



République Algérienne Démocratique et populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université de Saad Dahleb



Faculté des Sciences de la nature et de la vie  
Département de biologie et physiologie cellulaire

## Mémoire de fin d'étude

En vue d'obtention d'un diplôme de

Master : En SCIENCE DE LA NATURE ET DE LA VIE

Filière : SCIENCES BIOLOGIQUES

Option : Bioinformatique

Thème

*Analyse des mutations de deux gènes  
(BRCA1 et BRCA2) intervenants dans le cancer  
du sein*

Présenté et soutenu par :

*M<sup>me</sup> FELLAH Rym*

*Mlle OUAMARA Soumia*

*Soutenu le: 21/09/2017 à 9H*

### Membres de jury

|  |            |                |                     |
|--|------------|----------------|---------------------|
| <i>M<sup>me</sup> BEN MANSOUR S.</i>     | <i>MCB</i> | <i>Blida 1</i> | <i>Présidente</i>   |
| <i>M<sup>me</sup> GUESSAIBIA N.</i>      | <i>MCB</i> | <i>Blida 1</i> | <i>Examinatrice</i> |
| <i>M<sup>me</sup> ABDUL-HUSSAIN A S.</i> | <i>MCB</i> | <i>Blida 1</i> | <i>Promotrice</i>   |

*Promotion :2017*

## Remerciements

*Tout d'abord nous remercions Dieu qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.*

*Nous tenons à remercier chaleureusement notre encadreur « **Madame ABDUL HOUCAIN.A S** », Maître de conférences classe B à l'université de Blida pour nous avoir dirigée et guidée tout le long de ce travail. Ses conseils et ses remarque constructifs étaient très bénéfique pour notre travail. Son soutien permanant ainsi que sa disponibilité pour l'achèvement de ce travail nous ont été très favorables. Nous lui témoignons notre gratitude pour sa patience et surtout sa gentillesse.*

*A tous les membre de jury d'avoir accepté d'examine notre travail :*

*Madame BEN MANSOUR.S : Maître de conférences classe B a d l'université de Blida d'avoir bien voulu nous faire l'honneur de présider ce jury*

*Madame GUESSAJBIA.N. : Maître assistante classe B a l'université de Blida pour avoir bien voulu examine ce travail et être membre de jury*

*En fin, nous remercions tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.*

## *Dédicace*

*Du profond de mon cœur, je dédie mon travail a tous qui me sont  
chers*

*A mon cher père **Mohamed***

*Qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études est ma soutenue  
dans ma vie je t'aime papa*

*A ma chère mère **Rachida***

*Un signe d'amour, de reconnaissance et de gratitude pour tous les  
soutiens et les sacrifices*

*A mon très cher petit poussin **Imed eddine***

*C'est à toi mon adorable ange, ma joie, ma force, petit trésor que  
maman dédie ce travail.*

*Je te souhaite tous le bonheur et la sente du monde*

*Mes chères Sœurs et cher frère*

*Meriem, Mohamed, Selma, Fatma Zohra, Redouane, Sarah*

*Mes chers neveux et mes chères nièces*

*A tous ma famille **Ouamara et Baïlla***

*A ma chère amie et sœur **Dabahí Soumia** je te souhaite le bonheur*

*A tous mes amis*

*Ouamara Soumia*

## Résumé

Les femmes porteuses d'une mutation du gène BRCA1 ou BRCA2 ont un risque de cancer du sein très élevé dont les estimations varient beaucoup d'une étude à l'autre.

L'objectif principal de cette étude est de mieux estimer le risque de cancer du sein associé aux gènes BRCA1/2 en tenant compte de la variabilité des mutations on utilisant quelques outils bio-informatiques tel que la banque de données **NCBI** contenant la base de données **GenBank** pour la requête des séquences. En plus les bases **COSMIC** et **ClinVar** pour la description des mutations trouvés.

Les taux d'incidence standardisés varient entre 15 et 45 pour 100 000 en Afrique, entre 20 et 90 pour 100 000 en Amérique latine, et entre 15 et 30 pour 100 000 en Asie. Les mutations du gène BRCA1 et BRCA2 comprennent la susceptibilité génétique la plus importante dont on observe dans une population majoritairement féminine que 66,18% représente le pourcentage des cancers du sein sans l'influence des deux gènes BRCA1/BRCA2 par contre le taux des cancers du sein causés par les gènes BRCA1/BRCA2 est de 33.82% dont le plus fréquent est le BRCA1 avec un taux de 20,98% et celui de BRCA2 qui est moins important avec un taux de 12.84% .

La mutation trouvée en Afrique plus précisément en Algérie de BRCA1 est **c.798-799delTT**, on la mutation du gène BRCA1 la plus fréquente est de **5382insC** (c.5266dupC), et celle du gène BRCA2 est de **999del5**, qui a été trouvée dans presque toutes les populations.

Cette étude montre l'importance de la prise en compte simultanée de la localisation des mutations dans les gènes BRCA1/2 dans l'estimation des risques de cancer du sein.

**Mots clés :** cancer du sein, mutation, BRCA1/BRCA2, épigénétique, méthylation

## Abstract

Women with a BRCA1 or BRCA2 gene mutation have a very high risk of breast cancer whose estimates vary from one study to another.

BRCA1 / 2 under the variability of the mutations on the use of some bioinformatic tools such as the NCBI database contains the **GenBank** database for query sequences. In addition, the bases **COSMIC** and **ClinVar** for the description of the mutations found.

Standardized incidence rates vary between 15 and 45 per 100,000 in Africa, between 20 and 90 per 100,000 in Latin America, and between 15 and 30 per 100,000 in Asia.

BRCA1 and BRCA2 gene mutations include the highest genetic susceptibility important not to observe in a predominantly female population that 66.18% represents the percentage of breast cancers without the influence of the two genes BRCA1 / BRCA2 is 33.82% BRCA2 with a rate of 20.98% and that of BRCA2 which is less important with a rate of 12.84%.

The most accurate mutation found in Africa of BRCA1 is c.798-799delTT, the most common BRCA1 gene mutation is 5382insC (c.5266dupC), and the BRCA2 gene is 999del5, which was found in almost all populations.

This study shows the importance of simultaneously taking into account the location of mutations in the BRCA1 / 2 genes in estimating the risks of breast cancer.

Key words: breast cancer, mutation, BRCA1 / BRCA2

## ملخص

سرطان الثدي هو أكثر السرطانات شيوعا عند الاناث خاصة النساء الحاملات للمورثات BRCA1/BRCA2 حيث ان الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو التقدير الأفضل لخطر الإصابة بسرطان الثدي المرتبطة بالجينات BRCA1/ BRCA2 , مع الأخذ بعين الاعتبار تباين الطفرات .

معدل سرطان الثدي الناتج عن طفرة في BRCA و BRCA2 هو 33,82% حيث الأكثر انتشارا هو BRCA1 بمعدل 20,98% و أما BRCA2 فهو الأقل أهمية بنسبة 12,84% في حين أن 66,18% تمثل نسبة سرطان الثدي تحت تأثير عوامل أخرى . ان ارتفاع المركبات الميثيلية في بادئ المورثة BRCA و الطفرات في الخلايا الجذعية تنتج نادرا و لكن هذه الخاصية لم تترجم بعد الى اختبارات على أرض الواقع , حيث تتراوح معدلات الإصابة بين 15 و 45 لكل 100000 في افريقيا , و من 20 الى 90 لكل 100000 في أمريكا اللاتينية , و من 15 الى 30 لكل 100000 في أسيا .

الكلمات المفتاحية : BRCA1/ BRCA2 , علم الوراثة , الميثيل , سرطان الثدي , الطفرات

## Liste d'abréviation

a.a : acide aminé

ADN :Acide désoxyribonucléique

ADNc : Acide désoxyribonucléique complémentaire

ARNm :Acide ribonucléiquemessenger

ATM : Ataxie télangiectasie Mute

AR :Androgenreceptor

BRCA1 :Breast cancer susceptibility gene 1

BRCA2:Breast cancer susceptibility gene 2

BRCA3:Breast cancer susceptibility gene 3

BRCAC : BRCAC\_terminal

BASC : BRCA1-associated génome surveillance complexe

BRAD1:BRCA1-associated RING domain 1

BRTC :BRCA1 C terminus

BLAST: Basic Local Alignment Search Tool

COSMIC: Catalogue OfSomatique Mutation In Cancer

CpG: cytosine phosphate guanine

CGI:Cancer Genome Interpreter

Cn 3D: Voiren 3D

DBD: DNA binding domaine

DDBJ:DNA Data Bank of Japan

Del : Délétion

dbEST : ExpressseSequence Tags

dbGSS : Genome Survey Sequence

EMBL : EuropeanMolecularBiologyLaboratory

GST : Gène surpresseur de tumeurs

HGVS : Human Genome Variation Society

hMSH2:MutS protein homolog 2

hMLH 1:human MutL Homolog 1

hPMS 1/2 :Hybrid Permanent Magnets

ins: Insertion

Kb: Kilo base

KDa: Kilo Dalton

Mpb: Million paire de base

NIH:National Institutes of Health

NLS: Nuclear Localisation Sequences

NCBI:National Center for Biotechnology Information

NC: Numéro du Code

ORFfinder:Open reading frame

pb (bp) :paire de base

P53 :Pp53

PTEN:Phosphatase and TENsin homolog

RAD51: Recombination Protein A

SAM: S-adénosyl methionine

SWI:Swiss Welding Institute

UTR5' /3': Untranslated Transcribed Region

UV: Variantsnon classifies



## Liste des figures

|   |    |
|---|----|
| Figure 1 : Classification des tumeurs mammaire.....   | 04 |
| Figure 2 : Hypothèse des deux étapes de Knudson .....   | 07 |
| Figure 3: Statistiques actuelles du super-assemblage.....   | 08 |
| Figure 4 : Localisation des gènes BRCA1& BRCA2.....   | 09 |
| Figure 5 : Représentation schématique du gène <i>BRCA1</i> , de ses domaines fonctionnels et de ses domaines de liaison protéique ..... | 10 |
| Figure 6: Représentation schématique du gène <i>BRCA2</i> , de ses domaines fonctionnels et de ses domaines de liaison protéique .....  | 12 |
| Figure 7: Page d accueil de GenBank.....  | 17 |
| Figure 8 : page d'accueil de ClinVar .....  | 18 |
| Figure 9 : Page d'accueil de COSMIC .....   | 19 |
| Figure 10 : Utilisation de GenBank.....   | 20 |
| Figure11 : Tableau de bord de la requête sur NCBI .....   | 21 |
| Figure12 : La séquence sous format FASTA .....  | 22 |
| Figure 13: Utilisation de Blast sur la plateforme NCBI.....   | 23 |
| Figure 14 : L'utilisation de ClinVar.....   | 25 |
| Figure15 : Taux d'implication de BRCA1 et BRCA2 dans l'apparition de cancer du sein.....  | 27 |
| Figure 16 : Taux d'implication de BRCA1 et BRCA2 dans l'apparition de cancer du sein.....   | 27 |
| Figure 17 : réarrangement du gène BRCA1.....  | 29 |
| Figure 18 : réarrangement du gène BRCA2 .....   | 31 |
| Figure 19 :Spectre des mutations germinales identifiées dans les gènes.....   | 32 |
| Figure 20 : Localisation de quelque mutation de BRCA1.....  | 33 |
| Figure 21 : localisation de quelque mutation de BRCA2.....  | 40 |
| Figure 22 : Comparaison des fréquences de mutations BRCA1/BRCA2 dans le cancer du sein.....   | 49 |
| Figure 23 : Pourcentage du Risque de malignité moyen de BRCA1 BRCA2.....  | 51 |

## Liste des tableaux

|   |    |
|---|----|
| Tableau I : Les différents facteurs de risque des cancers du sein.....  | 5  |
| Tableau II : Rôle du gène BRCA1.....  | 10 |
| Tableau III : Rôle de gène BRCA2.....   | 12 |
| Tableau IV : Autres gènes de prédisposition aux cancers du sein.....  | 13 |
| Tableau V : Quelque domaine et exemple d'application de la bioinformatique.....   | 15 |
| Tableau VI : Les numéros d'accèsion des deux séquences de BRCA1 et BRCA2.....   | 17 |
| Tableau VII : Méthode d'utilisation de l'outil d'Alignement Blast de NCBI.....  | 24 |
| Tableau VIII : risque annuel de cancer du sein pour BRCA1 et BRCA2.....   | 26 |
| Tableau IX : Les exons de BRCA1.....  | 28 |
| Tableau X: Les exons de BRCA2.....  | 30 |
| Tableau XI : Les mutations de BRCA1 dans le monde. ....   | 33 |
| Tableau XII : Mutations de la lignée germinale pathogène dans les gènes BRCA1 et<br>expression phénotypique chez le patient algérien de cancer du sein.....   | 34 |
| Tableau XIII : Expérience phénotypique chez les patients algériens de cancer du sein avec des<br>UV et des polymorphismes nouvellement identifiés BRCA1.....  | 35 |
| Tableau XIV : Caractéristiques des patients atteints de mutations BRCA1 en Algérie.....   | 36 |
| Tableau XV: Les mutations les plus fréquentes du BRCA1.....   | 37 |
| Tableau XVI : Les mutations du gène BRCA2 dans le monde.....  | 38 |
| Tableau XVII : Mutations de la lignée germinale pathogène dans les gènes BRCA2 et<br>expression phénotypique chez le patient algérien de cancer du sein.....  | 40 |
| Tableau XVIII : Expérience phénotypique chez les patients algériens de cancer du sein avec<br>des UV et des polymorphismes nouvellement identifiés BRCA1..... | 41 |
| Tableau XIX : Mutations BRCA2 en Algérie.....   | 42 |
| Tableau XX : Les mutations les plus fréquentes BRCA2.....   | 43 |
| Tableau XXI : Les polymorphismes les plus importants et fréquents des gènes BRCA1 et<br>BRCA2 à travers le monde.....   | 45 |
| Tableau XXII : Comparaison des fréquences des mutations BRCA1 et BRCA2 dans les<br>familles de cancer du sein dans diverses populations.....                  | 48 |

|   |    |
|---|----|
| Tableau XXIII : Risque de malignité chez les individus avec une variante générique BRCA1<br>ou BRCA2 pathogène..... | 50 |
|---|----|

# SOMMAIRE

## I. Rappels bibliographiques

|  |    |
|--|----|
| Introduction .....   | 1  |
| 1. Anatomie du sein .....  | 2  |
| 2. Classification des cancers du sein .....  | 3  |
| 3. Les facteurs de risque.....   | 3  |
| 4. Notions d'oncogènes, anti-oncogènes, suppresseurs de tumeurs et théorie de Knudson..... | 4  |
| 4.1. Les proto-oncogènes .....   | 4  |
| 4.2. Les gènes suppresseurs de tumeur.....   | 5  |
| 4.3. Théorie de Knudson.....   | 6  |
| 5. Description du caryotype humain .....   | 7  |
| 6. Les gènes responsables des cancers du sein.....   | 8  |
| 6.1. La découverte des gènes BRCA1 et BRCA2.....   | 8  |
| ➤ Le gène BRCA1.....   | 9  |
| ➤ Le gène BRCA2.....   | 11 |
| 7. Autres gènes de prédisposition aux cancers du sein.....                                 | 12 |
| 8. L'intérêt d'un diagnostic génétique .....   | 14 |
| 9. Bioinformatique.....  | 14 |
| <b>II. Matériels et méthode</b>  |    |
| I. Matériels .....   | 16 |
| II. Méthodes.....  | 20 |
| <b>III Résultats et discussion</b>   |    |
| 1. Analyses de données épidémiologiques de BRCA1 / BRCA2.....                              | 26 |
| 2. Mutations de BRCA1 / BRCA2 et cancer du sein.....                                       | 31 |

|   |    |
|---|----|
| 3. Mutations fondatrices de BRCA1/BRCA2.....  | 32 |
| 4. Analyse du polymorphisme des gènes BRCA1/BRCA2.....  | 43 |
| 5. Comparaison des fréquences de mutations BRCA1/BRCA2 dans le cancer du sein dans le monde ..... | 47 |
| 6. Risque de malignité .....  | 49 |
| <b>Conclusion</b> .....   | 52 |
| Références bibliographiques.....  | 54 |

# Introduction

Le CANCER est une maladie génétique, causée par l'acquisition de mutations qui peuvent être déclenchées par plusieurs substances ou agents. Ces facteurs peuvent être chimiques, physiques ou encore biologiques. Une susceptibilité génétique héréditaire est également mise en cause. Tous ces éléments font du cancer une maladie extrêmement complexe, multifactorielle et hétérogène. ( **Arnedos et al ,2012**)

Le cancer est provoqué par un enchaînement d'événements qui conduisent les cellules saines à ne plus être coordonnées mais à proliférer de façon non-régulée .

Le rôle des hormones dans le cancer, et ce particulièrement dans le cancer du sein n'est pas négligeable. La régulation de l'expression des gènes est donc le mécanisme fondamental permettant la différenciation cellulaire, la morphogenèse et l'adaptabilité d'un organisme vivant à son environnement. Toutes les cellules interagissent ensemble et sont dépendantes du bon fonctionnement des autres cellules.( **Séradour,2012**)

Au niveau mondial, les taux d'incidence standardisés-monde les plus élevés (90 pour 100 000) sont observés aux États-Unis et au Canada. À l'inverse, au Japon, ils atteignent à peine 16 pour 100 000. Les taux varient entre 15 et 45 pour 100 000 en Afrique, entre 20 et 90 pour 100 000 en Amérique latine, et entre 15 et 30 pour 100 000 en Asie à l'exception de la Russie d'Asie (**Ferlayet al, 2002**).

En Algérie le cancer du sein est devenu un problème de santé publique majeur avec une réelle urgence d'intervention et de prise en charge.

L'objectif de notre étude a été de montrer la relation des mutations des gènes BRCA1/BRCA2 et l'apparition des cancers du sein en Algérie.

Afin de pouvoir réaliser cette étude, nous avons repris l'ensemble des études déjà effectuées et en établissant quelques chiffres statistiques démontant les résultats retrouvés.

# Rappels bibliographiques



## **Introduction**

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme et occupe le premier rang dans la plupart des pays. Chaque année, plus de 1 million de nouveaux cas apparaissent dans le monde, ce qui représente 30 % des nouveaux cas de cancers féminins dans les pays industrialisés – à l'exception du Japon et environ 14 % dans les pays en développement. C'est aussi la première cause de mortalité par cancer chez les femmes dans le monde, avec 410 000 décès pour l'année 2002(**Ferlay et al, 2002**).

On a : 25-34 cas pour 100000 habitants selon **les registres de 2001** (19 à Sétif, 25 à Alger, 29 à Constantine) ;

-22% de l'ensemble des cancers à l'échelle nationale ;

Selon des études réalisées par le président de **la Société Algérienne d'oncologie médicale** ; l'Algérie a enregistré, 45.000 nouveaux cas/an, ainsi que la mise en œuvre du Plan anticancer, à partir de l'année **2015**, ont été parmi les sujets débattus.

Sur une série de 683 cas, traités en **2003** au **Centre Pierre et Marie Curie** on a :

- 40,4% ont moins de 50 ans.
- 02% de femmes présentant un cancer du sein n'ont jamais eu d'enfant.
- 10% de l'ensemble des cancers sont familiaux.
- 70% ont subi l'amputation
- 30% ont bénéficié de traitements conservateurs.
- L'âge médian et l'âge moyen se situent à 45 ans.
- Les premiers cas surviennent dès l'âge de 20 ans alors que l'ascension de la courbe d'incidence commence à 39 ans.
- Le taux d'incidence le plus élevé se situe à 65 ans.

On constate qu'à partir de l'année 2000 l'apparition du cancer du sein de plus en plus précoce. Soit 25% des cas ont un âge inférieur à 40 ans. L'âge maximum est inférieur à 80 ans, sauf le cas de 2004 (78ans).

## **1. Anatomie du sein**

Le sein est composé d'une glande mammaire, de fibres de soutien (ligaments de Cooper) et de graisse (tissu adipeux) ; le tout est recouvert par la peau. La quantité de chacune de ses composantes peut varier d'une femme à l'autre. Le sein est situé par-dessus le muscle pectoral. On trouve également dans le sein des nerfs, des vaisseaux sanguins et lymphatiques. La glande mammaire est divisée en 15 à 20 sections qu'on appelle lobes, composés de lobules ; Ceux-ci sont reliés à des canaux qui se rendent sous le mamelon (situé au centre du sein). On peut également observer des

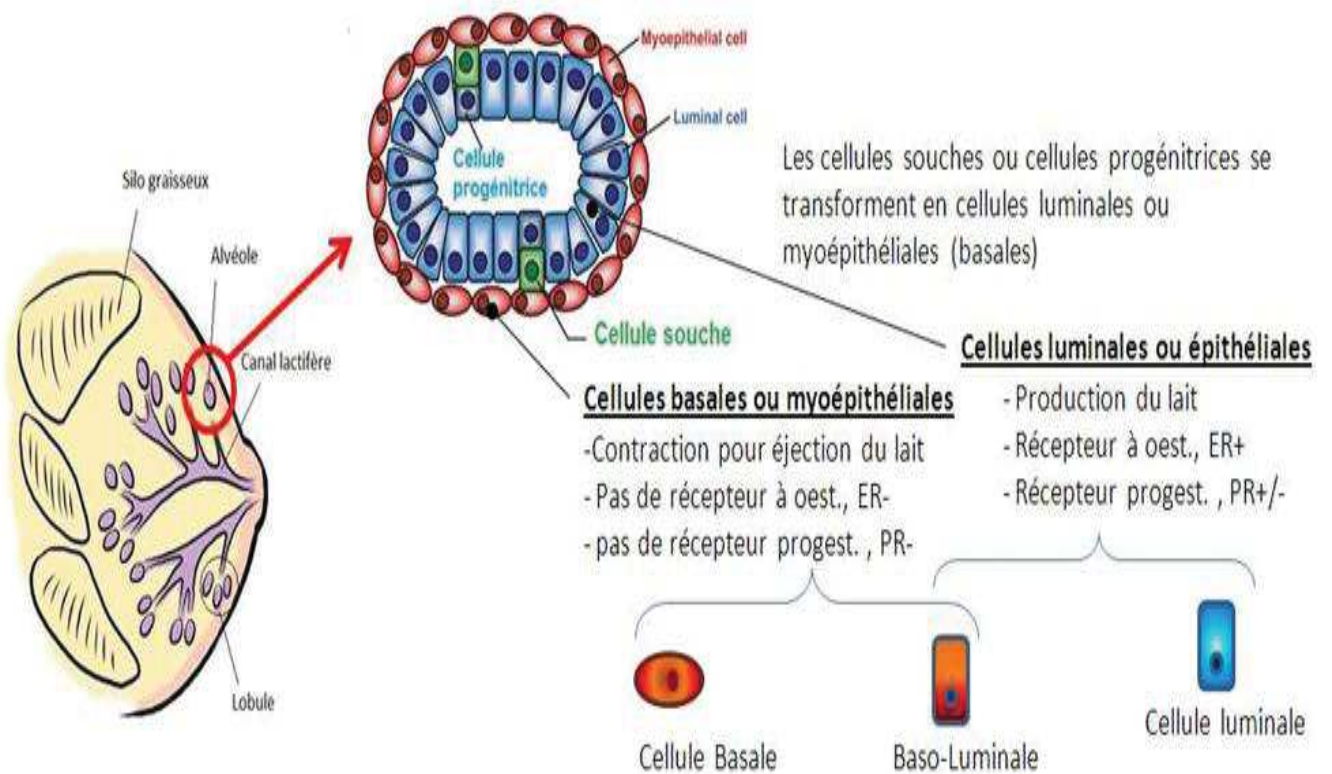
chaînes de ganglions lymphatiques qui filtrent les microbes et protègent le corps contre l'infection et la maladie.

Le cancer du sein peut se développer tant au niveau d'un canal galactophore que d'un lobule et il peut également se retrouver au niveau des ganglions lymphatiques(El rhouizi, 2016).

De la puberté à la ménopause, lors de chaque cycle menstruel de la femme, les seins réagissent aux variations hormonales. Le développement final des seins se produit lors d'une grossesse. Ce n'est qu'à ce moment qu'ils atteindront leur maturité. Pendant la grossesse, sous l'influence des œstrogènes et de la progestérone produits par le placenta, les canaux galactophores s'allongent et se ramifient et les lobules se développent pour produire le lait(Lecarpentier, 2012).

## **2. Classification des cancers du sein**

La plupart des tumeurs malignes du sein se développent à partir de cellules épithéliales des canaux galactophores (carcinome canalaire) ou des lobules glandulaires (carcinome lobulaire). Ces deux types représentent plus de 90% des tumeurs et sont généralement infiltrants. Dans certains cas, les cellules cancéreuses prolifèrent sans rupture de la lame basale, aboutissant à un carcinome in situ.



| Catégories histologiques                                     | Canalaire                         | Lobulaire               | Catégories moléculaires | Triple négatif ER-, PR-, HER2-                     | HER2 +  | Luminal B       | Luminal A |
|--|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------|--|---------|-----------------|-----------|
| <u>In-situ</u><br>Limité à la membrane basale                | Canalaire in-situ (80%)           | Lobulaire in-situ (20%) | % rencontrés            | 15 à 20  | 10 - 15 | 20              | 40        |
|  |                                   |                         | Expression récepteurs   |  | HER 2   | HER2 ER+ PR +   | ER+ PR +  |
| <u>Infiltrant</u><br>Extension au-delà de la membrane basale | Surtout issu du canalaire in-situ |                         | Grade                   | Grade III <span style="float:right">Grade I</span> |         |                 |           |
|  |                                   |                         | Thérapie                | Chimiothérapie                                     |         | Hormonothérapie |           |
|  |                                   |                         |                         | Herceptine : se lie aux HER2                       |         |                 |           |

Figure 1 : Classification des tumeurs mammaires (Le monde et nous, 2014) (Histologique et biomoléculaire)

### 3. Les facteurs de risque

Les facteurs de risque de développer un cancer du sein sont classés en 3 groupes : les facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux comme le résume le tableau I

**Tableau I : Les différents facteurs de risque des cancers du sein, (AbdRabbo, 2009 ; Lecarpentier, 2012)**

| La nature des facteurs de risques | Les facteurs  |
|-----------------------------------|---|
| <b>Facteurs génétiques</b>        | Mutation des gènes BRCA1 et BRCA2 et d'autre gène.  |
| <b>Facteurs hormonaux</b>         | Gynéco-obstétriques (âge aux premières règles et à la ménopause ; influence de grossesse ; prise de contraceptifs)  |
| <b>Autres facteurs</b>            | Mode de vie et habitudes toxiques (indice de masse corporelle ; consommation de tabac et alcool, alimentation, exposition au agent exogène, stress, Exposition aux radiations ionisantes) |

### 4. Notions d'oncogènes, anti-oncogènes, suppresseurs de tumeurs et théorie de Knudson

La découverte des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs (GST) a permis une avancée dans la connaissance des phénomènes de la carcinogenèse. La prolifération cellulaire au sein des tissus est rigoureusement contrôlée au cours de notre vie. Certaines cellules telles que les neurones ne nécessitent pas un renouvellement constant, d'autres telles que les cellules sanguines ou cutanées sont perpétuellement en multiplication. Le contrôle de cette multiplication cellulaire se fait grâce à un équilibre permanent entre facteurs activateurs et facteurs inhibiteurs de la division cellulaire, équilibre appelé homéostasie cellulaire. Toute altération de cet équilibre peut entraîner une prolifération cellulaire incontrôlée pouvant favoriser l'apparition d'un cancer (AbdRabbo, 2009).

#### 4.1. Les proto-oncogènes

Les proto-oncogènes ont alors été définis comme des gènes dont la surexpression ou des modifications de structure les transforme en oncogènes, engendrant une prolifération incontrôlée des cellules et contribuant à leur transformation en cellules tumorales (Theoleyreet Baklouti, 2004).

Ainsi, tout gène exerçant une pression de sélection positive sur la prolifération et/ou bloquant les mécanismes apoptiques de la cellule rendant la cellule immortelle, et/ou concourant par ses effets angiogéniques à la croissance tumorale, en facilitant la dissémination des cellules tumorales et l'apparition de métastases est un oncogène (AbdRabbo, 2009).

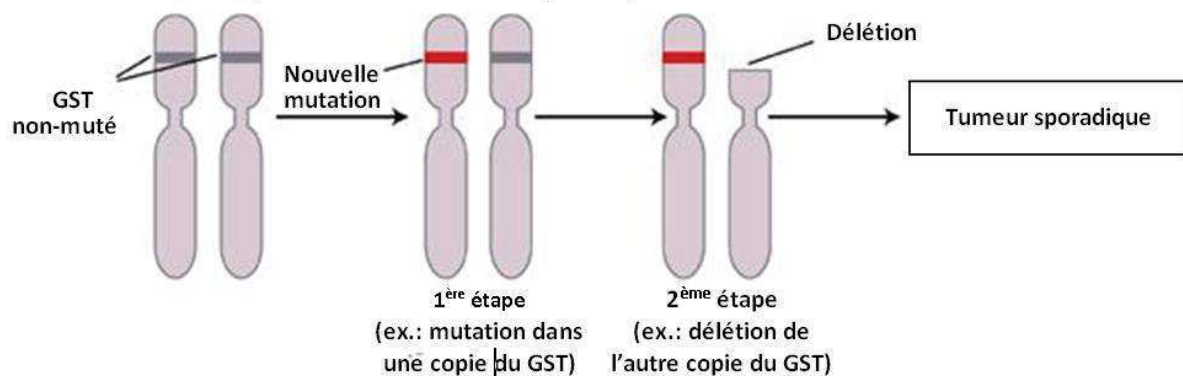
#### **4.2. Les gènes suppresseurs de tumeur**

Un gène suppresseur de tumeurs (GST) ou anti-oncogène est défini comme un gène dont l'absence favorise la transformation maligne et dont le remplacement dans les cellules défectives permet la réversion de ce phénotype malin (**Lacave et al, 2005**). Ainsi, un gène capable d'induire les mécanismes apoptiques de la cellule, ou de réguler le cycle cellulaire afin d'inhiber la prolifération cellulaire ou d'activer la différenciation cellulaire, ou de permettre la réparation des lésions de l'ADN, maintenant ainsi l'intégrité du génome ou encore de favoriser l'adhésion cellulaire empêchant ainsi la propagation tumorale pourrait intervenir soit comme anti-oncogène soit comme un GST (**AbdRabbo, 2009**).

#### **4.3. Théorie de Knudson**

Knudson, observant les rétinoblastomes sporadiques et familiaux, a émis l'hypothèse que deux événements et par conséquent la perte de fonction des deux allèles d'un GST serait nécessaire pour permettre l'initiation de la cancérogenèse (Fig. 3). Le premier événement (la première étape) pourrait être hérité ou acquis, permettant de distinguer les rétinoblastomes héréditaires des rétinoblastomes sporadiques. Le deuxième événement serait acquis dans les deux cas (**Knudson, 2001**). Le plus souvent, c'est l'association de la mutation d'un allèle et de la perte de l'allèle sauvage qui sont observées. Mais d'autres modes d'inactivation des deux allèles sont possibles dans ce modèle. Le premier événement pourrait se produire sous la forme d'une mutation ou d'un grand réarrangement (duplication ou délétion concernant un ou plusieurs exons d'un gène) de l'un des deux allèles du GST et le deuxième événement serait cause soit par une mutation intra génique, soit par une délétion de la bande chromosomique où est situé le gène, soit par une délétion du chromosome entier emportant l'allèle sauvage, soit par une perte chromosomique par non-disjonction lors de la mitose, enfin par recombinaison somatique avec réplication de l'allèle mute (**Knudson, 2001**). Cette succession d'événements provoquant la perte de l'expression du gène du fait soit de l'absence d'expression de la protéine, soit de l'expression d'une protéine non fonctionnelle va favoriser ainsi l'initiation de la carcinogenèse. A l'inverse des oncogènes qui auraient un effet dominant, les GSTs auraient un effet récessif au niveau cellulaire, l'inactivation des deux allèles étant nécessaire à la transformation tumorale. En revanche, la prédisposition aux cancers, elle, serait transmise sur un mode dominant. (**AbdRabbo, 2009**).

a. Cellule somatique d'un individu non prédisposé au cancer.



b. Cellule somatique d'un individu prédisposé au cancer car porteur d'une mutation germinale sur un GST.

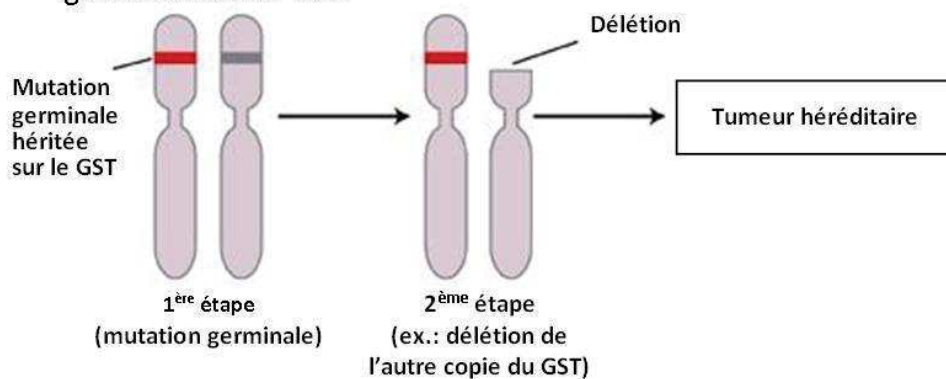


Figure 2 : Hypothèse des deux étapes de Knudson. (Knudson ;Jr, 1971)

## 5. Description du caryotype humain

Le gène est une unité d'information constituée d'une séquence ADN utilisée pour synthétiser une protéine ou un ARN qui aura un rôle dans le fonctionnement de la cellule. Chez l'humain, le nombre de gènes qui correspondent à une protéine est estimé à environ 30 000 (+/- 10 000 suivant les estimations).

La taille du génome humain est de 3 200 Mpb qui correspond à 50 000 à 100 000 gènes. Cette petite portion du génome (environ 3 %) est qualifiée de codante. La majeure partie du génome humain est donc constituée de séquences non-codantes, qui correspondent notamment à des régions régulatrices de l'ADN (Philippe, 1994).

| Chr          | Taille estimée (Mb) | Total assemblé (nr) (Mb) | Séquence finie (%) | Contigs de séquence (nb) | longueur médiane* (kb) |
|--------------|---------------------|--------------------------|--------------------|--------------------------|------------------------|
| 1            | 263                 | 214,1                    | 22,9%              | 12 406                   | 58,2                   |
| 2            | 255                 | 222,9                    | 20,8%              | 13 308                   | 57,3                   |
| 3            | 214                 | 186,9                    | 12,8%              | 15 096                   | 38,0                   |
| 4            | 203                 | 169,0                    | 9,5%               | 13 183                   | 33,2                   |
| 5            | 194                 | 171,0                    | 25,1%              | 10 747                   | 72,3                   |
| 6            | 183                 | 165,0                    | 50,7%              | 5 652                    | 168,0                  |
| 7            | 171                 | 149,4                    | 60,8%              | 4 666                    | 303,2                  |
| 8            | 155                 | 125,2                    | 11,1%              | 9 004                    | 38,4                   |
| 9            | 145                 | 107,4                    | 15,9%              | 6 239                    | 56,0                   |
| 10           | 144                 | 127,9                    | 15,0%              | 9 142                    | 48,1                   |
| 11           | 144                 | 129,2                    | 11,2%              | 8 508                    | 40,2                   |
| 12           | 143                 | 125,2                    | 25,7%              | 8 466                    | 62,5                   |
| 13           | ** 98               | 93,4                     | 22,3%              | 5 222                    | 69,9                   |
| 14           | ** 93               | 89,3                     | 81,5%              | 829                      | 1 371,0                |
| 15           | ** 89               | 73,5                     | 3,4%               | 5 845                    | 30,3                   |
| 16           | 98                  | 74,0                     | 28,3%              | 4 923                    | 108,5                  |
| 17           | 92                  | 73,4                     | 35,9%              | 4 443                    | 88,0                   |
| 18           | 85                  | 73,1                     | 7,6%               | 4 476                    | 51,3                   |
| 19           | 67                  | 56,0                     | 48,2%              | 2 531                    | 122,5                  |
| 20           | 72                  | 63,3                     | 78,9%              | 577                      | 1 229,0                |
| 21           | ** 34               | 33,8                     | 99,5%              | 5                        | 28 515,3               |
| 22           | ** 34               | 33,7                     | 99,3%              | 11                       | 23 048,1               |
| X            | 164                 | 131,2                    | 50,9%              | 4 671                    | 202,6                  |
| Y            | 35                  | 21,8                     | 57,8%              | 142                      | 1 045,7                |
| NA           | -                   | 14,8                     | -                  | 613                      | 46,0                   |
| <b>Total</b> | <b>~ 3 200</b>      | <b>2 724,5</b>           | <b>30,1%</b>       | <b>150 832</b>           | <b>81,9</b>            |

\* Cinquante pour cent des bases font partie de contigs de taille supérieure ou égale à la longueur médiane.

\*\* Bras long uniquement (chromosomes acrocentriques).

nr : non redondant. NA : non assigné.

Figure 3 : Statistiques actuelles du super-assemblage (Golden Path, 2001)

## 6. Les gènes responsables des cancers du sein

### 6.1. La découverte des gènes BRCA1 et BRCA2

L'identification des gènes BRCA1 et BRCA2 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 cancers du sein ou de l'ovaire. En revanche, jusqu'à 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 Ashworth, 2005 ;Reedy et al, 2001), comme si l'allèle mute se comportait comme un allèle récessif en termes de transformation tumorale ( voir figure 4)

## BRCA1

## BRCA2

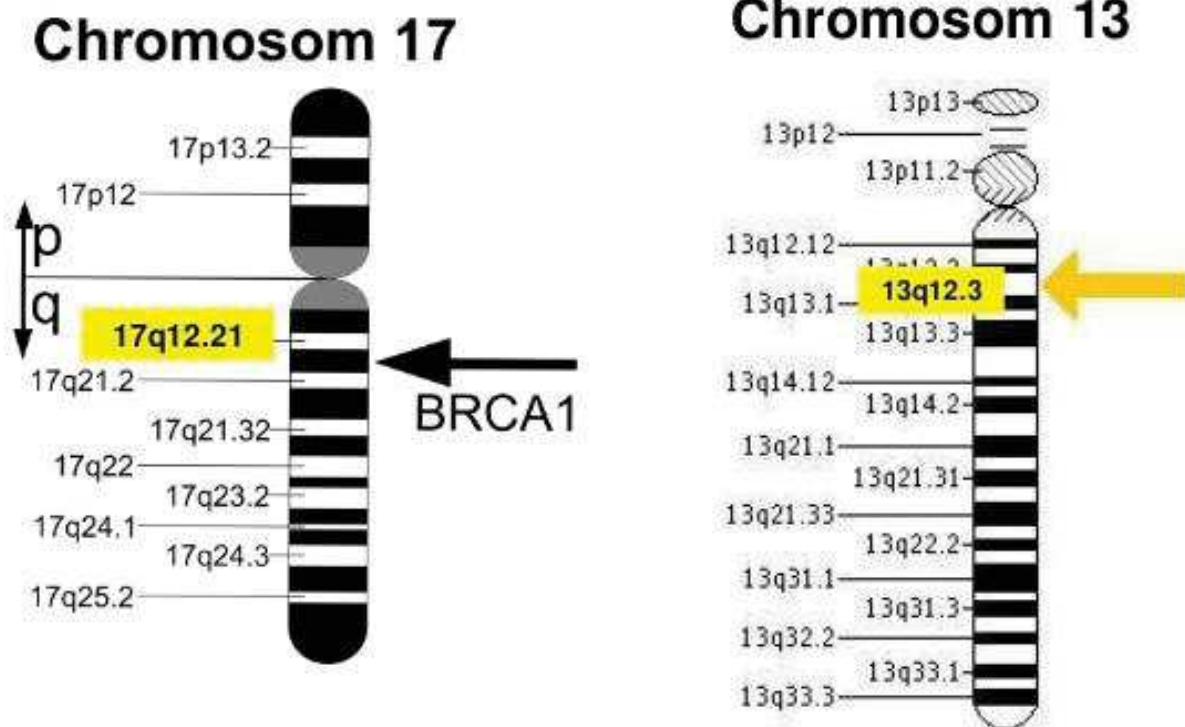


Figure 4: Localisation des gènes BRCA1 & BRCA2 (Salud y medicina, 2015)

### ❖ Le gène *BRCA1*

Le gène *BRCA1* « *breast cancer 1, early onset* » selon la nomenclature HUGO (Shows et al, 1979) a été localisé par Hall et al. En 1990 et cloné par Miki et al en 1994. Il est constitué de 81 155 pb et est situé sur la bande 17q21-q24 du brin négatif du **chromosome 17**. Il s'étend de la base 38 449 840 à la base 38 530 994 (NM\_007294). Ce gène est composé de 24 exons dont 22 codants épissés en un ARNm majoritaire de 7,8 kb. Ce dernier code pour une protéine nucléaire ubiquitaire de 220 kDa composée de 1 863 aa (acides aminés). (Miki et al, 1994)

Le gène *BRCA1* (BRCA1) comporte de nombreux domaines fonctionnels et de liaison protéique aujourd'hui connus : un domaine Ring permettant la liaison avec un atome de Zinc, deux domaines BRTC (pour « *BRCA1 C-terminal* ») permettant des liaisons protéiques, deux séquences



NLS (pour « NuclearLocalizationSequences ») permettant l'adressage de la protéine au noyau, un domaine coiled-coil connu pour interagir avec des domaines de même type, des domaines de liaison à l'ADN permettant l'activation de la transcription, et plusieurs autres domaines d'interaction protéique comme le domaine de liaison à la protéine BRCA2, le domaine de liaison à BRAD1 et le domaine de liaison au complexe SWI/SNF (Narod,2004).

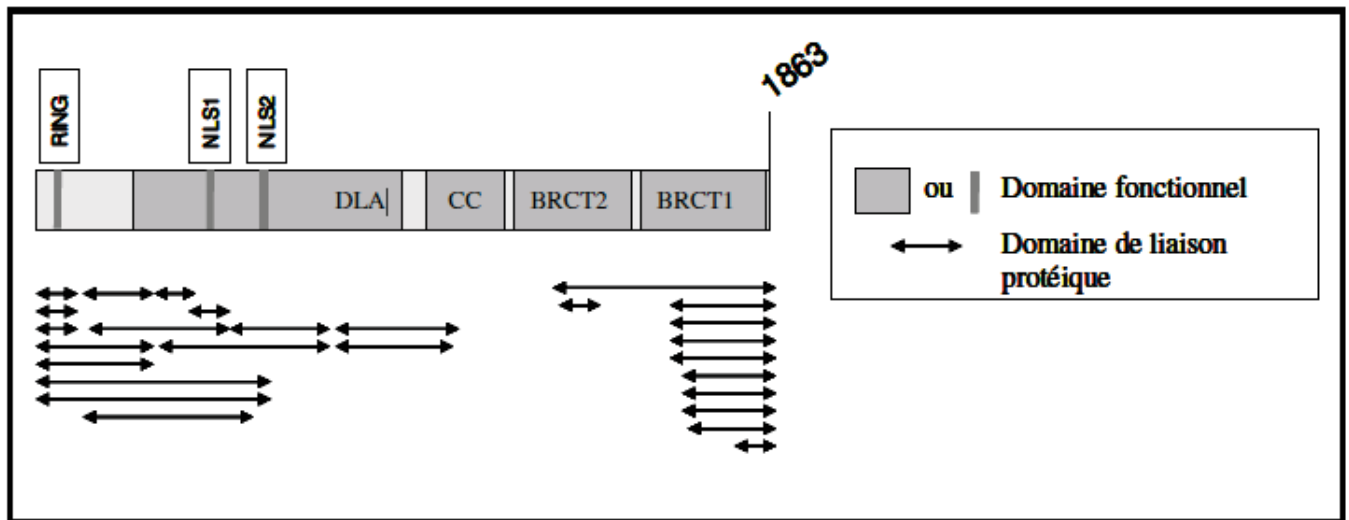


Figure5 : Représentation schématique du gène *BRCA1*, de ses domaines fonctionnels et de ses domaines de liaison protéique(Lecarpentier, 2012)

Tableau II: Rôle du gène BRCA1

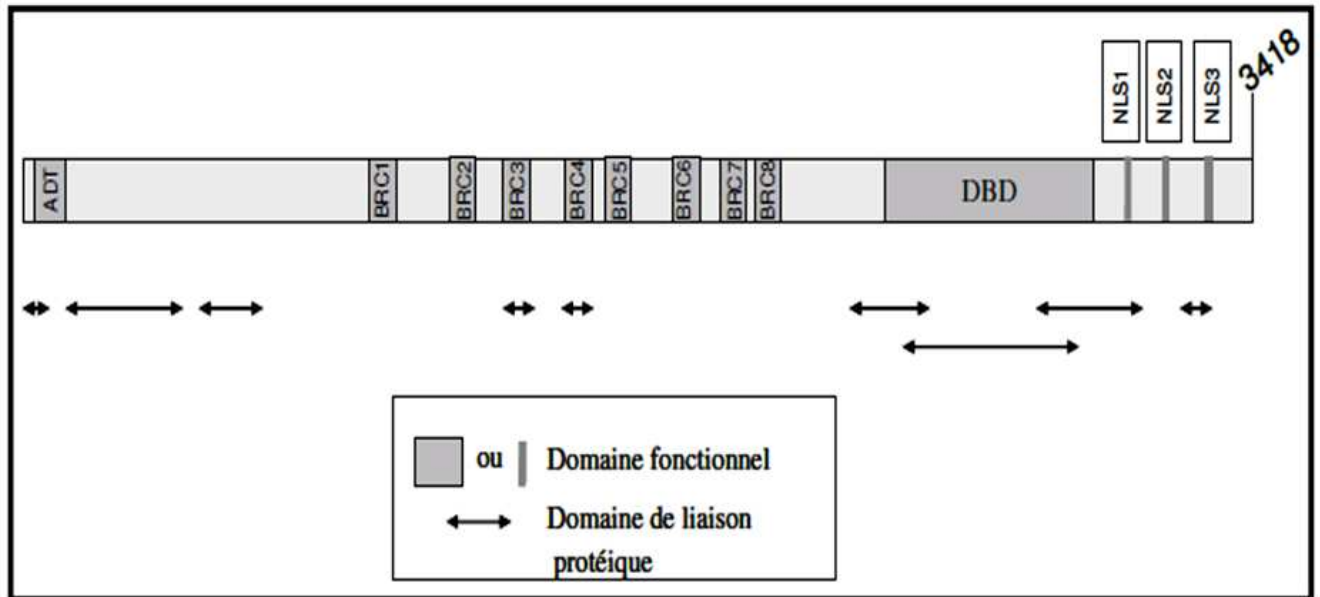
| Rôle de BRCA1   | Mode d'action   |
|---|---|
| La localisation des lésions de l'ADN et leur réparation | <ul style="list-style-type: none"> <li>➔ Réparation de l'ADN grâce à ses domaines de liaison à l'ADN, et de nombreuses liaisons avec d'autres protéines (surtout via le domaine BRCT).</li> <li>➔ Réparation des lésions de type cassure double brin et de type liaison inter brins ou « crosslink » de l'ADN par recombinaison homologue en s'associant avec une autre protéine (RAD 51),</li> <li>➔ Réparation couplée à la transcription (réparation qui se produit en même temps que la transcription) qui se fait par l'intermédiaire d'un hétérodimère BRCA1-BARD1. (Antoniou et al, 2007)</li> </ul> |
| Le contrôle du cycle cellulaire                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>➔ Fonction centrale, celle de coordination du complexe de surveillance du génome nommé BASC (pour « BRCA1-associated genome surveillance complex »). Ce complexe est formé par des protéines suppresseurs de tumeur impliquées dans la réparation de</li> </ul>  |

|  |   |
|--|---|
|  | l'ADN (MSH2, MSH6, MLH1, ATM et le complexe RAD50-MRE11-NBM). (Wang et al, 2000)  |
| <b>L'ubiquitylation</b>                | ➡ L'ubiquitylation est un processus qui permet de cibler les protéines destinées à la dégradation par le protéasome. Cette fonction se fait grâce à son domaine Ring et par l'intermédiaire de la formation d'un complexe avec la protéine BRAD1. (Narod, 2004)   |
| <b>Le remodelage de la chromatine</b>  | ➡ Activité de remodelage de la chromatine, la protéine BRCA1 contrôle naturellement la transcription de certains gènes.<br>➡ Joue également ce rôle par l'intermédiaire de son domaine BRTC, activant ou inhibant ainsi la transcription de certains facteurs de transcription (comme les récepteurs aux oestrogènes). (Narod, 2004)            |
| <b>Le contrôle de la transcription</b> | ➡ De par son activité de remodelage de la chromatine, la protéine BRCA1 contrôle naturellement la transcription de certains gènes.<br>➡ Joue également ce rôle par l'intermédiaire de son domaine BRTC, activant ou inhibant ainsi la transcription de certains facteurs de transcription (comme les récepteurs aux oestrogènes). (Narod, 2004) |

### ❖ **Le gène BRCA2**

Le gène BRCA2 est situé sur le chromosome 13q12-13 et n'a aucune homologie avec le gène BRCA1. Il est localisé entre la base 32315480 et 32399672. Il est composé de 27 exons codants avec un ARNm majoritaire de 11Kb. Ce dernier code pour une protéine de 3 418 acides aminés 380 kDa et elle est deux fois plus grande que la protéine BRCA1 (Fortin, 2005).

Comme pour BRCA1, plusieurs domaines fonctionnels et d'interactions avec d'autres protéines ont été mis en évidence, mais ces fonctions sont moins connues que celles de BRCA1. La protéine BRCA2 comporte plusieurs domaines : huit domaines BRC (pour « BRCA2 domain »), domaine d'activation de la transcription, trois domaines NLS, un domaine DBD (pour « BRCA2 DNA bindingdomain») permettant une liaison avec l'ADN simple brin et plusieurs autres domaines de liaison protéique comme le domaine d'interaction avec la protéine RAD 51. (Narod, 2004)



**Figure 6** : Représentation schématique du gène BRCA2, de ses domaines fonctionnels et de ses domaines de liaison protéique (Lecarpentier, 2012)

**Tableau III: Rôle de gène BRCA2**

| Rôle du gène <i>BRCA2</i>                               | Mode d'action  |
|---|--|
| La localisation des lésions de l'ADN et leur réparation | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Réparation de l'ADN par recombinaison homologe en s'associant à la protéine RAD51 par l'intermédiaire de ses domaines BRC.</li> <li>➤ Rôle direct dans la recombinaison homologe, grâce à son domaine DBD permettant d'orchestrer des interactions entre protéines nucléaires. (Narod, 2004)</li> </ul> |
| La régulation de la transcription                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Régulation de la transcription, le remodelage de la chromatine</li> <li>➤ Contrôle du cycle cellulaire, mais ces fonctions sont moins bien connues. (Narod, 2004)</li> </ul>  |

## 7. Autres gènes de prédisposition aux cancers du sein

Il existe un second groupe de gènes augmentant plus modérément le risque de cancer du sein (tableau IV). Bien que ces gènes aient été pendant longtemps associés à une faible augmentation du risque de cancer du sein, ils sont aujourd'hui considérés comme augmentant modérément le risque de cancer du sein

Tableau IV : Autres gènes de prédisposition aux cancers du sein

| Les gènes                              | Description   |
|--|---|
| p53                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Situé sur le bras court du chromosome 17,</li> <li>▪ Le premier gène dont les mutations constitutionnelles ont été associées au cancer du sein. (Wang, 1996).</li> <li>▪ Il est très fréquemment altéré au niveau somatique dans tous les types de tumeurs (Greenblatt,1994).</li> <li>▪ Il semble contrôler le cycle cellulaire de telle façon que la progression dans le cycle qui amène à la division cellulaire n'est possible que si l'intégrité du génome est respectée. ( Finlay,1989).</li> <li>▪ En cas de défaut, la protéine p53 arrêterait le cycle permettant une réparation, ou induirait la mort cellulaire. Un dysfonctionnement de p53 permettrait notamment à une cellule anormale de se diviser.</li> </ul> |
| BRCA3                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Il se localise sur le bras court du chromosome 8 dans la région p12-21.</li> <li>▪ Des arguments supplémentaires, soulignant l'importance de ce locus, ont été apportés par l'analyse de l'ADN d'une série de cancers du sein sporadiques.</li> <li>▪ Près de 50 % des tumeurs présentent une délétion de la région 8p12-21. (Kerangueven et al, 1995)</li> </ul>  |
| Le gène de la maladie de Cowden        | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Il est localisé sur le chromosome 10 (Nelen et al, 1995), il s'agit du gène PTEN.</li> <li>▪ Des analyses de liaison génétique réalisée pour des familles de cancer du sein non associées à BRCA1 et 2 ne sont pas en faveur de son appartenance à la famille des gènes BRCA et des délétions dans cette région sont rarement observées. (Kerangueven et al, 1995)</li> </ul>  |
| Le gène AR (récepteur aux oestrogènes) | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Une mutation germinale du récepteur aux androgènes chez des hommes présentant à la fois des signes de résistance aux androgènes et un cancer du sein a été rapportée dans de rares familles atteintes du syndrome de Reifenstein. (Wooster et al.,1992) Bien qu'il soit hautement probable qu'il y ait une relation de cause à effet entre ces mutations et le développement du cancer du sein dans ces agrégations familiales, une association fortuite ne peut être exclue, vue la rareté des observations.</li> </ul>   |

|  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ hMSH2,</li> <li>▪ hMLH1,</li> <li>▪ hPMS1</li> <li>▪ hPMS2</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Le syndrome de Lynch ou HNPCC associe principalement des cancers d'origine digestive (côlon, estomac), des tumeurs gynécologiques (ovaire, endomètre) et des voies urinaires.</li> <li>▪ La recherche de mutations constitutionnelles au niveau de ces gènes permettra de savoir si le cancer du sein fait partie du spectre d'expression tumorale.</li> <li>▪ Des études préliminaires font état d'un spectre d'expression tumorale plus étendu pour hMLH1 que pour les autres gènes. <b>(Hutter et al,1996)</b></li> </ul>         |
| <p>Le gène ATM<br/>(Ataxie<br/>télangiectasie)</p>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Swift a émis l'hypothèse que les sujets hétérozygotes pour le gène ATM, donc ne présentant pas le phénotype ataxie télangiectasie, avaient un risque augmenté de développer des tumeurs communes, et notamment des cancers du sein (Swift ,1987).</li> <li>▪ Ils estiment que 3,5 à 7.5 % des tumeurs communes se développeraient dans un tel contexte.</li> <li>▪ Des délétions dans la région du locus ATM ont été retrouvées dans des cancers du sein sporadiques. <b>(Kerangueven et al,1996 ;Negrini et al,1995)</b></li> </ul> |

## 8. L'intérêt d'un diagnostic génétique

Un test génétique de qualité couvrant l'ensemble des deux gènes connus BRCA1 et BRCA2, est indispensable à la prise en charge de ces patients. Il permet d'une part, de confirmer le diagnostic de prédisposition héréditaire au cancer du sein chez le patient, permettant l'adaptation de traitement et la prévention et d'autre part, de proposer des diagnostics prédictifs pour les membres de sa famille.

Cette approche consiste à rechercher la mutation associée à une prédisposition héréditaire au cancer du sein chez une personne apparentée à un malade mais qui ne présente aucun symptôme. Le but est de pouvoir proposer au sujet porteur une surveillance attentive ou une thérapie adaptée et de rassurer le sujet non porteur de la prédisposition **(Tanin et al, 1995)**.

## 9. Bioinformatique

La bioinformatique est l'information liée aux molécules biologiques : leur séquence, leur nombre, leur(s) structure(s), leur(s) fonction(s), leurs liens de "parenté", leurs interactions et leur intégration dans la cellule.

Cette bioinformation est issue de diverses disciplines : la biochimie, la génétique, la génomique structurale, la génomique fonctionnelle, la transcriptomique, la protéomique, la biologie structurale (structure spatiale des molécules biologiques, modélisation moléculaire) **(Kanehisa et Bork, 2003)**.

**Tableau V : Quelque domaine et exemple d'application de la bioinformatique(Anonyme 5, 2017).**

| Domaine de la bioinformatique   | Exemple d'application   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Gestion des données</li> <li>✓ Structures moléculaires : Visualisation, analyse, classification, prédiction</li> <li>✓ Analyse de séquences : Alignements, recherches de similarités, détection de motifs</li> <li>✓ Génomique : Annotation des génomes, génomique comparative</li> <li>✓ Phylogénie               <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Relations évolutives entre gènes, entre génomes, entre organismes</li> <li>➤ Inférence de scénarios évolutifs</li> </ul> </li> <li>✓ Génomique fonctionnelle : Transcriptome, protéome, interactome</li> <li>✓ Analyse des réseaux biomoléculaires : Réseaux métaboliques, d'interactions protéiques, de régulation génétique, ...</li> <li>✓ Biologie des systèmes : Modélisation et simulation des propriétés dynamiques des systèmes biologiques</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Recherche en biologie               <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Organisation moléculaire de la cellule / organisme</li> <li>➤ Biologie du développement</li> <li>➤ Mécanismes de l'évolution</li> <li>➤ Médecine</li> <li>➤ Diagnostic de cancers</li> <li>➤ Détection des gènes impliqués dans le cancer</li> </ul> </li> <li>✓ La recherche pharmaceutique               <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Mécanismes d'action des médicaments</li> <li>➤ Identification de cibles pharmaceutiques</li> </ul> </li> <li>✓ Biotechnologie               <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Thérapie génique</li> <li>➤ Bioingénierie</li> <li>➤ Biologie synthétique</li> </ul> </li> </ul> |

**(Jacques van Helden,2002)**

# Matériels et méthode

Ce travail a pour objectif l'étude de différentes modifications génétique des deux gènes BRCA1 et BRCA2 dans le cancer du sein. Cette étude a été réalisée durant la période mars 2017 à juillet 2017 grâce à plusieurs outils bioinformatiques, se basant sur les informations disponibles sur les plateformes des différentes bases de données.

## **I. Matériels**

Cette étude a été réalisée grâce à un ordinateur, l'internet et différents outils bioinformatiques

Les outils bioinformatiques utilisés concernent les différentes plateformes de bases de données contenant les informations nécessaires à notre étude et à savoir

- ✓ NCBI : on 'a interrogé NCBI pour choisir une banque de données.
- ✓ BLAST : pour l'alignement des séquences.
- ✓ COSMIC : pour chercher les mutations des gènes .
- ✓ ORFfinder : la recherche de nombre de cadre de lecture .

Pour la recherche des séquences dans les bases de données on a trois grandes banques publiques d'ADN :

- EMBL (Europe)
- GenBank (Etats-Unis)
- DDBJ (Japon).

Les trois banques stockent les mêmes séquences ,avec les mêmes numéros d'accès, on a choisi :

### **1.1. GenBank**

GenBank est une base de données complète qui contient des séquences de nucléotides accessibles au public pour plus de 240 000 organismes nommés. L'échange quotidien de données avec la bibliothèque de données EMBL en Europe et la banque de données ADN du Japon (DDBJ) assure une couverture mondiale. GenBank est accessible via le système de récupération de NCBI, qui intègre les données des principales bases de données d'ADN et de protéines ainsi que la taxonomie, le génome, la cartographie, la structure des protéines et l'information sur le domaine et la publication du journal biomédical via Pub Med (**Benson et al, 2006**).

#### **➤ Accès à GenBank**

Il existe plusieurs façons de rechercher et de récupérer des données de GenBank. Voir la Figure 7:

- ✓ Rechercher GenBank pour les identificateurs de séquence et les annotations avec "Entrez"«Nucléotide», qui est divisé en trois divisions: CoreNucleotide (la collection principale), dbEST (Expresse Sequence Tags) et dbGSS (Genome Survey Sequences).



- ✓ Rechercher et aligner les séquences GenBank dans une séquence de requêtes en utilisant BLAST (Basic Local AlignmentSearchTool). BLAST recherche CoreNucleotide, dbEST et dbGSS indépendamment.
- ✓ Recherchez, reliez et téléchargez les séquences en utilisant les utilitaires "e- mail" NCBI. (NCBI ;2017)

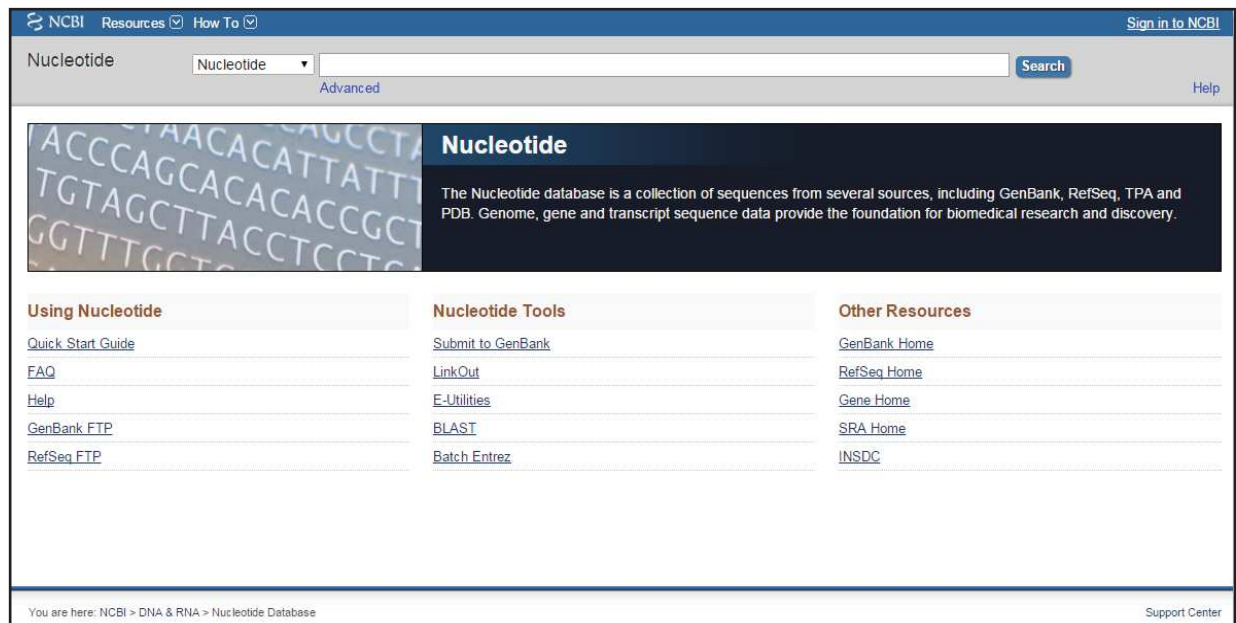


Figure 7 : Page d'accueil de GenBank (personnelle, 2017)

## 1.2. Séquences BRCA1/BRCA2

Par le numéro d'accension de chacun des deux gènes ou par le nom de gène, on obtient les deux séquences. Le tableau VII, résume les séquences étudiées avec leur numéro d'accension sur NCBI et GenBANK.

Tableau VI : Les numéros d'accension des deux séquences de BRCA1 et BRCA2 (NCBI ; GenBank ,2017)

| La séquence | Numéros d accession sur NCBI | Numéros d'accension sur GenBank |
|-------------|------------------------------|---------------------------------|
| BRCA1       | NC_000017.11                 | ID: 672                         |
| BRCA2       | NC_000013.11                 | ID: 675                         |

### 1.3. ClinVar

ClinVar est une archive publique librement accessible(voir figure 8 ), des rapports sur les relations entre les variations et les phénotypes humains, avec des preuves à l'appui. ClinVar facilite ainsi l'accès et la communication sur les relations qui existent entre la variation humaine et l'état de santé observé, et l'historique de cette interprétation. ClinVar traite les variantes de déclaration des soumissions trouvées dans les échantillons de patients, les affirmations faites concernant leur signification clinique, les informations sur le soumissionnaire et d'autres données à l'appui. Les allèles décrits dans les soumissions sont mappés aux séquences de référence et rapportés selon la norme HGVS. ClinVar présente ensuite les données pour les utilisateurs interactifs ainsi que ceux qui souhaitent utiliser ClinVar dans les flux de travail quotidiens et d'autres applications locales(NCBI ,2017).

Figure 8 : page d'accueil de ClinVar(Image personnelle, 2017)

## 1.4. COSMIC (Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer)

COSMIC, catalogue des mutations somatiques existant dans tous les types de cancers connus, est la ressource la plus vaste et la plus complète au monde pour explorer l'impact des mutations somatiques dans les cancers humains, la page d'accueil est présentée dans la figure 9. (COSMIC v82, 2017)

The image shows the homepage of the COSMIC (Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer) website. The header includes the COSMIC logo and navigation menus for 'Projets', 'Données', 'Outils', 'Nouvelles', 'Aide', and 'À propos de'. A search bar is present with the text 'Search COSMIC...' and a 'CHERCHER' button. The main content area features a 'Nouvelles COSMIC' section with three news items: 'Release COSMIC v82', 'Le nouveau site a lancé', and 'Cancer Gene Census, Hallmarks et le nouveau système de niveau'. A 'Projets' section is also visible, listing 'COSMIC' and 'Projet de lignes cellulaires'.

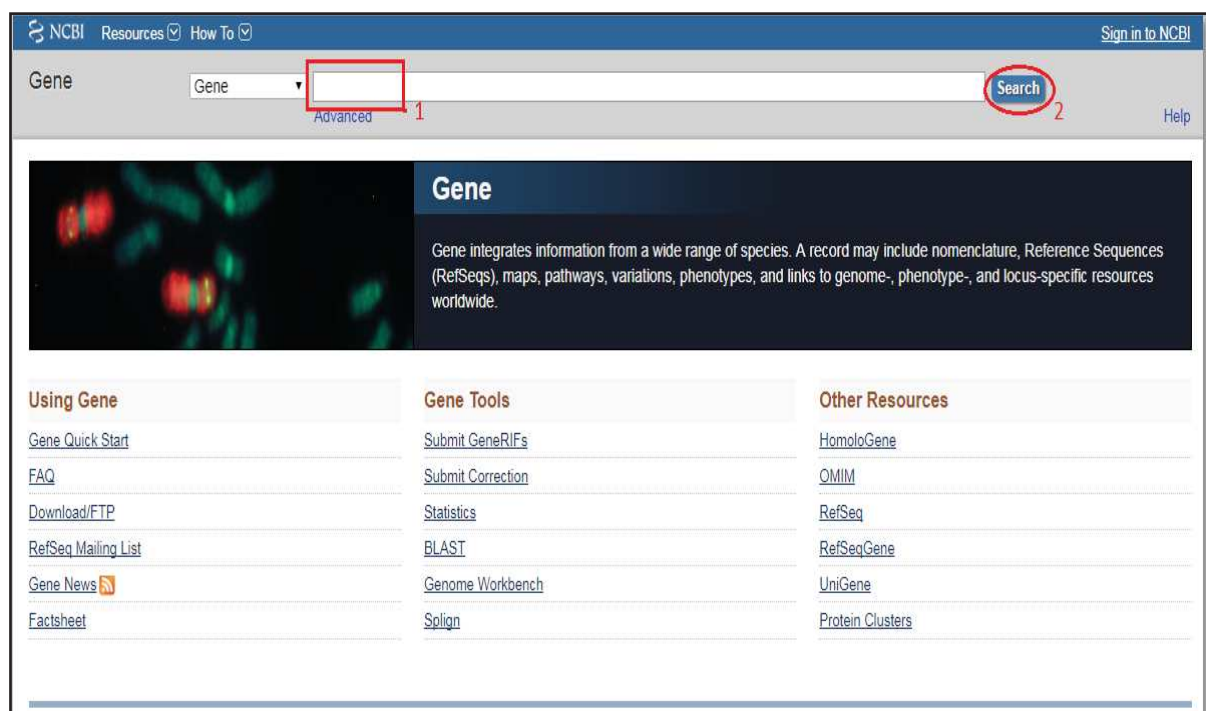
Figure 9 : Page d'accueil de COSMIC (Image personnelle ,2017)

## II. Méthodes

### ❖ Utilisation de GenBank

Pour récupérer et télécharger les séquences de BRCA1, BRCA2, nous avons utilisé la base de données **GenBank**, en utilisant le système d'interrogation "ENTREZ" de "NCBI". (Figure 10)

- ✓ Sur NCBI on choisit GenBank (nucléotide)
- ✓ Introduit le numéro d'accèsion ou par nom (1)
- ✓ Lancer la recherche (2)



**Figure 10** : Utilisation de GenBank

Chaque base de données stocke les séquences sous forme de fichier plat qui comprennent deux types de champs:

- Données fondamentales brutes (séquence nucléotidique, séquence protéique).
- Annotations (explication de la fonction, nom du gène, l'organisme d'où provient la séquence, etc.).

## ❖ Téléchargement des séquences

Une fois que la recherche de la séquence voulue est lancée sur la plateforme de NCBI, un tableau de bord concernant la requête demandée, est affiché sur la page de navigation, d'où on a la possibilité de télécharger les séquences sous format FASTA (voir figure 11)

The screenshot shows the NCBI GenBank interface for the sequence NC\_000017.11. The 'FASTA' link is circled in red. The interface includes a search bar, a 'Send to' dropdown, and a 'Vote Now!' button for the 2017 Service to America Award. The sequence details are as follows:

**Homo sapiens chromosome 17, GRCh38.p7 Primary Assembly**  
 NCBI Reference Sequence: NC\_000017.11  
 FASTA Graphics  
 Go to: [ ]

LOCUS NC\_000017 83257441 bp DNA linear CON 06-JUN-2016  
 DEFINITION Homo sapiens chromosome 17, GRCh38.p7 Primary Assembly.  
 ACCESSION NC\_000017 GPC\_000001309  
 VERSION NC\_000017.11  
 DBLINK BioProject: PRJNA168  
 Assembly: GCF\_000001405.33  
 KEYWORDS RefSeq.  
 SOURCE Homo sapiens (human)  
 ORGANISM Homo sapiens  
 Eukaryota; Metazoa; Chordata; Craniata; Vertebrata; Euteleostomi;  
 Mammalia; Eutheria; Euarchontoglires; Primates; Haplorrhini;  
 Catarrhini; Hominidae; Homo.  
 REFERENCE 1 (bases 1 to 83257441)  
 AUTHORS Zody,M.C., Garber,M., Adams,D.J., Sharpe,T., Harrow,J., Lupski,J.R., Nicholson,C., Searle,S.M., Wilming,L., Young,S.K., Abouelleil,A., Allen,N.R., Bi,W., Bloom,T., Borowsky,M.L., Bugalter,B.E., Butler,J., Chang,J.L., Chen,C.K., Cook,A., Corum,B., Cuomo,C.A., de Jong,P.J., DeCaprio,D., Devar,K., FitzGerald,M., Gilbert,J., Gibson,R., Gnerre,S., Goldstein,S., Grafham,D.V., Grocock,R., Hafez,N., Hagopian,D.S., Hart,E., Norman,C.H., Humphray,S., Jaffe,D.B., Jones,M., Kamal,M., Khodiyar,V.K., LaButti,K., Laird,G., Lehoczy,J., Liu,X., Lokysang,T., Loveland,J., Lui,A., Macdonald,P., Major,J.E., Matthews,L., Mucelli,E., McCarroll,S.A., Mihalev,A.H., Mudge,J., Nguyen,C., Nicol,R., O'Leary,S.B., Osoegawa,K., Schwartz,D.C., Shaw-Smith,C.,

Figure11 : Tableau de bord de la requête sur NCBI

Les résultats obtenus, sous format FASTA, qui commence par une description en une ligne, suivie de lignes de données de séquence. La ligne de description (defline) se distingue des données de séquences par un symbole *supérieur* à (" $>$ ") au début. Il est recommandé que toutes les lignes de texte soient plus courtes que 80 caractères .

La séquence qui résulte de la requête lancée sur NCBI, sera par la suite transférée sur bloc note pour pouvoir être travaillée (figure 12) .

The screenshot shows the NCBI GenBank interface. At the top, there's a search bar with 'Nucleotide' selected and a 'Search' button. Below the search bar, the sequence is displayed in FASTA format. The title is 'Homo sapiens chromosome 17, GRCh38.p7 Primary Assembly'. The NCBI Reference Sequence is NC\_000017.11. There are links for 'GenBank' and 'Graphics'. The sequence starts with >NC\_000017.11:c43125483-43044295 Homo sapiens chromosome 17, GRCh38.p7 Primary Assembly. The sequence is a long string of nucleotides. On the right side, there's a 'Send to:' dropdown menu and a 'Help' link. Below the sequence, there's a 'Change region shown' dropdown menu with options for 'Whole sequence' and 'Selected region'. The 'Selected region' is currently set from 43044295 to 43125483. There's an 'Update View' button. Below that, there's a 'Customize view' dropdown menu with a checked option for 'Show reverse complement'.

Figure12 :La séquence sous format FASTA (Image personnelle, 2017)

### ❖ *L'alignement et l'utilisation de BLAST*

BLAST est un programme qui effectue une recherche des similarités entre une séquence requête et toutes les séquences de la base de données

Nous avons utilisé pour notre étude les deux algorithmes de blast, à savoir :

- ➔ BLASTx : Blastx recherche une base de données de protéines en utilisant une requête nucléotidique traduite .
- ➔ BLASTn : Blastn recherche une base de données nucléotidique en utilisant une requête nucléotidique.

La figure 13, résume les étapes de l'utilisation de BLAST qui se fait comme suit:


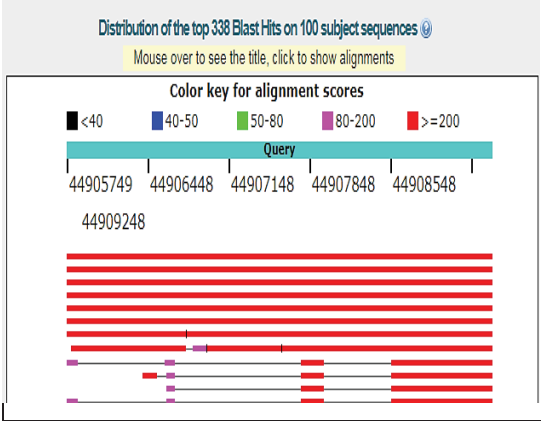
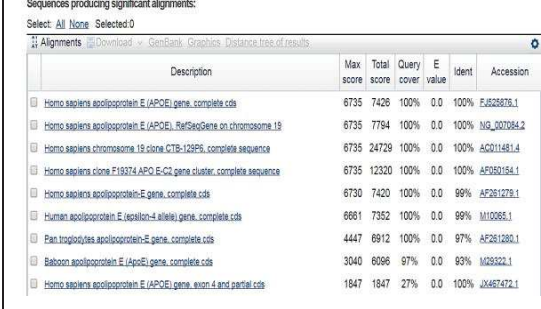
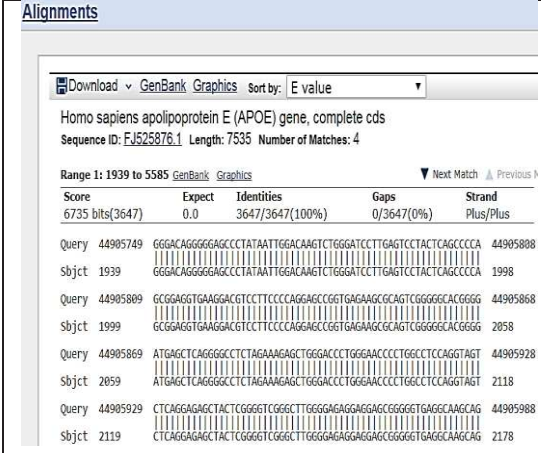
- 1- Choisir le type de blast selon le besoin.
- 2- Introduire la séquence a étudié (sous la forme FASTA).
- 3- Mettre le numéro de l'ascension .
- 4- Lancer l'algorithme d'alignement.

The image shows the NCBI BLAST web interface. At the top, there are tabs for different BLAST programs: **blastn**, **blastp**, **blastx**, **tblastn**, and **tblastx**. A red arrow points to the **blastn** tab, which is labeled with a circled '1'. Below the tabs, the 'Enter Query Sequence' section is visible. It includes a text area for the query sequence, a 'Clear' button, and 'Query subrange' fields for 'From' and 'To'. A red arrow points to the 'Query subrange' fields, labeled with a circled '2'. Below this, there are options to 'Or, upload file' and a 'Job Title' field. A checkbox for 'Align two or more sequences' is checked. The 'Enter Subject Sequence' section follows, with a text area for the subject sequence containing 'NC\_000017.11'. A red arrow points to this text area, labeled with a circled '3'. Below it, there are 'Or, upload file' options and 'Subject subrange' fields. The 'Program Selection' section has 'Optimize for' options: 'Highly similar sequences (megablast)' (selected), 'More dissimilar sequences (discontiguous megablast)', and 'Somewhat similar sequences (blastn)'. A red arrow points to the 'BLAST' button, labeled with a circled '4'. Below the button, there is a checkbox for 'Show results in a new window' and a link for 'Algorithm parameters'.

Figure 13: Utilisation de Blast sur la plateforme NCBI (Image personnelle, 2017)

Le résultat fournit par *Blast*, sera sous forme de plusieurs alignements avec des scores différents et des pourcentages de similarité entre la séquence recherchée et les séquences répertoriées dans la base de donnée (voir tableau VIII)

Tableau VII : Méthode d'utilisation de l'outil d'Alignement Blast de NCBI

| Résultats   | Rôles   | Descriptifs  |
|---|---|--|
|    |   | <p>Récapitulatif de la requête (récapitulatif de la séquence travaillée)</p>   |
|   | <p>Représentation graphique des résultats</p>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Les traits de couleur correspondent à un alignement entre la séquence soumise et une séquence de la banque</li> <li>La couleur correspond au score</li> <li>La longueur correspond à la taille de l'alignement</li> </ul>   |
|  | <p>Représentation globale des résultats</p>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Chaque ligne correspond à un trait coloré de la représentation graphique</li> <li>Une liste des séquences avec leur numéro d'accèsion, le score d'alignement, et l'E-valu.</li> </ul>   |
|  | <p>Description des résultats, des alignements</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Query : la séquence soumise</li> <li>Subject : la séquence de la base de données</li> <li>La grandeurs propres à chaque alignement (score, E value, % identité, % positif, % de gap)</li> <li>Les alignements proprement dit de la séquence avec chacune des séquences liste dans la partie 2.</li> </ul> |



❖ *Mutation et l'utilisation de ClinVar*

ClinVar est une archive publique gratuite des rapports sur les relations entre les variations humaines et les phénotypes hébergés par le Centre national d'information sur la biotechnologie (NCBI) et financé par le financement intra-muros des instituts nationaux de santé (NIH).

La figure 14 résume les étapes d'utilisation de ClinVar :

- 1- L'introduire le nom ou le numéro d'accésion et même par la mutations recherche .
- 2- Lancer la recherche ;

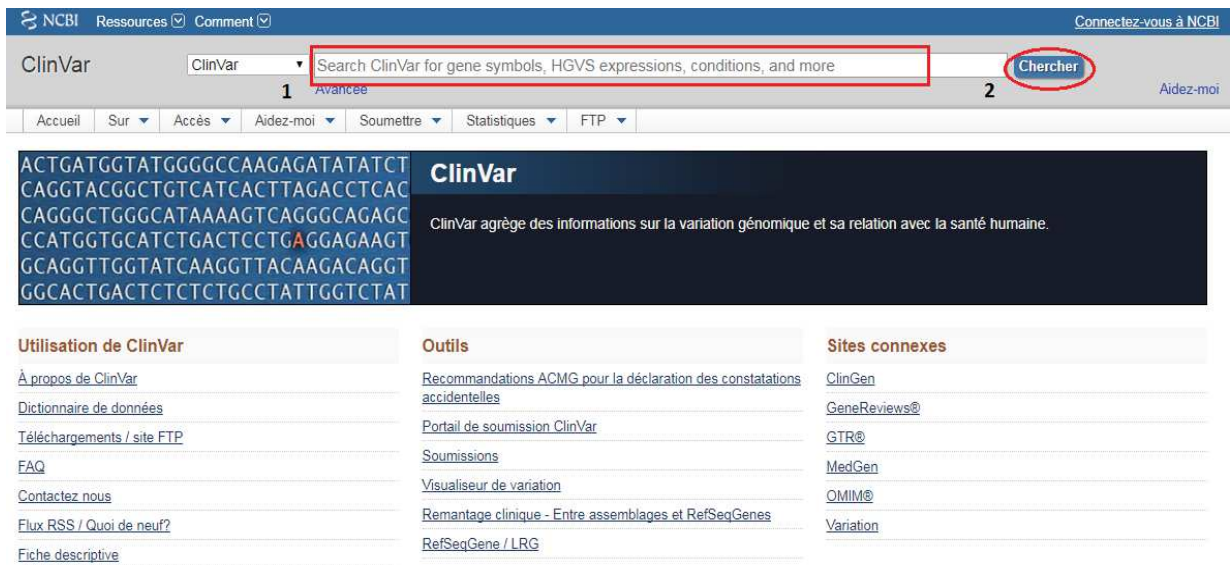


Figure 14 : L'utilisation de ClinVar (Image personnelle ,2017)

# Résultats et discussion

### III Résultats et discussion

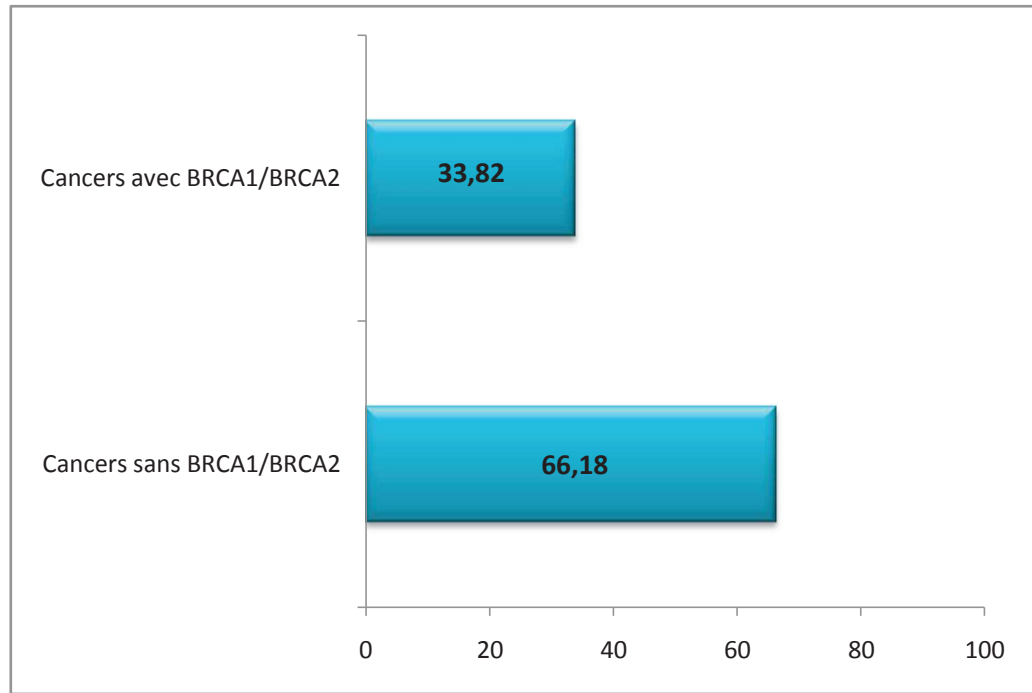
#### 1. Analyses de données épidémiologiques de BRCA1 / BRCA2

D'après les différentes analyses des séquences de BRCA1 et BRCA2, leur fréquence d'implication dans le cancer du sein est relatée dans le tableau ci-dessous :

**Tableau VIII : Risque annuel de cancer du sein pour BRCA1 et BRCA2 (Antoniou et al, 2003)**

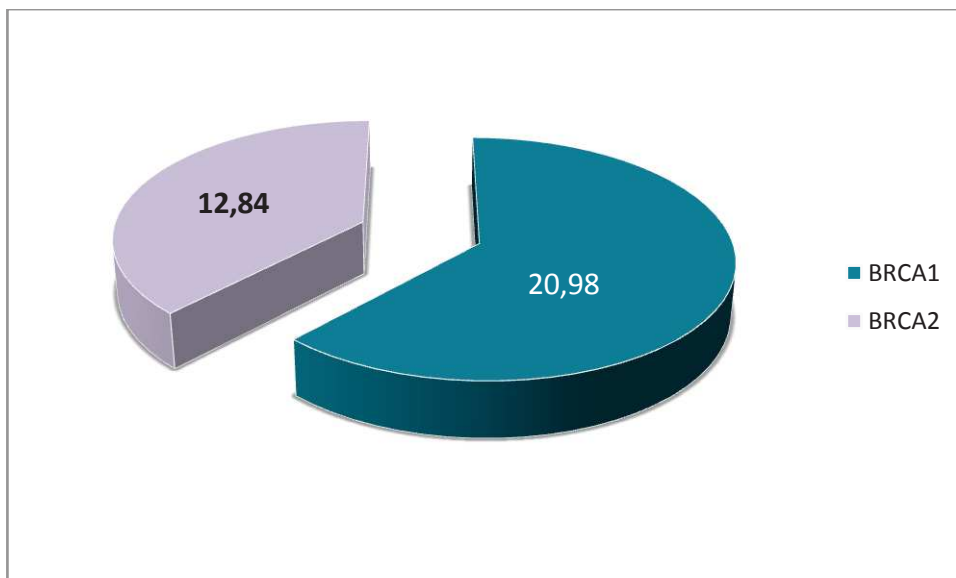
| Age (ans) | BRCA1 (%) | BRCA2 (%) |
|-----------|-----------|-----------|
| 20-24     | 0.02      | 0.02      |
| 25-29     | 0.11      | 0.12      |
| 30-34     | 0.74      | 0.36      |
| 35-39     | 1.59      | 0.78      |
| 40-44     | 2.92      | 0.91      |
| 45-49     | 4.28      | 1.34      |
| 50-54     | 2.65      | 1.76      |
| 55-59     | 3.01      | 2.00      |
| 60-64     | 2.70      | 2.17      |
| 65-69     | 2.96      | 3.38      |

Du tableau VIII, l'âge moyen au moment du diagnostic était de 39,4 ans pour une population entièrement féminine. On remarque que la fréquence la plus élevée pour BRCA1 a été enregistrée pour la tranche d'âge comprise entre 45 - 49 ans avec 4,28%, par contre pour BRCA2, la fréquence est moins importante que celle de BRCA1 avec seulement 3,38% pour la tranche d'âge comprise entre 65-69ans.



**Figure 19 :** Taux d'implication de BRCA1 et BRCA2 dans l'apparition de cancer du sein

De la figure 19, on constate que dans la population qu'est entièrement féminine que le taux du cancer du sein causés par les gènes BRCA1/BRCA2 est de 66,18% sans l'influence des deux gènes BRCA1/BRCA2, et 33.82%, des cas avec influence des gènes BRCA1/BRCA2.



**Figure 20:** Taux d'implication de BRCA1 et BRCA2 dans l'apparition de cancer du sein

La figure 20, nous montre que l'implication de BRCA1 est plus importante dans l'apparition des cancers du sein avec un taux de 20,98% contrairement à celui de BRCA2 qui est 12.84 %, donc ce dernier est moins important.

➡ **Analyse du gène BRCA1**

➤ **Description** : Le gène BRCA1 généré sur NCBI dont le code NC\_000017.11 situé à la position 43044294-43125482 du brinnégatif du chromosome 17, et s'étend sur 81,1 kilobases. (Miki et al ,1994), le gène BRCA1 possède 24 exons, le plus grand étant l'exon 11 avec 3.5 kilobases. (Voir Tableau IX)

**Tableau IX : Les exons de BRCA1**

|              | Exon  | Début | Fin   | taille (pb) |
|--------------|-------|-------|-------|-------------|
| <b>BRCA1</b> | 1a    | 3344  | 3464  | 120         |
|              | 1b    | 3621  | 3998  | 377         |
|              | 2     | 4620  | 4718  | 98          |
|              | 3     | 12955 | 13008 | 53          |
|              | 5     | 22201 | 22278 | 77          |
|              | 6     | 23778 | 23866 | 88          |
|              | 7     | 24473 | 24612 | 139         |
|              | 8a    | 28853 | 28958 | 105         |
|              | 9a    | 31443 | 31488 | 45          |
|              | 10a   | 32810 | 32886 | 76          |
|              | 11a   | 33872 | 37297 | 3425        |
|              | 12a   | 37700 | 37788 | 88          |
|              | 13    | 46156 | 46327 | 171         |
|              | 14    | 52118 | 52244 | 126         |
|              | 15    | 54211 | 54401 | 190         |
|              | 16    | 57494 | 57804 | 310         |
|              | 17    | 61038 | 61125 | 87          |
|              | 18a   | 64782 | 64859 | 77          |
|              | 19a   | 65360 | 65400 | 40          |
|              | 20a   | 71598 | 71681 | 83          |
|              | 21    | 77620 | 77674 | 54          |
|              | 22a   | 79543 | 79616 | 73          |
|              | 23a   | 81034 | 81094 | 60          |
|              | 24b   | 82936 | 83872 | 936         |
| 24b          | 84012 | 84436 | 424   |             |

a :Exons sont décalés par rapport à ceux rapportés dans la séquence d'ADNc BRCA1 (U14680) de sorte que les introns commencent par une séquence de donneur GT et se terminent par une séquence d'accepteur AG.

b :La région 3'-UTR est prédite par alignement avec les données de séquence 3'-UTR humain disponibles (U68041) et une séquence d'ADNc de souris (U36475).

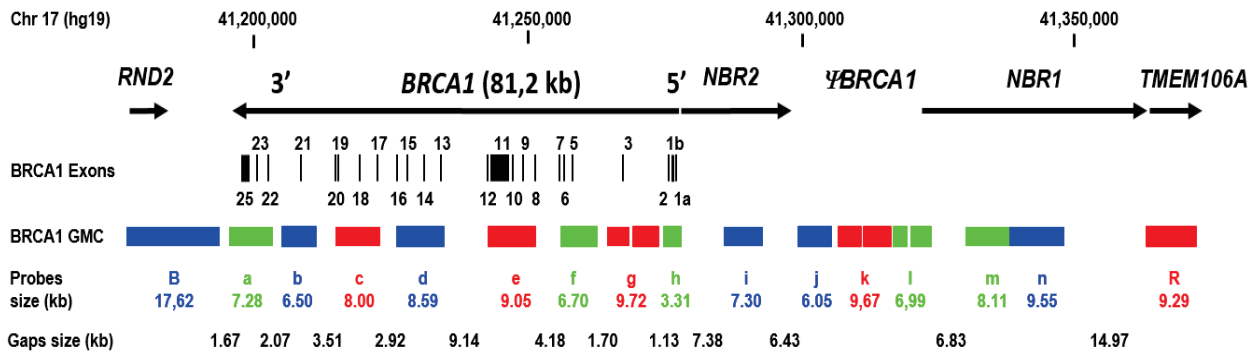


Figure 21 : réarrangement du gène BRCA1 (Aaron et al ; 2017)

Le gène BRCA1 avec 24 exons (représentés dans la Figure 21 en bleu, taille en paire de base au-dessus) dont 22 sont codants, avec une taille allant de 41 pb à 3.4 kpb. Les introns (représentés en blanc dans la Figure 21, taille en paire de base en dessous) varient en taille de 402 pb à 9.1 kpb. Les réarrangements sont indiqués par des flèches couvrant la région rémaniee (Δ pour deletion). En rouge, figurent ceux que nous avons utilisés comme témoins positifs pour la mise au point de l'analyse par la méthode de « code barre » de BRCA1.

En vert, sont représentés deux des réarrangements détectés récemment par cette méthode. Le schéma n'est pas représenté à l'échelle. (Gad, 2001); (Karami et Mehdipour, 2013).

➤ **Transcription** : ARNm BRCA1 (NM\_007294.3 à 7224 pb). Le gène BRCA1 contient deux promoteurs distincts qui induisent la transcription d'ARNm avec différents promoteurs UTR 5', une 5'UTRa plus courte et une 5'UTRb plus longue. La régulation négative de l'expression du gène BRCA1 dans certains cancers du sein est causée par un passage de l'expression d'une 5'UTRa, qui permet une traduction efficace, l'expression de 5'UTRb, qui contient une structure secondaire et des cadres de lecture ouverts en amont qui inhibent fortement la traduction.

### ➡ Analyse du gène BRCA2

➤ **Description** : Le gène BRCA2 généré sur NCBI dont le code NC\_000013.11 situé à la position 32315480 - 32399672, du bras négatif du chromosome 13, et s'étend sur environ 84,2 kilobases, il est composé de 27 exons. (Voir tableau X), le plus long étant l'exon 11 avec 4.9 kilobases (Mazoyer et al, 1994).

Tableau X : Les exons de BRCA2

| Exon | Début    | Fin      | Taille(pb) |
|------|----------|----------|------------|
| 1    | 32315480 | 32317667 | 2187       |
| 2    | 32316461 | 32316527 | 66         |
| 3    | 32319077 | 32319325 | 248        |
| 4    | 32325076 | 32325184 | 108        |
| 5    | 32326101 | 32326150 | 49         |
| 6    | 32326242 | 32326282 | 40         |
| 7    | 32326499 | 32326613 | 114        |
| 8    | 32329443 | 32329492 | 49         |
| 9    | 32330919 | 32331030 | 111        |
| 10   | 32332272 | 32333387 | 1115       |
| 11   | 32336265 | 32341196 | 4931       |
| 12   | 32344558 | 32344653 | 95         |
| 13   | 32346827 | 32346896 | 69         |
| 14   | 32354861 | 32355288 | 427        |
| 15   | 32356428 | 32356609 | 181        |
| 16   | 32357742 | 32357929 | 187        |
| 17   | 32362523 | 32362693 | 170        |
| 18   | 32363179 | 32363533 | 354        |
| 19   | 32370402 | 32370557 | 155        |
| 20   | 32370956 | 32371100 | 144        |
| 21   | 32376670 | 32376791 | 121        |
| 22   | 32379317 | 32379515 | 198        |
| 23   | 32379750 | 32379913 | 163        |
| 24   | 32380007 | 32380145 | 138        |
| 25   | 32394689 | 32394933 | 244        |
| 26   | 32396898 | 32397044 | 146        |
| 27   | 32398162 | 32398672 | 510        |

➤ **Transcription** : Le gène BRCA2 code pour une transcription d'unARNm de 11386 paires de base. Le site de transcription est situé à 227 paires de base en amont du premier ATG de l'ORF BRCA2. Le site de départ de la traduction est situé dans l'exon 2, (Aucun pseudogène signalé).

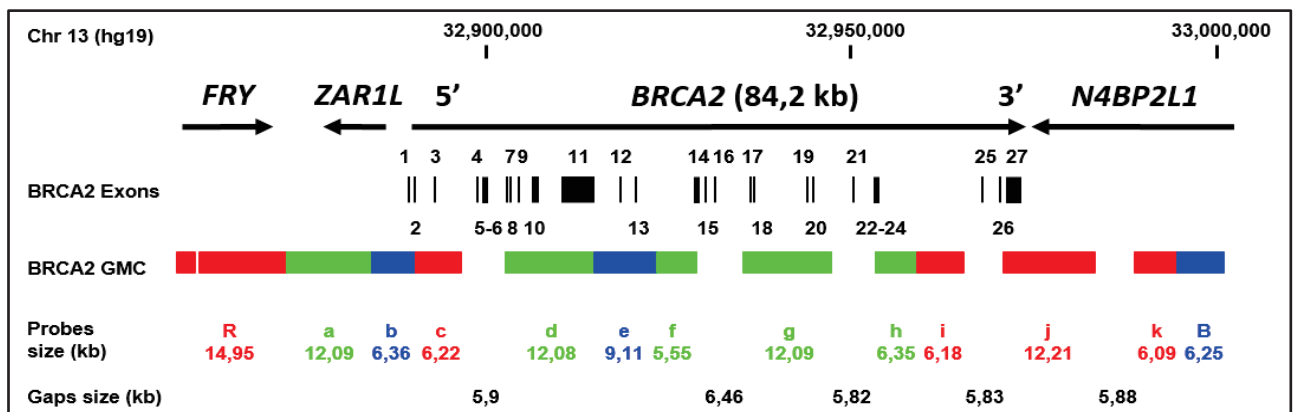


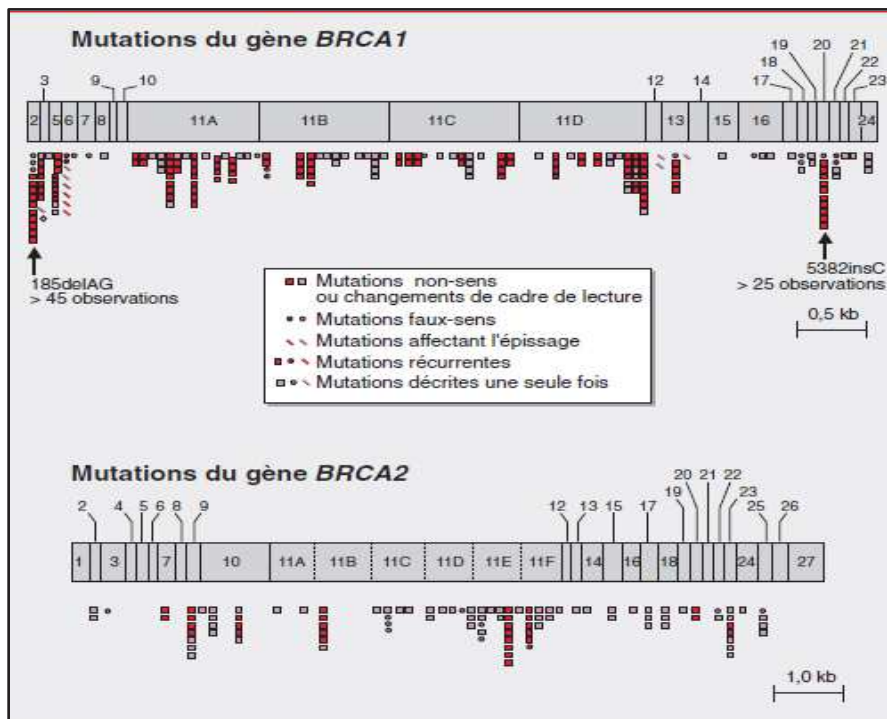
Figure 22: réarrangement du gène BRCA2 (Aaron *et al* ; 2017)

Le BRCA2 présente certaines similarités avec BRCA1 (par exemple la taille, la structure, l'expression tissulaire). Il s'agit d'un très grand gène comprenant 27 exons codants, avec 3 exons de grande taille dont l'exon 11, les deux autres étant les exons 10 et 27 (Malkin *et al*, 1990).

La protéine est constituée de 3418 acides aminés et sa fonction est encore inconnue. Des délétions impliquant le locus BRCA2 (analyse de pertes d'hétérozygotie) ont été retrouvées à la fois dans les cancers du sein héréditaires et sporadiques, ce qui apporte des éléments en faveur de son rôle suppresseur. Une séquence consensus de type Guanine a également été retrouvée dans la partie carboxy-terminale de la protéine (codée par l'exon 27). Cependant, comme pour BRCA1, son rôle est discuté. (Mazoyer *et al*, 1994 ; Malkin *et al*, 1990).

## 2. Mutations de BRCA1 / BRCA2 et cancer du sein

Toutes les mutations BRCA1 et BRCA2 les plus importantes et fréquentes qui ont été découvertes jusqu'à présent sont représentées dans les tableaux (XI, XII, XIV, XVI, XVII, XIX). Certaines des mutations BRCA1 / 2 montrent un modèle spécifique de la population et certaines d'entre elles ont été trouvées dans différentes études de différentes populations.



### BRCA1 et BRCA2.

Illustrations extraites du BIC (breast cancer informationcore) 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 ».

Figure 23: Spectre des mutations germinales identifiées dans les gènes (Feunteun, 1999)



### 3. Mutations fondatrices de BRCA1/BRCA2

Plus de 2000 différentes mutations ont été signalées dans les gènes BRCA1 / 2, y compris les délétions, les insertions et de nombreuses substitutions nucléotidiques dans des séquences codantes ou non codantes. Les types de mutations les plus courants sont attribués à un petit décalage d'insertion / suppression, une troncature non synonyme et un site de rupture du site d'épissage conduisant à des protéines BRCA non fonctionnelles entières. Le taux de duplication / suppression dans le gène BRCA1 est élevé par rapport à BRCA2 (42% et 20%, respectivement). (Thompson D et al, 2004).

Toutes les mutations BRCA1 et BRCA2 les plus importantes et fréquentes qui ont été découvertes jusqu'à présent sont représentées dans les tableaux XI et XVI. Certaines des mutations BRCA1 / 2 montrent un modèle spécifique de la population et certaines d'entre elles ont été trouvées dans différentes études de différentes populations.

#### ➡ BRCA 1 dans le monde

Plusieurs études ont été menées à travers le monde pour détecter les différentes mutations du gène BRCA1. Nous avons répertorié ces mutations dans le tableau XI,

Tableau XI : Les mutations de BRCA1 dans le monde(Fatemeh, 2013)

| BRCA1           | Mutations fondatrices   |
|-----------------|---|
| <b>EUROPE</b>   | 4216-2ntA>G / 5370C>T/ 3172ins5, 2594delC / 1806C>T, 1201del11/1675delA / 1135insC /3172ins5 et 1201del11 /2804delA et exon 13 del/ 2800delAA /5382insC/ c.1377 -1378insA c.5062 5064delTGT/Exon 17 del / 4843delC/ IVS5+3A>G/ 330A>G/ Exons 3–5 del/ 300T>G/ 8138_8142del5 / exons5–14 del/ Exons 1–17 del/ 461delTC/G1738R/4153delA |
| <b>ASIE</b>     | 5382insC/c.307T>A/5589del8/1100delAT/ c.981 982delAT/ 3300delA/ T320G/c.2845insA/ 4627C>A/ 185delAG/185insA/ 185delAG/ 5454delC/ 185delAG/ Tyr978X  |
| <b>AFRIQUE</b>  | Exon 21 del(c.5277+480 5332+672del/85 del AG/ 5454 del C /delAG/ 2789 delG/5385insC/c.798-799delTT /c.46-74del29/ c.798-799delTT/ c.1504 1508del  |
| <b>AMERIQUE</b> | c.5231delT/ C3522T /185AGdel/ 5382insC/3450delCAAG/ Exons 9–12 del/ IVS13+1G>A/ 4730insG/ T5443G/ IVS16+6T>C/ 943ins10/ 185delAG/c.951-952insA/ c.1129-1135insA/ c.4603G>T/IVS20+1G>A/ Exons 1-2 del/c.2805 -2808delAGAT  |

Du tableau XI, on remarque l'apparition de plusieurs mutations récurrentes de BRCA1 qui ont été retrouvées dans toutes les autres populations, à savoir la mutation **5382insC** (*Insertion d'un nucléotide C à la base 5382*) inclusivement dans la population africaine (Figure 24).

On remarquera par contre que la mutation **c.46-74del29** (*la perte de 29 nucléotides de la base 46 à 74*) est spécifique à l'Afrique.

Les réarrangements grands génomiques (RLR) comprennent environ 1/3 de toutes les mutations se produisant dans le gène BRCA1 qui sont généralement le résultat d'une recombinaison homologe entre le gène BRCA1 et les mêmes séquences de pseudogène (**Zhang et al, 2010**).

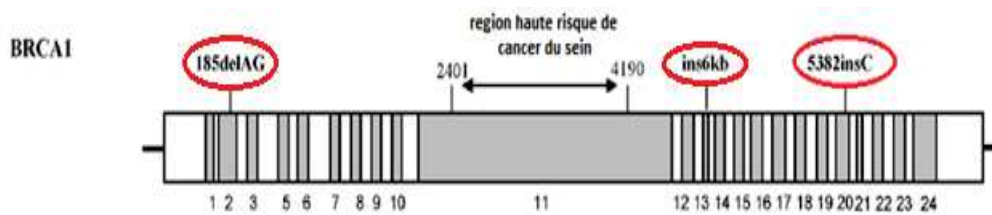


Figure 24 : Localisation de quelque mutation de BRCA1 (Antonio et al, 2009).

### ➡ BRCA 1 En Algérie

Les taux du cancer du sein et l'âge médian de début diffèrent entre l'Europe de l'Ouest et l'Afrique du Nord. Dans les populations occidentales, 5 à 10% des cas de cancer du sein peuvent être attribués à des facteurs génétiques majeurs tels que BRCA1 et BRCA2, alors que cette attribution n'est pas encore bien définie chez les Africains. Pour aider à déterminer la contribution des mutations BRCA1 au cancer du sein dans une population nord-africaine, nous avons analysé l'ADN génomique provenant de cas de cancer du sein constatés en Algérie (**Uhrhammer et al, 2008**).

### ➤ Mutation pathogène

Selon Charbel (2010), l'analyse des échantillons d'ADN de 86 individus a révélé que 7 patients et 1 parent masculin ont porté des mutations pathogènes de la lignée germinale (Tableau XII).

**Tableau XII :Mutations de la lignée germinale pathogène dans les gènes BRCA1 et expression phénotypique chez le patient algérien de cancer du sein (Cherbal et al, 2010)**

| Gene  | Exon | Modification nucléotidique | Modification aminoacide | Type de mutation | Age | Cancers héréditaire (Sein, Ovaire, Prostate) |
|-------|------|----------------------------|-------------------------|------------------|-----|--|
| BRCA1 | 3    | c.83 84delTG               | p.Leu28Argfsx12         | FS               | 47  | 6, 2, 1                                      |
| BRCA1 | 5    | c. 181 T>G                 | p.Cys61Gly              | MS               | 36  | 6, 0,0                                       |
| BRCA1 | 5    | c.181T>G                   | p.Cys61Gly              | MS               | 44  | 6, 0,0                                       |
| BRCA1 | 11   | c.798 799delTT             | p.Ser267LysfsX19        | FS               | 33  | 4, 0,1                                       |
| BRCA1 | 11   | c.798 799delTT             | p.Ser267LysfsX19        | FS               | 30  | 4, 0,0                                       |
| BRCA1 | 11*  | c.798 799delTT             | p.Ser267LysfsX19        | FS               | -   | 4, 0,0                                       |
| BRCA1 | 2    | Délétion de l'exon 2       | -                       | LR               | 40  | 1, 0,0                                       |
| BRCA1 | 8    | Délétion de l'exon 8       | -                       | LR               | 35  | 1, 1,0                                       |

(FS :Changement de cadre ; LR :Grand réarrangement ; MS : Missense ;\* : un homme.- : pas d'information)

La plupart des porteurs de mutations pathogènes sont des patients atteints d'apparition précoce du cancer (6 sur 8 patients), l'âge au diagnostic est inférieur à 40 ans et ont un historique familial personnel suggérant une prédisposition génétique au cancer du sein.

Deux mutations de cadres germinaux distinctes dans le gène BRCA1 conduisant à des protéines tronquées prématurées ont été identifiées dans 4 cas. Ces mutations sont situées dans les exons 3 (c.83 84delTG / p.Leu28ArgfsX12) et 11 (c.798799delTT / p.Ser267LysfsX19), respectivement ; cette dernière a été identifiée dans deux familles non apparentées.

La troisième mutation pathogène qui a été décrite pour *la première fois* dans les populations nord-africaines dans le gène BRCA1 est c.181T>G / p.Cys61Gly, une mutation missense qui se déroule dans les résidus de Cysteine 100% conservés du domaine BRCA1 C3HC4 RING, et a été retrouvé dans deux membres de la même famille.

La quatrième et la cinquième est une délétion de BRCA1 exon 2 (c.-19-?/ 80+? / P.?) Et de l'exon 8 (c. 442-? /547+? Del / p.?) Ont été identifiés chez deux patients avec Cancer du sein (Cherbal et al, 2010).

➤ **BRCA1 variantes non classifiées**

Les projections de cas indices avec le cancer du sein héréditaire du sein ont détecté d'autres variantes de la séquence BRCA1 /BRCA2 appelées variantes ayant une signification clinique inconnue ou des variantes non classifiées (UV). Les variantes non classifiées sont principalement des assemblages de messagerie, mais incluent également un certain nombre de variantes silencieuses, des variantes introniques et des suppressions et des insertions in-frame. À ce jour, on estime que jusqu'à 10-20% des patients examinés portent des variantes non classifiées (Calò et al, 2010). La classification des variantes non classifiées BRCA1/BRCA2 comme pathogènes ou neutres pose un problème, car on ne sait pas si ces modifications subtiles altèrent suffisamment la fonction des protéines pour prédisposer au cancer des seins (Easton et al, 2007).

**Tableau XIII : Expérience phénotypique chez les patients algériens de cancer du sein avec des UV et des polymorphismes nouvellement identifiés BRCA1 (Cherbal et al, 2010)**

| Age | Cancers familiaux<br>(Sein, Ovaire, Prostate) | Variations de séquence<br>(ADN/Protéine) | Interprétation |
|-----|---|--|----------------|
| 25  | 1, 0,0  | c.80+56A>C/p.?                           | UV             |
| 41  | 5, 0,0  | c.302-3C>T/p.?                           | UV             |
| 31  | -   | c.4066C>A/p.Gln1356Lys                   | UV             |
| 52  | 6, 1,1  | c.4113G>A/p.=                            | SP             |
| 34  | 4, 0,1  | c.4185+47T>C/p.?                         | UV             |
| 74  | -   | c.5175A>G/p.=                            | SP             |

UV : variante non classée ; SP : polymorphisme synonyme ; P.? : La protéine n'a pas été analysée, effet inconnu au niveau de la protéine ; P. = : Pas de changement d'acide aminé ; - : pas d'information.

Du Tableau XIII, on a identifié une nouvelle variation de missense dans BRCA1 (c.4066C>A / p.Gln1356Lys) située dans l'exon 11. En plus d'autre variation non identifiées comme c.4185+47T>C/p.? et c.302-3C>T/p.?.

Uhrhammer (2008) a résumé les mutations BRCA1 en Algérie avec leur effet et l'âge de diagnostic qui sont d'écrites dans le tableau XIV.

**Tableau XIV : Caractéristiques histologiques des patients atteints de mutations BRCA1 en Algérie (Uhrhammer et al, 2008)**

| Mutation  | Effet              | Sporadiqueou familial | Age de diagnostique | Histologie                             |
|---|--------------------|-----------------------|---------------------|--|
| c.46_74del29  | p.Asn16fs          | Sporadique            | 29                  | Papillaire                             |
| c.46_74del29  | p.Asn16fs          | Familial              | 37 + 44             | Atypique médullaire, ductique atypique |
| c.83_84delTG  | p.Arg28fs          | Sporadique            | 26                  | Canal ducalementdifférencié            |
| c.202+1G>A  | Splice donor exon5 | Familial              | 38                  | Canal ducal d'infiltration             |
| c.798_799delTT  | p.Val266fs         | Familial              | 43                  | Ductal infiltrantpolymorphe            |
| c.798_799delTT  | p.Val266fs         | Familial              | 32                  | Ducal infiltrant                       |
| 11/20c.1817delC   | p.Pro606fs         | Sporadique            | 37                  | Ductal infiltrantatypique              |
| c.2745dupT  | p.Ser915fs         | Sporadique            | 36                  | Carcinomesarcomatoïde                  |
| c.3715delT  | p.Ser1239fs        | Sporadique            | 36                  | Infiltrer                              |
| Échantillons avec des variantes non classifiées pouvant être impliquées dans le cancer du sein                        |                    |                       |                     |  |
| c.425C>A  | Pro142His          | Sporadique            | 26                  | Ducal infiltrant                       |
| c.4072G>A   | Glu1358Lys         | Sporadique            | 35                  | Ducal infiltrant + in situ             |
| Ivs23-10C>A   | **                 | Sporadique            | 28                  | Canal ducal                            |
| Échantillons avec des variantes non classifiées qui ne sont pas susceptibles d'être impliquées dans le cancer du sein |                    |                       |                     |  |
| c.981A>G  | Thr327Thr          | Sporadique            | 34                  | Ductal polymorphe                      |

À l'exception de quelques mutations communes, le spectre des mutations BRCA1 est hétérogène dans diverses populations. Ainsi les mutations, 185AGdelet et 5382insC sont les modifications BRCA1 les plus importantes qui ont été rencontrées dans la plupart des populations étudiées plus de celle de l'Algérie c.798\_799delTT. Cette dernière est parmi les modifications les plus fréquentes.

On résume les mutations les plus fréquentes de BRCA1 sous forme dans le tableau (voir tableau XV)

Tableau XV : Les mutations les plus fréquentes du BRCA1 (NCBI ; ClinVar, 2017)

| Les mutations les plus fréquentes   | Description sur NCBI  |
|---|---|
| <p style="text-align: center; border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"><b>5382insC</b></p> | <p><b>NM_007294.3(BRCA1):c.5266dupC (p.Gln1756Profs)</b></p> <p>Allele ID: 32716<br/>           Variant type: Duplication<br/>           Cytogenetic location: 17q21.3<br/>           Genomic location:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chr17: 43057065 (on Assembly GRCh38)</li> <li>• Chr17: 41209082 (on Assembly GRCh37)</li> </ul>           Other names:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5382_5383insC</li> <li>• 5382insC</li> <li>• 5384insC</li> <li>• 5385insC</li> <li>• 5383insC</li> </ul>           HGVS:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• NG_005905.2:g.160921dupC</li> <li>• NM_007294.3:c.5266dupC</li> <li>• NM_007300.3:c.5329dupC</li> </ul> <a href="#">...more</a><br/>           Links:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Breast Cancer Information Core (BIC) (BRCA1): <a href="#">5382&amp;base_change=ins C</a></li> <li>• OMIM: <a href="#">113705_0018</a></li> <li>• dbSNP: <a href="#">80357906</a></li> </ul>           NCBI 1000 Genomes Browser: <a href="#">rs80357906</a><br/>           Molecular consequence:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• NM_007294.3:c.5266dupC: frameshift variant SO:0001589</li> <li>• NR_027676.1:n.5399_5400insC: non-coding transcript variant SO:0001619</li> </ul>           Functional consequence: has functional consequence</p>   |
| <p style="text-align: center; border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"><b>185delAG</b></p> | <p><b>NM_007294.3(BRCA1):c.68_69delAG (p.Glu23Valfs)</b></p> <p>Allele ID: 32701<br/>           Variant type: Deletion<br/>           Cytogenetic location: 17q21.3<br/>           Genomic location:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chr17: 43124030 - 43124031 (on Assembly GRCh38)</li> <li>• Chr17: 41276047 - 41276048 (on Assembly GRCh37)</li> </ul>           Other names:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• 185_186delAG</li> <li>• 187delAG</li> <li>• 185delAG</li> </ul>           HGVS:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• NG_005905.2:g.93955_93956delAG</li> <li>• NM_007294.3:c.68_69delAG</li> <li>• NM_007297.3:c.-20_-19delAG</li> </ul> <a href="#">...more</a><br/>           Links:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Breast Cancer Information Core (BIC) (BRCA1): <a href="#">185&amp;base_change=del AG</a></li> <li>• OMIM: <a href="#">113705_0003</a></li> <li>• dbSNP: <a href="#">386833395</a></li> <li>• dbSNP: <a href="#">80357783</a></li> </ul>           NCBI 1000 Genomes Browser: <a href="#">rs386833395</a><br/>           Molecular consequence:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• NM_007294.3:c.68_69delAG: frameshift variant SO:0001589</li> <li>• NM_007297.3:c.-20_-19delAG: 5 prime UTR variant SO:0001623</li> <li>• NR_027676.1:n.229_230delAG: non-coding transcript variant SO:0001619</li> </ul>           Functional consequence: loss_of_function_variant [Sequence Ontology: <a href="#">SO:0002054</a>]<br/>           Allele frequency: ExAC 0.00024 (-)</p> |

c.798-799delTT

**NM\_007294.3(BRCA1):c.798\_799delTT (p.Ser267Lysfs)**

Allele ID: 46254

Variant type: Deletion

Cytogenetic location: 17q21.31

Genomic location:
 

- Chr17: 43094732 - 43094733 (on Assembly GRCh38)
- Chr17: 41246749 - 41246750 (on Assembly GRCh37)

Other names:
 

- 916delTT
- 917\_918delTT
- 917delTT

HGVS:
 

- NG\_005905.2:g.123251\_123252delTT
- NM\_007294.3:c.798\_799delTT
- NM\_007298.3:c.787+11\_787+12delTT

Links:
 

- Breast Cancer Information Core (BIC) (BRCA1): [916&base\\_change=del TT](#)
- Breast Cancer Information Core (BIC) (BRCA1): [917&base\\_change=del TT](#)
- dbSNP: [80357724](#)

NCBI 1000 Genomes Browser: [rs80357724](#)

Molecular consequence:
 

- NM\_007294.3:c.798\_799delTT: frameshift variant SO:0001589
- NM\_007298.3:c.787+11\_787+12delTT: intron variant SO:0001627
- NR\_027676.1:n.934\_935delTT: non-coding transcript variant SO:0001619

➡ **BRCA 2 dans le monde**

Plusieurs études ont été menées à travers le monde pour détecter les différentes mutations du gène BRCA2. Nous avons répertorié ces mutations dans le tableau XVII.

**Tableau XVI** : Les mutations du gène BRCA2 dans le monde (Fatemeh,2013)

|                 | Gène   |
|-----------------|--|
| <i>Europe</i>   | 999del5/6503delTT/4486delG/3438G>T/1675delA/3829delT/Q563X/5579insA/7253delAA/9303ins31/5910C3G/3398delAAAAG/1499insA/9254del5/9132delC/c.3264insT/c.156_157insAlu/8876delC/8765_8766delAG/c.6589delA /4817A>G/8477delAGA/3782del10/c.5291C>G/c.5101C>T/c.3318C>A,/c.4790C>A/9326insA /6174delT/8984delG |
| <i>Amérique</i> | 818delA/c.3394C>T/c.7697T>C/5531delTT/ c.373G>T/6633del5/ 4150G>T/ c.5114_5117delTAAA  |
| <i>Asie</i>     | c.2835C>A/5802delAATT/c.7480C>T/c.9097_9098insA/2670delC/3073delT/4859delA/4265delCT/490delCT3337C>T/c.9485-1G>A/c.44154418delAGAA/c.2699_2704delTAAATG / 4706delAAAG/ 6775G>T   |
| <i>Afrique</i>  | 999del5 /1537del4/5909insA/5999del4 /c.3381delT/3609delT/c.7110delA/7338delA,c.7235insG/7463insG   |

Du tableau XVI, on remarque l'apparition de plusieurs mutations récurrentes de BRCA2 qui ont été retrouvées dans les populations des tous les continents, à savoir la mutation **999del5** (délétion de 5 nucléotides à partir de la base 999) inclusivement dans la population africaine(Figure25).

On remarquera aussi l'apparition de d'autre mutation comme **4265delCT** (représente une délétion des nucléotides C et T à partir de la base 4265).

Dans le gène BRCA2, la plupart des mutations se produisent dans les exons 10 et 11 et comprennent habituellement des insertions ou des délétions qui augmentent les altérations erronées et le codon d'arrêt prématuré se terminant par une protéine tronquée et non fonctionnelle. Il a été démontré que les segments de BRCA2 qui étaient séparés contiennent un domaine de rupture à double brin (DBD), un signal de localisation nucléaire (NLS) et un motif de liaison Rad-51 sont situés en C-terminal qui sont essentiels pour la fonction BRCA2(Pisanò et al, 2011).

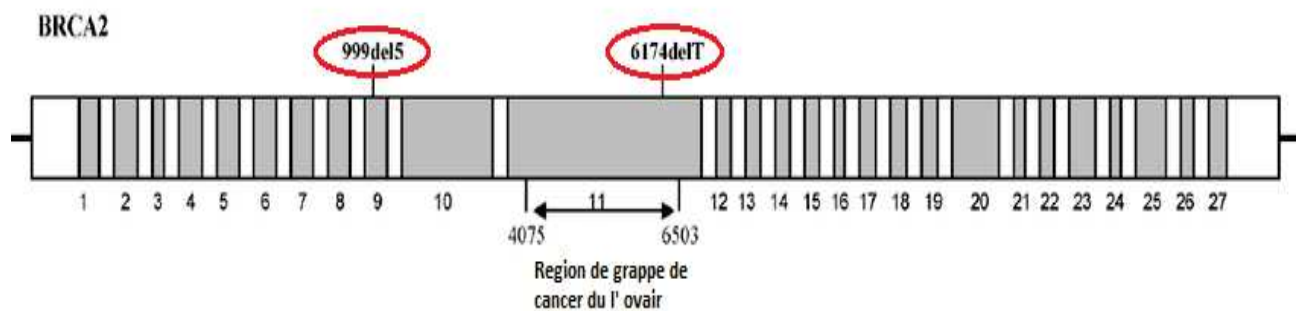


Figure 25 : localisation de quelque mutation de BRCA2(Antonio et al, 2009)

### ➡ BRCA 2 En Algérie

Les gènes BRCA2 sont uniques dans la population maghrébine, et ont déjà été signalés dans d'autres populations dans de nombreux pays. Pour aider à déterminer la contribution des mutations BRCA2 au cancer du sein dans une population nord-africaine, nous avons analysé l'ADN génomique provenant de cas de cancer du sein constatés en Algérie(Uhrhammer et al, 2008).

### ➤ Mutation pathogène

Selon Charbel (2010) l'analyse des échantillons d'ADN de 86 individus a révélé que deux patients ont porté des mutations pathogènes de la lignée germinale.



**TableauXVII :Mutations de la lignée germinale pathogène dans les gènes BRCA2 et expression phénotypique chez le patient algérien de cancer du sein (Cherbal et al, 2010)**

| Exon | Modification nucléotidique | Modification aminoacide | Type de mutation | Age | Cancers héréditaire (Sein, Ovaire, Prostate) |
|------|----------------------------|-------------------------|------------------|-----|--|
| 10   | c.1310 1313delAAGA         | p.Lys437IlefsX2         | FS               | 47  | 1 ,3 ,0                                      |
| 11   | c.5722 5723delCT           | p.Leu1908ArgfsX2        | FS               | 34  | 2, 0,1                                       |

(FS :Changement de cadre ; LR :Grande réarrangement ; MS : Missense)

La plupart des porteurs de mutations pathogènes sont des patients atteints d'apparition précoce du cancer (1 sur 2 patients), l'âge au diagnostic est inférieur à 40 ans et ont un historique familial/personnel suggérant une prédisposition génétique au cancer du sein.

Deux mutations de cadres germinales ont été détectées dans le gène BRCA2. Ces mutations, déjà décrites dans la base de données BIC, ont été trouvées chez 2 patients non apparentés et situés dans les exons 10 (c.1310 1313delAAGA / p.Lys437IlefsX2) et 11 (c.5722 5723delCT /p.Leu1908ArgfsX2), respectivement (Cherbal et al, 2010).

➤ **BRCA2 variantes non classifiées**

Selon Cherbal (2010), 57 variantes non classifiées (UV) et polymorphismes (17 BRCA1 et 40 BRCA2) ont été détectés chez 42 patients. Parmi les 57 variantes BRCA1 et BRCA2, 14 nouvelles variantes non classifiées (4 BRCA1 et 10 BRCA2) ont été identifiées chez 18 patients (voir les tableaux XIII-XVIII).

**TableauXVIII : Expérience phénotypique chez les patients algériens de cancer du sein avec des UV et des polymorphismes nouvellement identifiés BRCA1 (Cherbal et al, 2010)**

| Age | Cancers familiale (Sein, Ovaire, Prostate) | Variations de séquence (ADN/Protéine) | Interprétation |
|-----|--|---------------------------------------|----------------|
| 43  | 1, 0,0                                     | c.67+14T>C/p.?                        | UV             |
|     |  | c.67+15T>C/p.?                        | UV             |
| 36  | 8, 0,1                                     | c.67+14T>C/p.?                        | UV             |
|     |  | c.67+15T>C/p.?                        | UV             |
| 33  | 8, 0,1                                     | c.68-14T>A/p.?                        | UV             |
|     |  | c.68-21T>G/p.?                        | UV             |
|     |  | c.231T>G/p.=                          | SP             |
| 39  | -  | c.3555A>T/p.=                         | SP             |

Suite Tableau XVIII

|    |        |   |          |
|----|--------|---|----------|
| 21 | 3, 0,0 | c.3555A>T/p.=                           | SP       |
| 41 | 3, 0,0 | c.3868T>A/p.Cys1290Ser                  | UV       |
| 25 | 1, 0,0 | c.5553C>T/p.=                           | SP       |
| 25 | 1, 0,0 | c.5592C>A/p.Asp1864Glu                  | UV       |
| 32 | 5, 0,0 | c.5976A>G/p.=<br>c.5985C>A/p.Asn1995Lys | SP<br>UV |
| 43 | 1, 0,0 | c.5985C>A/p.Asn1995Lys                  | UV       |
| 25 | 1, 0,0 | c.5985C>A/p.Asn1995Lys                  | UV       |
| 39 | -      | c.5985C>A/p.Asn1995Lys                  | UV       |
| 67 | -      | c.8487+19A>C/p.?                        | UV       |

UV : variante non classée ; SP : polymorphisme synonyme ; P.? : La protéine n'a pas été analysée, effet inconnu au niveau de la protéine ; P. =: Pas de changement d'acide aminé ; - : pas d'information

Notons que les UV nouvellement identifiés se produisant dans les limites intron-exon de BRCA2 pourraient être considérés comme bénins, car le programme de prédiction de GeneSplicer ne montre aucun site d'altération des épissures pour ces variantes. Parmi les nouvelles variantes non classifiées, on a identifié 5 nouvelles variations de missense dans BRCA2. En outre, 3 nouvelles variantes non classifiées identifiées dans cette étude, la (c.3868T>A / p.Cys1290Ser, c.5472T>G / p.Asn1824Lys et c.5985C>A / p.Asn 1995Lys) situées dans l'exon 11, qui peuvent être pathogènes.

Tableau XIX : Mutations BRCA2 en Algérie (Cherbal et al, 2010)

| Exon | Mutation           | Effet            | Age de diagnostique |
|------|--------------------|------------------|---------------------|
| 10   | c.1310 1313delAAGA | p.Lys437IlefsX2  | 47                  |
| 11   | c.5722 5723delCT   | p.Leu1908ArgfsX2 | 33                  |

Du tableau XIX on observe l'apparition de 2 mutation en Algérie : c.1310 1313delAAGA de l'exon10 et une autre c.5722 5723delCT de l'exon 11 avec un âge moyenne 40ans on remarque aussi que la fréquence des mutation BRCA2 est moins importants par rapport au BRCA1.

En résumé les mutations les plus fréquentes du BRCA2 sous forme d'un tableau (voir tableau XX)

Tableau XX : Mutations les plus fréquentes BRCA2(NCBI ClinVar ,2017)

| Les mutations les plus fréquentes  | Description sur NCBI   |
|--|--|
| <p style="text-align: center; border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">999del5</p>              | <p>NM_000059.3(BRCA2):c.771_775delTCAA (p.Asn257Lysfs)</p> <p>Allele ID: 24365</p> <p>Variant type: Deletion</p> <p>Cytogenetic location: 13q12.3</p> <p>Genomic location:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chr13: 32331008 - 32331012 (on Assembly GRCh38)</li> <li>• Chr13: 32905145 - 32905149 (on Assembly GRCh37)</li> </ul> </p> <p>Other names:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• 995del5</li> <li>• 999del5</li> </ul> </p> <p>HGVS:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• NG_012772.3:g.20529_20533delTCAA</li> <li>• NM_000059.3:c.771_775delTCAA</li> <li>• NP_000050.2:p.Asn257Lysfs</li> </ul> </p> <p style="text-align: right;"><a href="#">...more</a></p> <p>Links:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Breast Cancer Information Core (BIC) (BRCA2): <a href="#">995&amp;base_change=del CAAAT</a></li> <li>• Breast Cancer Information Core (BIC) (BRCA2): <a href="#">999&amp;base_change=del TCAA</a></li> <li>• OMIM: <a href="#">600185.0010</a></li> <li>• dbSNP: <a href="#">80359671</a></li> </ul> </p> <p>NCBI 1000 Genomes Browser: <a href="#">rs80359671</a></p> <p>Molecular consequence: NM_000059.3:c.771_775delTCAA: frameshift variant [Sequence Ontology <a href="#">SO:0001589</a>]</p> <p>Allele frequency: ExAC 0.00002 (-)</p> |
| <p style="text-align: center; border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">c.44154-418 del AGAA</p> | <p>Allele ID: 46458</p> <p>Variant type: Deletion</p> <p>Cytogenetic location: 13q13</p> <p>Genomic location:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chr13: 32338770 - 32338773 (on Assembly GRCh38)</li> <li>• Chr13: 32912907 - 32912910 (on Assembly GRCh37)</li> </ul> </p> <p>Other names:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4643del4</li> </ul> </p> <p>HGVS:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• NG_012772.3:g.28291_28294delAGAA</li> <li>• NM_000059.3:c.4415_4418delAGAA</li> <li>• NP_000050.2:p.Lys1472Thrfs</li> <li>• NC_000013.11:g.32338770_32338773delAGAA (GRCh38)</li> <li>• LRG_293t1:c.4415_4418delAGAA</li> <li>• NC_000013.10:g.32912907_32912910delAGAA (GRCh37)</li> <li>• NM_000059.3:c.4415_4418del</li> <li>• LRG_293p1:p.Lys1472Thrfs</li> <li>• LRG_293:g.28291_28294delAGAA</li> </ul> </p> <p style="text-align: right;"><a href="#">...less</a></p> <p>Links: dbSNP: <a href="#">397507333</a></p> <p>NCBI 1000 Genomes Browser: <a href="#">rs397507333</a></p> <p>Molecular consequence: NM_000059.3:c.4415_4418delAGAA: frameshift variant [Sequence Ontology <a href="#">SO:0001589</a>]</p>  |

4265delCT

NM\_000059.3(BRCA2):c.4037\_4038delCT (p.Thr1346Serfs)

|                            |  |
|----------------------------|--|
| Allele ID:                 | 66252  |
| Variant type:              | Deletion   |
| Cytogenetic location:      | 13q13  |
| Genomic location:          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chr13: 32338392 - 32338393 (on Assembly GRCh38)</li> <li>• Chr13: 32912529 - 32912530 (on Assembly GRCh37)</li> </ul>   |
| Other names:               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4265_4266delCT</li> <li>• 4265delCT</li> </ul>  |
| HGVS:                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• NG_012772.3:g.27913_27914delCT</li> <li>• NM_000059.3:c.4037_4038delCT</li> <li>• NP_000050.2:p.Thr1346Serfs</li> </ul> <p style="text-align: right;"><a href="#">...more</a></p> |
| Links:                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Breast Cancer Information Core (BIC) (BRCA2): <a href="#">4265&amp;base_change=del CT</a></li> <li>• dbSNP: <a href="#">80359421</a></li> </ul>                                   |
| NCBI 1000 Genomes Browser: | <a href="#">rs80359421</a>   |
| Molecular consequence:     | NM_000059.3:c.4037_4038delCT: frameshift variant [Sequence Ontology <a href="#">SO:0001589</a> ]   |
| Allele frequency:          | ExAC 0.00001 (-)   |

## 4. Analyse du polymorphisme des gènes BRCA1/BRCA2

### Comparaison entre BRCA1/BRCA2

Il existe de nombreux rapports pour différents polymorphismes au sein des gènes BRCA1 et BRCA2 partout dans le monde. Ils sont classés en quatre grandes catégories :

- Silencieux
- Non synonymes
- Nuisibles
- Non classés, dont les impacts sur les gènes BRCA1 / 2 demeurent clairs.

Egalement d'autres variantes dans BRCA1 qui sont associées à une épissure anormale conduisent à une traduction prématurée et à une protéine tronquée comprenant le polymorphisme *c.302-3C> G* dans BRCA1 et *c.475G> A* en plus de *c.7007G> A* dans BRCA2.

Ils ont été décrits dans un essai de population tchèque et ont été considérés comme des variantes délétères. (Machackova et al, 2008). En outre, le polymorphisme *Y179C* dans l'exon 8 de BRCA1 qui a converti une Tyrosine conservée a été retrouvé dans plusieurs familles allemandes avec cancer du sein. Avec des Juifs Ashkenazi (Distelman-Menachem et al, 2009), une famille australienne (Spurdle et al, 2008) et une famille italienne (Augello et al, 2006). L'étude fonctionnelle de la protéine BRCA1 contenant les variantes (*Y105C, P142H* et *E143 K*) a été identifiée que le résidu de Proline interfère avec la reconnaissance du site de rupture de double brin dans l'ADN et peut finalement compromettre la participation de la protéine BRCA1 dans la réparation de l'ADN (Wei et al, 2008). De plus, le polymorphisme *C5242A* (A1708E) dans l'exon 18 du gène

BRCA1 conduit à l'échange d'Alanine avec des résidus de Glutamine. En raison de son apparition dans le domaine BRCT, il peut interrompre l'interaction de la protéine BRCA1 avec d'autres, en particulier ceux impliqués dans la réparation de l'ADN.

L'association des polymorphismes *S1832P*, *T2766I*, *N2781I* et *K2860T* dans BRCA2 avec risque de cancer du sein a été définie dans la population danoise il été prédit qu'ils peuvent affecter négativement la fonction BRCA2 (Soegaard et al, 2008). En outre, le polymorphisme *c.9023A / C* introduit un virage dans la structure de la protéine BRCA2 en remplaçant la Proline par de l'Histidine. Donc, cette variante non synonyme pourrait interférer avec la fonction BRCA2 normale dans les familles chiliennes (Fatemeh, 2013).

**Tableau XXI: Les polymorphismes les plus importants et fréquents des gènes BRCA1 et BRCA2 à travers le monde (Fatemeh, 2013)**

| Les gènes    | Type de polymorphisme   |   |
|--------------|---|---|
|              | Polymorphismes non classés  | Polymorphismes Missense   |
| <b>BRCA1</b> | IVS7+36T>C, IVS7+38T>C/ IVS7+41C>T<br>IVS7+49del15 / IVS16-68G>A/<br>IVS16-92G>A / IVS18+65G>A/S1040N/<br>g.5075-53C>T/ g.*381_389del9ins29 | <b>E1038G</b> , <b>P871L</b> , K1183R, <b>S1613G</b> , M1652I,<br>D1778G, S1436S, L771L, E1038G, A1708E<br>/c.2196G>A/<br>c.3232A>G/c.3667A>G/c.4956A>G/<br>c.5075G>A/Q944E, S919P/ c.4185+3A>G<br><b>/c.302-3C&gt;G/</b> c.4185G>A<br>etc.4675+1G>A/IVS18+1 G>T/ 5632T>A<br>(V1838E) /Y179 en association avec F486L<br>/Q356R et S1512I/ 3232A>G1/ L1198W et<br>R1347G/c.9023A/C /4817A>G |
| <b>BRCA2</b> | IVS16-14T>C   | <b>c.475G&gt;A/</b> <b>c.7007G&gt;A/</b> c.476-2>G<br>/c.7007G>A/ c.8755-1G>A/ c.9117+2T>A<br>et c.9118-2A>G 1342A>C/S1832P/<br>T2766I/N2781I et K2860T/ c.72A>T/<br>K3083E ou 9475A>G  |

Le polymorphisme *S1613G* dans l'exon 16 et le *P871L* accompagnant le *E1038G* dans l'exon 11 constituent les polymorphismes nucléotidiques les plus communs dans le gène BRCA1 qui ont été fréquemment rapportés dans des tests familiaux de la Colombie-Britannique en Inde, Grec, Malais, au Sri Lanka, en Turquie et en Italie.

Le polymorphisme ***S1613G*** est responsable de l'échange d'acides aminés de la serine à la glycine qui a été détectée chez les femmes italiennes qui étaient des porteuses des principales mutations BRCA1 (Tommasi et al, 2005 ; Manguoglu et al, 2010 ; De Silva et al, 2008 ; Toh et al, 2008 ; Konstantopoulou et al, 2000).

D'autres polymorphismes dans ce gène sont ***E879E***, ***S919P*** et ***Y1137Y***. Ils ont été reproduits dans différentes populations, y compris les Chinois et les Finlandais. Bien que le ***S919P*** ait lieu dans le domaine BACH1, n'a pas été considéré comme un facteur prédisposant élevé de cancer du sein (Cao et al,2009).

Parmi d'autres variantes identifiées dans BRCA1, le polymorphisme ***c.1984C.T*** change l'Histidine en Tyrosine et perturbe la fonction de la protéine BRCA1. On pourrait aussi considérer comme une variante pathogène qui n'a été détectée que dans la population chypriote.(Loizidou et al ,2007).

Il existe également d'autres variantes dans BRCA1 qui sont associées à une épissure anormale et conduisent à une traduction prématurée et à une protéine tronquée comprenant ***c.302-3C> G*** dans BRCA1 et ***c.475G> A*** en plus de ***c.7007G> A*** dans BRCA2. Ils ont été décrits dans un essai de population tchèque et ont été considérés comme des variantes délétères( Machackova et al ,2008).

En outre, le polymorphisme ***Y179C*** dans l'exon 8 de BRCA1 qui a converti une Tyrosine conservée a été retrouvé dans plusieurs familles allemandes, avec des Juifs Ashkenazi(Distelman et al,2009), une famille australienne (Spurdle et al ,2008)et une famille italienne. (Augello et al, 2006).

L'étude fonctionnelle de la protéine BRCA1 contenant d'autres variantes (***Y105C***, ***P142H*** et ***E143 K***) a identifié que le résidu de proline interfère avec la reconnaissance du site de rupture de double brin dans l'ADN et peut finalement compromettre la participation de la protéine BRCA1 dans la réparation de l'ADN. (Wei et al, 2008).

De plus, le polymorphisme ***C5242A (A1708E)*** dans l'exon 18 du gène BRCA1 conduit à l'échange d'Alanine avec des résidus de Glutamine. En raison de son apparition dans le domaine BRCT, il peut interrompre l'interaction de la protéine BRCA1 avec d'autres, en particulier ceux impliqués dans la réparation de l'ADN.

Il a été découvert dans les familles hispaniques de la Colombie-Britannique en provenance d'Espagne et d'El Salvador, mais elle provient essentiellement d'une descendance d'Europe occidentale. Il est peut-être utile de considérer cette variante dans des populations hispaniques à haut risque. (Torres et al, 2007).

En outre, il existe une mutation d'insertion / délétion dans l'intron 24 (3' UTR) du gène BRCA1 qui appartient à des variantes non classifiées avec un effet inconnu et a été trouvée dans une de nos familles d'étude avec 5 patients atteints de cancer du sein (**Pietschmann et al, 2005**).

Il existe 3 variantes dans le gène BRCA1 dont leur effet protecteur contre cancer du sein a été proposé. Étant donné que le manque de variante **K1183R** dans l'exon 11 du gène BRCA1 dans lequel les deux acides aminés basiques se transforment l'un l'autre (Lysine à l'Arginine) augmente le risque de cancer du sein, il pourrait être considéré comme un autre polymorphisme protecteur. Le second est le génotype RR pour le polymorphisme **Q356R** qui a montré une fréquence significative plus faible dans les cas de cancer du sein par rapport aux contrôles.

Étant donné que la variante d'intron, **IVS7-34T.C** a montré une fréquence de 40% plus élevée dans les contrôles, un mécanisme de défense pourrait être défini pour cela contre le cancer du sein dans d'autres études. (**Hadjisavvas et al, 2003**).

On a découvert que l'échange de paires de bases **3232A> G** était plus visible par rapport à la mutation **1342A> C** chez les porteurs de modifications nocives BRCA1. (**Turkovic et al. 2010**).

L'association des polymorphismes **S1832P**, **T2766I**, **N2781I** et **K2860T** dans BRCA2 avec risque de cancer du sein a été définie dans la population danoise et on a prédit qu'ils peuvent affecter négativement la fonction BRCA2. (**Soegaard et al. 2008**).

En outre, le polymorphisme **c.9023A / C** introduit un virage dans la structure de la protéine BRCA2 en remplaçant la Proline par de l'Histidine. Donc, cette variante non synonyme peut interférer avec la fonction BRCA2 normale dans les familles chiliennes. (**Jara et al, 2006**).

Le polymorphisme **c.72A> T** (Leu24Phe) a été récemment retrouvé chez les femmes finlandaises en Colombie-Britannique. Les évaluations *in silico* ont prédit qu'il peut influencer la protéine BRCA2 de manière pathogène (**Kuusisto et al. 2011**). Bien que Miramar et al. a décrit que certaines variantes telles que **K3083E** ou **9475A> G** introduisent un échange d'acides aminés drastique (Lysine à la Glutamine) et représentent une perturbation fonctionnelle dans la protéine BRCA2 (**Miramar et al, 2008**), elles sont encore connues sous le nom de polymorphisme non pathogène.

Le polymorphisme **4817A> G** dans l'exon 11 du gène BRCA2 fournit le codon approprié pour convertir le résidu de Lysine en Arginine et n'a été caractérisé que dans l'étude roumaine de la Colombie-Britannique. Compte tenu de son effet pathologique sur la fonction de la protéine BRCA2, il est considéré comme un polymorphisme délétère dans les programmes de dépistage de cette population. (**Negura et al, 2010**).

## 5. Comparaisons des fréquences de mutations BRCA1/BRCA2 dans le cancer du sein dans le monde

Selon Cherbal (2010) une étude effectuée pour l'analyse mutationnelle dans les familles de cancer du sein en Algérie, au Maroc et en Tunisie a identifié 27 mutations de la lignée germinale (19 BRCA1 et 8 BRCA2) chez 53 individus. Les résultats sont représentés dans le tableau XXII ;

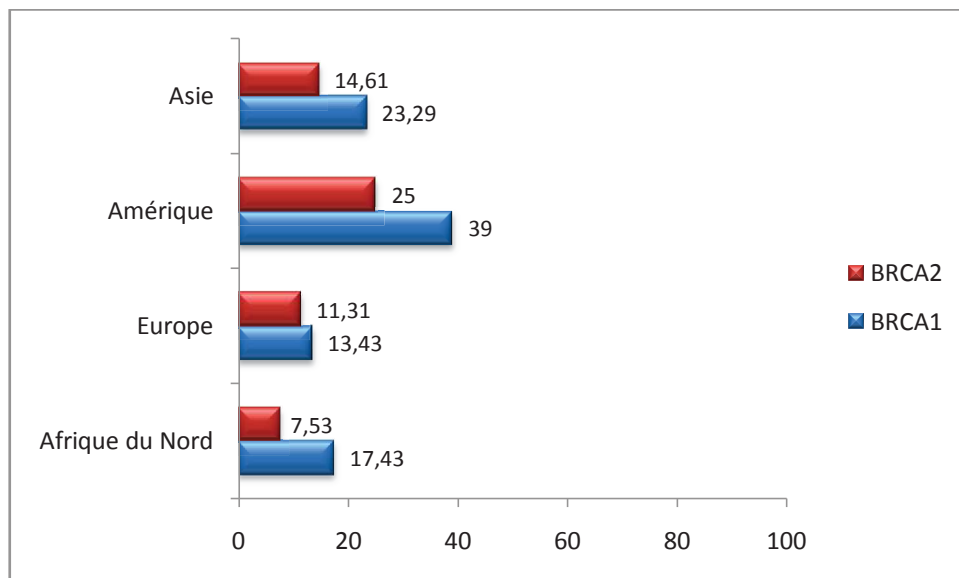
**Tableau XXII : Comparaison des fréquences des mutations BRCA1 et BRCA2 dans les familles de cancer du sein dans diverses populations (Cherbal et al, 2010)**

| Population/Pays                  | BRCA1           | BRCA2           |
|----------------------------------|-----------------|-----------------|
| <b>Algérie, Maroc et Tunisie</b> | 34/195 (17,43%) | 11/146 (7,53%)  |
| <b>Bretagne</b>                  | 71/339 (21%)    | 25/290 (9%)     |
| <b>Finlande</b>                  | -               | 8/100 (8%)      |
| <b>France</b>                    | 38/160 (24%)    | 14/77 (18%)     |
| <b>Allemagne</b>                 | 9/49 (18%)      | -               |
| <b>Hollande et Belgique</b>      | 71/517 (14%)    | -               |
| <b>Suède et Danemark</b>         | 24/106 (23%)    | 12/106 (11%)    |
| <b>États-Unis 69/179 (39%)</b>   | 69/179 (39%)    | 24/94 (25%)     |
| <b>Slovaquie</b>                 | 85/585 (14,5%)  | 12/104 (11,5%)  |
| <b>République tchèque</b>        | 44/294 (14,96%) | 41/294 (13,94%) |
| <b>Slovénie</b>                  | 68/322 (21,1%)  | 28/322 (8,6%)   |
| <b>Singapour</b>                 | 7/90 (7,8%)     | 10/90 (11,1%)   |
| <b>Chine méridionale</b>         | 29/451 (6,4%)   | 40/451 (8,8%)   |
| <b>Italie</b>                    | 5/68 (7,3%)     | 4/68 (4,4%)     |
| <b>Chine</b>                     | 16/409 (3,9%)   | 27/409 (6,6%)   |



Les résultats indiquent, comme l'ont expliqué d'autres auteurs, que l'histoire familiale est un déterminant majeur du risque de cancer du sein. Notons que certaines des mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 sont uniques dans la population maghrébine (Afrique du Nord) et ont déjà été signalées dans d'autres populations dans de nombreux pays (**Breast Cancer Information Core (BIC) databas, 2012**). Il est intéressant de noter que la comparaison de la fréquence des mutations BRCA1 héritées (17,43%) et BRCA2 (7,53%) trouvées en Algérie, au Maroc et en Tunisie (Afrique du Nord) , avec des fréquences de mutations génétiques BRCA dans diverses populations (**Szabo et king ,1997 ; Konecny et al,2011 ; Machackova et al,2008 ; Stegel et al,2001; Ang et al,2007 ;Kwong et al,2012 ;Stuppia et al,2003 ;Zhang et al ,2012** ), montre également que les BRCA1 et hermétiques Les mutations BRCA2 expliquent <20% et <10%, respectivement, dans les familles de cancer des seins de nombreux pays .

Les résultats du tableau XXII, son représente sous forme d'un diagramme (figure 26) pour mieux comprendre l'apparition de BRCA1 et BRCA2 dans plusieurs payes :



**Figure 26:** Comparaison des pourcentages de mutations BRCA1/BRCA2 dans le cancer du sein

Dudiagramme on constate que le pourcentage des mutations qui touchent le BRCA1 dans l'ensemble est plus élevé que celles de BRCA2 ;pour BRCA1 le pourcentage le plus élevé est enregistré en Amérique avec 39% et le plus faible en Europe avec 13.43 %.

Contre BRCA2 le pourcentages le plus élevés est enregistré en Amérique aussi , et le plus faibles pourcentage en Afrique du Nord avec 7.53%.

## 6. Risque de malignité de BRCA1/BRCA2

Le cancer du sein associé à BRCA1 et BRCA2 est caractérisé par un risque accru pour le cancer du sein masculin et féminin, le cancer de l'ovaire et, dans une moindre mesure, d'autres cancers tels que la prostate, le cancer du pancréas et le mélanome principalement chez les individus atteints d'une variante pathogène BRCA2. Les estimations du risque de malignité varient considérablement en fonction du contexte dans lequel elles ont été dérivées. Ce qui suit est un résumé du risque de malignité chez un individu avec une variante de la voie germinale BRCA1 ou BRCA2 pathogène.

Tableau XXIII : Risque de malignité chez les individus avec une variante générique BRCA1 ou BRCA2 pathogène (Anonyme12)

| Type de cancer                | Risque général de population | Risque de malignité                 |                                     |
|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
|                               |                              | BRCA1                               | BRCA2                               |
| Sein                          | 12%                          | 46%-87%                             | 38%-84%                             |
| Rechute (cancer du sein)      | 2% dans 5 ans                | 21.1% dans 10 ans<br>83% par âge 70 | 10.8% dans 10 ans<br>62% par âge 70 |
| Ovaire                        | 1%-2%                        | 39%-63%                             | 16.5%-27%                           |
| Chez l'homme                  | 0.1%                         | 1.2%                                | Jusqu'à 8.9%                        |
| Prostate                      | 6% parcours 69               | 8.6% par âge 65                     | 15% par âge 65<br>20% dure de vie   |
| Pancréatique                  | 0.50%                        | 1%-3%                               | 2%-7%                               |
| Mélanome (Cutané et oculaire) | 1.6%                         | -                                   | Risque élevé                        |

Du tableau XXIII on observe que les mutations des deux gènes BRCA1 et BRCA2 peuvent provoquer plusieurs cancers cités :

**Le Cancer du sein :** quiest la maladie maligne commune chez les personnes atteintes d'une variante pathologique de la lignée germinale BRCA1 ou BRCA2 avec un risque à vie allant de 46% à 87% qui est le plus élevé, suivie par le **Cancer du sein contrairement (CBC)**. Plusieurs

études ont rapporté des taux plus élevés de CBC chez les femmes Traité de façon conservatrice( **Graeser et al, 2009 ;Malone et al ,2010 ;Pierce et al, 2010 ; van der Kolk et al, 2010 ; Metcalfe et al ,2011a ; Vichapat et al, 2012 ; van den Broek et al, 2015** ).

**Le Cancer de l'ovaire** y compris la trompe de Fallope et le cancer primaire du péritoine. Les variants pathogènes de la ligne germinale *BRCA* confèrent un risque excessif de cancer de l'ovaire allant de 16,5% à 63%. Les premières estimations du risque de cancer de l'ovaire associées aux variantes pathogènes *BRCA1* atteignaient 63% à 70 ans (**Easton et al ,1995** ) et les variantes pathogènes de *BRCA2* atteignaient 27% à 70 ans ( **Ford et al, 1998** ) .

**Le Cancer du sein masculin :** Le risque cumulatif de cancer du sein était plus élevé dans les deux hétérozygotes masculins *BRCA1* et *BRCA2* que chez les hommes sans variante pathogène *BRCA1* / 2 à tous les âges. En ce qui concerne les risques relatifs de développer un cancer du sein, le risque était plus élevé chez les hommes dans les années 30 et 40 et a diminué avec l'âge. Par rapport à *BRCA1*, les hommes avec *BRCA2* Les variantes pathogènes ont des risques relatifs et cumulatifs plus élevés. Le risque cumulatif estimé de cancer du sein chez les hommes avec des variantes pathogènes *BRCA1* à l'âge de 70 ans était de 1,2% et chez les hommes avec une variante pathogène *BRCA2* était de 6,8%.

**Le Cancer de la prostate :** Le risque cumulatif estimé de cancer de la prostate chez les hommes avec des variantes pathogènes *BRCA1* à l'âge de 65 ans était de 8.6% et chez les hommes avec une variante pathogène *BRCA2* était de 20% durant la vie et se risque diminue a 15% à l'âge de 65 ans.

Un risque accru de **cancer du pancréas** a été associé à des variantes pathogènes dans *BRCA1* et *BRCA2* , Thompson & Easton (2002) ont signalé une augmentation significative du risque de cancer du pancréas chez ceux atteints de variant pathogènes *BRCA1* de la ligne germinale et chez ceux avec des variantes pathogènes *BRCA2* .Le risque relatif de cancer du pancréas était de 3.1% chez les personnes atteintes de variant pathogènes *BRCA1* et 6.6% chez les personnes atteintes de variant pathogènes *BRCA2* .

En dernier **le cancer deMélanome**. Bien qu'il soit moins bien étudié, la littérature suggère que le risque de mélanome, à la fois cutané et oculaire, peut être élevé dans certaines mais pas dans toutes les familles avec une variante pathogène *BRCA2* (**Breast Cancer Linkage Consortium ,1999 ; Hearle et al, 2003 ; van Asperen et al, 2005** ). Une analyse de 490 familles avec

des variantes pathogènes *BRCA1 / 2* a montré un risque accru de mélanome oculaire chez les individus avec des variants pathogènes *BRCA2* de la ligne germinale (Moran et al 2012) .

Les résultats son représentés sous forme de diagramme (figure 27)

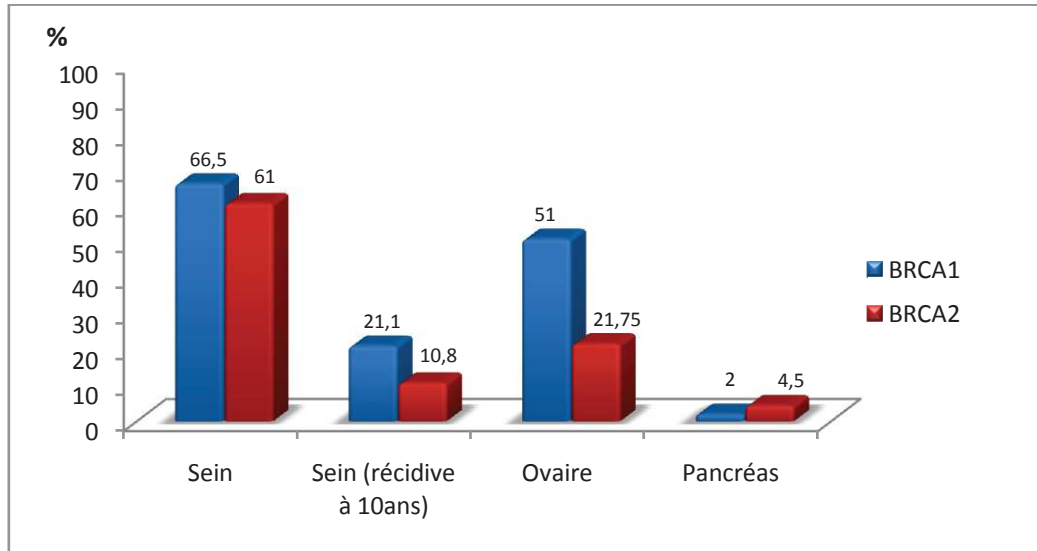


Figure 27 : Pourcentage du Risque de malignité moyen de BRCA1 et BRCA2

La figure 27 représente les pourcentages du risque de malignité moyen de BRCA1 et BRCA2, on observe que le sein, l’ovaire et le pancréas représente les organes les plus touchée par la malignité des gènes BRCA1 et BRCA2 pathogènes.

Pour BRCA1 le pourcentage le plus élevé est trouvé au niveau du sein avec 66.5% et le plus faible au niveau du pancréas avec 2%.

Pour BRCA2 le pourcentage le plus élevé est enregistré au niveau du sein aussi avec 61% qui le rendre l’organes le, plus sensible à leur pathogénie à cause de leur caractéristique spécifique, le pourcentage le plus faible est enregistré au niveau du pancréas avec 4.5%

## **Conclusion**

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme et occupe le premier rang dans la plupart des pays. Chaque année, plus de 1 million de nouveaux cas apparaissent dans le monde, ce qui représente 30 % des nouveaux cas de cancers féminins dans les pays industrialisés à l'exception du Japon et environ 14 % dans les pays en développement.

Le sein est l'organe le plus sensible touché par la malignité des gènes BRCA1 et BRCA2 pathogènes avec 66.5% pour BRCA1 et 61% pour BRCA2.

Les mutations germinales des gènes BRCA1 et BRCA2 rendent compte d'environ la moitié des syndromes familiaux de cancers du sein.

Environ 11% des cas de cancer du sein en Algérie surviennent chez les femmes  $\leq 35$  ans et 55% des cas à  $\leq 50$  ans. Ces différences peuvent être attribuables aux différences d'exposition aux hormones féminines, à l'alimentation, à l'activité physique ou à d'autres facteurs.

Les études des modifications génétiques des 02 gènes BRCA1 et BRCA2 montre qu'il a plusieurs mutation parmi eux on 'a pris 3 mutations les plus fréquentes dans chaqu'un des 02 gènes.

La mutation du gène BRCA1 la plus fréquente est de 5382insC (c.5266dupC), et celle du gène BRCA2 est de 999del5, qui a été trouvée dans presque toutes les populations.

La deuxième mutation BRCA1 mondialement fréquente est 185AGdel dans l'exon 2, et c.44154-418delAGAA celle de BRCA2 trouvée dans l'exon 11, ces deux dernières ont été décrites dans toutes les ethnies, y compris les pays d'Asie, d'Amérique, d'Afrique et d'Europe.

La troisième mutation BRCA1 est c.798-799delTT trouvée en Afrique plus précisément en Algérie, on outre la troisième mutation la plus fréquente de BRCA2 4265delCT trouvée dans les pays d'Asie, d'Amérique, d'Afrique et d'Europe.

Il existe de nombreux rapports pour différents polymorphismes au sein des gènes BRCA1 et BRCA2 partout dans le monde. Ils sont classés en quatre grandes catégories: silencieux, non synonymes, nuisibles et non classés, dont les impacts sur les gènes BRCA1 / 2 demeurent clairs.

Parmi les nouveaux UV, on a identifié une nouvelle variation de missense dans BRCA1. En outre, quatre nouvelles variantes non classifiées identifiées dans cette étude, une BRCA1 (c.4066C> A / p.Gln1356Lys) située dans l'exon 11.

Nous notons que les UV nouvellement identifiés se produisant dans les limites intron-exon de BRCA2 pourraient être considérés comme bénins, car le programme de prédiction de GeneSplicer ne montre aucun site d'altération des épissures pour ces variantes. Parmi les nouveaux UV, on a identifié cinq nouvelles variations de missense dans BRCA2. En outre, trois nouvelles variantes non classifiées identifiées dans cette étude, la (c.3868T> A / p.Cys1290Ser, c.5472T> G / p .Asn1824Lys et c.5985C> A / p.Asn 1995Lys) situées dans l'exon 11, qui peuvent être pathogènes.

La valeur du diagnostic de l'analyse de la méthylation du promoteur *BRCA* pour distinguer les carcinomes mammaires liés à *BRCA1 / 2* et sporadiques dépend considérablement des sites CpG ciblés. Ces résultats sont importants pour une utilisation adéquate de l'analyse de la méthylation de *BRCA* comme outil de présélection pour le test génétique de la lignée germinale ou pour identifier les patients qui peuvent bénéficier de thérapies ciblées. En général, nous avons observé une méthylation fréquente du promoteur *BRCA* dans *BRCA1 / 2 -C*. Au moins 63,8% (46 de 72) de *BRCA1 / 2 -C* et 12,5% (10 de 80) de Sporadic-C ont montré la méthylation d'au moins un des sites CpG ciblés dans le promoteur *BRCA1* ou *BRCA2*

Bien qu'avec l'invention des nouvelles méthodes de dépistage des mutations comme le séquençage de la prochaine génération en sachant que les mutations BRCA1 et BRCA2 les plus fréquentes ne sont pas nécessaires, certains pays, en particulier les pays en développement, peuvent prendre certains avantages. En outre, si nous avons les mutations BRCA1 et BRCA2 les plus récurrentes de notre ethnie ou de notre population, le diagnostic et le traitement des patients atteints de cancer du sein et le suivi de leur famille s'améliorent.

Pris ensemble, l'attention portée aux mutations fréquentes facilite l'analyse chez les membres à risque élevé des familles.

# Conclusion

## Conclusion

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme et occupe le premier rang dans la plupart des pays. Chaque année, plus de 1 million de nouveaux cas apparaissent dans le monde, ce qui représente 30 % des nouveaux cas de cancers féminins dans les pays industrialisés à l'exception du Japon et environ 14 % dans les pays en développement.

Le sein est l'organe le plus sensible touché par la malignité des gènes BRCA1 et BRCA2 pathogènes avec 66.5% pour BRCA1 et 61% pour BRCA2.

Les mutations germinales des gènes BRCA1 et BRCA2 rendent compte d'environ la moitié des syndromes familiaux de cancers du sein.

Environ 11% des cas de cancer du sein en Algérie surviennent chez les femmes  $\leq 35$  ans et 55% des cas à  $\leq 50$  ans. Ces différences peuvent être attribuables aux différences d'exposition aux hormones féminines, à l'alimentation, à l'activité physique ou à d'autres facteurs.

Les études des modifications génétiques des 02 gènes BRCA1 et BRCA2 montre qu'il a plusieurs mutation parmi eux on 'a pris 3 mutations les plus fréquentes dans chaqu'un des 02 gènes.

La mutation du gène BRCA1 la plus fréquente est de **5382insC** (c.5266dupC), et celle du gène BRCA2 est de **999del5**, qui a été trouvée dans presque toutes les populations.

La deuxième mutation BRCA1 mondialement fréquente est **185AGdel** dans l'exon 2, et **c.44154-418delAGAA** celle de BRCA2 trouvée dans l'exon 11, ces deux dernières ont été décrites dans toutes les ethnies, y compris les pays d'Asie, d'Amérique, d'Afrique et d'Europe.

La troisième mutation BRCA1 est **c.798-799delTT** trouvée en Afrique plus précisément en Algérie, on outre la troisième mutation la plus fréquente de BRCA2 **4265delCT** trouvée dans les pays d'Asie, d'Amérique, d'Afrique et d'Europe.

Il existe de nombreux rapports pour différents polymorphismes au sein des gènes BRCA1 et BRCA2 partout dans le monde. Ils sont classés en quatre grandes catégories: silencieux, non synonymes, nuisibles et non classés, dont les impacts sur les gènes BRCA1 / 2 demeurent clairs.



## Conclusion

---

Parmi les nouveaux UV, on a identifié une nouvelle variation de missense dans BRCA1. En outre, quatre nouvelles variantes non classifiées identifiées dans cette étude, une BRCA1 (*c.4066C> A / p.Gln1356Lys*) située dans l'exon 11.

Nous notons que les UV nouvellement identifiés se produisant dans les limites intron-exon de BRCA2 pourraient être considérés comme bénins, car le programme de prédiction de GeneSplicer ne montre aucun site d'altération des épissures pour ces variantes. Parmi les nouveaux UV, on a identifié cinq nouvelles variations de missense dans BRCA2. En outre, trois nouvelles variantes non classifiées identifiées dans cette étude, la (*c.3868T> A / p.Cys1290Ser, c.5472T> G / p .Asn1824Lys et c.5985C> A / p.Asn 1995Lys*) situées dans l'exon 11, qui peuvent être pathogènes.

Bien qu'avec l'invention des nouvelles méthodes de dépistage des mutations BRCA1 et BRCA2 les plus fréquentes ne sont pas nécessaires, certains pays, en particulier les pays en développement, peuvent prendre certains avantages. En outre, si nous avons les mutations BRCA1 et BRCA2 les plus récurrentes de notre ethnie ou de notre population, le diagnostic et le traitement des patients atteints de cancer du sein et le suivi de leur famille s'améliorent.

Pris ensemble, l'attention portée aux mutations fréquentes facilite l'analyse chez les membres à risque élevé des familles.

# Références Bibliographiques

\* **AbdRabboDiala, 2009** : Etude du transcriptome des cellules non tumorales de l'épithélium de surface de l'ovaire des femmes porteuses d'une mutation des gènes BRCA1 et BRCA2. Mémoire présenté à la faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de M.Sc. en bio-informatique.

\* **AbdRabboDiala, Christian R, Landry, D. Levy, Kirill Tarassov; 2013: Extracting Insight from Noisy Cellular Networks . Author links open the author workspace, Volume 155, Issue 5, 21, Pages 983-989 .**

\* **Antoniou AC, Sinilnikova OM, Simard J, Leone M, Dumont M, Neuhausen SL et al; 2007: RAD51 135G-->C modifies breast cancer risk among BRCA2 mutation carriers: results from a combined analysis of 19 studies. Am J Hum Genet, 81: 1186-1200**

\* **Antoniou AC, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL et al; 2003: 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 22 studies. Am J Hum Genet, 72: 1117-1130 .**

\* **Antonio Russo, V. Calo, Loredana Bruno, Gaetana Di Fede; 2009: Hereditary ovarian cancer. Article · Literature Review · January 2009**

\* **Arnedos, M, S. Delaloge et F. André . 2012** : Définition biologique de l'agressivité tumorale : les signatures biologiques peuvent-elles être utilisées en pratique clinique ?

\* **Augello C1, Gregorio V, Bazan V, Cammareri P, Agnese V, Cascio S, Corsale S, Calò V, Gullo A, Passantino R, Gargano G, Bruno L, Rinaldi G, Morello V, Gerbino A, Tomasino RM, Macaluso M, Surmacz E, Russo A; 2006: TP53 and p16INK4A, but not H-KI-Ras, are involved in tumorigenesis and progression of pleomorphic adenomas. J Cell Physiol.; 207(3):654-9 .**

\* **Ang BK, Lee BT, Song CM, Yeo BH, Chung CW, Chan YL, Lim TT, Chua YB, Loh MC, Vijayakumar P, Liew L, Lim J, Lim YP, Wong CH, Chuon D, Rajagopal G, Hill J; 2007: Gastric Cancer (Biomarkers) Knowledgebase (GCBKB): A Curated and Fully Integrated Knowledgebase of Putative Biomarkers Related to Gastric Cancer. Biomark Insights. 2007 Feb 7;1:135-41.**

\* **Aaron Bensimon, Frédéric Tarbouriech, Sophie Gauthier et al ; 2017** : Société Genomic Vision propose des solutions fondées sur l'analyse structurale de l'ADN et des tests génétiques dans les domaines du cancer, des maladies héréditaires rares et de la pharmacogénomique.

\* **Benson DA, Karsch-Mizrachi I, Lipman DJ, Ostell J, Wheeler DL; 2006** : Nucleic Acids Res. GenBank. 2006 Jan 1;34(Database issue):D16-20.

\* **Breast Cancer Linkage Consortium; 1999: Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst ;91:1310-6 .**

\* **Cherbal F, R. Bakour, S. Adane et al ; 2010:** BRCA1 and BRCA2 germline mutations screening in Algerian breast/ovarian cancer families, *Dis Markers* 28(6) ,377–384 .

\***Calo AY, Hu Z, Yin WJ, Jin W, Shao ZM; 2010:** Some common mutations of RAD50 and NBS1 in western populations do not contribute significantly to Chinese non-BRCA1/2 hereditary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* ;121(1):247-9. doi: 10.1007/s10549-009-0629-1. Epub 2009 Nov 11 .

\* **Cao Wenming, Xiaojia Wang, and Ji-Cheng Li***J Epidemiol*;**2009:** Hereditary Breast Cancer in the Han Chinese Population.23(2): 75–84.Published online 2013 Mar 5. Prepublished online 2013 Jan 12. doi: 10.2188/jea.JE20120043.PMCID: PMC3700245

\* **Distelman-Menachem T1, Shapira T, Laitman Y, Kaufman B, Barak F, Tavgigian S, Friedman E; 2009:** Analysis of BRCA1/BRCA2 genes' contribution to breast cancer susceptibility in high risk Jewish Ashkenazi women. *Fam Cancer*.;8(2):127-33. doi: 10.1007/s10689-008-9216-6. Epub 2008 Sep 17.

\* **De Silva CR1, Li J, Zheng Z, Corrales LR ; 2008:** Correlation of calculated excited-state energies and experimental quantum yields of luminescent Tb(III)  $\beta$ -diketonates. *J Phys Chem A*. 22;112(20):4527-30 .

\* **Easton DF1, Pooley KA, Dunning AM, Pharoah PD, Thompson D, Ballinger DG, Struwing JP, Morrison J, Field H, Luben R, Wareham N;2007:** Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. 2007 Jun 28;447(7148):1087-93.

\***El RhouiziNarjisse ; 2016 :** prédisposition héréditaire au cancer du sein et/ou de l’ovaire (à propos de 40cas) .thèse au maroc

\***Easton DF, Ford D, Bishop DT; 1995:** Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. *Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet* ;56:265–71.

\***Ferlayet Dr. D. Max Parkin MD1, Mr. Freddie Bray2, Mr. J. andDr. Paola Pisani PhD4;2002:**Global Cancer Statistics.Version of Record online: 24 FEB 2009.Article.You have free access to this content.DOI: 10.3322/canjclin.55.2.74

\***Fortin Jessyka, 2005 :**thèse d’Analyses génomique et transcriptionnelle des gènes de susceptibilité aux cancers du sein et de l’ovaire BRCA1 et BRCA2 chez les Canadiennes françaises. Maîtrise en physiologie-endocrinologie.

\* **Finlay G;1989:**Patient safety in the intensive care unit. Jun 21-27;85(25):65-9. PMID: 2755837

\* **FeunteunJean ; 1999 :** La prédisposition héréditaire au cancer du sein liée à BRCA1 et BRCA2: une maladie de la réponse aux lésions génotoxiques ?. *médecine/sciences* ; 15 : 38-44 .

\***Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, Bishop DT, Weber B, Lenoir G, Chang-Claude J, Sobol H, Teare MD, Struwing J, Arason A, Scherneck S,**

**Peto J, Rebbeck TR, Tonin P, Neuhausen S, Barkardottir R, Eyfjord J, Lynch H, Ponder BA, Gayther SA, Zelada-Hedman M; 1998:** Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*; 62:676–89.

**\*Greenblatt MS., Bennett WP., Hollstein M., Harris C; 1994:** Mutations in the p53 tumor suppressor gene : clue to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res.*, 54, 4855-4878 .

**\* Gad SC; 2001:** Statistical approaches to the design of toxicology studies. *Curr Protoc Toxicol.*; Chapter 1: Unit 1.2. doi: 10.1002/0471140856.tx0102s00.

**\*Graeser M1, Bosse K, Brosig M, Engel C, Schmutzler RK; German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer; 2009:** Association of hormone receptor status with grading, age of onset, and tumor size in BRCA1-associated breast cancer. *Virchows Arch.* ,454(5):519-24. doi: 10.1007/s00428-009-0760-8. Epub 2009 Apr 21.

**\*Hutter P., Couturier A., Scotter. et al; 1996 :** Complex genetic predisposition to cancer in an extended HNPCC family with an ancestral hMLH1 mutation *Med Genet.*, 33, 636-640. 1996 .

**\* Hadjisavvas A1, Charalambous E, Adamou A, Christodoulou CG, Kyriacou K; 2003:** BRCA2 germline mutations in Cypriot patients with familial breast/ovarian cancer. *Hum Mutat.*; 21(2):171.

**\*Hearle N, Damato BE, Humphreys J, Wixey J, Green H, Stone J, Easton DF, Houlston RS; 2003:** Contribution of germline mutations in BRCA2, P16(INK4A), P14(ARF) and P15 to uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*; 44:458–62.

**\* van Helden, J. Wernisch, L, Gilbert, D, et Wodak, S. 2002:** Graph-based analysis of metabolic networks. in Ernst Schering Research Foundation Workshop Volume 38: Bioinformatics and Genome Analysis. Editors: H.-W. Mewes, B. Weiss, H. Seidel Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2002

**\*Jara L1, Ampuero S, Santibáñez E, Seccia L, Rodríguez J, Bustamante M, Martínez V, Catenaccio A, Lay-Son G, Blanco R, Reyes JM; 2006:** BRCA1 and BRCA2 mutations in a South American population. *Cancer Genet Cytogenet.*; 166(1):36-45.

**\*Knudson AG1; 2001:** Two genetic hits (more or less) to cancer. *Nat Rev Cancer.* Nov;1(2):157-62.

**\* Kerangueven F., Essloux L., Dib A. et al ; 1995:** .Loss of heterozygosity and linkage analysis in breast carcinoma: indication for a putative third susceptibility gene on the short arm of chromosome 8. *Oncogene.*, 10, 1023-1026 .

**\* Kerangueven F., Eisinger F., Noguchi T et al; 1996:** Loss of heterozygosity in human breast carcinomas in the ataxia telangiectasia, Cowden disease and BRCA1 gene regions. *Oncogene.*, 14, 339-347 .

\* **Kanehisa M, Bork P 2003**: Bioinformatics in the post-sequence era., 2003 Mar;33 Suppl:305-10.

\* **KaramiFatemeh et MehdipourParvin ; 2013** : A Comprehensive Focus on Global Spectrum of BRCA1 and BRCA2 Mutations in Breast Cancer,Biomed Res Int. 2013; 2013: 928562. Published online ,doi: 10.1155/2013/928562,PMCID: PMC3838820 .

\* **Konstantopoulou I1, Kroupis C, Ladopoulou A, Pantazidis A, Boumba D, Lianidou ES, Petersen MB, Florentin L, Chiotellis E, Nounesis G, Efstathiou E, Skarlos D, Tsionou C, Fountzilias G, Yannoukakos D; 2000**: BRCA1 mutation analysis in breast/ovarian cancer families from Greece. Hum Mutat.; 16(3):272-3.

\***Kuusisto KM1, Bebel A, Vihinen M, Schleutker J, Sallinen SL; 2011**: Screening for BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, BRIP1, RAD50, and CDH1 mutations in high-risk Finnish BRCA1/2-founder mutation-negative breast and/or ovarian cancer individuals. Breast Cancer Res.;13(1):R20. doi: 10.1186/bcr2832.

\***Konecny GE, Untch M1, von Minckwitz G, , Conrad U, Fett W, Kurzeder C, Lück HJ, Stickeler E, Urbaczyk H, Liedtke B, Beckmann MW, Salat C, Harbeck N, Müller V, Schmidt M, Hasmüller S, Lenhard M, Nekljudova V, Lebeau A, Loibl S, Fasching PA; ArbeitsgemeinschaftGynäkologischeOnkologie PREPARE investigators ;2011** : PREPARE trial: a randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose-intensified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and CMF versus a standard-dosed epirubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without darbepoetin alfa in primary breast cancer--outcome on prognosisAnnOncol.2011 Sep;22(9):1999-2006. doi: 10.1093/annonc/mdq713. Epub 2011 Mar 7.

\* **LecarpentierJulie; 2012** : Etude des facteurs modificateurs du risque de cancer du sein des femmes a risque génétique élevé. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2012.

\***Lacave R, C-J Larsen et J Robert ; 2005** : cancérologie fondamentale ; collection société française du cancre .Montrouge ; libbey-eurotext XIV ; 437p

.\***Le Golden Path** ;Les assemblages de clones individuels Le génome humain contient à peu près 3,2 milliards de paires de bases, dont approximativement 88 % ont été séquencés par le consortium international. La version préliminaire de la séquence du génome humain est composée de centaines de milliers de fragments (contigs) de séquence de taille variable, provenant de l'assemblage individuel d'environ 30 000 clones BAC. L'ordre et l'orientation de ces fragments ne sont généralement pas déterminés par le processus de séquençage lui-même.

\***Loizidou M1, Marcou Y, Anastasiadou V, Newbold R, Hadjisavvas A, Kyriacou K; 2007**: Contribution of BRCA1 and BRCA2 germline mutations to the incidence of early-onset breast cancer in Cyprus. ClinGenet ;71(2):165-70.

\***Miki Y., Swensen J., Shttuk-Eidens D., Futreal PA., Harshman K., TavtigianS,Liu Q., Cochran C., Bennett LM., Ding W.et al; 1994**: A strong candidate for the breast and ovarian susceptibility gene BRCA1. Science.,266, 66-71 .

- \*Mazoyer S., Lalle P., Moiret C. et al; 1994:** Two germ-line mutations affecting the same nucleotide at codon 257 of p53 gene, a rare site for mutations. *Oncogene.*,9, 1237-1239 .
- \*Malkin D., Li F, Strong L. et al; 1990:** Germ-line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science*,250,1233-1238.
- \*Machackova E , L. Foretova, M. Lukesova et al; 2008:** Spectrum and characterization of BRCA1 and BRCA2 deleterious mutations in high-risk Czech patients with breast and/or ovarian cancer, *BMC Cancer* 20(8) , 140.
- \* Manguoğlu E1, Güran S, Yamaç D, Colak T, Simşek M, Baykara M, Akaydın M, Lüleci G; 2010 :** Germline mutations of BRCA1 and BRCA2 genes in Turkish breast, ovarian, and prostate cancer patients. *Cancer Genet Cytogenet.* 203(2):230-7. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2010.07.125.
- \*Miramar MD1, Calvo MT, Rodriguez A, Antón A, Lorente F, Barrio E, Herrero A, Burriel J, García de Jalón A; 2008 :** Genetic analysis of BRCA1 and BRCA2 in breast/ovarian cancer families from Aragon (Spain): two novel truncating mutations and a large genomic deletion in BRCA1. *Breast Cancer Res Treat.* 2(2):353-8. doi: 10.1007/s10549-007-9868-1. Epub 2008 Jan 4 .
- \* Malone A,Corkins MR, Guenter P, DiMaria-Ghalili RA, Jensen GL, , Miller S, Patel V, Plogsted S, Resnick HE; 2010:** American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. A.S.P.E.N. data brief 2014: use of enteral and parenteral nutrition in hospitalized patients with a diagnosis of malnutrition: United States.
- \* Metcalfe KA, Chiang J, Elit L, McLaughlin J, Springate C, Esplen MJ, Demsky R, Murphy J, Rosen B, Narod SA; 2011:** The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on quality of life and psychological distress in women with a BRCA mutation. *Psychooncology.* 22(1):212-9. doi: 10.1002/pon.2041. Epub 2011 Sep 13.
- \*Moran A, O'Hara C, Khan S, Shack L, Woodward E, Maher ER, Lalloo F, Evans DG; 2012:** Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Fam Cancer* ;11:235–42.
- \* Narod SA, Foulkes WD; 2004:** BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer*, 4: 665-676 .
- \*Nelen M., Padberg G., Petters E. et al ;1995:** Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-23. *Nature Gene .*,13, 114-116 .
- \*Negrini M., Rasio D., Hampton G. et al; 1995:** Definition and refinement of chromosome II regions of loss of heterozygosity in breast cancer: identification of a new region at 11q23.3. *Cancer Res.*,55, 3003-3007 .
- \*Negura L1, Uhrhammer N, Negura A, Arteni V, Carasevici E, Bignon YJ; 2010:** Complete BRCA mutation screening in breast and ovarian cancer predisposition families from a North-Eastern Romanian population. *Fam Cancer* ;9(4):519-23. doi: 10.1007/s10689-010-9361-6

\* **Philippe C, Bénard L, Eyermann F, Cachia C, Kirillov SV, Portier C, Ehresmann B, Ehresmann C ; 1994** : Structural elements of rps0 mRNA involved in the modulation of translational initiation and regulation of E. coli ribosomal protein S15. *Nucleic Acids Res.* 11;22(13):2538-46.

\* **Pisano Etta D. Kathryn P. Lowry, M.D.,1,2 Janie M. Lee, M.D., M.S.,1,2 Chung Y. Kong, Ph.D.,1,2 Pamela M. McMahon, Ph.D.,1,2 Michael E. Gilmore, M.B.A.,1 Jessica E. CottChubiz, M.S.,1, M.D.,4 Constantine Gatsonis, Ph.D.,5 Paula D. Ryan, M.D., Ph.D.,6 Elissa M. Ozanne, Ph.D.,1,2 and G. Scott Gazelle, M.D., M.P.H., Ph.D.;2011** : Annual Screening Strategies in BRCA1 and BRCA2 Gene Mutation Carriers: A Comparative Effectiveness Analysis *Cancer*. Author manuscript; available in PMC 2013 Apr 15. Published in final edited form as. *Cancer*. 2012 Apr 15; 118(8): 2021–2030. Published online 2011 Sep 20. doi: 10.1002/encr.26424.PMCID: PMC3245774.NIHMSID: NIHMS311525

\***Pietschmann A1, Mehdipour P, Mehdipour P, Atri M, Hofmann W, Hosseini-Asl SS, Scherneck S, Mundlos S, Peters H; 2005**: Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Iranian high risk breast cancer families. *J Cancer Res ClinOncol* , 31(8):552-8. Epub 2005 May 26.

\***Pierce T1, Boivin M, Frenette E, Forget-Dubois N, Dionne G, Tremblay RE; 2010**: Maternal self-efficacy and hostile-reactive parenting from infancy to toddlerhood. *Infant Behav Dev.*; 33(2):149-58. doi: 10.1016/j.infbeh.2009.12.005.

\***Reedy MB et al; 2001**: 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.*81 (3) :441-6.

\* **Séradour.B ;2012** : Dépistage des cancers du sein : les cancers de l'intervalle du programme français Définitions – Particularités

\***Sowter , HM et A.Ashoworth; 2005**: BRCA1 and BRCA2 as ovarian cancer susceptibility genes carcinogenesis.26(10):p1651-6

\***Shows TB et al, 1979** :International system for human gene nomenclature (1979) *ISGN(1979)* . *Birth defects orig artic ser*; 15(11): p96-116.

\***Spurdle AB, Johnatty SE1, Beesley J, Paul J, Fereday S, Webb PM, Byth K, Marsh S, McLeod H; AOCs Study Group, Harnett PR, Brown R, DeFazio A, Chenevix-Trench G; 2008**: ABCB1 (MDR 1) polymorphisms and progression-free survival among women with ovarian cancer following paclitaxel/carboplatin chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 1;14(17):5594-601. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0606.

\***Soegaard M1, Kjaer SK, Cox M, Wozniak E, Høgdall E, Høgdall C, Blaakaer J, Jacobs IJ, Gayther SA, Ramus SJ; 2008**: BRCA1 and BRCA2 mutation prevalence and clinical characteristics of a population-based series of ovarian cancer cases from Denmark. *Clin Cancer Res.* 15;14(12):3761-7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4806.

\* **Szabo CI, King MC.;1997**: Population genetics of BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet.* 1997 May;60(5):1013-20.



- \* **Stegel G ,Mastrandrea S, Piseddu T, Ledda S, Masala G.A ,2011**:retrospective study on burden of human echinococcosis based on Hospital Discharge Records from 2001 to 2009 in Sardinia, Italy. *Acta Trop.* 2011 Sep;123(3):184-9. doi: 10.1016/j.actatropica.2011.05.004. Epub 2011 May 24.PMID: 22634205
- \***Stuppia L1, Di Fulvio P, Aceto G, Pintor S, Veschi S, Gatta V, Colosimo A, Cianchetti E, Cama A, Mariani-Costantini R, Battista P, Palka G.Hum Mutat,2003**: BRCA1 and BRCA2 mutations in breast/ovarian cancer patients from central Italy. *Aug;22(2):178-9.*
- \***Theoleyer et Baklouti ; 2004**: oncogenic transcription factors as splicing regulators .*Messici (Paris) .205(11):91014-09.*
- \***Tanin P, Ghadirian P, Phelan C, Lenoir GM, Lynch HT, Letendre F, Belanger D, Monte M, Narod SA ;1995**: A large multisite cancer family is linked ta BRCA2. *J Med Genet.;32(12):982-4 .*
- \***Thompson D, Easton D; 2004**: The genetic epidemiology of breast cancer genes. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia; 9(3):221–236.*
- \* **Tommasi De C1, Vance ML, Okonkwo DO, Diallo A, Laws ER Jr; 2005**: Surgical management of adrenocorticotrophic hormone-secreting macroadenomas: outcome and challenges in patients with Cushing's disease or Nelson's syndrome. *J Neurosurg.;103(5):825-30.*
- \***Toh S1, Mitchell AA, Werler MM, Hernández-Díaz S; 2008**: Sensitivity and specificity of computerized algorithms to classify gestational periods in the absence of information on date of conception. *Am J Epidemiol.* 2008 Mar 15;167(6):633-40. doi: 10.1093/aje/kwm367. Epub.
- \***Torres D ,Rashid MU, , Zaidi A, Rasheed F, Sultan F, Shakoori AR, Amin A, Hamann U; 2007**: No association between BRCA mutations and sex ratio in offspring of Pakistani BRCA mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat, 107(1):155-6.* Epub 2007 Feb 15.
- \* **Turković B, Gjenero-Margan I1, Aleraj B, Krajcar D, Lesnikar V, Klobučar A, Pem-Novosel I, Kurečić-FilipovićS,etal;Année 2010**: Autochthonous dengue fever in Croatia, August-September 2010. *Euro Surveill ;16(9).* pii: 19805.
- \* **Uhrhammer N, A. Abdelouahab, L. Lafarge et al; 2008**: BRCA1 mutations in Algerian breast cancer patients: high frequency in young, sporadic cases, *Int J Med Sci5 , 197–202.*
- \***van der Kolk DM1, de Bock GH, Leegte BK, Schaapveld M, Mourits MJ, de Vries J, van der Hout AH, Oosterwijk JC; 2010**: Penetrance of breast cancer, ovarian cancer and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 families: high cancer incidence at older age. *Breast Cancer Res Treat ;124(3):643-51.* doi: 10.1007/s10549-010-0805-3. Epub 2010 Mar 4.
- \***Vichapat V1, Garmo H, Holmqvist M, Liljegren G, Wärnberg F, Lambe M, Fornander T, Adolfsson J, Luchtenborg M, Holmberg L;2012**: Tumor stage affects risk and prognosis of contralateral breast cancer: results from a large Swedish-population-based study. *Send to J ClinOncol. ;30(28):3478-85.* Epub 2012 Aug 27.

**\*van den Broek T1, Hoppenreijns E2, Meerding J1, Scholman R1, Otten HG3, Swart JF1, Martini A4, Prakken B1, de Jager W1; 2015:** Cytokine profiling at disease onset: support for classification of young antinuclear antibody-positive patients as a separate category of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015 Feb;74(2):470-2. doi: 10.1136/annrheumdis-206424. Epub 2014 Nov 10.

**\*van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, Hoogerbrugge N, Verhoef S, Vasen HF, Ausems MG, Menko FH, Gomez Garcia EB, Klijn JG, Hogervorst FB, van Houwelingen JC, van't Veer LJ, Rookus MA, van Leeuwen FE, et al; 2005:** Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet* ;42:711–9

**\*Wang Y, Cortez D, Yazdi P, Neff N, Elledge SJ, Qin J; 2000:** BASC, a super complex of BRCA1-associated proteins involved in the recognition and repair of aberrant DNA structures 5. *Genes Dev*, 14: 927-939 .

**\*Wang Q ;1996:**UCN-01: a potent abrogator of G2 checkpoint function in cancer cells with disrupted p53. Article

**\*Wooster R., Mangion J., Eeles R. et al ; 1992 :** A germ-line mutation in the androgen receptor gene in two brother syndrome. *Nature Genet.* 2, 132-134 .

**\* Wei Y, Hu R1, Jiang WJ, Yao WX, Long QM, Zhang JH, Liang Y, Tang XL; 2008:** Association of polymorphisms of N372H in BRCA2 gene and 135G/C in RAD51 gene and breast cancers. *Sichuan Da XueXueBao Yi XueBan.*39(6):973-5.

**\* Zhang J, Fackenthal JD, Huo D, Zheng Y, Olopade OI; 2012:** Searching for large genomic rearrangements of the BRCA1 gene in a Nigerian population. *Breast Cancer Research and Treatment;* 124(2):573–577.

**\*Zitouni .M(Pr) , Mr F.Amokrane , Dr F. Cherf-Bouzida , Pr JP.Grangaud , Mr H.Hafed ,.Pr D.Hammouda , Dr S.Mekkaoui , Pr S.Mesbah; 2014 :**Nouvelle vision stratégique .Plan National Cancer centrée sur le malade 2015-2019