REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE POPULAIRE

Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة عبد الحميد بن باديس مستغانم
كلية علوم الطبيعة و الحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

N°...../SNV/**2017**

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

KRADIA ilhem& BOUKSIBA malika

Pourl'obtention du diplôme de

MASTER ENBIOLOGIE

Spécialité:

GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE ET GÉNOMIQUE DES MICRO-ORGANISMES

THÈME

LE CANCER DU SEIN A PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE

ÉTUDE DE LA MUTATION BRCA1

Soutenuepubliquement le **22/06/2017**

DEVANT LES JURY

Président	**Mr. MOULAY MOHAMMED**	**MCB U. Mostaganem**
Encadreur	**Mr. GUEDOUAR YOUCEF**	**MCB U. Mostaganem**
Examinateurs	**Mr. BENALI SID AHMED**	**MAA U. Mostaganem**

Remerciment

Tout d'abord, nous remercions le Dieu, notre créateur de nos avoir donné les forces, la volonté et le courage afin d'accomplir ce travail modeste.

Nous adressons le grand remerciement à notre encadreur ***Mr. Guedouar youcef*** *qui a proposé le thème de ce mémoire, pour ses conseils et ses dirigés du début à la fin de ce travail.*

Nous tenons également à remercier messieurs les membres de jury pour l'honneur qu'ils nos ont fait en acceptant de siéger à notre soutenance, tout particulièrement :

Mr. Moulay mohammed *pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury de cette mémoire.*

Nous souhaitons exprimer notre gratitude à ***Mr. Benali sid ahmed*** *pour avoir faire de lecteur notre mémoire, aller l'examiner et ils peuvent évaluer cette mémoire.*

Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail et pour vos précieux conseils et remarques.

Finalement, nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à nos familles qui nous ont toujours soutenues et à tout ce qui participe de réaliser ce mémoire. Ainsi que l'ensemble des enseignants qui ont contribué à notre travail.

Dédicace

Je dédie ce mémoire avec grand amour, sincérité et fierté :

A ma très chère mère
Le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.
Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.
Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.
Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.
Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon cher père et mon frère rahimahoum allah ,sources de tendresse, de noblesse et d'affectation

A mes sœurs en témoignage de la fraternité, avec mes souhaits de bonheur de santé et de succès

A mes amies, et a mon binôme bouksiba malika

A mes mes professeurs et a tout qui compulse ce modeste traail

Un spéciale dédicace à « Mr .Guedouar » qui m'a donné l'assistance à nos travaille.

Et meilleure vœux pour « Mr. Chibani », et « Mr. Moulay ».

ILhem

dédicace

Louange à dieu qui nous à guidé à ceci.

Je dédie cet modeste travail à la plus chère et la plus proche

De mon cœur qui est la source de miséricorde et de la compassion,

L'amour et tendre « Ma mère », bien aimée qui m'a enseignée les plus

Belles manières.

Et à l'homme plus sage, plus beau, et le plus merveilleux

Que je ne l'ai jamais vu, qui m'a appris la valeur de la silence et la dignité

De la sagesse « Mon cher père » que la miséricorde de dieu soi sur lui.

Et rempli les personnes les plus chers dans le monde « Mon frère et

Sœurs » qui je me sens le gout de bonheur avec eux et parmi eux.

Meilleures vœux pour mes amis « Ilhem, Hajer charit, Amina boutouba

Et, « Samira » et à toute le promo de « GMGM ».

Un spéciale dédicace à « Mr .Guedouar » qui m'a donné l'assistance à nos travaille.

Et meilleure vœux pour « Mr. Chibani », et « Mr. Moulay ».

Malika

Liste des abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique

ARNm : acide ribonucléique messager

AURKA : aurora kinase A

ATR : Ataxia Telangiectasia and Rad3 related

ATM: Ataxia Telangiectasia Mutated

BAP1: BRCA1 associated protein-1 (ubiquitin carboxy-terminal hydrolase

BR1P1: BRCA1 interacting protein C-terminal helicase 1

BARD1: BRCA1-Associated Ring Domain gene 1

BASC : BRCA1-associated génome surveillance complexe

BIC : Breast Cancer Information Core

BCLC: Breast Cancer linkage Consortium

BRCA1 : breast cancer gène 1

BRCA2 : breast cancer gène 2

BRCT: BRCA1 C-Terminal repeats

BR1P1/**FANCJ** : BRCA1 interacting protein C-terminal helicase 1/ Fanconi Anemia Group J

CBP : coactivateur transrationnel

CCIS : carcinomes canalaires in situ

CDH1: Cadherin 1

CHEK2: checpoint homolog chromosome 22

CLIS: Carcinome lobulaire in situ.

CtIP : C-terminal interacting protein

DNA-PK: protéine kinase- dépendante de l'ADN

DSB : double-Strand breaks.

DHX9 : DExH-box helicase 9

DEAH : family of proteins

ER :estrogène receptor

FISH :fluorescence in situ hybridization

GADD45A: Growth arrest and DNA damage- inducible alpha

GGR : global genomic repair

HR : homologous recombination et la ressection

H2AX : famille des histones H2A, membre X

ID4 : gene code pour DNA-binding protein inhibitor ID-4

Kb: kilo base /**KD:** kiloDalton

MRN: MRE11/RAD50/NBS1

NHEJ : non homologous end joining

NBR1 : Neighbor of BRCA1 gene 1 protein

NBR2 : Neighbor of BRCA 2 gene 2 protein

NER : nucléotide excision repair

ORF : Open Reading Frame

PALB2/FANCN : **PALB2:** Partner and localizer of BRCA2/ Fanconi Anemia Group N

PAC : politique agricole commune

Pb: pair de base

PCR : polymérisation chaine réaction

PTEN: phosphate and tensin homolog

PP1 : protéine phosphatase 1

RAD51: recombinase Rhp51

RING: Really interesting new gène

R1443X : Mutation de BRCA1

SLN : signal de localisation nucléaire

SEN : signal d'exportation nucléaire

TP53 : tumoral protéine 53

TCR : transcription-coupled repair

UTR : UnTranslated Région

ZBRK1: ZINC finger and BRCA1-interacting protein with a KRAB domain 1

Liste des figures

Figure 1 : Anatomie du sein (Sautiére JL ,2006)……...……..……04

Figure 2: La glande mammaire, (D. Gosset, 2007)……..06

Figure 3: Ebauche de la glande mammaire au cours de la vie fœtale (d'après Turner 1952), (Hélène JAMMES et al, 1988)……...……06

Figure 4: Constitution de la glande mammaire, (Institut Européen de Chimie et de Biologie, 2007)……..……08

Figure 5: Anatomie générale de la glande mammaire et organisation d'une alvéole, (Hélène JAMMES et al, 1988)…...……..…….……09

Figure 6: Schéma de l'organisation d'une alvéole ou **acinus** de glande mammaire **(**Hélène JAMMES et al, 1988)……...……..….09

Figure 7: Coupe transversale d'un canal de la glande mammaire. Le schéma montre les différentes cellules entourées de stroma, (Leslie P, 1997)……..10

Figure 8: Unité Terminal Ducto-Lobulaire, (Emmanuelle C J et al, 2007)…...……..10

Figure 9: Vascularisation du sein (Astra Zeneca, 2010)…….....…….12

Figure 10: Système Lymphatique (Sautiére J L, 2006)…….…...12

Figure 11: Mécanismes de la cancérogénèse, (FNCLCC,2009)……..18

Figure 12: Schéma des étapes suivantes de la cancérogenèse, (FNCLCC,2009)…...18

Figure 13 : Evolution du cancer, (Institut National Du Cancer, 2008)……....…...18

Figure 14: Classification TNM, (Sautiére J L, 2006)……..…….21

Figure 15: Code-barres de BRCA1. A. Schéma de la région de BRCA1 en 17q21.

(Stoppa-Lyonnet, 2001)…….26

Figure 16 : Structure et domaines fonctionnelles de la protéine BRCA1 (Mark et al, 2005). ……27

Figure 17: Variants d'épissage de BRCA1 qui codent pour une protéine fonctionnelle.

(Orban et al, 2003)…….29

Figure 18: les différentes fonctions de la protéine (Narod, 2004)…….33

Figure 19: BARD1 fait partie de complexes ayant des rôles différents dans le cycle cellulaire représentation des partenaires et des rôles attribués au complexe BRCA1/BARDl. (Greernberg et al, 2006 ; Yu et al, 2006)……..37

Figure 20: Spectre des mutations germinales identifiées dans les gènesBRCA1. Feunteun J, 1999……39

Figure 21: Distribution des mutations fondatrices de BRCA1 dans les familles prédisposées aux cancers du sein et/ou de l'ovaire d'origine Canadienne Française. D'après Simard et al. (Simard et al, 2007)……46

Figure 22: Répartition géographique des mutations du gène BRCA1 dans les pays de l'Europe et du bassin méditerranéen……..47

Figure 23: Répartition géographique des mutations du gène BRCA1 dans les pays du monde ……...48

Légende

Liste de tableaux

Tableau I: Caractéristiques des familles présentant des cas de cancer du sein héréditaires, familiaux et sporadiques. Adapté de Berliner et collaborateurs 2007.

Table des matières

Remerciement

Dédicace

Résumé

Table des matiéres

Liste des abbréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction……...01

Chapitre I : Le cancer du sein

I. Le sein normal et la glande mammaire …….02
1. Le sein normal ……02
1.1. Définition……..02
1.2. Anatomie ……..02
1.3. Taille…….03
1.4. Forme et soutien……...05
2. La glande mammaire …….05
2.1. Définition……05
2.2. Les limites de la glande mammaire …….05
2.3. Embryologie …….05
2.4. Constitution……. …….07
2.5. Vascularisation …….11
2.5.1. Système artériel ……11
2.5.2. Système veineux……..…11
2.5.3. Système Lymphatique……..11
2.6. Innervation ……...……11
2.7. La physiologie de la glande mammaire ……..13
2.7. 1. Rôle des hormones ……...13
2.7.2. Facteurs hormonaux ……...……13

2.7.2.1. Les estrogènes……..…….13
2.7.2.2. La progesterone……...……13
2.7.2.3. Les androgènes ……14
2.7.2.4. La prolactine ……14
2.7.2.5. Autres hormones ……..14
2.7.3. Facteurs de croissance ……14
2 .7.4. Rôle de la matrice extracellulaire et du stroma……..14
2.7.5. Apoptose ……15
2.8. Conclusion ……...……15
II. Le sein pathologique ……...……16
1. Mécanismes de la cancérogénèse ……16
1.1. Initiation…….16
1.2. Promotion ……...16
1.3. Progression tumorale ……..17
2. Classification des tumeurs mammaires ……19
2.1. Classification TNM : (Fig. 15)……....19
2.1.1. T = Taille de la tumeur……. ……19
2.1.2. N= Ganglions lymphatiques régionaux……19
2.1.3. M = Métastases à distance……. ……..20

Chapitre II : La mutation BRCA1 dans le cancer du sein

I. Déterminants génétiques du cancer du sein……22
II. Un gène à predisposition héréditaire BRCA1…….25
II.1 Caractéristiques du gène *BRCA1*……...25
II.2 Transcrits alternatifs du *BRCA1*……..28
II.3. Les fonctions de la protéine BRCA1…….30
II.3.1 Rôle de BRCA1 dans la réparation des bris d'ADN double brins……...……30
II.3.2 Régulation transcriptionnelle par BRCA1……...31
II.3.3. Remodelage de la chromatine par BRCA1……..……31
II.3.4.Implication de BRCA1 dans le contrôle du cycle cellulaire……32
II.4. Partenaires d'interaction de BRCA1……34

II.4.1. BARD1……..34

II.4.2. BAP1…….35

II.5.Les mutations germinales dans le gène *BRCA*1……..38

II.6.Prévalence des mutations *BRCA*1……40

II.7.Pénétrance des mutations *BRCA*1……40

II.8. Pathologie associée aux mutations du gène BRCA1……..41

II.9. Risques de développer d'autres types de cancers…….. ……41

III. Analogie des carcinomes basal-like sporadiques avec les carcinomes des patientes porteuses de mutations BRCA1…… ……42

III.1. Effet fondateur……..42

Conclusion

Références

Résumé :

Le cancer du sein reste, malgré les progrès des traitements et l'apparition des thérapies ciblées, la première cause de mortalité par cancer chez la femme.

Il demeure une maladie mal connue avec évolution imprévisible et les classifications cliniques et histologiques actuelles ne permettent pas de prédire totalement les paramètres pronostiques et prédictifs de réponse aux traitements.

L'hétérogénéité du cancer mammaire se retrouve au niveau histologique, phénotypique et moléculaire.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 bibliographique sur la glande mammaire et l'importance de la mutation BRCA1 dans le cancer du sein.

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

Abstract:

Despite advances in treatment and the emergence of targeted therapies, breast cancer remains the leading cause of cancer death in women.

It remains an ill-known disease with unpredictable evolution and current clinical and histological classifications do not allow to fully predict the prognostic and predictive parameters of response to treatments.

The heterogeneity of mammary cancer is found at the histological, phenotypic and molecular levels. Current clinical and histological classifications do not allow for a complete prediction of 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 an inherited susceptibility to breast cancer.

Our goal is to do a bibliographies study on the mammary gland and the importance of the BRCA1 mutation in breast cancer.

Key words: Breast Gland, Breast Cancer, BRCA1 mutation.

INTRODUCTION

Le cancer du sein est dans la plupart des pays, le cancer le plus fréquent chez la femme. Chaque année dans le monde plus d'un million de nouveaux cas apparaissent, soit 30 % des nouveaux cas de cancers féminins dans les pays industrialisés et 14 % dans les pays en voie de développement. C'est aussi la première cause de mortalité par cancer chez la femme avec 410 000 décès annuels. Plus de 9000 nouveaux cas de cancer du sein sont enregistrés chaque année en Algérie. Il est le motif principal de consultation en oncologie. La mortalité par cancer du sein est d'environ 3500 cas annuels. De nombreux facteurs de risque intervenant dans la cancérogenèse mammaire ont pu être identifiés : facteurs environnementaux, affections bénignes du sein, facteurs nutritionnels, antécédents familiaux. Toutefois, tous ces facteurs de risque sont moindres par rapport à une histoire familiale de cancer qui 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. La pénétrance et la contribution des mutations de ces deux gènes dans les cancers du sein sont établis à partir de l'étude de grandes familles à haut risque. Certaines mutations ont été identifiées dans plusieurs familles. Soit la mutation est survenue indépendamment plusieurs fois chez des individus non apparentés, soit la fréquence élevée d'une mutation provient du fait que toutes les familles identifiées dérivent d'un même ancêtre commun porteur de la mutation qu'il a transmise à sa descendance ; la mutation est survenue une seule fois chez un seul individu. Il s'agit d'un effet fondateur.

I. Le sein normal et la glande mammaire

1. Le sein normal

1.1. Définition

Le sein du latin sinus, (courbure, sinuosité, pli) ou la poitrine dans son ensemble, constitue la région ventrale supérieure du torse d'un animal, et en particulier celle des mammifères qui englobe l'espèce humaine. Dans ce dernier cas, ils sont la partie charnue située sur la face antérieure du thorax.

Le sein désigne aussi chez les mammifères femelles (dont la femme), la mamelle qui contient la glande mammaire sécrétrice du lait pour permettre l'allaitement des jeunes bébés dès la naissance. Chez les mammifères femelles domestiques, on les appelle des « pis ».

La poitrine féminine se compose de tissu glandulaire, adipeux et conjonctif. Le tissu glandulaire est forme par des lobules glandulaires et par des canaux lactifères. C'est dans les lobules glandulaires que se forme le lait maternel à la naissance d'un enfant. Lors de l'allaitement, le lait s'écoule par les canaux lactifères et passe par le mamelon.

Mais les humains de sexe masculin ont aussi des seins qui, bien que généralement moins importants, sont structurellement identiques à ceux de la femme, car ils se développent embryologiquement à partir des mêmes tissus.
L'aréole des seins est reliée par des nerfs au cerveau, en particulier au système de récompense, (FERRIS C. F et al, 2005).

1.2. Anatomie

Sur le plan superficiel, le sein est recouvert de peau ou fascia superficialis s'étendant sans limite nette jusqu'à la région mamelonaire, arrondie et pigmentée, **(fig. 1).**

La peau de l'aréole a un aspect grenu car elle est parsemée de glandes cutanées et sébacées (glande de Morgani) qui s'hypertrophient à la grossesse et prennent alors le nom de tubercules de Montgomery.

L'aréole est pourvue de fibres musculaires lisses, muscles sphinctériens périalvéolaires, qui contrôlent la fonction excrétrice du sein au moment de la lactation.

Le mamelon est la partie centrale et surélevée de l'aréole. Les canaux galactophores qui assurent l'évacuation des sécrétions lactées y débouchent par des pores séparés.

Sur le plan interne, le sein est essentiellement constitué d'un tissu conjonctif adipeux sous forme de graisses et de ligaments de Cooper.

Le tissu glandulaire responsable de la production exocrine de lait ne représente qu'une faible proportion du volume mammaire.

La glande mammaire est constituée de lobes, séparés par des cloisons conjonctives, qui sont des ensembles de bourgeons glandulaires ou acini développés en période d'allaitement, drainés par des canaux galactophores pourvus vers leurs extrémités d'un sinus galactophore et débouchant séparément au niveau du mamelon.

Le sein est richement vascularisé. (FERRIS C. F et al, 2005).

1.3. Taille

Les seins varient à la fois en taille et en forme. Leur soutien se fait anatomiquement parlant, sur l'ensemble de la cage thoracique.

La taille de bonnet la plus petite est AA, ce qui correspond à une taille inférieure à un pouce, soit 2.54 centimètres. Ce qui n'enlève pas la possibilité d'allaitement.

La possession de seins de fort volume suscite certaines gênes et demande certaines adaptations de la vie quotidienne. Dépassé une certaine mesure, il semble quand même que cette taille de seins s'avère plus un handicap physique pour ces jeunes femmes qu'un bienfait, (FERRIS C. F et al, 2005).

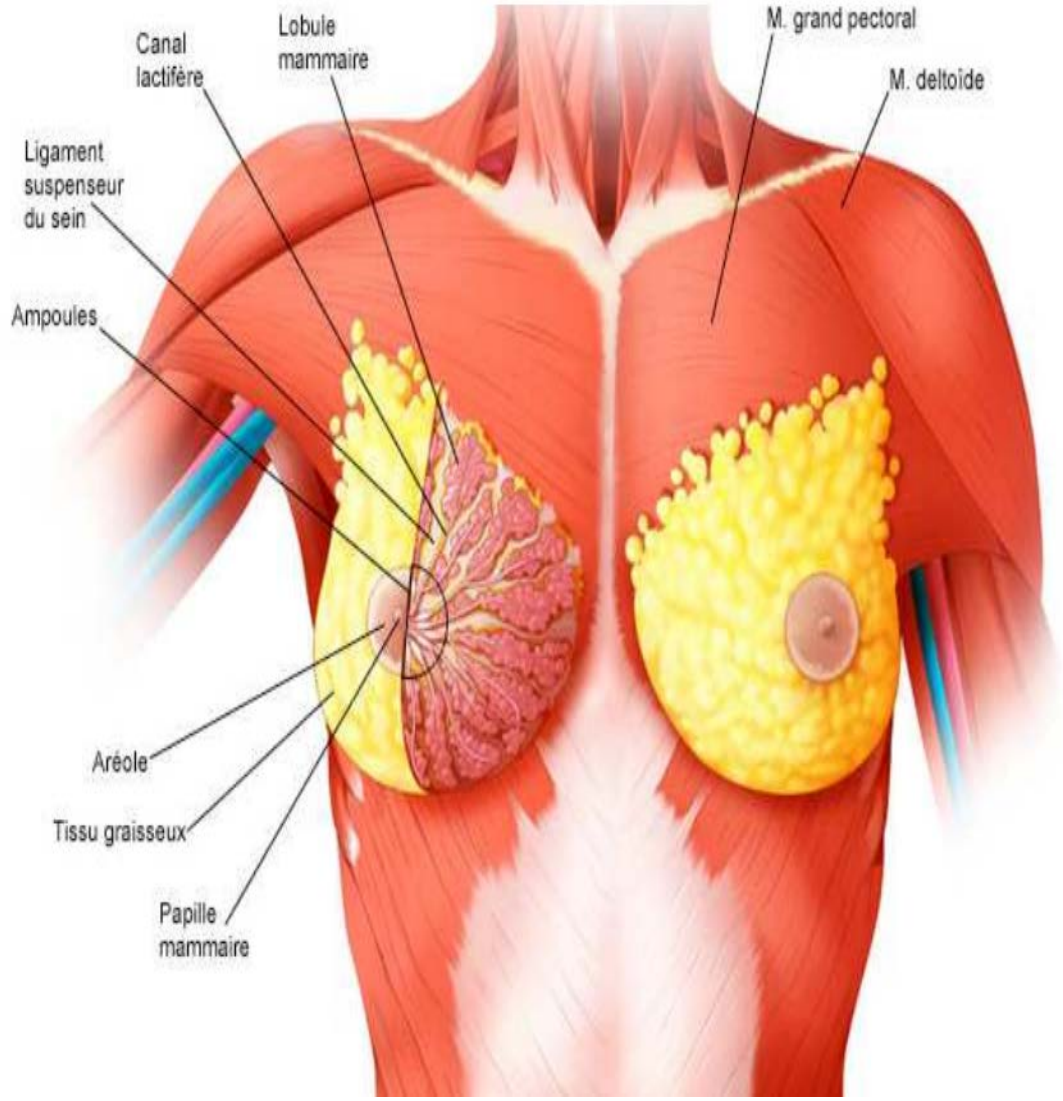


Figure 1 : Anatomie du sein (Sautiére J L, 2006).

1.4. Forme et soutien

La forme générale du sein féminin est variable, le plus souvent conique arrondie. Ils peuvent être pointus, en forme de poires ou arrondis, etc. Pourtant, leur aspect extérieur ne prédit pas de leur anatomie interne ou de leur potentiel d'allaitement.

La forme des seins d'une femme dépend en grande partie de leur soutien, qui provient principalement des ligaments de Cooper, et la poitrine sous-jacente sur lesquels ils reposent.

Le sein est rattaché à la base de la paroi thoracique par une aponévrose épaisse sur les muscles pectoraux. Sur sa face supérieure, un peu de soutien lui est donné par la peau qui continue sur la partie supérieure du thorax. C'est cet appui qui détermine la forme des seins.

Chez les hommes et les femmes, la cage thoracique descend en pente douce, progressivement vers l'extérieur de l'entrée du thorax en haut du sternum, jusqu'aux plus bases côtes qui marquent sa limite inférieure, ce qui permet le soutien des seins, (FERRIS C. F et al, 2005).

2. La glande mammaire

2.1. Définition

La glande mammaire résulte d'une association de téguments et de tissu glandulaire. Elle est assimilable à une glande sudoripare apocrine, légèrement modifiée, hypertrophiée, adaptée à la production de lait, **(fig. 2).**

Elle se situe entre la 3ème et la 7ème paire de côte, appendue à la paroi supérieure du thorax, sensible à la gravité. On la décrit chez la femme en période d'activité génitale.

Ce tissu glandulaire existe aussi chez l'homme et chez l'enfant mais de façon réduite. Il se développe à la puberté mais involu à la ménopause, (Sources Étudiantes, 2007).

2.2. Les limites de la glande mammaire

Les limites de la glande mammaire comporte :

- Sur le plan profond 3 muscles : grand pectoral sur lequel glisse la glande mammaire, petit pectoral et sous clavier.
- Sur le plan superficiel : fascia superficialis, peau. Le fascia superficialis s'arrête avant la région mamelonaire qui constitue la limite antérieure et superficielle avec l'aréole.
- Limite supérieure : 2 ou 3ième cote
- Extrémité inférieure : 6 ou 7ième cote, (Sources Étudiantes, 2007).

2.3. Embryologie

Entre la partie craniale et caudale, il y a apparition d'une bande mammaire qui deviendra une crête mammaire. C'est à partir de celle-ci, que les ébauches mammaires vont apparaître, **(fig. 3).** A noter, que la crête mammaire existe virtuellement à l'âge adulte. Chez l'homme, l'ébauche est unique et située au niveau du 4eme espace intercostal.

On peut avoir des ébauches mammaires ectopiques, exemple du sein surnuméraire, qui peut être l'objet d'un cancer du sein, (Amice J., 2006).

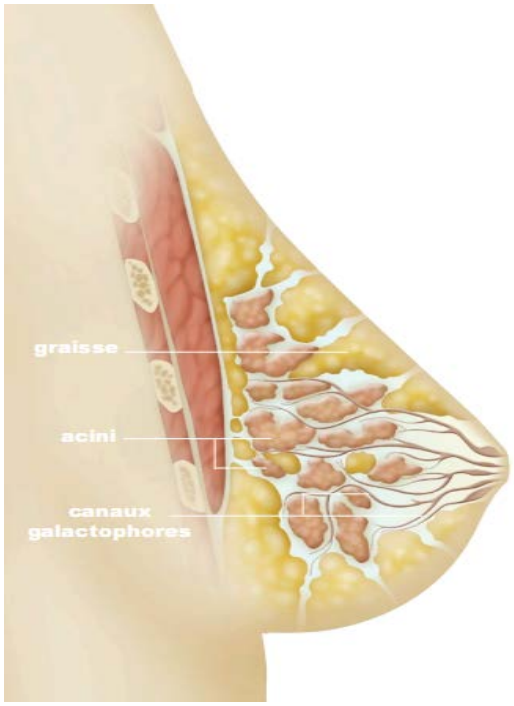


Figure 2: La glande mammaire, (D. Gosset, 2007).

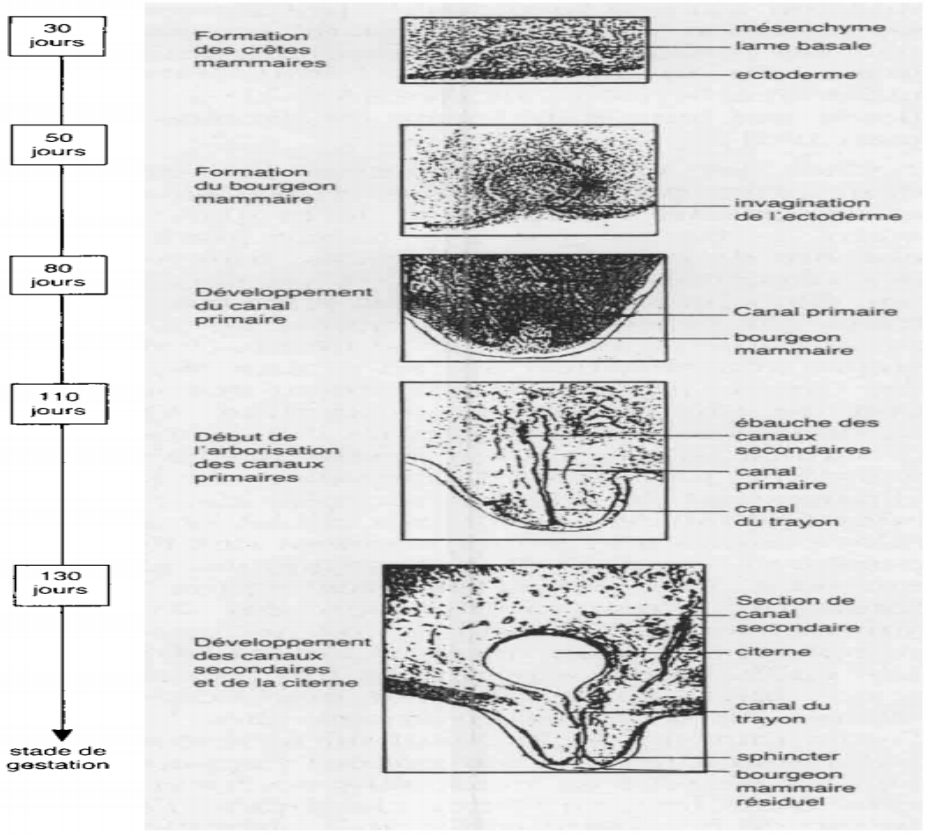


Figure 3: Ebauche de la glande mammaire au cours de la vie fœtale (d'après Turner 1952), (Hélène JAMMES et al, 1988)

2.4. Constitution

La glande mammaire est une glande exocrine tubulo-alvéolaire composée à sécrétion holo-mérocrine constituée de 10 à 20 lobes subdivisés en lobules. Les lobes sont délimités par un tissu conjonctif dense non orienté qui émet des travées vers l'intérieur formant les lobules.
Vers l'extérieur, les travées fusionnent avec la lame rétromammaire du fascia superficiel thoracique ou la lame pré-mammaire pour constituer le ligament suspenseur du sein ou le ligament de COOPER, **(fig. 4).**

- Les éléments permettant la tenue de la glande sont :

Le réseau glandulaire, le ligament suspenseur du sein et la trophicité de la peau ou l'élasticité de la peau.
Chez la femme âgée, l'efficacité de ces 3 moyens de suspension va diminuer :

- Le réseau glandulaire régresse au profit du tissu adipeux qui entraîne une distension du ligament et une augmentation du poids de la glande et perte d'élasticité. Cela entraîne la ptose mammaire.

- La partie sécrétante de la glande est composée d'alvéoles et de galactophores.

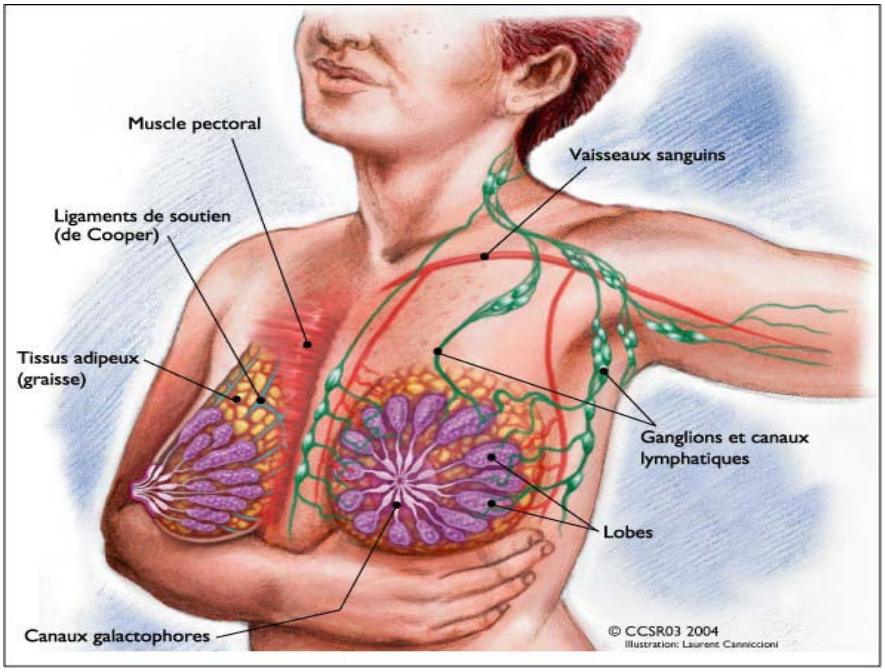
➢ **Alvéole** : gros acinus intra lobulaire

Structure: l'alvéole est limitée par un épithélium simple cubique entouré de cellules myoépithéliales et d'une lame basale, **(fig. 5, 6).**
Les canaux sont constitués de cellules épithéliales en contact avec la lumière entourées de cellules myoépithéliales, en contact avec la membrane basale, **(fig.7).**

L'ensemble est disposé dans un tissu conjonctif lâche ou tissu palléal richement vascularisé, riche en lymphocytes et plasmocytes qui sécrètent les anticorps dans le lait. Le tissu palléal est hormono-sensible.

➢ **Galactophores :** forment un réseau ramifié convergent.

- Galactophore 3ème ordre ou intralobulaire : Constitué d'un épithélium cubique simple, cet ordre comprend **l'unité ducto-lobulaire terminale** = dernier galactophore qui draine l'alvéole. Ce sont les galactophores les plus sensibles aux hormones, **(fig. 8).**
- Galactophore de 2ème ordre ou interlobulaire : limité par un épithélium cubique bi-stratifié.
- Galactophore lobaire de 1er ordre : limité par un épithélium de type épidermoïde, on en compte 1 par lobe qui s'abouche par un pore indépendant sous le mamelon après une petite zone dilatée, (Amice J., 2006).



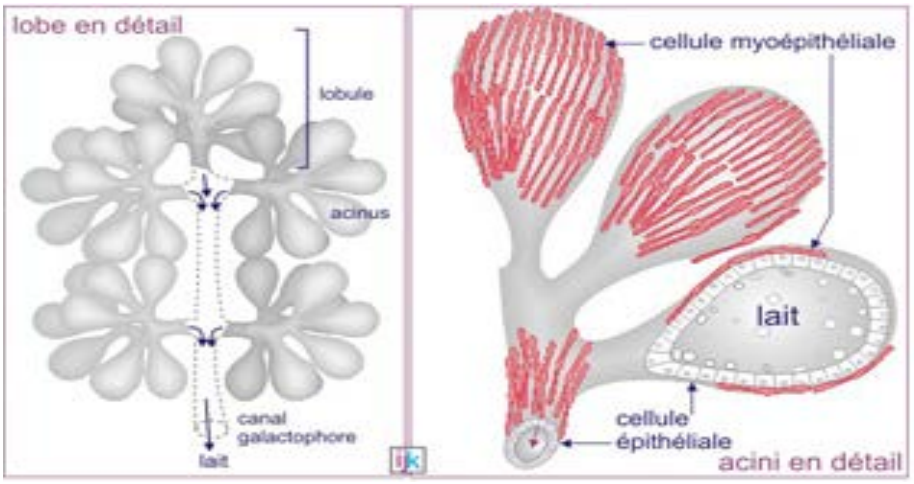


Figure 4: Constitution de la glande mammaire,

(Institut Européen de Chimie et de Biologie, 2007)

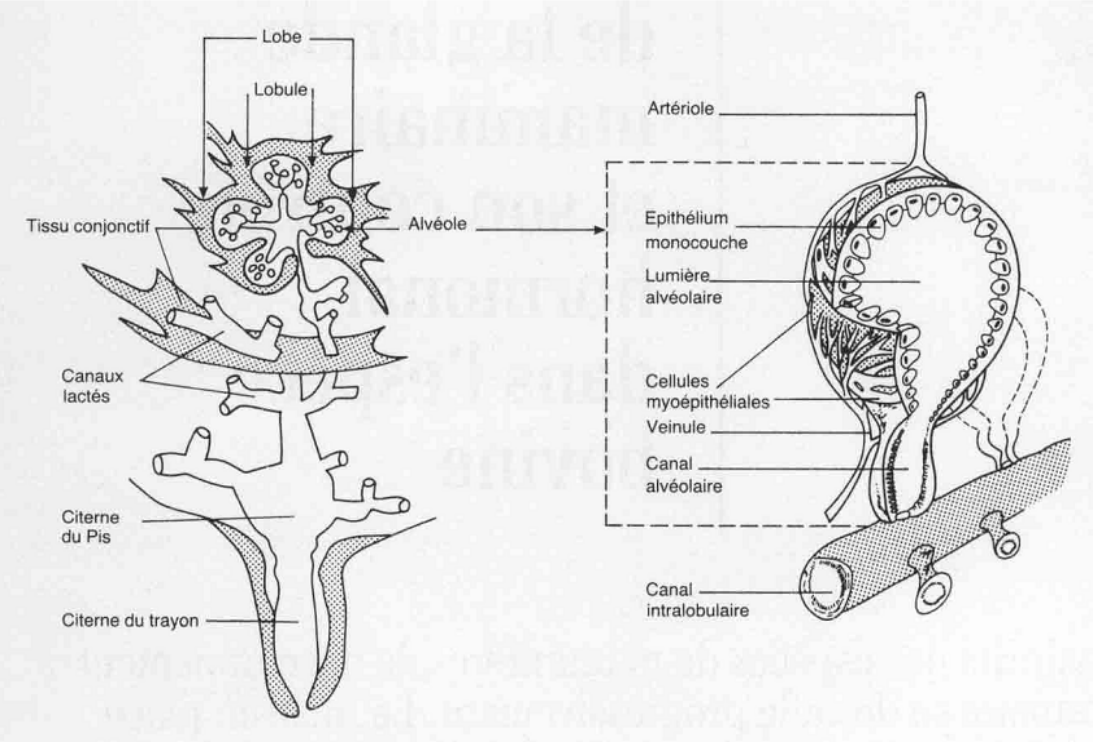


Figure 5: Anatomie générale de la glande mammaire et organisation d'une alvéole, (Hélène JAMMES et al, 1988)

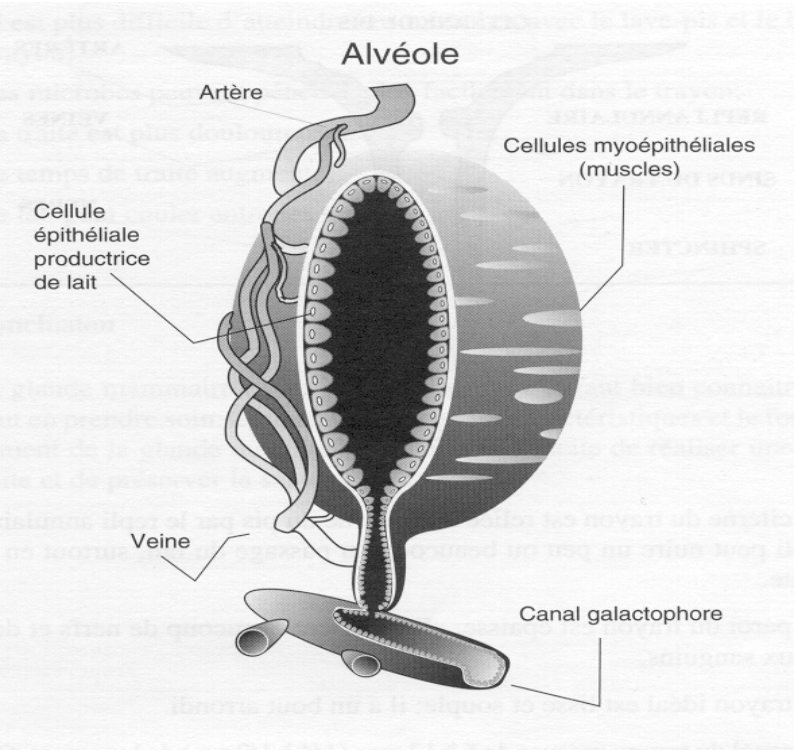


Figure 6: Schéma de l'organisation d'une alvéole ou ***acinus*** de glande mammaire **(**Hélène JAMMES et al, 1988**).**

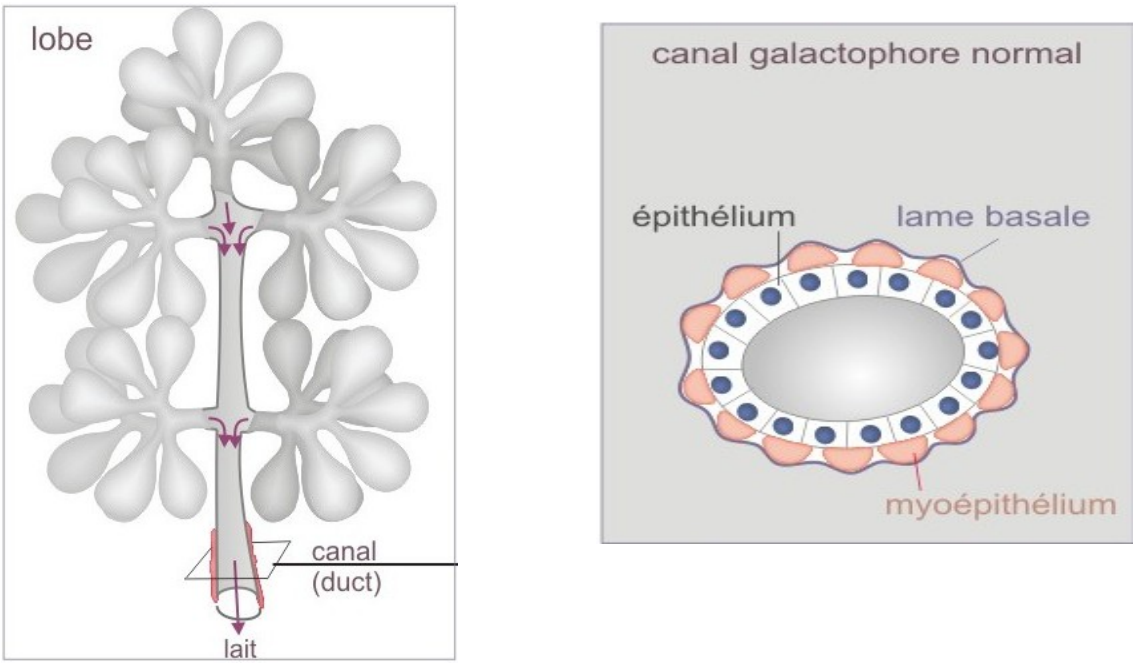


Figure 7: Coupe transversale d'un canal de la glande mammaire. Le schéma montre les différentes cellules entourées de stroma, (Leslie P, 1997).

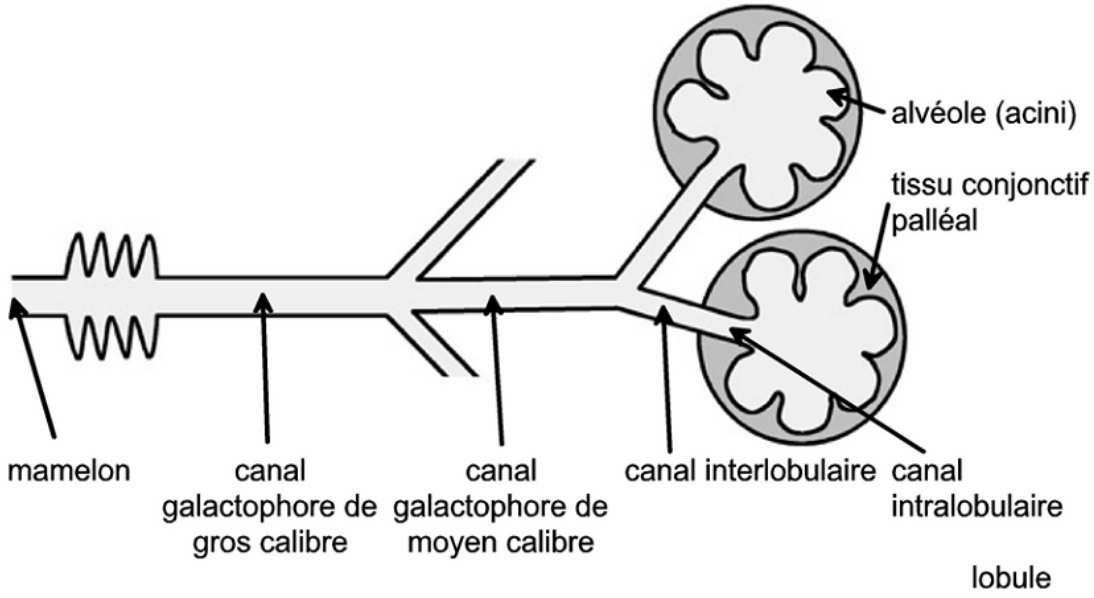


Figure 8: Unité Terminal Ducto-Lobulaire, (Emmanuelle C J et al, 2007)

2.5. Vascularisation

Le sein est richement vascularisé par un système artériel, veineux et lymphatique. (Amice J., 2006).

2.5.1. Système artériel

Le système artériel comporte les artères suivantes, **(fig. 9)** :

- Branches supérieures venant de l'artère subclavière
- 1 branche directe de l'artère axillaire
- Rameaux latéraux de l'artère thoracique externe
- Rameaux médiaux perforants les EIC de l'artère thoracique interne
- Rameaux perforants des artères IC en regard de la glande mammaire (Amice J., 2006).

2.5.2. Système veineux

- Les veines sont parallèles au système artériel. Elles forment un cercle anastomotique périmamelonaire et périaréolaire qui augmente chez la femme enceinte et en période de lactation, **(fig. 9)**, (Amice J., 2006).

2.5.3. Système Lymphatique

Le sein est divisé en 4 cadrans, **(fig. 10)** :

- Les 2 cadrans externes vont être drainés vers le dehors. On trouve des lymphocentres le long de l'artère thoracique externe puis le courant remonte vers le creux axillaire : ganglion de Sorgius pour finir dans le ganglion sus claviculaire.
- Les 2 cadrans internes ont leurs lymphocentres dans la profondeur : drainage sous le sternum par ganglions intrathoraciques annexés à l'artère thoracique interne. Le courant lymphatique rejoint ensuite le relais sus claviculaire, (Amice J., 2006).

2.6. Innervation

Elle est assez riche, associant des fibres végétatives et des fibres sensitives.

- Les fibres végétatives forment des plexus autour des vaisseaux, des canaux et des alvéoles.
- L'innervation sensitive est très développée au niveau de la peau du mamelon. A ce niveau, les corpuscules sensoriels sont nombreux. Ils ont un rôle fonctionnel au moment de la tétée, (Amice J., 2006).

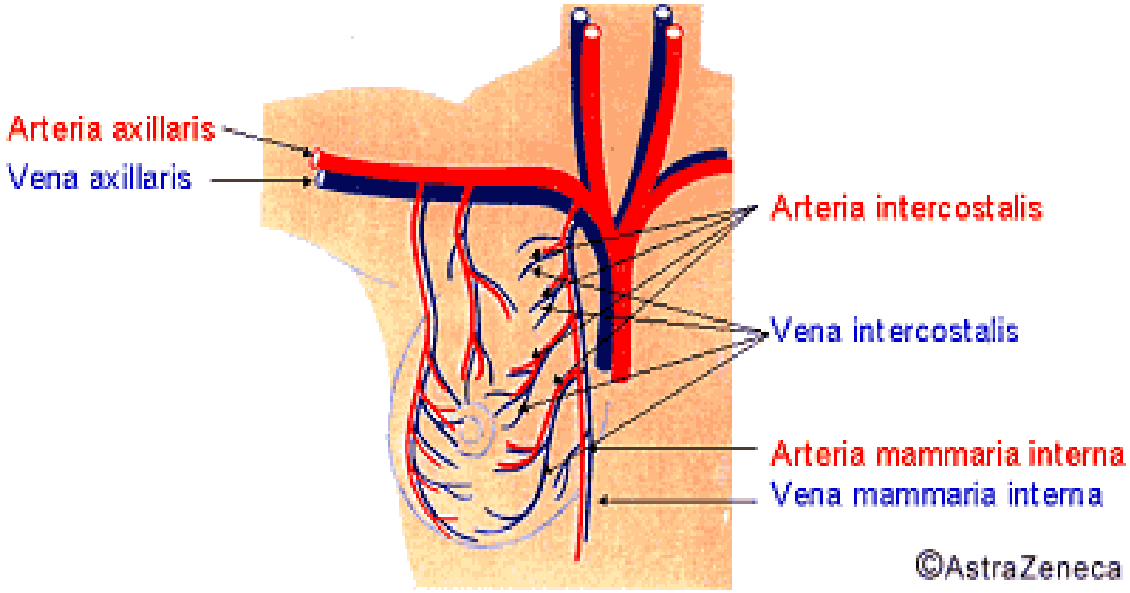


Figure 9: Vascularisation du sein (Astra Zeneca, 2010)

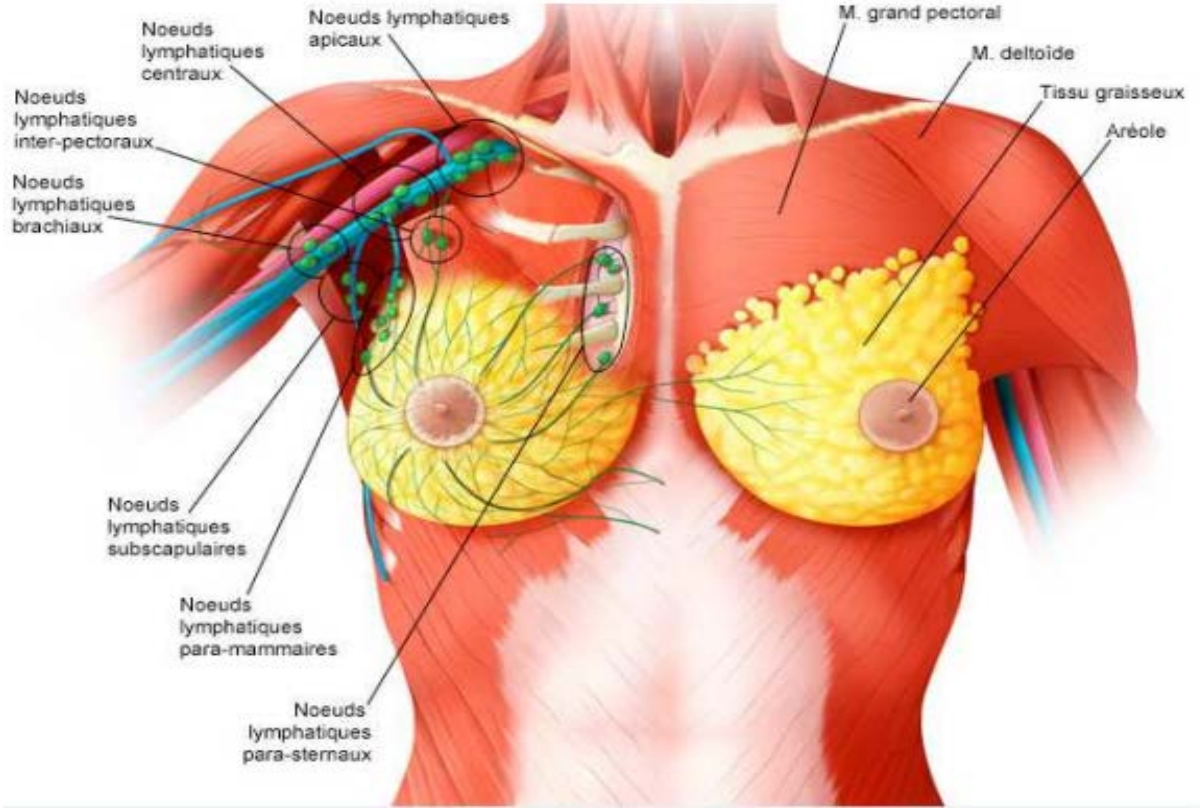


Figure 10: Système Lymphatique (Sautiére J L, 2006)

2.7. La physiologie de la glande mammaire

2.7. 1. Rôle des hormones

Le sein est sensible à de nombreuses hormones qui agissent sur les cellules cibles par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques.

- Stéroïdiennes : estradiol, progestérone, androgènes, cortisol.
- Peptidiques : prolactine, hormone de croissance, insuline.

Si tous les mécanismes en cause sont loin d'être compris, il est clair que la réponse mammaire aux différents stimuli ne dépend pas seulement des concentrations plasmatiques des différentes hormones mais aussi :
- de facteurs autocrines et paracrines en particulier les facteurs de croissance,
- de l'environnement des cellules épithéliales : les adipocytes, les fibroblastes et surtout la matrice extracellulaire ont un rôle important dans la différentiation et le contrôle de la prolifération mammaire, **(**PONS JY ,1995).

2.7.2. Facteurs hormonaux

2.7.2.1. Les estrogènes

Ils ont un rôle essentiel dans le développement mammaire. De nombreuses études *in vitro* ont montré qu'ils stimulaient la prolifération des cellules épithéliales. Le mode d'action des estrogènes sur le sein est beaucoup moins clair qu'il ne l'est au niveau de l'endomètre.

En effet, *in vivo*, ils n'ont pas d'effet proliférati direct mais stimulent la production d'un certain nombre de facteurs de croissance (TGF [[alpha]], IGF1, PDGF) par les éléments de la matrice extracellulaire.

L'oestradiol augmente la perméabilité des capillaires du tissu palléal qui augmente le volume donc la glande mammaire s'alourdit et le tirage sur le ligament suspenseur entraîne des mastodinies ou douleur du sein. , **(**PONS JY ,1995).

2.7.2.2. La progestérone

Elle est nécessaire à la différentiation lobulo-alvéolaire du sein.

Ses effets sur la prolifération épithéliale restent controversés : pour certains elle inhibe la prolifération cellulaire, pour d'autres elle est plutôt mitogène.

effet mitogène sur les cellules dont la prolifération dépend de l'EGF, effet antimitogène sur celles dont la prolifération ne dépend pas de l'EGF.

- action antiproliférative sur l'épithélium canalaire et acineux, prolifération sur les terminaisons ductulolobulaires.
- effet biphasique dans le temps : prolifératif en phase lutéale précoce puis antiprolifératif.

Quoiqu'il en soit, les deux hormones, estradiol et progestérone, agissent en synergie et sont nécessaires au développement d'une glande apte à la lactation, **(**PONS JY ,1995).

2.7.2.3. Les androgènes

Ils s'opposent à la croissance et à la différentiation cellulaire. Chez le fœtus mâle, ils provoquent la nécrose de l'ébauche mammaire, **(**PONS JY ,1995).

2.7.2.4. La prolactine

C'est l'hormone lactogène : après l'accouchement, la sécrétion intense de prolactine provoque la montée laiteuse.

Elle a aussi un rôle dans la mammogénèse : elle contribue à la différentiation des alvéoles au cours de la grossesse.

Elle potentialise l'action de l'estradiol sur les cellules épithéliales et possède *in vivo* un effet prolifératif, **(**PONS JY ,1995).

2.7.2.5. Autres hormones

Il existe d'autres hormones ayant un rôle dans le développement mammaire comme les hormones de croissance, les hormones lactogènes placentaires, le cortisol qui interviennent également dans la mammogénèse, **(**PONS JY ,1995).

2.7.3. Facteurs de croissance

Ces facteurs produits localement par les cellules épithéliales et celles du stroma participent à de nombreux systèmes de régulation autocrine et paracrine de la croissance cellulaire.

Certains, comme l'IGF1, l'EGF, le TGF [[alpha]] sont des stimulants généraux de la croissance cellulaire.

D'autres comme le MDGF1 (Mammary Derived Growth Factor I), produit par les cellules épithéliales, sont plus spécifiques du tissu mammaire ; les estrogènes augmentent la sensibilité des cellules épithéliales au MDGF1 mais en retour le MDGF1 stimule la production du collagène IV qui a un rôle inhibiteur sur la prolifération cellulaire. , **(**PONS JY ,1995).

2 .7.4. Rôle de la matrice extracellulaire et du stroma : (L'environnement des cellules épithéliales)

La matrice extracellulaire a plusieurs fonctions :

- elle permet le positionnement et la polarisation des cellules qui vont former les alvéoles (différentiation);
- elle sert de « réservoir » en facteurs de croissance qui peuvent être mis à disposition des cellules voisines dans certaines situations physiologiques ;
- l'œstradiol permet la lyse partielle de la matrice qui entraine la libération de facteurs de croissance ;
- certains de ses constituants, comme le collagène IV ont à l'inverse un effet inhibiteur, permettant de limiter la prolifération cellulaire ;
- enfin, elle participe à la synthèse des membranes basales dont on sait l'importance dans l'évolution tumorale, (HOUDEBINE LM, 1993).

2.7.5. Apoptose

C'est la mort cellulaire programmée par la cellule elle-même.
Elle peut être déclenchée par de nombreux stimuli : déprivation hormonale ou ménopause, vieillissement cellulaire, facteurs médicamenteux (chimiothérapie, anti-estrogènes).
De nombreuses protéines, proapoptose (bcl2) ou antiapoptose (Bax) contrôlées par des gènes interviennent dans sa régulation.
L'eutrophie mammaire dépend de l'équilibre entre les phénomènes de prolifération, de différentiation et d'apoptose; toute rupture de cet équilibre fragile peut favoriser la croissance tumorale.

L'estradiol qui favorise la prolifération épithéliale et s'oppose à l'apoptose peut être un promoteur de la tumorigénèse, (HOUDEBINE LM, 1993).

2.8. Conclusion

La glande mammaire se développe sous l'influence hormonale, mais également sous l'influence des facteurs de croissance locaux. L'état de la glande à un moment donné est le résultat d'un équilibre fragile (Amice J., 2006).

Toute perturbation de cet équilibre, qu'elle soit intrinsèque ou hormonale, entraîne des remaniements pathologiques variés. C'est le cas lors de la période pré-ménopausique où, les perturbations hormonales amènent des dystrophies glandulaires variables.

Vraisemblablement en rapport avec la fragilité de cet équilibre, il faut souligner la fréquence des tumeurs du sein ; le cancer du sein est le plus fréquent des cancers de la femme, (Sources Étudiantes, 2007).

II. Le sein pathologique

Les carcinomes canalaires *in situ* (CCIS) représentent 85 % à 90 % des cancers du sein *in situ* et sont définis comme une prolifération de cellules malignes dans le réseau galactophorique, sans franchissement de la membrane basale.
Dans 90 % des cas, les carcinomes canalaires *in situ* sont diagnostiqués lors de la découverte d'une anomalie radiologique, dans le cadre d'un dépistage (organisé ou individuel). Les résultats pour 2010 du programme national de dépistage organisé du cancer du sein montrent que les CCIS représentent 15,2 % de l'ensemble des cancers du sein dépistés (pour 15,4 % en 2006 et 14,5 % en 2004).

1. Mécanismes de la cancérogénèse

Les différentes études sur les causes du cancer permettent de proposer un modèle général de la cancérisation qui n'apparaît pas comme un phénomène univoque, mais au contraire comme une succession d'étapes, **(fig. 12, 13 et 14),** (FNCLCC ,2009).

Le cancer du sein peut apparaitre aussi bien dans les canaux lactifères que dans les lobules glandulaires.

L'adénocarcinome mammaire est une maladie diffuse de l'épithélium glandulaire avec passage de l'hyperplasie atypique au carcinome in situ puis à la tumeur invasive avec rupture de la membrane basale. Un cancer du sein est une tumeur maligne qui se développe au niveau du sein.

1.1. Initiation

C'est la première étape qui débute juste après l'administration de l'agent cancérigène. 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).

1.2. Promotion

On appelle promotion la prolifération clonale des cellules initiées. Dans des conditions expérimentales, on définit leur pourvoir 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), on peut observer un dérèglement du contrôle de la synthèse de DNA et une promotion de cellules initiées. , (FNCLCC ,2009).

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).

1.3. 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 antimitotiques, (fig. 10), (FNCLCC ,2009).

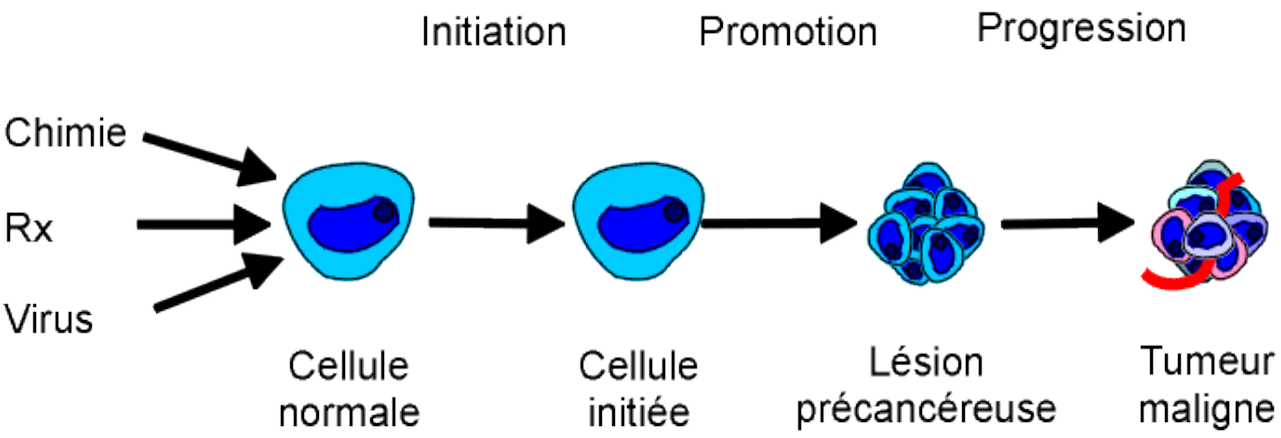


Figure 11: Mécanismes de la cancérogénèse, (FNCLCC, 2009).

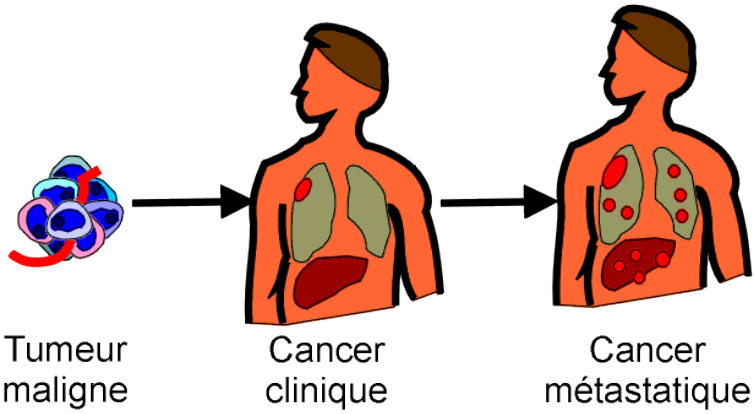


Figure 12: Schéma des étapes suivantes de la cancérogenèse, (FNCLCC, 2009).

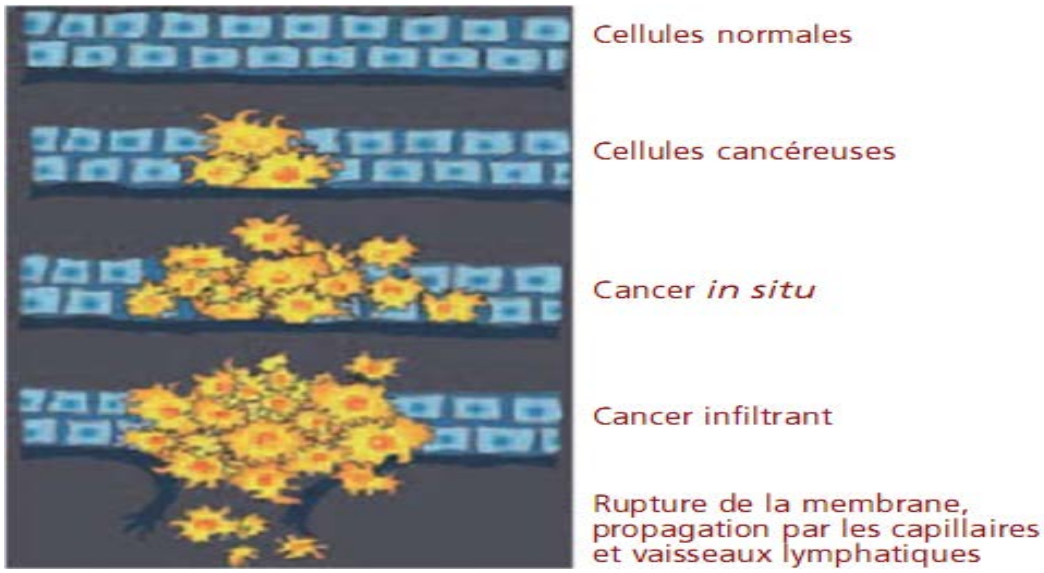


Figure 13 : Evolution du cancer, (Institut National Du Cancer, 2008).

2. Classification des tumeurs mammaires

2.1. Classification TNM : (Fig. 15)

2.1.1. T = Taille de la tumeur

- Il ya cinq valeurs de classification des tumeurs (Tis, T1, T2, T3 ou T4), qui dépendent de la présence ou l'absence de cancer invasif, les dimensions du cancer invasif, et la présence ou l'absence d'invasion de l'extérieur de la poitrine (par exemple, à la peau de la poitrine, au muscle ou à la cage thoracique en dessous).

- Tx - tumeur primitive ne peut être évaluée.
- T0 - Aucun signe de tumeur primitive.
- TiS - Carcinome in situ.
  -Tis (CCIS) : carcinome intracanalaire in situ.
  -Tis (CLIS) : Carcinome lobulaire in situ.
  -Tis (Paget) : la maladie de Paget du mamelon sans tumeur.

- T1 - tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension.
  -T1mic : microinvasion 0,1 cm dans sa plus grande dimension.
  -T1a : Tumeur plus de 0,1 cm mais n'excédant pas 0,5 cm dans sa plus grande dimension.
  -T1b : La tumeur de plus de 0,5 cm mais n'excédant pas 1,0 cm dans sa plus grande dimension.
  -T1c : Tumeur de plus de 1,0 cm mais n'excédant pas 2,0 cm dans sa plus grande dimension.
- T2 - La tumeur de plus de 2,0 cm mais n'excédant pas 5,0 cm dans sa plus grande dimension.
- T3 - La tumeur de plus de 5 cm dans sa plus grande dimension.
- T4 - La tumeur de toute taille avec extension directe à un mur à la poitrine ou (b) de la peau telles que décrites ci-dessous:
  -T4a : Extension à la paroi thoracique.
  -T4b : Œdème (y compris la peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein ou la peau satellite nodule confiné au sein même.
  -T4c : Les deux T4a et T4b.
  -T4d : cancer du sein inflammatoire, (Wittekind et al, 2002).

2.1.2. N= Ganglions lymphatiques régionaux

- Il ya quatre valeurs de classification ganglionnaire (N0, N1, N2 ou N3) qui dépendent du nombre, la taille et l'emplacement des dépôts de cellules cancéreuses du sein dans les ganglions lymphatiques.

- Nx - les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués. Peut-être dû à l'enlèvement précédent.
- N0 - pas de métastases ganglionnaires régionales lymphatiques.

- N1 - métastases aux ganglions lymphatiques régionaux mobiliers axillaires du même côté que le sein affecté.
- N2 - métastases aux ganglions lymphatiques régionaux fixes axillaires, ou des métastases dans les ganglions lymphatiques mammaires internes, sur le même côté que le sein affecté.
- N3 - métastases aux ganglions lymphatiques sus-claviculaires ou les ganglions lymphatiques sous-claviculaires ou métastases au niveau des ganglions lymphatiques mammaires internes avec métastases aux ganglions lymphatiques axillaires, (Wittekind et al, 2002).

2.1.3. M = Métastases à distance

Il existe trois valeurs de classification métastatique (Mx, M0 ou M1) qui dépendent de la présence ou l'absence de cellules de cancer du sein dans des lieux autres que le sein et les ganglions lymphatiques ce qu'on appelle métastases à distance, par exemple à l'os, du cerveau, du poumon, (JM Andrieu et al, 1997).

- Mx - Détermination impossible de l’extension métastatique.
- M0 - Absence de métastase à distance.
- M1 - Présence de métastase à distance.

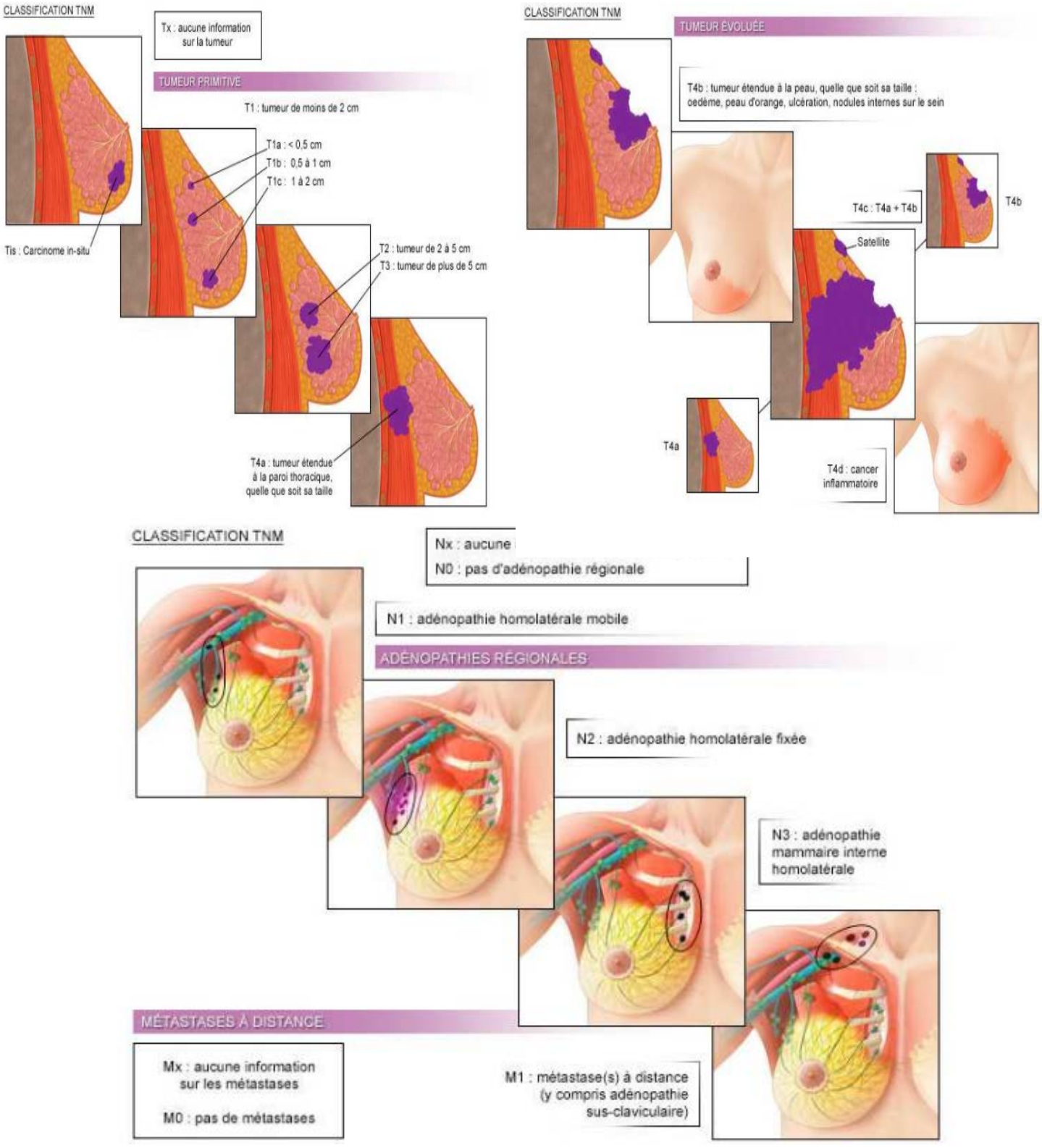


Figure 14: Classification TNM, (Sautiére J L, 2006

I. Déterminants génétiques du cancer du sein

L'accumulation de certains types de cancers à l'intérieur de certaines familles a apporté un intérêt particulier à comprendre la place de la susceptibilité héréditaire de l'individu dans la carcinogenèse. En effet, le cancer du sein tend à se présenter en regroupement à l'intérieur de certaines familles et plus de 12% des femmes atteintes d'un cancer du sein ont une parente au premier ou au deuxième degré elle aussi atteinte (CGHFBC, 2001). Bien que cette susceptibilité accrue puisse être le fruit du partage d'un même environnement ou d'habitudes de vie semblables, des études chez des jumeaux mono- et dizygotes indiquent que la majeure partie de cette agrégation familiale est le résultat d'une susceptibilité transmise de façon héréditaire (Lichtenstein et *al*, 2000, Peto et *al*, 2000).

Parmi ces cancers survenant à l'intérieur d'une même famille, on considère comme «héréditaires» ceux pour lesquels une mutation d'un gène de susceptibilité est connue, ou qu'une telle mutation est suspectée sur la base du risque élevé retrouvé dans la famille. Le terme «familial» est quant à lui utilisé lorsque le cancer est retrouvé chez au moins deux parentes au premier et/ou au second degré, sans que la transmission mendélienne d'une susceptibilité soit apparente. Le reste des cas de cancers apparaît en l'absence d'une histoire familiale de cancer du sein et sont habituellement appelés des cas «sporadiques» (Tableau I), (Berliner et *al*, 2007).

L'étude de l'héritabilité d'une prédisposition au cancer du sein a permis de mettre en évidence trois catégories d'allèles de susceptibilité, chacune de ces catégories étant associée à un risque relatif et à une prévalence dans la population (Stratton et *al*, 2008). La première classe est constituée d'allèles rares de forte pénétrance (BRCA1, BRCA2, TP53) et de pénétrance incertaine (PTEN, STK11, CDH1) associés à un risque élevé de cancer du sein, et qui ont été identifiés par l'intermédiaire de syndromes familiaux.

La seconde catégorie d'allèles de susceptibilité regroupe des allèles relativement rares et de pénétrances modérées (ATM, CHEK2, BR1P1/FANCJ, PALB2/FANCN), associés à un risque moins grand de développer un cancer du sein. Ces gènes ont été identifiés principalement par l'intermédiaire d'une approche de type «gène candidat» dans laquelle la recherche de mutations est effectuée directement dans un gène sélectionné sur la base d'une probabilité antérieure liée à sa fonction.

La toute dernière catégorie d'allèles récemment identifiés est constituée d'allèles communs de faible pénétrance, associés à un risque faible de cancer du sein. Puisque ces allèles ne confèrent qu'une augmentation très faible de la susceptibilité au cancer du sein, leur identification nécessite l'utilisation d'études de grande envergure regroupant plusieurs milliers d'individus provenant de plusieurs pays et représentant habituellement plusieurs ethnies.

Tableau I: Caractéristiques des familles présentant des cas de cancer du sein héréditaires, familiaux et sporadiques. Adapté de Berliner et collaborateurs 2007.

CLASSIFICATION DES FAMILLES	CARACTÉRISTIQUES
CANCER HEREDITAIRE	• Transmission autosomique dominante apparente de type spécifique decancer. • Âge plus jeune au diagnostic du cancer que ce qui est attendu. • Multiples cancers primaires chez un même individu. • Regroupement de cancers rares. • Cancer bilatéral ou multifocal. • Parents au premier degré des individus atteints ont un risque de 50% d'être porteurs de la même mutation. • Pénétrance incomplète et expression variable, de telle façon que les porteurs obligatoires de la mutation familiale peuvent ne pas être affectés par le cancer et que l'âge au diagnostic du cancer parmi les parents sera variable. • Les individus qui n'ont pas la mutation familiale ont le même risque que la population générale de développer un cancer.
CANCER FAMILIAL	• Plus de cas d'un ou plusieurs type(s) de cancer(s) à l'intérieur d'une même famille que ce qui est statistiquement attendu, mais pas de patron d'héritabilité clair. • Âge variable au diagnostic. • Peut résulter du regroupement par chance de cas sporadiques. • Peut résulter de facteurs génétiques communs, d'un environnement et/ou d'habitudes de vie similaires. • Ne présente pas habituellement les caractéristiques classiques des syndromes de cancers héréditaires.
CANCER SPORADIQUE	• Les cancers dans la famille sont probablement dus à des causes non héréditaires. • Âge du diagnostic typique Même s'il y a plus d'un cas dans la famille, il n'y a pas de patron de transmission héréditaire clair. • La probabilité est très basse que la recherche de mutations de gènes de susceptibilité sera positive, le test génétique n'offrira pas d'information supplémentaire sur le risque de cancer.

II. Un gène à predisposition héréditaire BRCA1

L'identification des gènes *BRCA1* (Miki et *al*, 1994) et *BRCA2* (Wooster et *al*, 1994) a représenté une avancée majeure dans la compréhension de la carcinogenèse héréditaire mammaire et ovarienne. Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont des gènes majeurs de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire. La prédisposition aux cancers est héritée sous forme de trait dominant. En d'autres termes, il suffirait d'hériter d'une copie mutée de *BRCA1* ou *BRCA2* pour être prédisposé à un risque élevé de développer de cancer du sein ou de l'ovaire. En revanche, jusqu'a un passé récent, il était admis que l'initiation des tumeurs ne serait possible qu'après qu'un second événement inactive la copie sauvage de ce gène (mutation somatique) (Sowter et *al*, 2005; Reedy et *al*, 2001), comme si l'allèle mutée se comportait comme un allèle récessif en terme de transformation tumorale.

II.1 Caractéristiques du gène *BRCA1*

BRCA1 est un gène complexe composé de 24 exons contenant 5592 paires de base (81 kb), répartis sur 22 exons codants et situés en 17q21. BRCA1 a été cloné en 1994, l'exon 11 de 3426 pb représente 60% de la séquence codante, les séquences introniques sont de taille variées de 403 pb à 9,2 kb et représentent 91% du gène **(fig 15).** La protéine BRCA1 est une protéine de 1863 résidus possédant plusieurs caractéristiques structurales. Le domaine RING situé en N-terminal de la protéine a été démontré comme étant impliqué dans un grand nombre d'interactions protéine-protéine, notamment avec l'ubiquitine ligase BARD1 (Wu et *al*, 1996). La région C-terminale de BRCA1 contient un motif répété d'environ 110 acides aminés (acides aminés 1646-1859 de BRCA1), appelé les répétitions BRCT (BRCT repeats; BRCA1 C-terminal repeats) (Koonin et *al*, 1996, Callebaut et *al*, 1997). Ces séquences répétées sont retrouvées dans des protéines impliquées dans la réparation de l'ADN et dans la régulation du cycle cellulaire **(fig 16)**. La protéine BRCA1 peut agir à différents niveaux dans la réparation de l'ADN, elle agit à titre de transducteur de signal, à titre d'effecteur de la réparation des dommages à l'ADN ou de point de contrôle du cycle cellulaire. Elle agit aussi comme régulateur des protéines impliquées dans la réparation, tel les protéines du BASC (Wang et *al*, 2000).

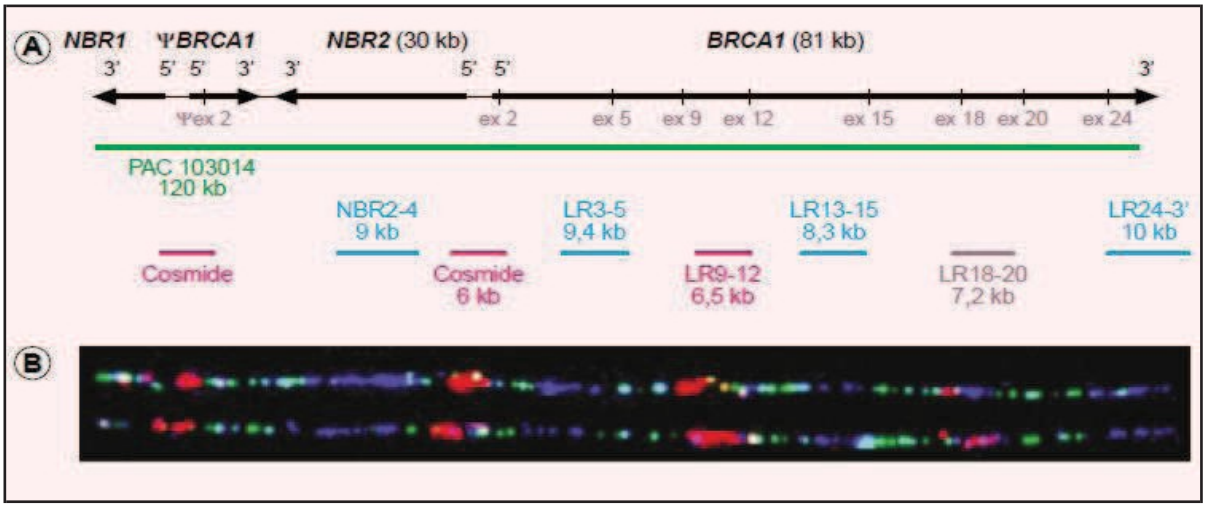


***Figure 15*: Code-barres de BRCA1. A.** Schéma de la région de BRCA1 en 17q21. Il existe une duplication en tandem d'une part des premiers exons de BRCA1 donnant un pseudogène (¨ BRCA1) et d'autre part des premiers exons du gène NBR1 donnant le gène NBR2. Comme sondes pour la FISH, un PAC couvrant toute la région et un cosmide dont l'insert est remanié ont été utilisés. Les autres sondes sont des produits de PCR de grande taille, intragéniques ou en 3' du gène. La révélation est réalisée avec 3 fluorescences, et pour la sonde couvrant les exons 18 à 20, la combinaison de 2.
B. Signaux de BRCA1. Après peignage d'un ADN témoin, hybridation avec les 8 sondes et criblage de la lame au microscope, une cinquantaine de signaux (= allèles de BRCA1) ont été obtenus. Pour faciliter l'analyse, les signaux sont alignés. On voit bien le découpage du gène BRCA1 en 11 fragments aboutissant à un code barre coloré**.** Signaux d'IC2361. **(**Stoppa-Lyonnet, 2001).

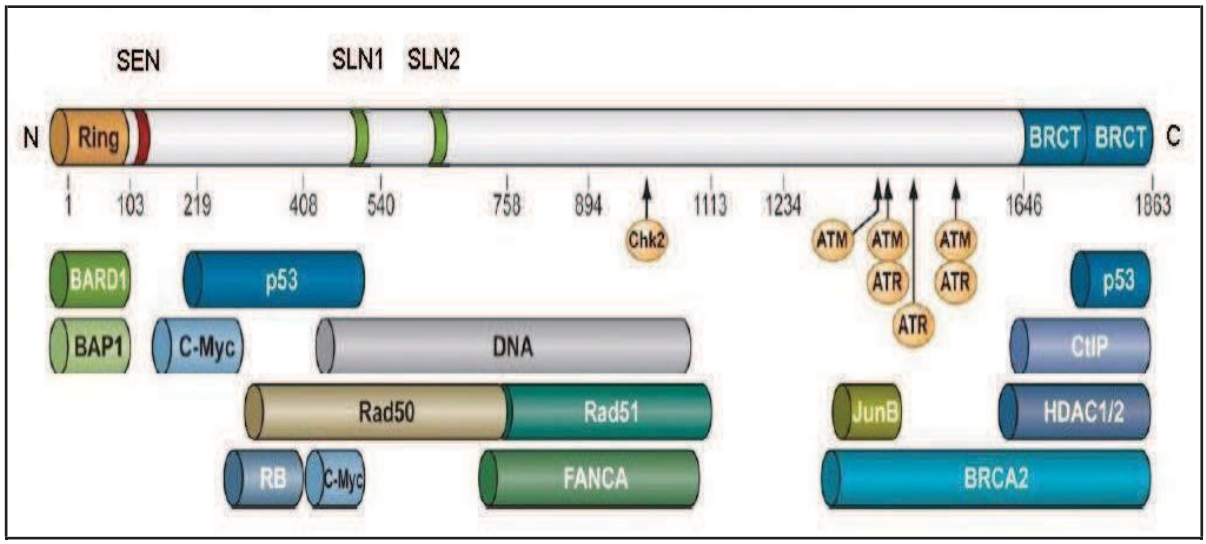


Figure 16 : **Structure et domaines fonctionnels de la protéine BRCA1**
BRCA1 contient un domaine N-terminal à doigt de zinc de type motif RING, un signal d'exportation nucléaire (SEN), deux signaux de localisation nucleaire (SLN) et deux domaines BRCT C-terminaux. Les flèches noires désignent les sites de phosphorylation de BRCA1. Les protéines dont les interactions avec BRCA1 ont été validées expérimentalement sont représentées par des cylindres au- dessous de leurs sites de liaison (Mark et al, 2005).

II.2 Transcrits alternatifs du *BRCA1*

Dans le transcrit *BRCA1*, l'exon 1 est non codant et correspond à la majeure partie de l'extrémité 5'UTR (UnTranslated Region), laquelle comprend aussi le début de l'exon 2 jusqu'au codon d'initiation de la traduction. Le codon de terminaison est situé au début de l'exon 24 où commence l'extrémité 3'UTR comportant le signal de polyadénylation. Les 22 exons codants de *BRCA1* correspondent à un cadre ouvert de lecture ou ORF (Open Reading Frame) de 5589 pb ; l'exon 11 représentant à lui seul plus de 60% de la séquence codante. Ce transcrit code pour une protéine nucléaire BRCA1 de 1863 acides aminés de 220 kD dont la séquence primaire est riche en résidus chargés et présente un excès de résidus acides dans l'extrémité carboxyterminale. Le transcrit *BRCA1* est exprimé dans plusieurs tissus tels que le sein et les ovaires et particulièrement dans le thymus et les testicules.

Il existe différents transcrits dus à des phénomènes d'épissage alternatif **(fig 17):**

- un transcrit ne contenant pas les exons 9 et 10 (*BRCA1*-D*9, 10*)
- un transcrit ne contenant pas la majorité de l'exon 11 (*BRCA1*-D*11b*), donnant une protéine de 90kD localisée dans le cytoplasme (Miki *et al,* 1994 ; Thakur *et al,* 1997).
- un transcrit combinant les deux épissages alternatifs cités ci-dessus (*BRCA1*-D*9, 10,11b)*
- un transcrit ne contenant pas l'exon 5 (Miki *et al,* 1994 ; Wilson *et al*, 1997)

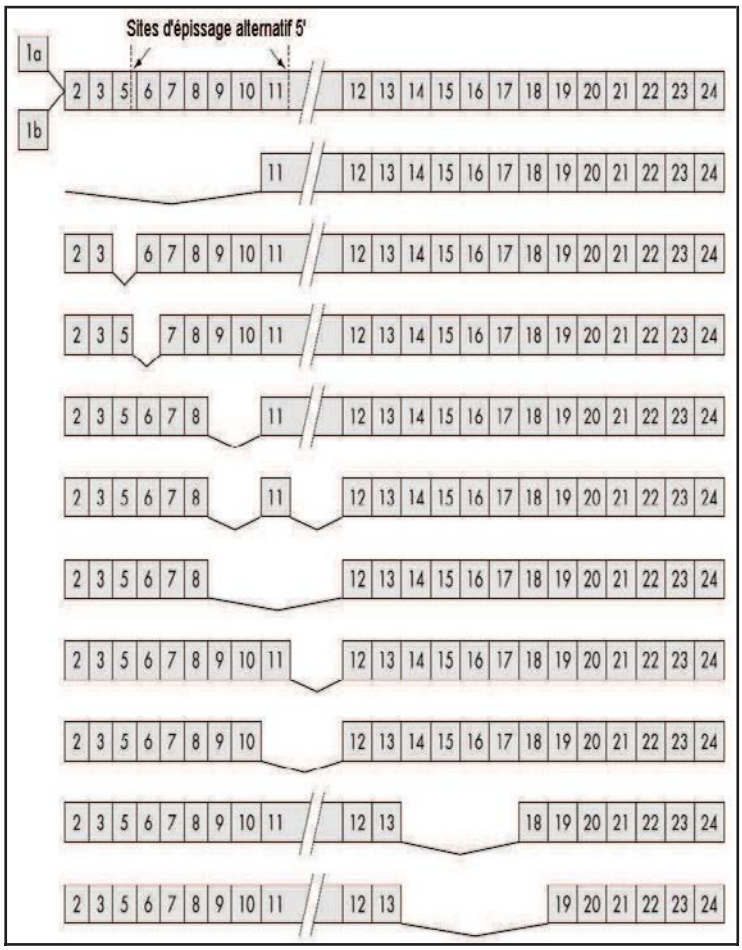


Figure 17: Variants d'épissage de BRCA1 qui codent pour une protéine fonctionnelle. Les segments numérotés représentent les exons constituant l'ARNm, les exons excisés correspondent aux régions figurées par des lignes qui connectent entre eux les exons présents. Les exons ne sont pas représentés à l'échelle. Ainsi, les deux lignes obliques correspondent à une interruption sur le 11ème exon qui ne peut être représenté en totalité du fait de sa grande taille d'après (Orban et al, 2003).

II.3. Les fonctions de la protéine BRCA1

II.3.1 Rôle de BRCA1 dans la réparation des bris d'ADN double brins

Une réparation efficace des bris d'ADN requiert un mécanisme de reconnaissance des dommages et des signaux de transduction activant des effecteurs qui arrêtent le cycle cellulaire aux points de restriction et la réparation de dommages (Khanna et *al*, 2001., Rich et *al*, 2000). Au moins deux processus distincts contribuent à la réparation des bris d'ADN double brins (double-strand breaks; DSB) chez les mammifères, la recombinaison homologue (homologous recombination; HR) et la ressection non-homologue des extrémités d'ADN (non homologous end joining; NHEJ); **(fig 18).**

BRCA1 localise aux foci nucléaires lors de la phase S du cycle cellulaire. Des dommages à l'ADN résultent en une hyperphosphorylation de BRCA1 et en une localisation aux foci nucléaires (Jin et *al*, 1997, Scully et *al*, 1997). BRCA1 colocalise avec l'histone H2AX, une protéine rapidement phosphorylée aux sites de bris double brins suite aux dommages à l'ADN (Paull et *al*, 2000). De plus, BRCA1 colocalise avec RAD51, un facteur participant à la HR, et avec le complexe MRN (MRE11/RAD50/NBS1) qui est impliqué à la fois dans la HR et dans la NHEJ (Scully et *al*, 1997, Zhong et *al*, 1999). BRCA1 lie les structures ramifiées d'ADN et la liaison de BRCA1 à l'ADN inhibe l'activité exonucléase du complexe MRN (Paull et *al*., 2001). Cette observation suggère que BRCA1 s'accumule aux sites de bris d'ADN, forme différents complexes protéiques, et est impliquée dans différents aspects de la réparation de l'ADN. Des mutations de BRCA1 ne résulteraient pas directement en la formation de tumeurs, mais causeraient plutôt de l'instabilité génétique, ce qui favoriserait la transformation cellulaire (Deng et *al*, 2001).

Dans l'éventualité où la HR est impossible ou inefficace, un mécanisme alternatif de réparation est utilisé, la NHEJ (Yu et *al*, 2000). Dans la voie de réparation par NHEJ, la protéine kinase-dépendante de l'ADN, DNA-PK, et les protéines XRCC5 et XRCC6 sont recrutées aux sites de bris d'ADN double brins. Ceci permet l'arrivée subséquente de la ligase XRCC4. La protéine BRCA1 pourrait également jouer un rôle dans la réparation par excision de nucléotides (nucléotide excision repair; NER)

(Wood et *al*, 1997). Les bases endommagées sont enlevées par la nucléase d'excision, une enzyme composée de plusieurs sous-unités ciblant les lésions sur le brin endommagé (Wood et *al*, 1997; Sancar et *al*, 1996; Petit et *al*, 1999). La NER peut être sous-divisée en deux principaux mécanismes, la réparation couplée à

la transcription (transcription-coupled repair; TCR), et la réparation génomique globale (global genomic repair; GGR) (Wood et *al*, 1997).

II.3.2 Régulation transcriptionnelle par BRCA1

La protéine BRCA1 a été associée à la régulation transcriptionnelle de plusieurs gènes activés en réponse aux dommages à l'ADN. Lorsque BRCA1 est surexprimé, il supprime la transactivation par ER (estrogen receptor) (Welcsh et *al*, 2000). BRCA1 peut s'associer avec le facteur de transcription ZBRK1 pour former un complexe co-répresseur ciblant un motif spécifique du gène GADD45. BRCA1 sert de relais à la détection et au signalement de dommages à l'ADN par ATM à la régulation transcriptionnelle de GADD45. De plus, il a été démontré que BRCA1 interagit physiquement et régule certains facteurs de transcription tels p53, c-myc (Ouchi et *al*, 1998;2000; Wang et *al*, 1998).

II.3.3. Remodelage de la chromatine par BRCA1

BRCA1 contribue à la réponse aux dommages à l'ADN par son interaction avec des protéines altérant la structure de l'ADN et de la chromatine (Irminger et *al*, 1999). BRCA1 interagit également avec BLM, une protéine participant à la replication de l'ADN (Wang et *al*, 2000) et avec l'hélicase BRIP1 (Cantor et *al*, 2001). Les rôles de BRCA1 dans la transcription et la réparation de l'ADN pourraient donc être reliés au remodelage des structures d'ADN autour de la machinerie basale de transcription aux fourches de réplication bloquées et aux bris d'ADN double brins **(fig 18).**

II.3.4.Implication de BRCA1 dans le contrôle du cycle cellulaire

L'habileté à contrôler précisément les événements du cycle cellulaire est essentielle pour le maintien de l'intégrité génomique et pour prévenir l'apparition de mutations affectant la croissance normale des cellules. Les cellules déficientes en BRCA1 démontrent une réparation des dommages à l'ADN diminuée, une amplification des centrosomes et des anomalies des points de restriction du cycle cellulaire (Deng et *al*, 2001;2002). L'instabilité génétique causée par une déficience en BRCAl déclenche la réponse cellulaire aux dommages à l'ADN ce qui bloque la prolifération cellulaire et induit l'apoptose (Deng et *al*, 2006). Une déficience en BRCAl cause des anomalies du point de restriction de la phase S, de celui de la phase G2/M, du point de contrôle de la formation des fuseaux mitotiques (point de contrôle métaphase/anaphase) et la duplication du centrosome.

La protéine BRCA1 est hyperphosphorylée lors des phases GI et S, et est déphosphorylée après la phase M (Ruffner et *al*, 1997). Les protéines ATM, ATR et CHEK2 sont responsables de la phosphorylation de BRCA1 (Cortez et *al*, 1999;Tibbetts et *al*, 2000;

Okada et *al*, 2003; Turner et *al*, 2004). Il a été démontré que p53 est impliquée dans l'induction par BRCA1 du point de restriction Gl/S du cycle cellulaire (Fabbro et *al*, 2004). La phosphorylation de BRCA1 par ATM est requise pour l'activation du point de restriction G2/M (Xu et *al*, 2001;2002). BRCA1 interagit aussi avec plusieurs protéines jouant un rôle essentiel dans les points de restriction en phase S, tel l'histone H2AX et le complexe MRN, qui forment des foci nucléaires suite aux IR et arrêtent les cellules en phase S (Stewart et *al*, 2003).

Les anomalies chromosomiques chez les cellules déficientes en BRCA1 ainsi que la poursuite de l'anaphase et de la télophase suggèrent que le point de contrôle de la formation des fuseaux est déficient (Wang et *al*, 2004).

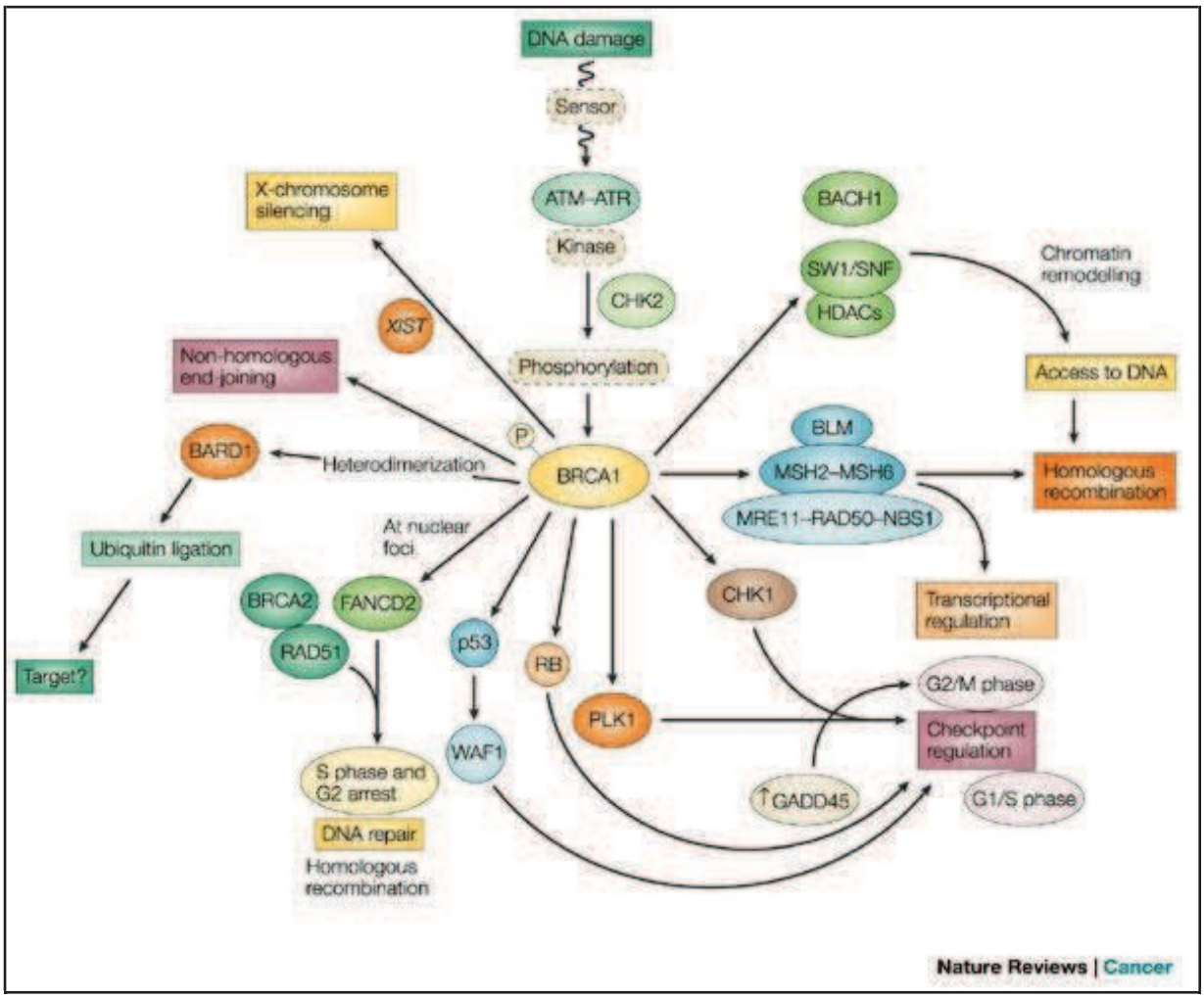


Figure 18: *les différentes fonctions de la protéine (Narod, 2004)*

II.4. Partenaires d'interaction de BRCA1

BRCA1 joue un rôle dans plusieurs sentiers métaboliques et interagit avec divers partenaires comme les gènes BARD1, BAP1, AURKA et DHX9 en raison de leur interaction avec BRCA1 et leur implication biologique plausible.

II.4.1. BARD1

Le gène BARD1, localisé en 2q34-35 est composé de 11 exons. La protéine encodée par ce gène interagit avec BRCA1 (Wu et *al*, 1996). Ces deux protéines possèdent une organisation structurelle semblable. Elles sont toutes deux constituées d'un domaine N- terminal RING de type doigt de zinc et deux motifs BRCT en C-terminal. Le domaine RING de BARD1 est nécessaire pour son interaction avec BRCA1 (Wu et *al*, 1996). Le complexeBRCA1/BARDl possède une activité E3 ubiquitine ligase et peut catalyser son auto- ubiquitination de type polyubiquitination sur de multiples résidus lysines, ce qui résulte en une augmentation de l'activité ubiquitine ligase du complexe (Mallery et *al*, 2002) L'hétérodimère BRCA1/BARDl **(fig 19)** augmente la stabilité chromosomique en favorisant la réparation des bris d'ADN double brins (Laufer et *al*, 2007).

Le complexe BRCA1/BARDl formerait deux complexes différents possédant des fonctions distinctes dans les points de contrôles du cycle cellulaire (Greernberg et *al*, 2006). L'un contiendrait la protéine BRIP1 alors que l'autre contiendrait CtIP, un régulateur de la prolifération cellulaire. Le complexe que forme BARD1 avec BRCA1, BRIP1 et TOPBP1 serait impliqué dans le point de contrôle en phase S et contribuerait à retarder la réplication suite à la formation de bris d'ADN double brins **(fig 19).** Le complexe BRCA1/BARD1/CtIP en association avec le complexe MRN serait quant à lui impliqué dans le point de contrôle en G2/M. À ce titre, l'activité enzymatique du complexe BRCA1/BARD1 a été démontrée comme régulant le point de contrôle G2/M en catalysant la polyubiquitination de CtIP induite par les dommages à l'ADN (Yu et *al*, 2006). De plus, BARD1 peut engendrer un arrêt du cycle cellulaire en phase GI lorsque surexprimée. Cette activité est dépendante de sa localisation nucléaire et de ses NLS (Schuchner et *al*, 2005).

La localisation cellulaire de BRCA1 est régulée par son transport entre le noyau

et le cytoplasme. BRCA1 est principalement nucléaire (Wilson et *al*, 1999) en raison du fait que la protéine BARD1 lie BRCA1 et importe BRCA1 au noyau en cachant son signal d'exportation nucléaire (nuclear export signal; NES) (Fabbro et *al*, 2002). L'exportation nucléaire de BRCA1 a pour effet de stimuler l'apoptose indépendante de p53. En séquestrant BRCA1 au noyau, BARD1 régule l'apoptose dépendante de BRCA1. BARD1 inhiberait donc l'apoptose, ce qui suggère que la rétention nucléaire du complexe BRCA1/BARDl contribuerait à la réparation de l'ADN et à la survie cellulaire (Fabbro et *al*, 2004).

Le complexe BRCA1/BARDl est requis lors de la mitose pour l'assemblage adéquat des fuseaux mitotiques, pour la transition entre la mitose et l'interphase, pour la ségrégation des chromosomes et l'assemblage nucléaire. Ce complexe, avec son activité E3 ubiquitine ligase, participe à l'organisation des microtubules et à l'assemblage des pôles des fuseaux (Joukov et *al*, 2006). La protéine BARD1, lorsqu'elle interagit avec BRCA1, est aussi responsable de l'ubiquitination et de la dégradation de la protéine Aurora B impliquée dans la formation de la plaque équatoriale et dans la progression de la mitose. La forme sauvage de BARD1 ne peut pas lier BRCA2 et Aurora B (Daniels et *al*, 2004 ; Delaval et *al*, 2004 ; Ryser et *al*, 2009).

II.4.2. BAP1

Le gène encodant cette protéine s'étend sur une distance de 9 kb, est composé de 17 exons et est localisé à 3p21.3. La protéine BAP1, étant composée de 729 acides aminés, est une protéase à thiol appartenant à la famille des UCH et localisée au noyau. La région C- terminale de BAP1 (résidus 598-729) interagit avec le domaine RING de BRCA1 et contient également deux NLS potentiels. L'interaction de BAP1 avec BRCA1 a mené à la suggestion qu'elle pourrait influencer la fonction de BRCA1 par son action de déubiquitination. La voie ubiquitine-protéasome pourrait donc être régulée par BRCA1 ou serait un effecteur de BRCA1. La présence de BAP1 et sa liaison à BRCA1 augmente l'activité de répression de la croissance des cellules cancéreuses du sein. Cette observation a d'ailleurs mené à la suggestion que BAP1 serait un gène suppresseur de tumeurs qui agirait dans la voie de contrôle de la croissance cellulaire par BRCA1 (Jensen et *al*, 1998).

Puisque BAP1 lie BRCA1, il a été proposé que BAP1 pourrait jouer un rôle dans les processus régulationnels dépendants de l'ubiquitine se déroulant au noyau, tels la transcription, le remodelage de la chromatine, le contrôle du cycle cellulaire, la recombinaison et la réparation de l'ADN (Jensen et *al*, 1998). Deux rôles principaux ont été initialement proposés pour BAP1. L'association entre BAP1 et BRCA1 pourrait permettre à BAP1 de cibler les protéines interagissant avec BRCAl. Il se pourrait également que BAP1 soit impliquée dans la régulation de la localisation cellulaire de BRCA1 ou des protéines interagissant avec BRCA1 (Jensen et *al*, 1999). Une étude subséquente possédant une meilleure résolution a démontré une perte d'hétérozygotie dans 69% des tumeurs primaires de cancer du sein pour la région chromosomique 3p21.3 contenant le gène BAP1 (Maitra et *al*, 2001).

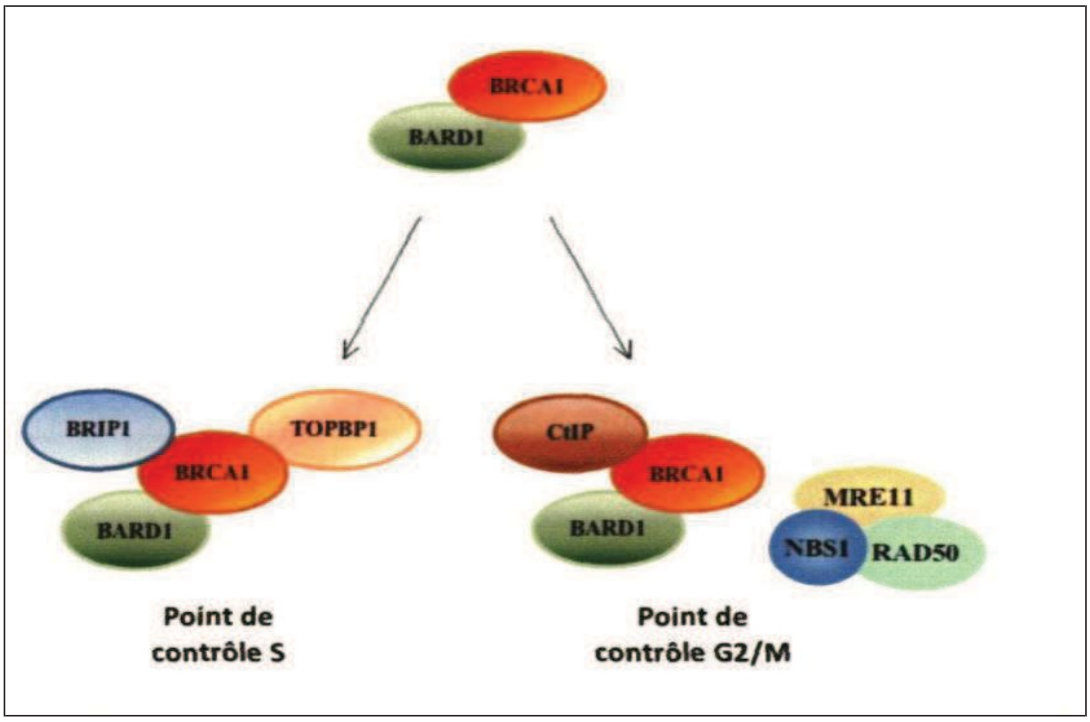


***Figure 19**: BARD1 fait partie de complexes ayant des rôles différents dans le cycle cellulaire représentation des partenaires et des rôles attribués au complexe BRCA1/BARDl. (Greernberg et al, 2006 ; Yu et al, 2006).*

II.5. Les mutations germinales dans le gène *BRCA*1

Les gènes *BRCA*1 et *BRCA2* sont les gènes de susceptibilité au cancer du sein les plus importants dans les familles à risque élevé, et l'identification de mutations dans ces gènes constitue une composante importante de la prise en charge des femmes à risque élevé. Une liste exhaustive des mutations connues est disponible sur la base de données du Breast Cancer Information Core (BIC) à l'adresse électronique suivante :(http://www.nhgri.nih.gov/lntramural research/Lab transfert/Bic). Ces mutations semblent être régulièrement distribuées à travers les gènes et la majorité des mutations retrouvées dans ces gènes chez les familles ayant de nombreux cas de cancer du sein et/ou de l'ovaire tronquent la protéine encodée. Parmi ces mutations, les plus communes sont des petites insertions ou délétions modifiant le cadre de lecture, des mutations non-sens **(fig 21);** (Miki et *al*, 1994 ; Thompson et *al*, 2004 ; Simard et *al*, 1994).

En plus des mutations qui engendrent des protéine-tronquantes, et un bon nombre de substitutions d'acide aminé et de polymorphismes neutres ont été décrits dans les gènes *BRCA*1 et *BRCA*2. Un petit nombre d'entre eux, impliquant principalement les résidus cystéine dans le domaine en doigt de zinc « ring» de *BRCA*1, ont été retrouvés dans des familles à risque élevé et peuvent être considérés comme étant associés à la maladie (par exemple mutations faux-sens) (Thompson et *al*, 2004) Tandis que le statut de la majorité d'entre eux est incertain (Tavtigian et *al*, 2006 ; Durocher et *al*, 1996 ; Judkins et *al*, 2005 ; Spurdle et *al*, 2002 ; Simard et *al*, 2007).

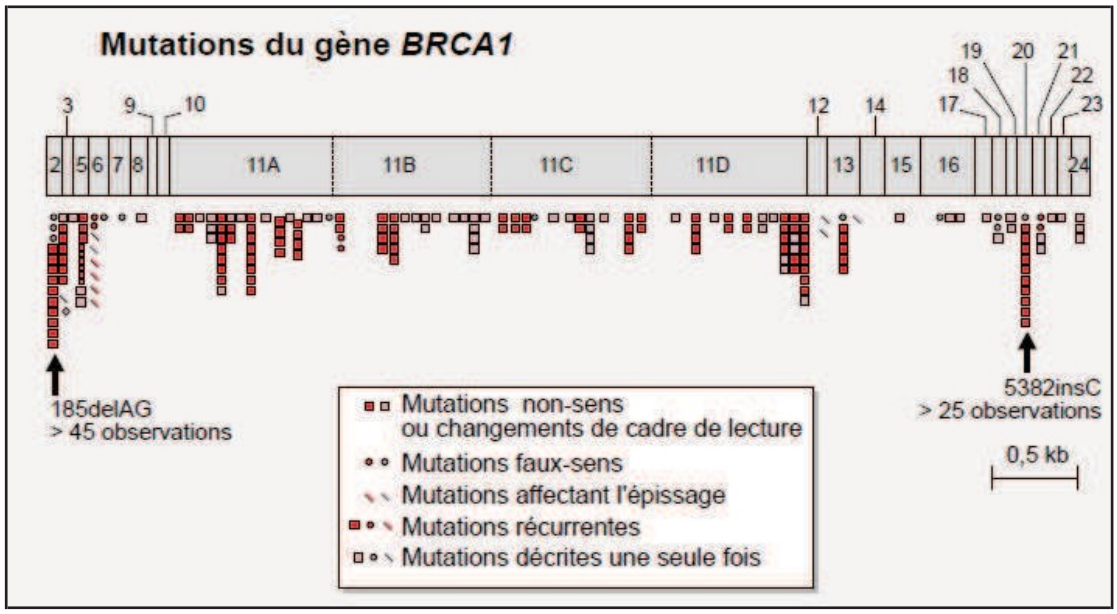


***Figure 20**: Spectre des mutations germinales identifiées dans les gènes BRCA1.* *Illustrations extraites du BIC (breast cancer information core) qui compile les mutations communiquées par les participants au groupe collaboratif. Les exons de chacun des gènes sont identifiés. Les exons 11, de très grande taille dans BRCA1 et BRCA2, sont fractionnés en « sous-exons ». Feunteun J, 1999.*

II.6. Prévalence des mutations *BRCA*1

Dans les grandes populations ouvertes (contrairement aux populations Ashkénazes et Islandaises), ont retrouve approximativement 0.1 % de la population porteur d'une mutation délétère dans *BRCA*1 et 0.17% pour *BRCA2* (Surjakoski et *al*, 2000 ; Peto et *al*, 1999). Tandis que globalement, la fraction des personnes atteintes d'un cancer du sein porteuses d'une mutation *BRCA*1 et *BRCA2* et non sélectionnées sur la base d'une histoire familiale de cancer se situe probablement autour de 2% (Thompson et *al*, 2004 ; Surjakoski et *al*, 2000) L'histoire familiale de cancer du sein et de l'ovaire augmente aussi la probabilité de retrouver une mutation *BRCA*1/2. En effet, une étude parmi 237 familles du « Breast Cancer linkage Consortium» avec quatre cas ou plus de cancer du sein diagnostiqués -avant l'âge de 60 ans a estimé que la moitié et le tiers des familles avec plusieurs cas de cancer du sein pourraient être respectivement expliqués par des gènes *BRCA*1 et *BRCA2* mutés.

Ils ont aussi déterminé que l'on retrouverait une mutation *BRCA*1 chez jusqu'à 80% des familles présentant simultanément des cas de cancer du sein et de l'ovaire (Ford et *al*, 1998). Toutefois, les familles dans l'étude BCLC ne sont pas nécessairement représentatives de celles rencontrées en clinique, puisqu'elles présentent plus souvent seulement deux ou trois cas de cancer du sein. Dans cette situation, les fréquences de détection de mutations varient de
3.5 à 45.0% pour *BRCA*1 (Tranchemontagne et *al*, 2006). Récemment, Simard et *al.* (Simard et *al*, 2007) a déterminé que pour les familles Canadiennes Françaises à risque élevé, 29% d'entre elles seront porteuses d'une mutation *BRCA*1 *ou BRCA*2.

II.7. Pénétrance des mutations *BRCA*1

Les risques cumulatifs de développer un cancer du sein et de l'ovaire sont plus élevés chez les porteurs de mutations *BRCA*1. Les estimations du risque de cancer du sein sont généralement plus élevées lorsque basées sur des familles à cas multiples comparativement à celles basées sur des séries non sélectionnées sur la base de l'histoire familiale. Les autres causes pouvant aussi expliquer cette divergence sont les différences méthodologiques et que les estimations obtenues soient influencées par l'existence d'une corrélation génotype- phénotype, des différences concernant le style de vie et des facteurs environnementaux ; et la présence d'allèles à faible pénétrance

modifiant le risque de cancer (Devilee et *al*, 1999 ; Easton et *al*, 1997 ; 2004).

Toutefois, selon une méta-analyse combinée de 22 études représentant 6965 femmes atteintes d'un cancer du sein, il est estimé que 1e risque cumulatif d'une femme porteuse d'une mutation *BRCA*1 ou *BRCA2* de développer un cancer du sein avant d'atteindre l'âge de 70 ans est de 65 et 45% respectivement (Antoniou et *al*, 2003). Tandis que pour les résultats de pénétrance obtenus à partir de familles à risque élevé de cancer du sein et/ou de l'ovaire, il a été suggéré que les femmes porteuses d'une mutation délétère du gène *BRCA*1 ont 87% de risque de développer un cancer du sein avant l'âge de 70 ans (Ford et *al*, 1994 ;1998).

II.8. Pathologie associée aux mutations du gène BRCA1

La morphologie des tumeurs du sein se développant chez des porteurs de mutation *BRCA*1 est différente de celle apparaissant chez des non-porteurs. En effet, plusieurs études ont démontré que les tumeurs associées à *BRCA*1 ont tendance, à être de grade plus élevé, plus étalées, à développer des nodules, ainsi que les récepteurs oestrogéniques ER et PR sont très fréquemment absents (Stoppa-lyonnet et *al* 2000 ; Robson et *al*, 1998). La distribution des caractéristiques cliniques et pathologiques des tumeurs mammaires des porteurs d'une mutation *BRCA*1 suggère donc que le pronostic de ces patientes est probablement plus sévère. De plus, le fait que les tumeurs *BRCA*1 sont souvent ER- suggère qu'il est moins probable que ces tumeurs répondent aux thérapies hormonales endocriniennes comme le tamoxifène.

II.9. Risques de développer d'autres types de cancers

En plus de l'excès marqué de cancer du sein et de l'ovaire chez les porteurs *BRCA*1 et *BRCA2*, il y a aussi un risque modéré pour d'autres types de cancer. Une étude considérable basée auprès de 699 familles de porteurs d'une mutation *BRCA*1 a trouvé un excès significatif pour les cancers du corps utérin, le col de l'utérus, les trompes de Fallope et le péritoine. Il y a aussi un risque relatif doublé pour le cancer du pancréas chez les porteurs de la mutation BRCA1pour les deux sexes, ainsi que pour le cancer de la prostate avant 65 ans chez l'homme (Thompson et *al*, 2002).

III. Analogie des carcinomes basal-like sporadiques avec les carcinomes des patientes porteuses de mutations BRCA1

Les carcinomes survenant dans un contexte de mutation héréditaire du gène BRCA1 sont dans 85 % des cas de type basal-like et partagent les caractéristiques génomiques, transcriptomiques et morphologiques des tumeurs sporadiques de type basal-like (Foulkes et *al*, 2003). En particulier, ces tumeurs présentent des mutations du gène P53 dans environ 100 % des cas. Les tumeurs basal-like sporadiques ont une inactivation somatique (c'est-à-dire intratumoral) de BRCA1 par méthylation du promoteur de BRCA1 ou par inhibition de son promoteur par une protéine telle que ID4 (Turner et *al*, 2006-2007). Ces similitudes morphologiques, immunophénotypiques et moléculaires incitent à nommer les carcinomes basal-like sporadiques « carcinomes triple zéro/BRCA1-like ». Cette similitude entre les deux entités a permis d'ouvrir des perspectives thérapeutiques probablement très intéressantes.

III.1. Effet fondateur

Une population fondatrice est une population dont les individus qui la constituent proviennent en grande majorité d'un nombre réduit d'ancêtres fondateurs ayant contribué à l'épanouissement démographique de cette population. L'observation de la présence de cet aspect fondateur, nommé « effet fondateur », chez ce type de population requiert un isolement relatif de celle-ci. Plusieurs éléments peuvent contribuer à cet isolement. Les environnements géographiques, linguistiques, religieux et politiques sont les principaux. Pour qu'une population fondatrice puisse conserver l'« homogénéité» associée au phénomène de l'effet fondateur au fil des générations, ces éléments d'isolement doivent entrer en jeu lors des périodes critiques de l'expansion démographique de cette population. Les populations fondatrices offrent des avantages majeurs à l'implantation de procédures de dépistage moléculaire en facilitant entre autres de déterminer la contribution d'un gène délétère à l'incidence d'une maladie (Pastinen et *al*, 2001). En effet, puisque ces populations comportent une diversité génétique réduite, la caractérisation des régions génomiques reliées à une maladie est plus simple, cela dû au nombre plus limité d'allèles présents dans le « bassin génétique» de la population.

Certaines mutations dans les gènes *BRCA*1 et *BRCA2* ont justement été observées à plusieurs reprises dans des populations spécifiques, particulièrement celles provenant d'une population fondatrice relativement récente. Des analyses d'haplotypes ont démontré que dans la plupart des cas que ces mutations récurrentes proviennent d'un seul fondateur. Les meilleurs exemples caractérisés se produisent chez les juifs Ashkénazes, les Islandais et les Canadiens Français **(fig 23)** (Thompson et *al*, 2004), (Vezina et *al*, 2005).

En effet, trois mutations sont fréquemment retrouvées dans la population juive Ashkénaze: 185delAG et 5382insC dans *BRCA*1 (Simard et *al*, 1994 ; Bahar et *al*, 2001) et 6174delT dans *BRCA2* (Tavtigian et *al*, 1996 ; Laloo et *al*, 1998). De plus, ces trois mutations comptent pour pratiquement toutes les mutations *BRCA*1 et *BRCA2* retrouvées dans cette population (Phelan et *al*, 2002), faisant en sorte que des chercheurs croient que le dépistage génétique chez les femmes juives Ashkénazes pourrait être limité à ces trois mutations, rendant les tests pour les mutations *BRCA*1/2 plus rapides et moins coûteux.

Concernant la population Canadienne Française, c'est une jeune population fondatrice isolée d'environ 10 à 13 générations très intéressante pour les études d'épidémiologie génétique. Simard et ces collaborateurs ont identifié 15 mutations distinctes chez 62 familles et parmi ces mutations, 4 mutations récurrentes ont permis d'expliquer 82% de l'ensemble des familles positives, tandis que 11 mutations ont été identifiées chez une seule famille. Les 2 mutations les plus fréquentes, soient R1443X et 8765de1AG, expliquaient à elles seules 75% de leurs familles *BRCA*1/2 positives et leurs études ont également permis d'identifier le couple fondateur ayant la plus forte probabilité d'avoir introduit la mutation R1443X dans cette population **(fig 23)** (Simard et *al*, 2007).

Ces mutations fondatrices facilitent le dépistage de mutation dans les populations bien définies. Par contre, dans les pays composés d'une population mixte tels les États-Unis, le Canada anglais et le Royaume Uni, l'échelle des variations génétiques étant vaste, il est plus difficile d'identifier ce genre de mutations. On associe parfois les mutations récurrentes à mutations fondatrices, quand on ne peut pas présumer que cette mutation est fondatrice mais on ne peut pas assumer qu'elle l'est, On devrait plutôt parler de mutations récurrentes.

Plusieurs mutations fondatrices sont spécifiques de la population hollandaise : trois de ces altérations dans le gène *BRCA1*, 2804delAA, del3, 8kb Ex13 et del0, 5kb Ex22 ont été identifiées dans respectivement 19, 21 et 43 familles hollandaises de cancer du sein et/ou de l'ovaire (Peelen *et al*, 1997 : Petrij-Bosh *et al*, 1997).

La mutation récurrente à effet fondateur de type 5382insC a été retrouvée dans les familles du cancer du sein dans différentes ethnies résidant dans divers pays européens telles que les juifs ashkénazes de France (Neuhausen et *al*;2000(Bonadona et *al ;* 2005), de pologne (Gorski et *al*, 2005), de Russie (Sokolenko et *al*, 2006), du Brésil (Esteves et *al*, 2009), de Turquie (Yazici et *al*, 2000), de Belgique (Goelen et *al*, 1999) et de Slovénie (Stegel et*al*, 2011) (Annexe1, TableauXI).

La présence de ces mutations à effet fondateur (185delAG et 5382insC) chez les populations fondatrices pourrait faciliter la découverte d'allèles hautement pénétrant chez les personnes à haut risque au sein des familles avec une susceptibilité héréditaire du cancer du sein et simplifierait à la fois le développement des recherches sur le cancer du sein et l'application clinique du test génétique pour la population étudiée. D'autres mutations à effet délétère sur l'exon 20 comme 5373C>T ont été retrouvées chez la population Malaisienne et slovène (Thirthagiri et *al*, 2008 ; Stegel et *al*, 2011).

Dans la population danoise, la mutation 5373G>C au niveau de l'exon 20 est associée à un phénotype sévère du cancer du sein. La fréquence de la mutation de l'exon 2 de type 185delAG est de 10% dans la population égyptienne et italienne (El gezeery et *al*;2008, Santarosa et *al*; 1999). Une fréquence de 1,2% de cette mutation a été rapporté chez les hollandais et les belges (Peelen et *al*;1997).

La mutation 185insA dans l'exon 2 qui engendre un codon stop a été rapportée en France (Bonadona et *al*, 2005), en Malaisie (Thirthagiri et *al*, 2008) et en Turquie (Yazici et *al*, 2000). Au niveau du même exon une mutation de type c.181T>G a été détecté uniquement chez les slovènes (Krajc et *al*, 2008; Stegel et *al*, 2011). Chez la population Allemande on observe la délétion totale de l'exon 2 (Hartmann et *al*;2004).

Une délétion de l'exon 17 a été observée dans la population allemande (Hartmann et *al*, 2004). Une mutation constitutionnelle délétère a été rapportée Algérie et en Tunisie, la mutation de type 5117G>C **(fig 24)** (Uhrhammer et *al*, 2008). En Sardaigne, une mutation non sens de type 5469G>A au sein de l'exon 22 a été rapportée (Palomba et *al*, 2009). Le variant 5545T>C dans l'exon 23 est également rapporté comme étant incriminé dans la population Singapourienne (Lee et *al*, 2003). Ces nombreuses mutations observées dans divers populations pourraient s'expliquer par l'intervention des facteurs environnementaux et des facteurs ethniques qui modifieraient la nature et les fréquences de cette mutation **(fig 25).**

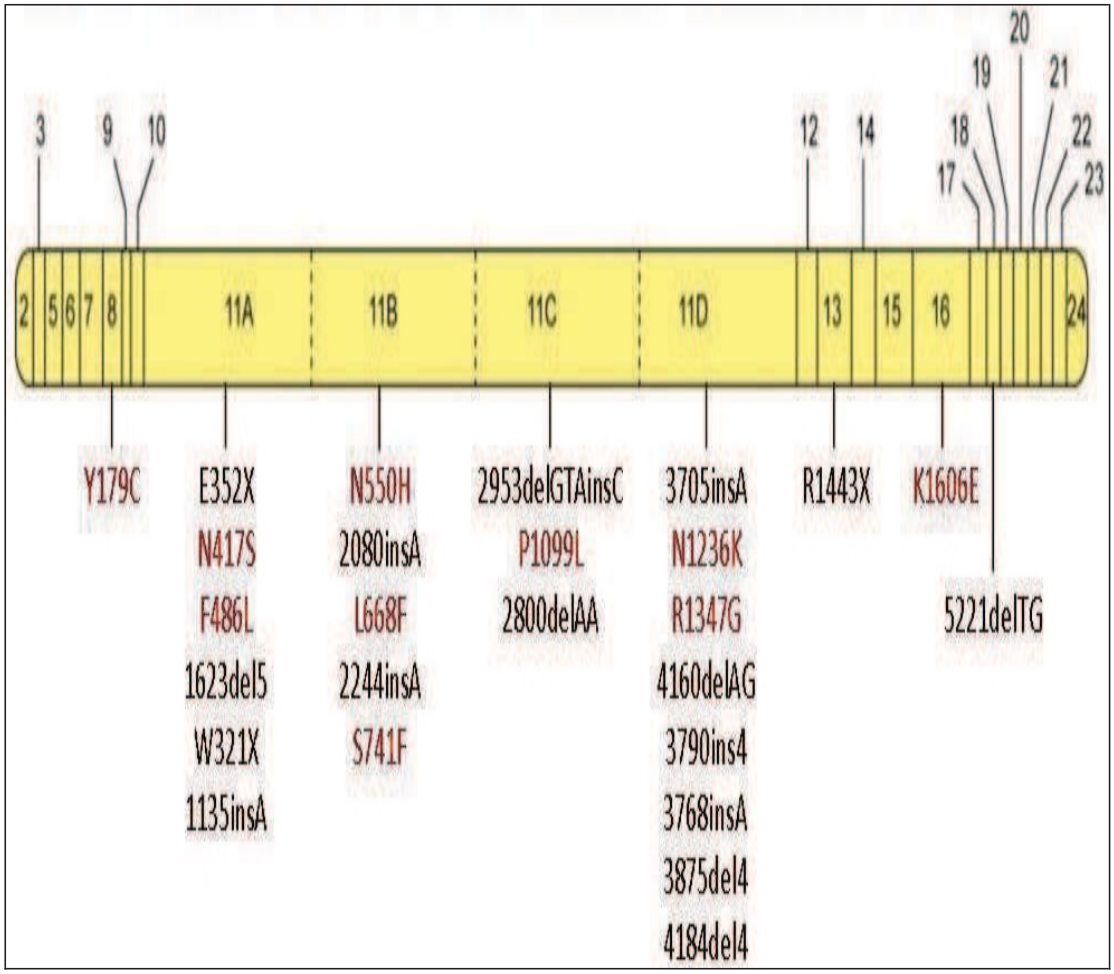


Figure 21: Distribution des mutations fondatrices de BRCA1 dans les familles prédisposées aux cancers du sein et/ou de l'ovaire d'origine Canadienne Française. D'après Simard et al. (Simard et al, 2007).

Figure 22: Répartition géographique des mutations du gène BRCA1 dans les pays de l'europe et du basin méditerranéen voir légende page 50

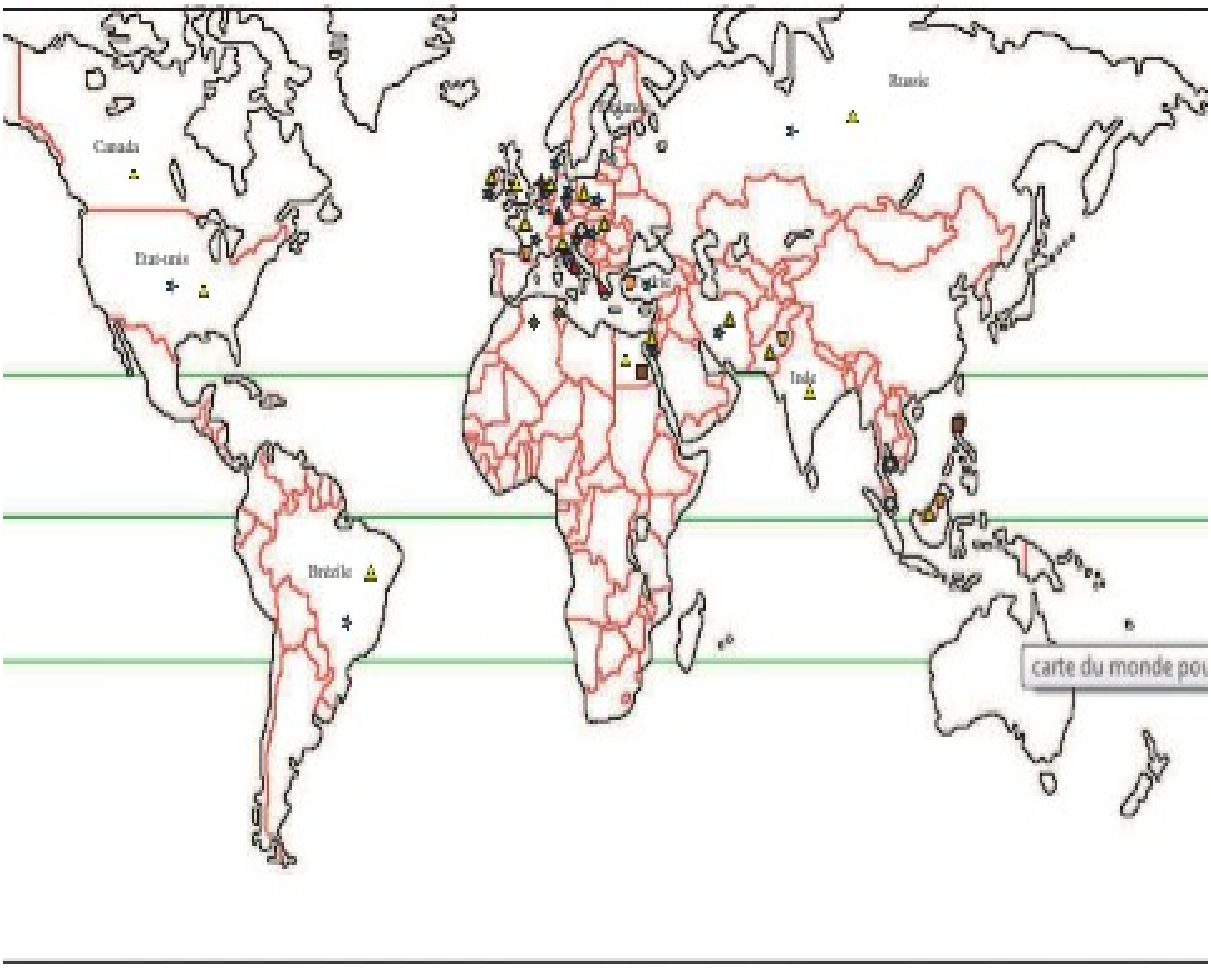


Figure 23: Répartition géographique des mutations du gène BRCA1 dans les pays du monde : voir légende page 50

Légende:

MUTATION	EXON	SYMBOLE
185DelAG	2	
185insA	2	
Δexon2	2	
Δexon17	17	
5117G>C	17	
5382insC	20	
Δexon20	20	
5370C>T	20	
5454delC	22	
Δexon22	22	
5545T>C	23	

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 démontrée 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, privilégient 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 compagnes de sensibilisation des jeunes femmes en conseillant des moyens de dépistage simple telle que la palpation mensuelle et l'examen clinique par le médecin.

Les références classifiées

01. AMICE J - Faculté de Médecine de Brest -Histologie spéciale - La glande mammaire - 2006.

02.Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22studies. Am J Hum Genet 2003; 72(5):1117-30.

03. Astra Zeneca, AG Grafenau 10 CH-6301, Mai 2010.

04.Bahar AV, Taylor PJ, Andrews L, et al. The "frequency of founder mutations in the BRCA 1, BRCA2, and APC genes in Australian Ashkenazi Jews: implications for the generality of U.S. population data. Cancer 2001; 92(2):440-5.

05. Berliner JL, Fay AM; Practice Issues Subcommittee of the National Society of Genetic Counselors' Familial Cancer Risk Counseling Special Interest Group. Risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. J Gene .

06. Callebaut I, Mornon JP. From BRCA1 to RAP1 : a widespread BRCT module closely associated with DNA repair. FEBS Lett. 1997 Jan 2; 400(l): 25-30.n. J Biol Chem. 2003 Jan 17; 278(3):2015-20.12; 407(6805):777-83.

07. Cantor SB, Bell DW, Ganesan S, et al. BACH1, a novel helicase-like protein, interacts directly with BRCA1 and contributes to its DNA repair function. Cell. 2001 Apr6; 105 (l):149-60.

08. CGHFBC : Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. Lancet. 2001; 358(9291):1389-99.

09. Cortez D, Wang Y, Qin J, et al. Requirement of ATM-dependent phosphorylation of brcal in the DNA damage response to double-strand breaks. Science. 1999 Nov 5;286(5442): 1162-6.

10. Couch F J, Sinilnikova O, Vierkant RA, et al. AURKA F31I polymorphism and breast cancer risk in BRCAl and BRCA2 mutation carriers: a consortium of investigators of modifiers of BRCA 1/2 study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007 Jul; 16 (7): 1416-21.

11. Daniels MJ, Wang Y, Lee M, et al. Abnormal cytokinesis in cells deficient in the breast cancer susceptibility protein BRCA2. Science. 2004 Oct 29;306(5697):876-9.

12. Deng CX. Tumorigenesis as a consequence of genetic instability in Brcal mutant mice.Mutat Res. 2001 Jun 2; 477(l-2): 183-9.

13. Délavai B, Ferrand A, Conte N, et al. Aurora B -TACC1 protein complex in cytokinesis. Oncogene. 2004 Jun 3; 23 (26):4516-22.

14. Devilee P. BRCA1 and BRCA2 testing: weighing the demand against the bene"fits. Am J Hum Genet 1999; 64(4):943-8.

15.D. GOSSET. Illustration : J. DASIC, Persomed 2007 - Tous droits réservés ISBN 978-2-35305-299-8.

16.Durocher F, Shattuck-Eidens D, McClure M, et al. Comparison of BRCA1 polymorphisms, rare sequence variants and/or missense mutations in unaffected and breast/ovarian cancer populations. Hum Mol Genet 1996; 5(6):835-42

17.Easton DF, Hopper JL, Thomas OC, et al. Breast cancer risks for BRCA1/2 carriers. Science 2004; 306(5705):2187-91; author reply -91.

18. Fabbro M, Savage K, Hobson K, et al. BRCAl-BARD 1 complexes are required for p53Ser-15 phosphorylation and a Gl/S arrest following ionizing radiation-induced DNA damage. J Biol Chem. 2004 Jul 23; 279(30):31251-8.

19. (FNCLCC) FEDERATION NATIONALE des Centres de Lutte Contre le Cancer et La Ligue Nationale Contre le Cancer, Paris, 2009.

20.FERRIS C. F. KULKARNI P. SULLIVAN J. M., Jr., HARDER J. A., MESSENGER T. L., FEBO M. Pup suckling is more rewarding than cocaine: evidence from functional magnetic resonance imaging and three-dimensional computational analysis, The Journal of Neuroscience, 2005; 25(1):149-156.

21. Feunteun J, et al. La prédisposition héréditaire au cancer du sein liée à BRCA1 et BRCA2:une maladie de la réponse aux lésions génotoxiques ?. Médecine/sciences 1999; 15: 38-44.

22.Ford D, Easton DF, Stratton M, etaI. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA 1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet 1998; 62(3):676-89.

23. Greenberg RA, Sobhian B, Pathania S, et al. Multifactorial contributions to an acute DNA damage response by BRCAl/BARD 1-containing complexes. Genes Dev. 2006 Janl;20(l):34-46.

24. Goelen G, Teugels E, Bonduelle M, Neyns B, De Grève J, et al. High frequency of BRCA1/2 germline mutations in 42 Belgian families with a small number of symptomatic subjects. J Med Genet 1999; 36: 304-308.

25.HELENE JAMMES, J. DJIANE, INRA - Unité d'Endocrinologie moléculaire, 78350 Jouy-en Josas ; INRA Prod. Anim, 1988, 1(5), 299-310.

26.HOUDEBINE LM. Action des hormones dans le développement de la glande mammaire. Reproduction humaine et hormones (Eds Eska). 1993; 6, 483-494.

27. Irminger-Finger I, Siegel BD, Leung WC. The functions of breast cancer susceptibility gene 1 (BRCA1) product and its associated proteins. Biol Chem. 1999 Feb; 380(2): 117-28

28.INSTITUT EUROPIEN de chimie et de biologie, cell biology promotion ,2007.

29. INSTITUT NATIONAL DU CANCER, Cancer du sein, avril 2008.

30. Jensen DE, Proctor M, Marquis ST, et al. BAP1: a novel ubiquitin hydrolase which binds to the BRCAl RING finger and enhances BRCAl-mediated cell growth suppression. Oncogene. 1998 Mar 5; 16(9):1097-112.

31. Jensen DE, Rauscher FJ 3rd. Defining biochemical functions for the BRCAl tumor suppressor protein: analysis ofthe BRCAl binding protein BAP1. Cancer Lett. 1999 Sep; 143 Suppl LSI3-7.

32. Jin Y, Xu XL, Yang MC, Wei F, Ayi TC, Bowcock AM, Baer R. Cell cycle-dependent colocalization of BARD1 and BRCA1 proteins in discrete nuclear domains. Proc Natl Acad Sci USA. 1997 Oct 28; 94(22): 12075-

33.Judkins T, Hendricksori BC, Deffenbaugh AM, et al. Application of embryonic lethal or other obvious phenotypes to characterize the clinical significance of genetic variants found in transcription with known deleterious mutations. Cancer Res 2005; 65(21):10096-103.

WITTEKIND, SOBIN Ch, LH. Classification TNM des tumeurs malignes. 2002, New York: Wiley-Liss. ISBN 0-471-22288-7.

34. Khanna KK, Jackson SP. DNA double-strand breaks: signaling, repair and the cancer connection. Nat Genet. 2001 Mar; 27(3):247-54.

35. Koonin EV, Altschul SF, Bork P. BRCA1 protein products ... Functional motifs... Nat Genet. 1996 Jul; 13(3):266-8.

36.Lalloo F, Cochrane S, Bulman B, et al. An evaluation of common breast cancer gene mutations in a population of Ashkenazi Jews. J Med Genet 1998; 35(1):10-2.

37. Laufer M, Nandula SV, Modi AP, et al. Structural requirements for the BARD1 tumor suppressor in chromosomal stability and homology-directed DNA repair. J Biol Chem. 2007 Nov 23; 282(47):34325-33.

38. Lee CG, Hurwitz J. Human RNA hélicase A is homologous to the maleless protein of Drosophila. J Biol Chem. 1993 Aug 5; 268(22):16822-

39. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. N Engl J Med. 2000; 343(2):78-85.

40. Mallery DL, Vandenberg CJ, Hiom K. Activation of the E3 ligase function of the BRCAl/BARD 1 complex by polyubiquitin chains. EMBO J. 2002 Dec 16; 21(24):6755-62.

41. Mark, W.Y., et al., Characterization of segments from the central region of BRCA1: an intrinsically disordered scaffold for multiple protein-protein and protein-DNA interactions? J Mol Biol, 2005. 345(2): p. 275-8732.

42. Maitra A, Wistuba II, Washington C, et al. High-resolution chromosome 3p allelotyping of breast carcinomas and precursor lesions demonstrates frequent loss of heterozygosity and a discontinuous pattern of allele loss. Am J Pathol. 2001 Jul; 159(l):l 19-30.

43.Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science 1994; 266: 66-71..

44. Narod S, Foulkes w, et al. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. Nature reviews cancer2004; 4: 665-676.

45.Okada S, Ouchi T. Cell cycle differences in DNA damage-induced BRCAl phosphorylation affect its subcellular localizatio

46.Orban, T.I. and E. Olah, Emerging roles of BRCA1 alternative splicing. Mol Pathol, 2003 56(4): p. 191-7.

47.Ouchi T, Monteiro AN, August A, et al. BRCA1 regulates p53-dependent gene expression. Proc Natl Acad Sci USA. 1998 Mar 3; 95 (5):2302-6.

48. Palomba G, Loi A, Uras A, Fancello P, et al. A role of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in breast cancer susceptibility within Sardinian population. BMC Cancer 2009; 9:245.

49. Paull TT, Rogakou EP, Yamazaki V, et al. A critical role for histone H2AX in recruitment of repair factors to nuclear foci after DNA damage. Curr Biol. 2000 Jul 27-Aug 10; 10(15):886-95.

50.Pastinen T, Perola M, Ignatius J, et al. Dissecting a population genome for targeted screening of disease mutations. Hum Mol Genet 2001 ; 10(26) :2961-72.

51.Peto J, Mack TM. High constant incidence in twins and other relatives of women with breast cancer. Nat Genet. 2000; 26(4):411-4.

52. Phelan CM, Kwan E, Jack E, et al. A low frequency of non-founder BRCA1 mutations in Ashkenazi Jewish breast-ovarian cancer families. Hum Mutat 2002; 20 (5):352-7.

53.PONS JY. Hormones et sein in << les mastopathies bénignes >> Eds Arnette Blackwell. 17es Journées Nationales de la Société Française de sénologie et de pathologie Mammaire - Bordeaux, 11-13 octobre 1995.

54.Reedy, M.B., et al., Antisense inhibition of BRCA1 expression and molecular analysis of hereditary tumors indicate that functional inactivation of the p53 DNA damage response pathway is required for BRCA-associated tumorigenesis. Gynecol Oncol, 2001. 81(3): p. 441-6.

55.Rich T, Allen RL, Wyllie AH. Defying death after DNA damage. Nature. 2000 Oct.

56. Robson M, Gilewski T, Haas B, et al. BRCA-associated breast cancer in young women. J Clin OncoI1998; 16(5):1642-9.

57.Ruffner H, Verma IM. BRCAl is a cell cycle-regulated nuclear phosphoprotein. Proc Natl Acad Sci USA. 1997 Jul 8; 94(14):7138-43.

58.Ryser S, Dizin E, Jefford CE, et al. Distinct roles of BARD 1 isoforms in mitosis: full- length BARD1 mediates Aurora B degradation, cancer-associated

BARD 1 beta scaffolds Aurora B and BRCA2. Cancer Res. 2009 Feb 1; 69(3):1125-34.

59.Sancar A. DNA excision repair. Annu Rev Biochem. 1996; 65:43-81

60. Scully R, Chen J, Ochs RL, et al. Dynamic changes of BRCA1 subnuclear location and phosphorylation state are initiated by DNA damage.Cell. 1997 Aug 8; 90(3):425-35.

61. Schuchner S, Tembe V, Rodriguez JA, et al. Nuclear targeting and cell cycle regulatory function of human BARD1. J Biol Chem. 2005 Mar 11; 280(10):8855-61.

62. Scully R, Chen J, Plug A, et al. Association of BRCA1 with Rad51 in mitotic and meiotic cells. Cell. 1997 Jan 24; 88 (2):265-75.

63.Simard J, Tonin P, Durocher F, et al. Common origins of BRCA 1 mutations In Canadian breast and ovarian cancer families. Nat Genet 1994; 8(4):392-8.

64. Simard J, Dumont M, Moisan AM, et al. Evaluation of BRCA1 and BRCA2 mutation prevalence, risk prediction models and a multistep testing approach in French- Canadian families with high risk of breast and ovarian cancer. J Med Genet 2007; 44(2):107-21.

65.SOURCES ÉTUDIANTES -Histologie Embryologie – La glande mammaire -Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes Année Universitaire 2007-2008.

66. Stewart GS, Wang B, Bignell CR, et al. MDC1 is a mediator ofthe mammalian DNA damage checkpoint. Nature. 2003 Feb 27; 421(6926):961-6.

67. Sowter, H.M. and A. Ashworth, BRCA1 and BRCA2 as ovarian cancer susceptibility genes. Carcinogenesis, 2005. 26(10): p. 1651-6.

68.Spurdle AB, Hopper JL, Chen X, et al. The BRCA2 372 HH genotype is associated with risk of breast cancer in Australian women under age 60 years. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002; 11 (4):413-6..

69. Stegel V, Krajc M, }gajnar J, Teugels E, De Grève J, Ho•evar M, Novakovi• S. The occurrence of germline BRCA1 and BRCA2 sequence alterations in Slovenian population. BMC Medical Genetics 2011; 12:9.

70.Stoppa-Lyonnet D, et al. « Peignage d'ADN » et grands réarrangements du gène BRCA1 ou comment dénoncer le monopole de Myriad Genetics sur les tests de prédisposition au cancer du sein. médecine/sciences 2001 ; 17 : 1072-5.

71.Stratton MR, Rahman N. The emerging landscape of breast cancer susceptibility. Nat Genet. 2008; 40(1): 17-22. t Couns. 2007; 16(3):241-60.

72.Petit C, Sancar A. Nucleotide excision repair: from E. coli to man. Biochimie. 1999 Jan- Feb; 81(1-2): 15-25.

73. Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, et al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. Nat Genet 1996; 12(3):333-7.

74. Tavtigian SV, Samollow PB" de Silva D, Thomas A. An analysis of unclassified missense substitutions in human BRCA1. Fam Cancer 2006; 5(1):77-88.

75. Thirthagiri E, Lee SY, Kang P, Lee DS, Toh GT, et al. Evaluation of BRCA1 and BRCA2 mutations and risk-prediction models in a typical Asian country (Malaysia) with a relatively low incidence of breast cancer. BCR 2008; 10 (4): R59.

76. Thompson D, Easton DF. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2002; 94(18):1358-65.

77.Thompson D, Easton D. The genetic epidemiology of breast cancer genes. Mammary Gland Biol Neoplasia 2004; 9(3):221-36.

78.Tibbetts RS, Cortez D, Brumbaugh KM, et al. Functional interactions between BRCA1 and the checkpoint kinase ATR during genotoxic stress. Genes Dev. 2000 Dec l;14 (23):2989-3002.

79.Tranchemontagne J, Boothroyd L, Blancquaert 1. Contribution of BRCA1/2 Mutation testing to risk assessment for susceptibility to breast and ovarian cancer. In: Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du gouvernement du Québec; 2006. p. 226.

80. Vezina H, Durocher F, Dumont M, et al. Molecular and genealogical characterization of the R 1443X BRCA 1 mutation in high-risk FrenchCanadian breast/ovarian cancer families. Hum Genet 2005; 117(2-3): 119-32.

81.Wang Q, Zhang H, Kajino K, et al. BRCA1 binds c-Myc and inhibits its transcriptional and transforming activity in cells. Oncogene. 1998 Oct 15; 17(15):1939-48.

82. Wang Y, Cortez D, Yazdi P, et al. BASC, a super complex of BRCA 1-associated proteins involved in the recognition and repair of aberrant DNA structures. Genes Dev. 2000 Apr 15; 14(8):927-39.

83. Welcsh PL, Owens KN, King MC. Insights into the functions of BRCA1 and BRCA2. Trends Genet. 2000 Feb; 16(2):69-74.

84. Wilson CA, Ramos L, Villasenor MR, et al. Localization of human BRCAl and its loss in high-grade, non-inherited breast carcinomas. Nat Genet. 1999 Feb; 21(2)236-40.

85.Wooster, R., et al., Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. Science, 1994. 265(5181): p. 2088-90

86.Wood RD. Nucleotide excision repair in mammalian cells. J Biol Chem. 1997 Sep 19;272 (38):23465-8. 07.

87.Wu LC, Wang ZW, Tsan JT, et al. Identification of a RING protein that can interact in vivo with the BRCA1 gene product. Nat Genet. 1996 Dec; 14(4):430-40.

88. Xu B, Kim St, Kastan MB. Involvement of Brcal in S-phase and G(2)-phase checkpoints after ionizing irradiation. Mol Cell Biol. 2001 May; 21(10):3445-50.

89. Xu B, O'Donnell AH, Kim ST, et al. Phosphorylation of serine 1387 in Brcal is specifically required for the Atm-mediated S-phase checkpoint after ionizing irradiation. Cancer Res. 2002 Aug 15; 62(16):4588-91.

90. Yazici H, Bitisik O, Akisik E, Cabioglu N, Saip P, Muslumanoglu M, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in Turkish breast/ovarian families and young breast cancer patients. British Journal of Cancer 2000; 83(6): 737–742.

91. Yu VP, Koehler M, Steinlein C, et al. Gross chromosomal rearrangements and genetic exchange between nonhomologous chromosomes following BRCA2 inactivation. Genes Dev. 2000 Jun l;14(ll):1400-6.

92. Zhang S, Maacke H, Grosse F. Molecular cloning ofthe gene encoding nuclear DNA hélicase IL A bovine homologue of human RNA hélicase A and Drosophila Mle protein. J Biol Chem. 1995 Jul 7; 270(27): 16422-7.

93. Zhong Q, Chen CF, Li S, et al. Association of BRCA1 with the hRad50-hMrel l-p95 complex and the DNA damage response. Science. 1999 Jul 30; 285(5428):747-50.

Les sites d’internet :

Http://www.nhgri.nih.gov/lntramural research/Lab transfert/Bic.