de la multiplication cellulaire : oncogène ou gène suppresseur de tumeur.

Dans ce cas, la cellule peut acquérir un avantage sélectif qui lui permettra de donner naissance à un premier clone de cellules anormales ce qui traduit par une lésion précancéreuse. Dans ces cellules qui ont un avantage sélectif, la probabilité qu'une seconde mutation apparaisse et soit sélectionnée est plus importante. Dans ce cas, une seconde population sera générée, plus anormale que la première et qui va se développer à ses dépens. On peut ainsi, par diverses étapes successives, accumuler plusieurs mutations, chacune d'entre elles permettant la sélection d'un clone de plus en plus malin pour finir par une cellule hautement cancéreuse. La progression tumorale correspond donc à un processus dynamique qui, à chaque étape, sélectionne une nouvelle cellule ayant subi une ou plusieurs altérations.

2-3-2- Processus de la cancérogénèse :

Le processus de la cancérogénèse est défini selon 3 étapes : initiation, promotion et progression (fig. 8).

2-3-2-1-Initiation :

C'est la première étape qui débute juste après l'administration de l'agent cancérogène. Elle consiste dans un processus irréversible et rapide par lequel une lésion définitive du DNA est produite (mutation). Les cellules initiées ne sont pas des cellules tumorales. Elles n'ont pas acquis une autonomie de croissance.

On ne peut les distinguer morphologiquement des autres cellules non initiées. Parmi les agents initiateurs : les virus, les produits chimiques, les rayons, (FNCLCC ,2009).

2-3-2-2-Promotion :

La promotion est la prolifération clonale des cellules initiées. Dans des conditions expérimentales, on définit leur pouvoir promoteur par la réduction du temps écoulé entre l'initiation et l'apparition des tumeurs.

Les promoteurs tumoraux ne sont pas, en général, des agents mutagènes ou carcinogènes par eux-mêmes. Le plus souvent, ils exercent leur pouvoir promoteur sans métabolisation. Parmi les agents promoteurs, on peut citer les hormones, l'inflammation chronique, mais aussi les facteurs de croissance.

Si une mutation s'est produite au niveau d'un gène régulant la mitose (oncogène ou gène suppresseur), il se produit un dérèglement du contrôle de la synthèse de DNA et une promotion de cellules initiées.

Histologiquement, on observera souvent proche de ce stade la transformation du phénotype normal en un phénotype malin, sous l'effet des promoteurs : ce qu'on appelle parfois la conversion.

Ce stade permet de définir les états dits 'prénéoplasiques' ou les 'formes frontières' ou les 'formes in situ', (FNCLCC ,2009).

2-3-2-3-Progression tumorale :

La progression correspond à l'acquisition de l'indépendance de croissance, de l'expression phénotypique de la malignité et d'une instabilité génétique de plus en plus marquée. L'accroissement du taux de division cellulaire augmente les risques de mutations.

Il s'agit d'une phase qui se prolonge avec le temps par l'acquisition progressive de caractéristiques malignes, notamment des mécanismes biochimiques de l'invasion tumorale, de la capacité métastatique et de la résistance aux antimétabolites, (FNCLCC ,2009).

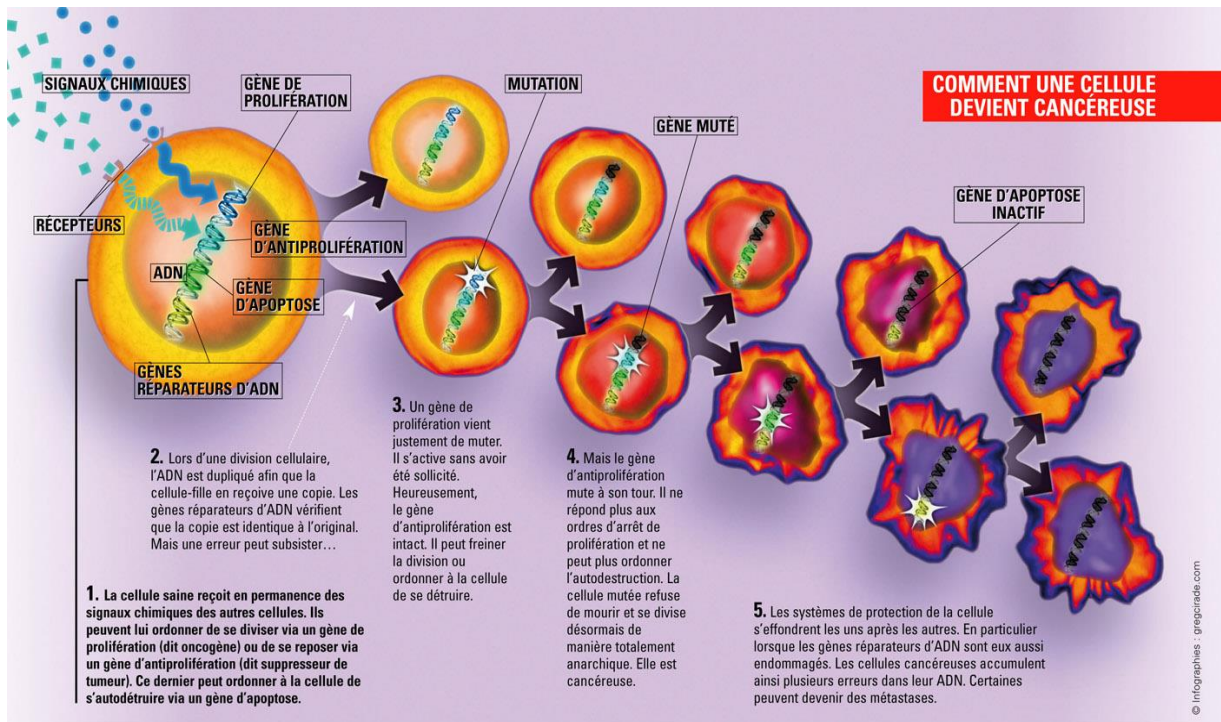


Figure 07 : Mécanisme de la cancérogénèse (louise et jules, 2010)

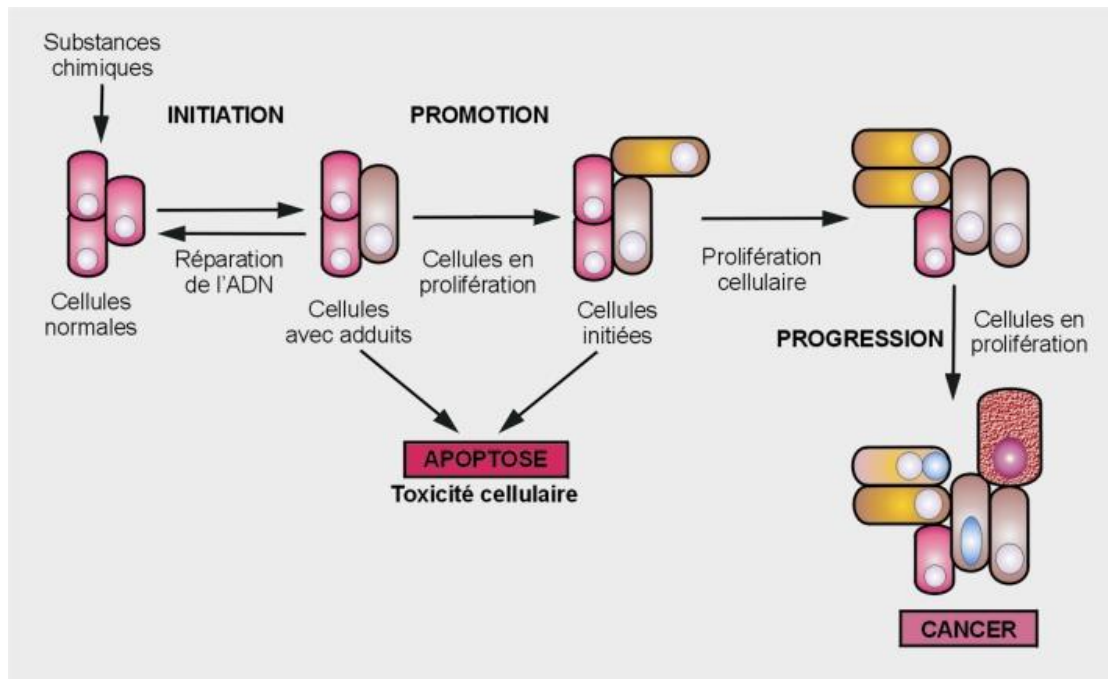


Figure 08 : Processus de la cancérogénèse, (Oliveira PA et al, 2007).

2-4- Tumeurs malignes :

La tumeur maligne est cancéreuse. Le cancer peut prendre naissance dans n'importe laquelle des millions de cellules du corps. Les cellules cancéreuses ont un noyau plus gros qui semble différent de celui d'une cellule normale et les cellules cancéreuses se comportent, se développent et fonctionnent assez différemment des cellules normales.

La taille et la forme des tumeurs malignes varient. Elles se développent de façon incontrôlée et anormale et peuvent envahir les tissus, vaisseaux sanguins ou vaisseaux lymphatiques voisins. Elles peuvent entraver les fonctions corporelles et mettre la vie en danger.

Les cellules cancéreuses peuvent se détacher de la tumeur et se propager jusqu'à des emplacements éloignés (métastases). Un cancer qui se propage à partir de son lieu d'origine (tumeur primitive) jusqu'à une nouvelle partie du corps est appelé cancer métastatique. La tumeur maligne peut aussi réapparaître (récidive) après avoir été enlevée, (fig. 9).

Le tableau suivant résume les principales caractéristiques des tumeurs bénignes et malignes, (Tableau I).

	Tumeur Bénigne	Tumeur Maligne
Croissance	Lente	Rapide, invasive
Délimitation	Bien délimitée (capsule, pseudo-capsule)	Mal délimitée
Différenciation	Bien différenciée, tissu homologue	Immature, tissu hétérologue
Concentration cellulaire	Faible	Élevée
Altération cellulaire	Peu ou pas d'altération, faible activité mitotique	Taux de mutation élevé, nombreuses altérations atypiques, division cellulaire importante
Déroulement	Longue période, peu de symptômes, pas de métastase, récurrence rare	Courte période, souvent léthal, présence de métastases, récurrence fréquente

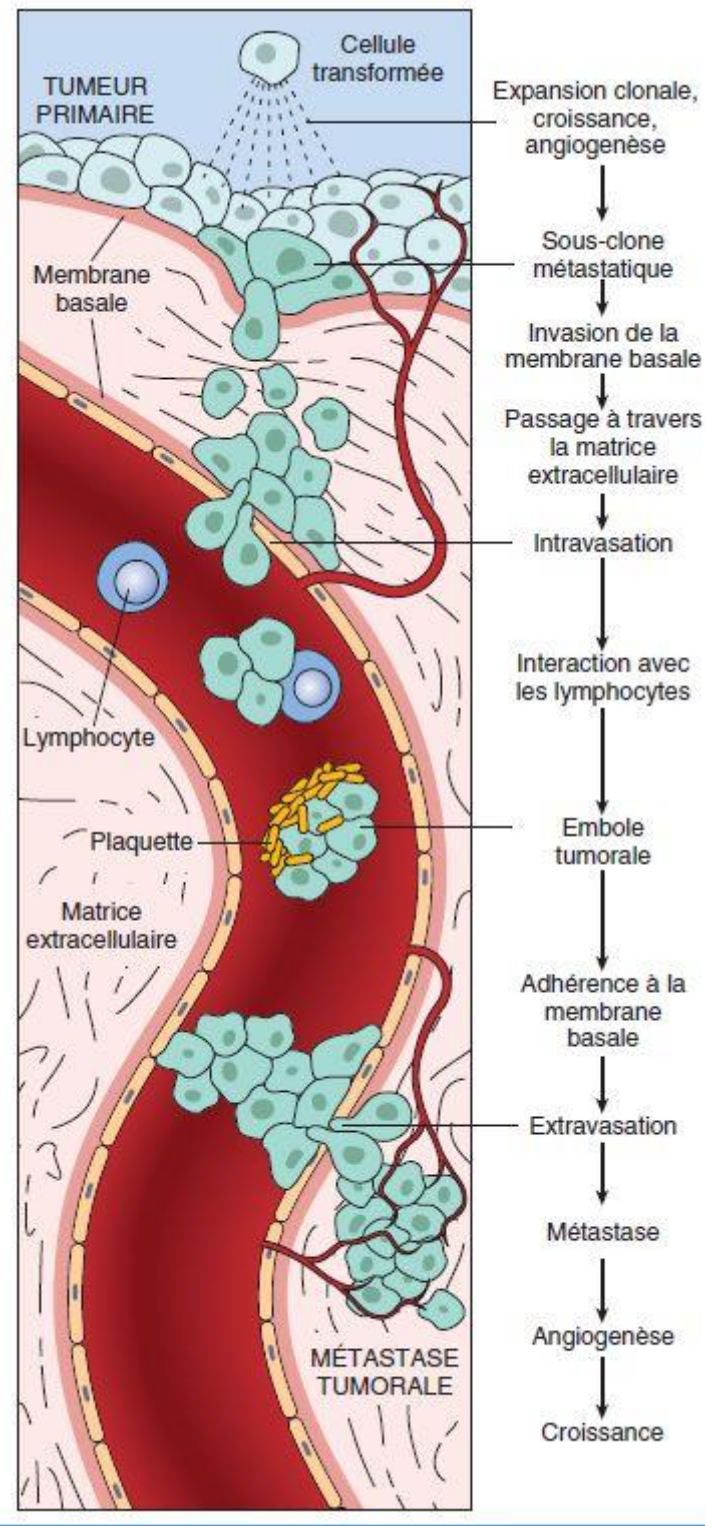


Figure 09 : Evolution du cancer mammaire (Collège Français des Pathologistes (CoPath) 2010-2012)

2-5-Catégories de cancers mammaires :

La classification des cancers s'est établie suivant le type de cellule, de tissu ou l'organe affecté au départ. On distingue ainsi deux grandes familles de cancer mammaire, (Société canadienne du cancer, avril 2016).

- **Les carcinomes** sont **les plus fréquents** (plus de 85%). Il concerne les tissus épithéliaux, c'est-à-dire des tissus minces formés d'une ou plusieurs couches de cellules jointives.

- **Les Sarcomes** concernent les tissus conjonctifs **de soutien** de la structure de l'organisme, qu'ils soient communs ou spécialisés. Les sarcomes sont très rares (**moins de 1%**).

2-5-1-Les Carcinomes :

Il existe deux types de carcinome :

- Carcinome lobulaire
- Carcinome canalaire

2-5-1-1-Carcinome lobulaire :

Il existe deux types de cancer lobulaire : carcinome lobulaire in situ et cancer lobulaire infiltrant

2-5-1-1-1-Carcinome lobulaire in situ (CLIS) :

Le carcinome lobulaire in situ (CLIS) n'est pas vraiment un état précancéreux ou un vrai cancer du sein. Le CLIS est un marqueur révélant qu'une femme risque davantage d'être un jour atteinte d'un cancer du sein lobulaire ou canalaire infiltrant.

Dans le cas du CLIS, des cellules anormales s'accumulent dans les lobules du sein, mais elles ne se propagent pas hors des lobules jusque dans le tissu mammaire voisin. Le CLIS apparaît souvent dans bien des parties différentes du sein et il est plus susceptible d'affecter les deux seins.

On ne détecte habituellement pas le CLIS à la mammographie ou lors d'un examen clinique des seins (ECS). On le fait le plus souvent lors d'une biopsie pratiquée pour une autre raison, comme une masse suspecte au sein ou une mammographie anormale.

Bien que le CLIS fasse augmenter le risque, de nombreuses femmes qui en sont atteintes ne développeront pas de cancer du sein infiltrant. Cependant, on ne sait pas encore comment déterminer chez quelles femmes ce carcinome finira par évoluer en cancer du sein infiltrant, et celles chez qui il ne le fera pas. Les femmes atteintes d'un CLIS qui présentent d'autres facteurs de risque du cancer du sein, comme des antécédents familiaux ou des mutations du gène BRCA, pourraient risquer davantage de développer un jour un cancer du sein infiltrant que les femmes n'ayant aucun autre facteur de risque. (Société canadienne du cancer, avril 2016)

En raison de ce risque accru, la détection précoce et le dépistage du cancer du sein sont très importants pour la femme atteinte d'un CLIS. Ces femmes devraient discuter avec leur médecin d'un plan de suivi et de dépistage personnalisé qui peut comprendre :

- Une mammographie plus souvent.
- Un examen clinique des seins fréquent (Société canadienne du cancer, avril 2016).

2-5-1-1-2-Carcinome lobulaire infiltrant (CLI) :

Le carcinome lobulaire infiltrant, aussi appelé carcinome lobulaire envahissant, est moins courant que le carcinome canalaire infiltrant. Il représente environ 10 % de tous les cancers du sein infiltrants.

Le carcinome lobulaire infiltrant prend naissance dans les lobules du sein mais traverse ces glandes et se propage au tissu mammaire voisin. Il peut aussi se propager (métastases) aux ganglions lymphatiques et à d'autres parties du corps.

Le carcinome lobulaire peut se développer à plusieurs endroits dans un seul sein (carcinome multifocal ou multicentrique) ou dans les deux seins. Il est plus susceptible d'affecter les deux seins que d'autres types de cancers du sein.

Plutôt que de former une masse, le carcinome lobulaire forme une seule bande dans les tissus graisseux du sein, créant ainsi une zone épaisse de tissu mammaire. Il peut y

avoir des changements de la peau du sein, comme une texture différente ou des capitons.

Il est difficile de diagnostiquer le carcinome lobulaire infiltrant par mammographie. On peut avoir recours à l'échographie ou à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour détecter un carcinome lobulaire, mais la biopsie reste l'examen le plus fréquemment employé pour diagnostiquer le carcinome lobulaire.

La plupart des carcinomes lobulaires ont des récepteurs hormonaux positifs et réagissent bien à l'hormonothérapie, (Société canadienne du cancer, avril 2016).

2-5-1-2-Carcinome canalaire :

Il existe deux types de cancer canalaire : carcinome canalaire in situ (CCIS) et carcinome canalaire infiltrant (CCI).

2-5-1-2-1-Carcinome canalaire in situ (CCIS) :

Dans le cas du carcinome canalaire in situ (CCIS), on observe des cellules cancéreuses seulement dans le revêtement des canaux mammaires, et elles ne se sont pas propagées à l'extérieur des canaux jusqu'au tissu mammaire voisin ou à d'autres organes.

Le CCIS est le type de cancer du sein non infiltrant le plus courant. On peut aussi l'appeler carcinome intracanalair ou carcinome canalaire non envahissant. Presque toutes les femmes qui sont atteintes de ce cancer précoce peuvent être traitées avec succès.

Le CCIS est généralement trop petit pour être senti au toucher lors d'un examen clinique des seins (ECS). On le détecte le plus souvent à la mammographie, où il apparaît sous forme de microcalcifications.

Une femme atteinte d'un CCIS risque davantage de développer un carcinome canalaire infiltrant. Cependant, on ne sait pas encore comment déterminer quel CCIS évoluera en cancer infiltrant et lequel ne le fera pas.

On peut classer le CCIS selon l'apparence des cellules observées au microscope. Il existe 2 sous-types principaux de CCIS, soit le type comédocarcinome et le type non comédocarcinome, (Société canadienne du cancer, avril 2016).

2-5-1-2-2-Carcinome canalaire infiltrant (CCI):

Le carcinome canalaire infiltrant, aussi appelé carcinome canalaire envahissant ou adénocarcinome canalaire, est le type de cancer du sein infiltrant le plus courant. Il représente jusqu'à 80 % de tous les cancers du sein infiltrants.

Le carcinome canalaire infiltrant prend naissance dans les canaux mammaires mais traverse leurs parois et se propage au tissu mammaire voisin. Les cellules cancéreuses peuvent continuer de se développer et former une masse ou un épaississement dans le sein. Les cellules cancéreuses du sein peuvent aussi se propager (métastases) jusqu'aux ganglions lymphatiques et à d'autres parties du corps.

Le carcinome canalaire infiltrant est souvent constitué en partie de cellules du carcinome canalaire in situ (CCIS). La présence de cellules du CCIS laisse croire que le CCIS peut se développer en tumeur infiltrante.

On peut classer davantage le carcinome canalaire infiltrant :

- Infiltrant, sans autre indication (SAI) ou de type non spécifique (TNS) : c'est le type de carcinome canalaire infiltrant le plus courant.
- Infiltrant à prédominance intracanaulaire
- Mucineux (colloïde) : ce type de carcinome canalaire infiltrant évolue lentement et est moins susceptible de se propager aux ganglions lymphatiques.
- Papillaire : les cellules se développent en forme de fougère. En général, il évolue lentement et se propage rarement aux ganglions lymphatiques.
- Tubuleux : les cellules cancéreuses forment des structures ressemblant à des tubes. Il récidive rarement après avoir été traité.
- Médullaire : a tumeur est composée de cellules plus grosses, a des bords bien définis et peut contenir des globules blancs. Il se propage rarement aux ganglions lymphatiques.
- Squirrheux : les cellules sont entourées d'épais faisceaux de fibres. La tumeur peut être d'évolution rapide et agressive.
- Autres

Le traitement de tous les types de carcinome canalaire est le même. La chirurgie est le traitement le plus courant, (Société canadienne du cancer, avril 2016).

1-Les prédispositions génétiques au cancer :

La notion de prédisposition au cancer correspond à une augmentation du risque de cancer chez une personne par rapport à la population générale. Il s'agit de situations où le quota de mutations nécessaires à la transformation cellulaire est atteint plus rapidement puisqu'une étape est déjà franchie de manière constitutionnelle au niveau d'un gène clé (Stoppa-Lyonnet et al. 2005).

Cette notion a été introduite en 1971 par Knudson dans le cadre du rétinoblastome (tumeur de la rétine chez le jeune enfant) puis complétée par Comings en 1973 ; il s'agit d'une inactivation bi-allélique des gènes suppresseurs de tumeur (théorie du «double-hits» de Knudson). Le gène *RBI* mis en cause a d'ailleurs été le premier gène suppresseur de tumeur à être mis en évidence.

Knudson avait alors expliqué l'existence de deux types de rétinoblastomes : héréditaires (1/3 des cas) et sporadiques, par un modèle basé sur la nécessité de deux évènements consécutifs au développement de ce type de tumeur.

Ainsi, dans les cas héréditaires on retrouve :

-1ère mutation, germinale, héritée et donc présente dans toutes les cellules de l'individu

-2ème mutation, somatique et donc acquise par perte ou mutation de l'allèle normal restant jusque-là.

Dans les cas sporadiques par contre, il faut que ces deux altérations viennent successivement toucher chacune des deux copies normales du gène *RBI* dans la même cellule cible.

Les cancers du sein d'origine familiale ne représentent qu'une faible proportion des cancers mammaires totaux : environ 5 à 7% des cas. Dans cette proportion, environ ¼ des cas peut être attribué aux mutations germinales touchant les deux gènes principaux de prédisposition que sont *BRCA1* et *BRCA2*.

2-Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* :

Les mutations germinales de *BRCA1* et *BRCA2* entraînent respectivement un risque relatif cumulé de 60% et 55% pour le cancer du sein à l'âge de 70 ans, de 59% et 16,5% pour le cancer de l'ovaire et de 83% et 62% pour les cancers du sein controlatéraux, (Mavaddat *et al.* 2013).

Les risques de cancers du sein et de l'ovaire sont augmentés dans de plus faibles proportions dans le cas des mutations de *BRCA2* mais on y retrouve une proportion plus importante de cancers mammaires masculins.

En plus du risque de cancer du sein et de l'ovaire, les mutations de *BRCA1* et *BRCA2* sont aussi associées à un risque accru de cancers de localisations différentes (notamment pour le cancer du pancréas et *BRCA2*), (Bartsch *et al.* 2012).

Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* présentent tous les deux un grand nombre d'exons avec la particularité d'avoir chacun dans leur partie centrale un exon 11 de grande taille. Aucune homologie de séquence n'a été retrouvée ni dans ces deux exons, ni même dans ces deux gènes.

2-1-Le gène *BRCA1* :

A partir d'une trentaine de familles et de l'hypothèse d'un modèle de transmission autosomique dominant préalablement établi (par étude de ségrégation), Mary-Claire King est parvenue à localiser *BRCA1* en 17q21 en 1990. D'autres études en partenariat avec plusieurs laboratoires ont ensuite permis d'identifier précisément le gène, (Mavaddat *et al.* 2013).

BRCA1 est un gène contrôle de l'intégrité génomique impliqué à de nombreux niveaux cellulaires : réparation de l'ADN par recombinaison homologue, point de contrôle du cycle cellulaire, régulation de la transcription.

La description du gène a été établie par Miki *et al.* en 1994.

2-2-Structure du gène *BRCA1* : (Fig. 10, 11)

Sa séquence est composée de 5592 nucléotides et code une protéine de 1863 acides aminés.

L'ADN génomique s'étend sur 81 kb et comporte 24 exons dont deux considérés comme non codants :

- L'exon 1 : en amont du codon d'initiation de traduction ATG (situé dans l'exon 2). Il correspond à la majeure partie de la région 5'UTR du gène
 - L'exon 4 : identifié initialement comme un exon, il s'agit en fait d'une séquence Alu non codante. Il n'est d'ailleurs même pas représenté le plus souvent.
 - L'exon 11 représente à lui seul 3426 pb (60% de la séquence codante de BRCA1). Cette taille importante rend d'ailleurs son étude délicate.
- Les autres exons quant à eux sont de plus petites tailles.
- Les séquences introniques (de tailles variant de 403 pb à 9,2 kb) représentent 91% du gène et contiennent une forte quantité de séquences répétées de type Alu.

2-3-Protéine BRCA1 :

Il s'agit d'une protéine de 1863 acides aminés dont seules les régions N- et C-terminales sont fortement conservées entre les espèces mammifères, (Szabo et al. 1996).

Elle comprend :

- un domaine RING en N-terminal (acides aminés 24 à 64) caractérisé par la présence de 8 résidus cystéines et histidines responsables de la liaison de deux atomes de Zn^{2+} . Ce motif fait partie d'un domaine plus étendu (acides aminés 1-109) incluant des résidus en N- et C- terminal du motif. Ces acides aminés forment des hélices alpha antiparallèles indispensables aux interactions protéiques dans cette région.
- 2 domaines BRCT retrouvés à l'extrémité C-terminal. Ils sont constitués d'environ 100 acides aminés. Ils sont repliés en 4 feuillets Beta parallèles entourés de deux hélices alpha d'un côté et d'une hélice alpha unique de l'autre. L'analyse de séquences protéiques a permis de démontrer que ce genre de domaines était souvent retrouvé dans une superfamille de protéines impliquées dans la réponse aux dommages de l'ADN et la régulation du cycle cellulaire.

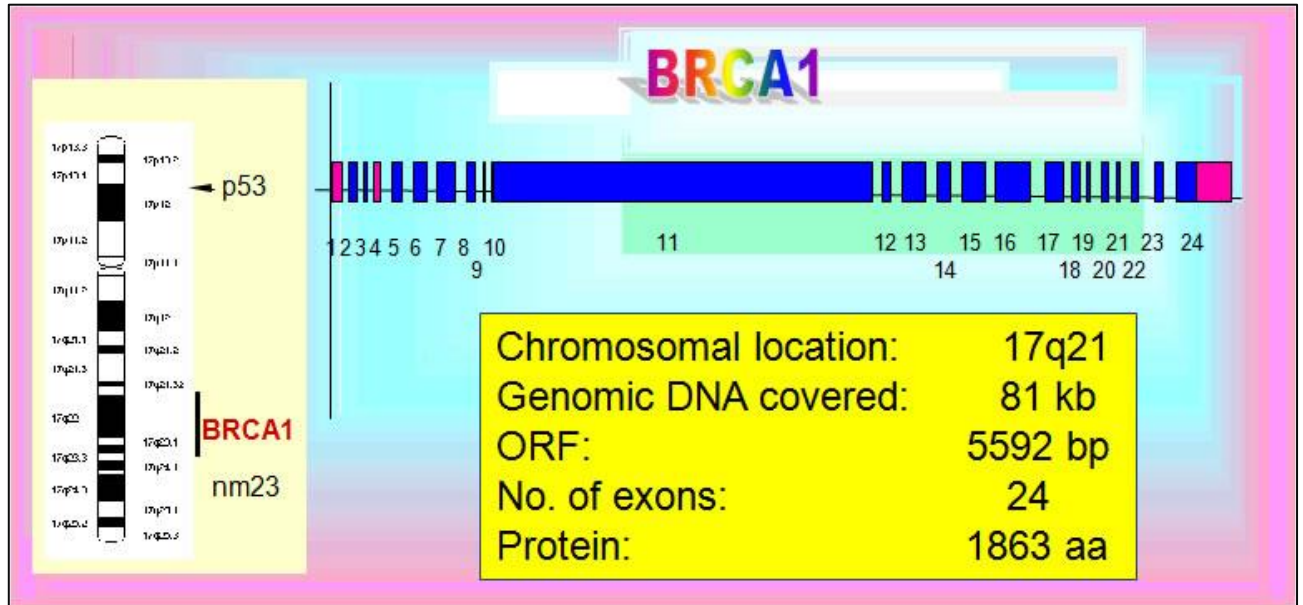


Figure 10 : Structure et Emplacement du gène BRCA1 sur le chromosome 17, (Clark et al. 2012)

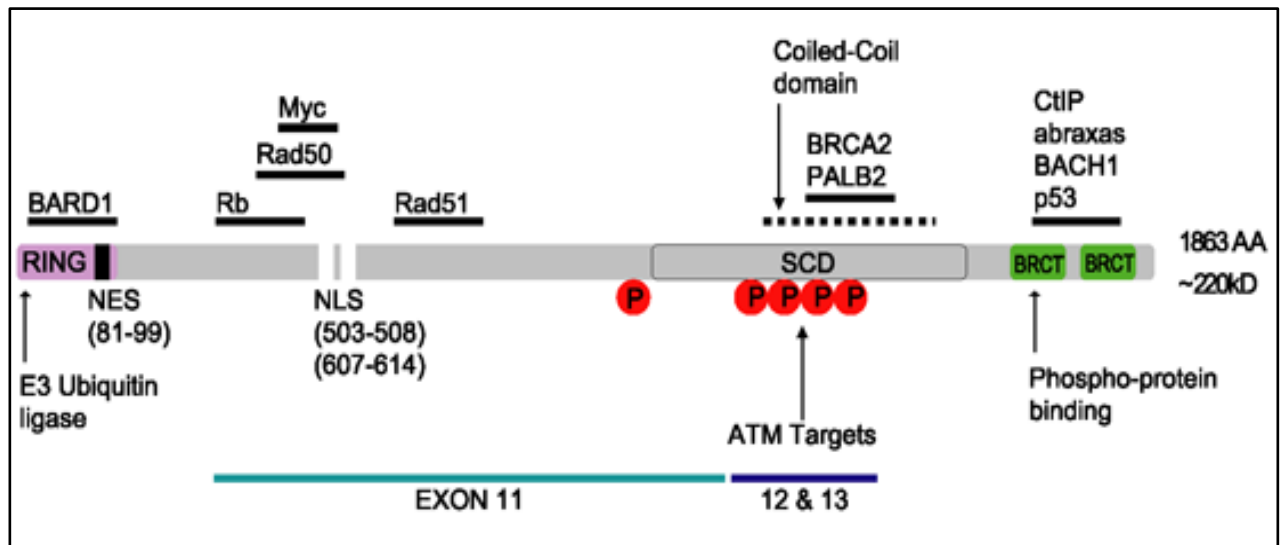


Figure 11 : Domain map of BRCA1; RING, serine containing domain (SCD), and BRCT domains are indicated. Horizontal black lines indicate protein-binding domains for the listed partners. Redcircles mark phosphorylation sites. Carte du domaine BRCA1; RING, le domaine contenant la sérine (SCD) et les domaines BRCT sont indiqués. Les lignes horizontales noires indiquent les domaines de liaison aux protéines pour les partenaires énumérés. Les cercles rouges marquent les sites de phosphorylation, (Clark et al. 2012).

3-Fonctions de *BRCA1* et *BRCA2* :

BRCA1 et *BRCA2* sont exprimés de façon ubiquitaire chez l'être humain. Cette expression corrèle de près avec les degrés de prolifération cellulaire et varie au cours du cycle cellulaire avec des niveaux maximum à la transition G1/S, (Chodosh, 1998 ; Foulkes et al. 2013).

BRCA1 et *BRCA2* sont des protéines dites « caretakers » dont l'inactivation crée un état permissif dans lequel la cellule accumule des défauts cellulaires qui amènent une instabilité chromosomique.

Elles sont impliquées dans des fonctions essentielles telles que la régulation de la transcription, la détection et la réparation des brins de l'ADN, le contrôle du cycle cellulaire et le remodelage de la chromatine.

3-1-Régulation de la transcription de *BRCA1* : (Fig. 12)

Concernant *BRCA1*, il entre en jeu dans la machinerie transcriptionnelle de base en interagissant avec le complexe de l'ARN polymérase II par l'intermédiaire de l'ARN hélicase A, (Anderson et al. 1998).

Il peut réguler l'activité de l'holoenzyme ARN polymérase II en modifiant l'état de phosphorylation de son domaine C-terminal par la kinase CAK.

De plus, *BRCA1* associée à *BARD1* (*BRCA1*-associated RING domain 1) pourrait utiliser son activité ubiquitine ligase pour bloquer l'initiation de la synthèse de l'ARNm en ubiquitinant le complexe de pré-initiation transcriptionnel, (Horwitz 2007)

Il a également été démontré que *BRCA1* pourrait agir comme co-régulateur sélectif de la transcription de gènes spécifiques. Plusieurs facteurs de transcription (à la fois corépresseurs et co-activateurs) interagissent avec *BRCA1* dont p53, ESR1, CtIP et ZNF350.

En s'associant à p53, *BRCA1* le stabilise et stimule son activité transcriptionnelle. Ceci induit un sous-groupe de gènes régulés par p53, et il semblerait que l'association de *BRCA1* à p53 redirige l'activité de celle-ci des voies apoptotiques vers la réparation de l'ADN et l'arrêt du cycle cellulaire.

BRCA1 a aussi été associée à une répression de la signalisation par ER- α , probablement à travers la liaison compétitive de co-facteurs (p300/CBP, cycline D1, BRD7). Cette répression cause l'inhibition de la croissance cellulaire induite par l'oestrogène.

3-2-Détection, signalisation et réparation des dommages de l'ADN :

Les cellules déficientes en BRCA1 et BRCA2 sont inefficaces à la réparation des dommages causés à l'ADN. En fonction du type cellulaire et du moment du cycle, la cellule dispose de différentes voies de réparation de l'ADN :

- La réparation par recombinaison homologue (homologous recombination, HR)
- La réparation par la jonction des extrémités non-homologues (non-homologous endjoining, NHEJ)

La réparation homologue nécessite une chromatide soeur intacte comme modèle. Elle est considérée comme la voie la plus fiable (elle entre donc en jeu aux phases cellulaires S et G2).

Les fonctions de BRCA1 dans la réparation de l'ADN consistent surtout dans un rôle de médiateur entre les protéines de détection des bris et les protéines de réparation. En plus d'être impliqué dans la voie de recombinaison homologue, certaines études suggèrent aussi une implication de BRCA1 dans la réparation de type NHEJ. L'évidence de la participation de BRCA1 dans plusieurs aspects de la réponse aux cassures de l'ADN se reflète par ses interactions protéiques et sa présence dans plusieurs complexes différents.

3-3-Autres fonctions de BRCA1 :

En plus de ces activités, BRCA1 possède d'autres fonctions cellulaires généralement moins bien connues.

-BRCA1 et le remodelage de la chromatine :

L'activité de régulation transcriptionnelle de BRCA1 semble s'effectuer à la fois par le biais de co-activateurs et co-répresseurs, mais aussi par le recrutement de protéines impliquées dans le remodelage de la chromatine.

-BRCA1 et la régulation du cycle cellulaire :

L'activité de BRCA1 dans la régulation de plusieurs points de restriction du cycle cellulaire est effectuée en partie par le contrôle transcriptionnels de gènes clés (exemple : *GADD45A*) et par son association à des protéines de régulation.

-Activité ubiquitine ligase de BRCA1 :

BRCA1 s'associe de manière constitutive à BARD1 ce qui est indispensable à l'activité ubiquitine ligase de BRCA1. L'hétérodimère BRCA1-BARD1 participerait à plusieurs complexes cellulaires qui pourraient « ubiquitiner » différents substrats comme RNA pol II, Er α , CtIP et TFIIE, (Fig. 13).

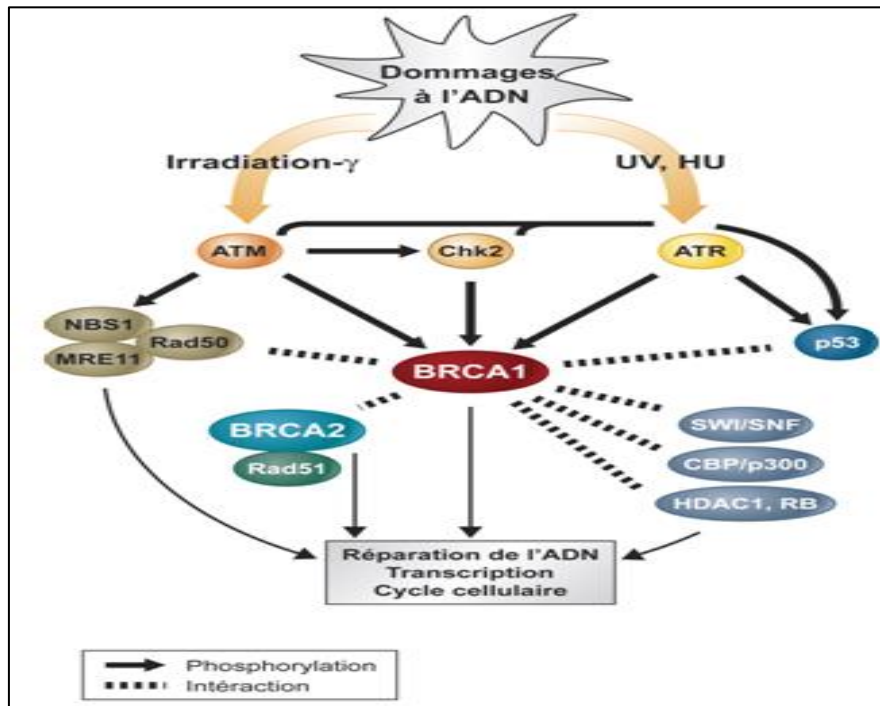


Figure 12 : Fonction de la protéine BRCA1 en réponse aux dommages à l'ADN.

Suite à de tels dommages, les protéines BRCA interagissent avec plusieurs autres protéines pour moduler la réparation de l'ADN, la transcription et le cycle cellulaire. Adapté de Yoshida et al. 2004.

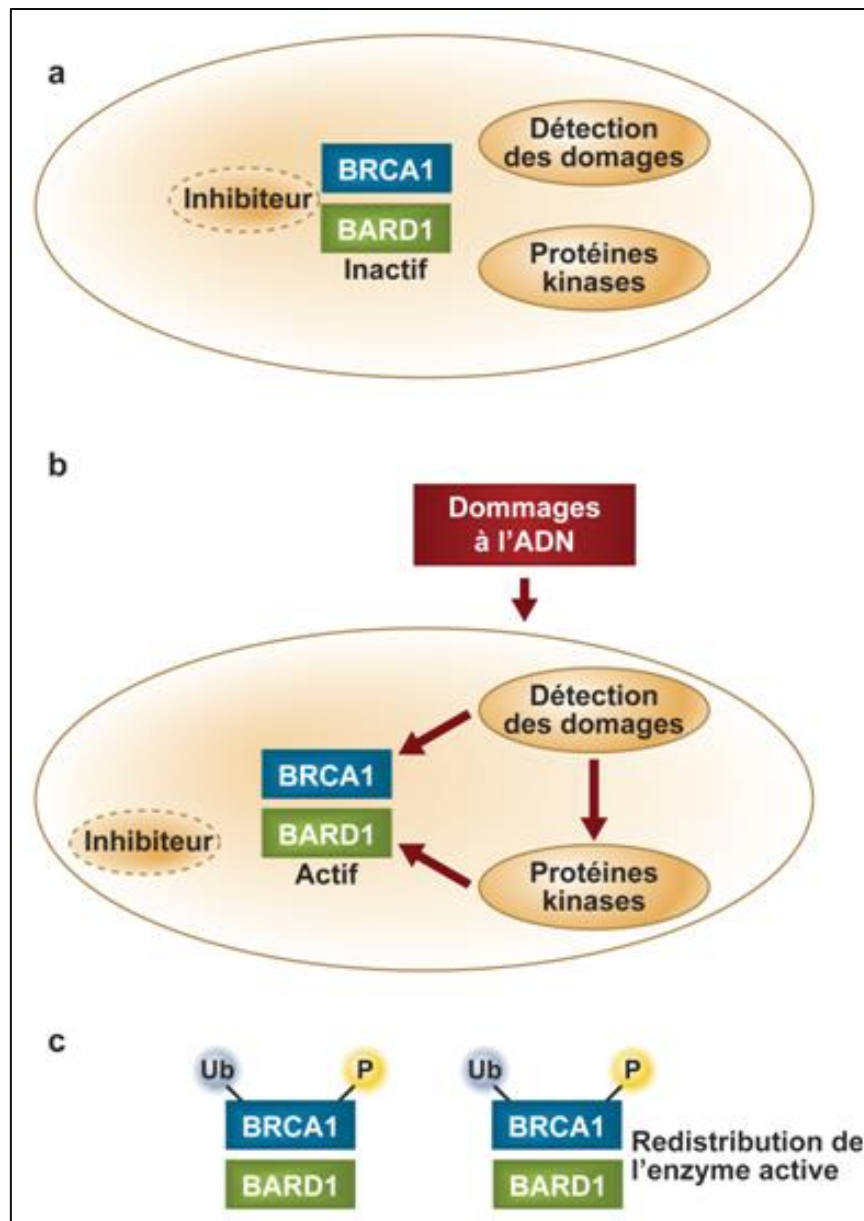


Figure 13 : Modèle de l'activation de l'hétérodimère BRCA1-BARD1 par les dommages à l'ADN, (Venkitaraman et al. 2004).

(a) L'hétérodimère BRCA1-BARD1 s'associe avec les molécules qui peuvent reconnaître et se lier à différentes formes d'ADN endommagé (détecteur de dommages à l'ADN) tel que des protéines kinases. BRCA1-BARD1 est de base inactif en tant qu'ubiquitine ligase (b) La détection des dommages à l'ADN active BRCA1-BARD1 par des modifications telles que la phosphorylation ou l'ubiquitination et/ou par le retrait de protéines inhibitrices. (c) L'enzyme activée est redistribuée à travers la cellule pour réaliser ses différentes fonctions effectrices dans la réponse aux dommages à l'ADN (remodelage de la chromatine, l'activation de la transcription, points de contrôle du cycle cellulaire et réparation de l'ADN). Adapté de Venkitaraman 2004.

4-Pathologie moléculaire des gènes *BRCA1* :

Les gènes possèdent une structure spécifique nécessaire à leur expression adéquate. Leurs séquences nucléotidiques peuvent être la cible de différentes modifications soit bénignes, soit délétères ou encore de conséquences indéterminées dans l'état actuel de nos connaissances.

Dans le cas des gènes *BRCA1*, il s'agit de gènes suppresseurs de tumeurs dont les mutations sont de type « perte de fonction ». Dans le développement du cancer du sein (et/ou de l'ovaire) lié à *BRCA1*, le 1er allèle est inactivé par mutation constitutionnelle et le 2ème allèle est généralement délété au niveau de la tumeur.

L'étude constitutionnelle des gènes *BRCA1* chez des patients à haut risque de prédisposition génétique a permis de mettre en évidence un très grand nombre de mutations différentes affectant ces gènes. En France, la base de données développée par Institut Curie, (Paris) et INSERM UMR-S910, (Marseille), (Caputo, 2012), regroupe aujourd'hui près de 4000 mutations différentes (1675 pour *BRCA1* et 2196 pour *BRCA2*). Il a été rapporté quelques mutations récurrentes sur ces gènes liés à des effets fondateurs (par exemple, la mutation c.3481_3491del11 de *BRCA1* décrites dans de nombreuses familles originaires de l'est de la France), (Ferla, R. et al. 2007), mais la grande majorité d'entre elles sont des mutations dites « privées ».

On reconnaît généralement deux types d'altération de séquence : les mutations ponctuelles (substitutions nucléotidiques et délétions ou insertions de quelques nucléotides) et les réarrangements génomiques (translocations, inversions, délétions ou duplications d'un exon au gène entier, voir plus).

4-1-Les mutations ponctuelles :

Leur effet dépend de leur position, celles-ci pouvant survenir au niveau :

-Des séquences régulatrices en amont du gène ou dans la région promotrice :

Ceci peut entraîner une modification quantitative de l'expression du gène (par altération de séquences consensus transcriptionnelles).

-Des régions codantes :

Les substitutions peuvent affecter le codon d'initiation de la traduction, entraîner la substitution d'un acide aminé par un autre au niveau de la protéine (variation faux-sens), changer un nucléotide sans pour autant amener à un changement d'acide aminé (variation neutre), amener à la création d'un codon stop prématuré (mutation non-sens). Les insertions ou délétions de petite taille peuvent décaler le cadre de lecture (*frameshift*). Lorsque le nombre de nucléotides insérés ou délétés n'est pas un multiple de 3, le cadre de lecture de l'acide ribo-nucléique messager (ARNm) est alors décalé et ceci aboutit le plus souvent à l'apparition d'un codon stop prématuré entraînant la synthèse d'une protéine tronquée ou l'absence de protéine.

Elles peuvent aussi ne pas décaler le cadre de lecture (*inframe*) quand le nombre de nucléotides insérés ou délétés est un multiple de 3. Dans ce cas la traduction de l'ARNm altéré aboutit à une protéine présentant un ou plusieurs acides aminés ajoutés ou supprimés.

- Des introns :

Les mutations introniques peuvent perturber l'épissage par altération des séquences consensus régulatrices.

- Des régions en aval du gène :

Celles-ci peuvent perturber l'arrêt de la transcription ou la stabilité de l'ARNm.

4-2-Les réarrangements génomiques :

De façon similaire, les grands réarrangements intéressant les régions promotrices peuvent altérer l'expression d'un gène (par exemple en emportant les séquences consensus).

De façon plus large, en fonction de leur taille et de leur position, ils aboutissent à une protéine tronquée ou à l'absence de protéine.

CONCLUSION

Le cancer du sein est le premier cancer féminin en Algérie avec un impact considérable. De plus, la survenue d'un cancer du sein à un jeune âge peut poser des problèmes psychologiques mais aussi des problèmes de fertilité en relation avec les traitements agressifs.

Notre objectif était de démontrer l'agressivité du cancer du sein et l'importance de la mutation BRCA1 dans le cancer mammaire.

Une fois qu'une mutation aura été identifiée dans une famille, il suffira de la rechercher chez les apparentés. Cette stratégie en cours de réalisation en Algérie, privilégie une combinaison de techniques moléculaires, alliées à des procédures de sélection des familles à haut risque basées exclusivement sur des éléments cliniques.

Dans la société algérienne, le peu d'informations sur cette pathologie et l'absence de dépistage systématique favorise l'augmentation de l'incidence du cancer du sein constatée dans notre pays en particulier chez les jeunes femmes.

Il serait essentiel de réaliser dans le futur des campagnes de sensibilisation des jeunes femmes en conseillant des moyens de dépistage simple telle que la palpation mensuelle et l'examen clinique par le médecin.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

- ASSOCIATION ESSENTIEL, info cancer ; cancer du sein : Sein, 2 novembre 2012.
- ASSOCIATION ESSENTIEL, info cancer ; cancer du sein : Les tumeurs malignes, 1 mai 2012.
- ASTRA ZENECA, AG GRAFENAU 10 CH-6301, Mai 2010.
- BARTSCH, D. K., GRESS, T. M. & LANGER, P. 2012. Familial pancreatic cancer-current knowledge. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **9**, 445–453 (2012).
- CNGOF, Collège National des Gynécologue
- CLARK SL, RODRIGUEZ AM, SNYDER RR, HANKINS GD, BOEHNING D (April 2012). "Structure-Function Of The Tumor Suppressor BRCA1". *Comput Struct Biotechnol J.* **1** (1):e201204005. [doi:10.5936/csbj.201204005](https://doi.org/10.5936/csbj.201204005). PMC 3380633. PMID 22737296
s et Obstétriciens Français, avril 2012.
- CHODOSH, L. A. 1998. Expression of BRCA1 and BRCA2 in normal and neoplastic cells. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia* **3**, 389–402- ELSHAMY, W. M. & LIVINGSTON, D. M. 2004. Identification of BRCA1-IRIS, a BRCA1 locus product. *Nat Cell Biol* **6**, 954-67.
- FERLA, R. et al. 2007. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* **18** Suppl 6, vi93–98.
- FEDERATION NATIONALE des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) et La Ligue Nationale Contre le Cancer, Paris, 2009.

- HORWITZ, A. A., AFFAR, E. B., HEINE, G. F., SHI, Y. & PARVIN, J. D. 2007. A mechanism for transcriptional répression dépendent on the BRCA1 E3 ubiquitin ligase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 6614–6619.
- HOUDAYER, C. & STOPPA-LYONNET, D. 2005. Anomalies de la transcription et diagnostic en génétique constitutionnelle. *MS Médecine Sci.* 21, 170–174.
- HELENE JAMMES, J. DJIANE, INRA 1988. Unité d'Endocrinologie moléculaire, 78350 Jouy-en Josas ; INRA Prod. Anim, 1988, 1(5), 299-310.
- Le Réseau Manitoba Breast & Women's Cancer Network, Trousse de ressources sur la santé, CONNAÎTRE SES SEINS ET SON CORPS, 2016.
- LOUIS et JULES, TPE : la Cancérogenèse et ses Facteurs, janvier 2010.
- MAVADDAT, N. *et al.* 2013. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers : results from prospective analysis of EMBRACE. *J. Natl. Cancer Inst.* 105, 812–822.
- MIKI, Y. *et al.* 1994. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 266, 66–71.
- OLIVEIRA PA, COLAÁO A, CHAVES R, GUEDES-PINTO H, DE-LA-CRUZ P, LOPES C. 2007. Chemical carcinogenesis. *An Acad Bras Cienc.* 2007 ; 79:593-616.
- ORBAN, T. I. & OLAH, E. 2001. Expression profiles of BRCA1 splice variants in asynchronous and in G1/S synchronized tumor cell lines. *Biochem Biophys Res Commun* 280, 32-8.
- ORBAN, T. I. & OLAH, E. 2003. Emerging roles of BRCA1 alternative splicing. *Mol. Pathol. MP* 56,191–197.
- STOPPA-LYONNET, D. & LENOIR, G. Prédpositions génétiques aux cancers : actualités et perspectives en 2005. *MS Médecine Sci.* 21, 962–968.

- SZABO, C. I. *et al.* 1996. Human, canine and murine BRCA1 genes : sequence comparison among species. *Hum. Mol. Genet.* **5**, 1289–1298.
- VENKITARAMAN, A. R. 2004. Tracing the network connecting BRCA and Fanconi anaemia proteins. *Nat Rev Cancer* **4**, 266-76.
- YOSHIDA, K. & MIKI, Y. 2004. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Sci* **95**, 866-71.