

LES MUTATIONS DU GENE BRCA1 ET LE CANCER DU SEIN HEREDITAIRE : ASPECTS GENETIQUE, BIOLOGIQUE ET CLINIQUE.

BRCA1 Gene's Mutations And Hereditary Breast Cancer: Genetic, Biological, And Clinical Aspects.

Fatoumata Korika Tounkara,^{1*} Ibrahima Téguété^{1,2}, Fatoumata Matokoma Sidibé³, Dapa Aly Diallo⁴.

¹University des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB), Mali ; ²Departement de Gynécologie et Obstétrique, Centre hospitalier Universitaire, Bamako, Mali ; ³Service d'Oncologie Médicale, Centre Hospitalier Universitaire du Point « G », Bamako, Mali ; ⁴Université Kankou Moussa, Faculté Mixte des Sciences de la Santé, Bamako, Mali.

***Corresponding Author:** Dr. Fatoumata Korika Tounkara, Maître assistant au département de santé publique, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB), Mali
Tel: +223 98 89 23 64 / +223 92 27 77 70 ; Email: fatoumata-korika.tounkara.1@ulaval.ca

RESUME

Introduction : Le cancer du sein héréditaire représente environ 5 à 10 % de l'ensemble des cancers du sein. Les mutations du gène BRCA1, impliqué dans la réparation de l'ADN et la régulation du cycle cellulaire, constituent la principale cause de ces formes familiales. Elles sont particulièrement associées aux cancers agressifs, notamment au cancer du sein triple négatif. **Méthodes :** Une revue narrative de la littérature a été menée à partir des bases de données biomédicales (PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar) entre janvier 2024 et juin 2025. Les publications retenues concernaient les aspects génétiques, biologiques, épidémiologiques et cliniques de BRCA1 dans le cancer du sein héréditaire. **Résultats :** Le gène BRCA1 joue un rôle central dans la stabilité génomique à travers la réparation de l'ADN, le contrôle du cycle cellulaire et la régulation transcriptionnelle. Les mutations, principalement tronquantes ou faux-sens, varient selon les populations et certaines sont décrites comme mutations fondatrices (ex. c.68_69delAG, c.5266dupC, 943ins10). Les femmes porteuses présentent un risque cumulé de 56–87 % de développer un cancer du sein, avec une forte association aux sous-types moléculaires agressifs, en particulier le cancer triple négatif. **Conclusion :** La compréhension des mutations de BRCA1 est essentielle pour améliorer la prévention, le dépistage et la prise en charge personnalisée du cancer du sein héréditaire. Dans les contextes à ressources limitées, l'intégration des tests génétiques et du conseil adapté constitue un enjeu majeur pour réduire les inégalités en santé. **Mots-clés :** BRCA1 ; cancer du sein héréditaire ; mutation ; cancer triple négatif ; prévention ; thérapie ciblée

ABSTRACT

Introduction: Hereditary breast cancer accounts for approximately 5 to 10% of all breast cancer cases. Mutations in the *BRCA1* gene, which plays a central role in DNA repair and cell cycle regulation, are the main cause of these familial forms and are strongly associated with aggressive subtypes, particularly triple-negative breast cancer. **Methods:** A narrative literature review was conducted using biomedical databases (PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar) between January 2024 and June 2025. Eligible publications addressed the genetic, biological, epidemiological, and clinical aspects of *BRCA1* in hereditary breast cancer. **Results:** *BRCA1* ensures genomic stability through its roles in DNA repair, cell cycle checkpoints, and transcriptional regulation. Most mutations are truncating or missense variants, with some reported as founder mutations (e.g., c.68_69delAG, c.5266dupC, 943ins10). Women carrying germline *BRCA1* mutations have an estimated lifetime risk of 56–87% of developing breast cancer, with a strong association with aggressive molecular subtypes, especially triple-negative breast cancer. **Conclusion:** A comprehensive understanding of *BRCA1* mutations is crucial to enhance prevention, screening, and personalized management of hereditary breast cancer. In low-resource settings, the integration of genetic testing and counseling remains a major challenge and a public health priority to reduce disparities in cancer care. **Keywords.** BRCA1 ; hereditary breast cancer ; mutation ; triple-negative breast cancer ; prevention ; targeted therapy.

INTRODUCTION

À l'échelle mondiale, le cancer du sein est devenu le cancer le plus fréquemment diagnostiquée, dépassant le cancer du poumon, et il constitue également la première cause de décès par cancer chez la femme [1]. Il s'agit d'une pathologie complexe, caractérisée par une hétérogénéité étiologique et histopathologique marquée [2]. De nombreux facteurs de risque ont été identifiés,

notamment ceux liés au mode de vie, à la reproduction, à l'environnement, ainsi que des antécédents familiaux suggérant une forme héréditaire du cancer du sein [3]. La majorité de ces facteurs sont modifiables et ont fait l'objet d'interventions ciblées dans le cadre de la prévention primaire du cancer du sein [4].

Parmi les facteurs non modifiables, les altérations génétiques jouent un rôle essentiel. Certains

gènes, qualifiés d'oncogènes ou de gènes de susceptibilité, possèdent des caractéristiques distinctes en termes de pénétrance et de transmission héréditaire [2, 5-7]. Une compréhension approfondie de ces anomalies génétiques s'avère indispensable pour améliorer le diagnostic précoce, la stratification du risque, la prédiction de la réponse thérapeutique, ainsi que le conseil génétique.

À ce jour, plus d'une dizaine de gènes associés au cancer du sein ont été identifiés (voir Tableau 1) [5, 8], parmi lesquels deux gènes de forte pénétrance : BRCA1, situé sur le chromosome 17, et BRCA2, localisé sur le chromosome 13 [8]. Ces deux gènes, dont l'hérédité est de type autosomique dominant, peuvent également présenter des mutations sporadiques. En raison du risque très élevé de développer un cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation germinale du gène BRCA1, estimé jusqu'à 87% au cours de la vie, cette revue se focalise spécifiquement sur ce dernier. L'objectif principal de ce travail est de décrire les caractéristiques génétiques et biologiques du cancer du sein héréditaire lié au gène BRCA1, et d'en discuter les implications cliniques.

MATERIELS ET METHODES

La recherche documentaire a été effectuée entre janvier 2024 et juin 2025 à l'aide de plusieurs bases de données biomédicales, notamment PubMed, Scopus, Web of Science et Google Scholar. Les mots-clés utilisés seuls ou combinés avec des opérateurs booléens incluaient : "BRCA1", "breast cancer", "hereditary breast cancer", "BRCA1 mutation", "triple-negative breast cancer", "genetic risk", "BRCA1 function", "cancer predisposition", "Africa", "management", et leurs équivalents en français.

Les critères d'inclusion portaient sur :

- des articles originaux, des revues de la littérature ou des recommandations publiés entre 1994 (année de la découverte de BRCA1) et 2025 ;
- des études en anglais ou en français ;
- des publications traitant du rôle fonctionnel, des mutations, de l'épidémiologie, de la prise en charge ou de la signification clinique de BRCA1 dans le cancer du sein.

Les articles non pertinents ou ne contenant pas de données exploitables sur BRCA1, ainsi que les études redondantes sans valeur ajoutée, ont été exclus. Une attention particulière a été portée à l'intégration de données issues de populations non occidentales, en particulier africaines, afin de souligner les disparités géographiques et génétiques dans l'expression du cancer du sein héréditaire.

Les références citées dans ce travail sont issues de sources publiées et validées par des pairs, avec

un effort de sélection visant à couvrir à la fois les données historiques fondatrices et les données récentes issues de la recherche translationnelle et clinique.

RESULTATS

1. Fonction de BRCA1

Le gène BRCA1, cartographié en 1990 et cloné en 1994, code une protéine de 1863 acides aminés (220 kDa) dotée de domaines fonctionnels essentiels : un domaine RING à activité ubiquitine ligase E3, des domaines BRCT impliqués dans la réparation de l'ADN et la régulation transcriptionnelle, ainsi que des signaux de localisation nucléaire [9, 10]. Ces éléments structuraux (Figure I) permettent à BRCA1 d'interagir avec plusieurs partenaires et d'assurer trois fonctions biologiques majeures : (i) la réparation des cassures double-brin par recombinaison homologue, (ii) le contrôle du cycle cellulaire, et (iii) la régulation transcriptionnelle (Figure II) [5, 10].

• Réparation de l'ADN

Parmi les différentes lésions de l'ADN, les cassures double-brin représentent une menace majeure pour la stabilité génomique. En réponse à ces dommages, BRCA1 est rapidement hyperphosphorylée par plusieurs kinases, notamment ATM [11, 12], ATR et CHK2 [13]. ATM joue un rôle central dans cette cascade en phosphorylant BRCA1 sur des résidus sérine (S1387, S1423 et S1524), modulant ainsi les points de contrôle G1, S et G2/M du cycle cellulaire [8, 12]. Des mutations sur ces sites de phosphorylation entraînent un défaut dans l'arrêt du cycle cellulaire : celles affectant S1423 et S1524 perturbent le point de contrôle G2/M, tandis que la mutation de S1387 compromet le point de contrôle en phase S [13]. CHK2, kinase activée en aval d'ATM, phosphoryle également BRCA1 (notamment sur S988) ; une mutation de ce résidu empêche la redistribution de BRCA1 dans les foyers nucléaires après exposition aux radiations ionisantes [14]. Des mutations du gène CHK2 ont été identifiées chez certains patients atteints du syndrome de Li-Fraumeni [15] et de cancers du sein familiaux [16], suggérant une implication conjointe de CHK2 et BRCA1 dans une même voie de suppression tumorale, bien que les mécanismes précis restent à clarifier.

• Régulation du point de contrôle du cycle cellulaire

La régulation rigoureuse du cycle cellulaire est essentielle pour assurer une division correcte des cellules et préserver l'intégrité du génome [17]. BRCA1 est hyperphosphorylée à la fin de la phase G1 et durant la phase S, puis déphosphorylée en phase M [18]. Cette dynamique de phosphorylation est indispensable au bon déroulement du cycle cellulaire, notamment en

réponse aux dommages de l'ADN. Des modèles cellulaires déficients en BRCA1 ou en ATM montrent un défaut d'arrêt en phase S et en phase G2/M. L'expression de formes mutées de BRCA1, non phosphorylables par ATM, empêche l'arrêt en G2/M, confirmant que cette modification post-traductionnelle est cruciale pour la surveillance du cycle cellulaire après stress génotoxique [19].

• Régulation transcriptionnelle

Le rôle de BRCA1 dans la régulation de la transcription a été initialement suggéré par la présence d'une extrémité C-terminale riche en acides aminés chargés négativement, typique des domaines activateurs transcriptionnels. Cette hypothèse a été confirmée par plusieurs études montrant que BRCA1 peut former des complexes fonctionnels avec l'ARN polymérase II et divers facteurs de transcription, notamment p53, c-Myc, Stat1, c-Jun, les récepteurs aux œstrogènes, p300, E2F, Rb, TRAPP220 et CtIP-CtBP [17]. Par ces interactions, BRCA1 peut activer ou réprimer la transcription de gènes cibles impliqués dans la régulation du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN, et la réponse au stress cellulaire, contribuant ainsi à son rôle de suppresseur tumoral.

2. Mutation de BRCA1 et cancérogénèse mammaire

De nombreuses mutations ont été identifiées dans le gène BRCA1, incluant des délétions, des insertions et des substitutions de nucléotides simples dans les régions codantes ou non codantes, entraînant une perte de fonction de la protéine [20]. Ces altérations sont détectées à l'aide de technologies avancées telles que le balayage bidimensionnel des gènes, la chromatographie liquide dénaturante à haute performance, ou encore l'analyse du polymorphisme de conformation simple brin [21]. À ce jour, environ 2 900 variants ont été décrits dans les gènes BRCA1/2. Parmi ceux-ci, environ 80 % des variants pathogènes ou potentiellement pathogènes génèrent des codons stop prématurés, produisant des protéines tronquées non fonctionnelles, généralement dégradées par le mécanisme de surveillance des ARNm non-sens [22]. Les mutations faux-sens (missense) représentent quant à elles environ 10 % des cas [23].

Deux mutations fondatrices particulièrement fréquentes ont été identifiées dans BRCA1 :

- c.68_69delAG (exon 2) : une délétion de deux bases provoquant un décalage du cadre de lecture (frameshift) et la production d'une protéine non fonctionnelle ;
- c.5266dupC (exon 20) : une duplication d'une base induisant également un frameshift et une perte de fonction protéique.

Ces deux mutations sont notamment rapportées chez les populations juives ashkénazes, et qualifiées de mutations fondatrices, car issues d'ancêtres communs dans une population génétiquement restreinte. Le Tableau 2 présente la répartition des mutations de BRCA1 selon les groupes ethniques.

Selon Fackenthal et al. [23], environ 27 mutations faux-sens affectant 15 codons ont été identifiées, principalement concentrées dans les domaines fonctionnels RING (N-terminal) et BRCT (C-terminal), impliqués respectivement dans l'ubiquitination et la réparation de l'ADN. Par ailleurs, plus de 670 mutations tronquantes ont été rapportées, entraînant la formation de codons stop prématurés et la dégradation des ARNm via la surveillance non-sens [23]. Des altérations génomiques de plus grande ampleur, de type réarrangement structurel, peuvent également survenir, représentant entre 7 % et 40 % des mutations totales de BRCA1.

Les mécanismes exacts par lesquels les mutations de BRCA1 favorisent la transformation maligne restent partiellement élucidés. Toutefois, la perte des fonctions de BRCA1, qu'elle soit germinale ou somatique, compromet la réparation de l'ADN par recombinaison homologue, favorisant une instabilité génomique et l'accumulation de mutations oncogènes [24].

Pour assurer ses fonctions, le domaine RING de BRCA1 forme un hétérodimère stable avec BARD1, interaction essentielle à sa stabilité structurale et à son rôle suppresseur de tumeurs [25, 26]. Des études menées chez la souris ont montré que l'inactivation spécifique de BRCA1 ou de BARD1 induit des tumeurs mammaires aux caractéristiques histologiques similaires, renforçant l'importance fonctionnelle de ce complexe [27]. Plusieurs mutations germinales dans le domaine RING ont d'ailleurs été associées au développement de cancers du sein et de l'ovaire [28].

Par ailleurs, plus de 90 % des cancers du sein associés à une déficience en BRCA1 présentent également une mutation de p53, alors que cette altération n'est retrouvée que dans environ 40 % des cancers du sein sporadiques [29]. Chez la souris, des mutations spontanées de p53 ont été observées dans les tumeurs mammaires développées par les modèles BRCA1^{Co/Co}; MMTV-Cre. Ces observations suggèrent que la perte de p53 contribue de manière décisive à la tumorigénèse. Pour tester cette hypothèse, Xu et al. [30] ont introduit un allèle p53-null dans le modèle murin BRCA1 conditionnel, et montré que cette double altération accélère significativement la formation de tumeurs mammaires. Ces résultats ont été confirmés par des travaux ultérieurs, notamment ceux de Bouwman et al. [31].

Enfin, plusieurs mécanismes moléculaires additionnels ont été décrits dans la littérature. Il a notamment été démontré que la voie PI3K/AKT, activée par les œstrogènes, est surexprimée dans les cellules cancéreuses du sein ER-négatives déficientes en BRCA1, favorisant une croissance tumorale accrue [32]. De plus, une surexpression de VEGF et HIF1α a été observée dans les cancers du sein héréditaires liés à BRCA1/2, en comparaison aux formes sporadiques, suggérant un rôle dans l'angiogenèse tumorale [33].

3. Risque de cancer du sein chez les porteurs de mutation du gène BRCA1

Environ 5 à 10 % des cas de cancer du sein sont attribuables à des mutations génétiques, tandis que les 90 à 95 % restants sont liés à des facteurs environnementaux et comportementaux [5, 8]. Parmi les gènes impliqués, les mutations de BRCA1 sont reconnues comme un facteur de risque majeur. Plusieurs études épidémiologiques ont démontré que les mutations hautement pénétrantes de BRCA1 exposent les porteurs à un risque significativement accru de développer un cancer du sein [9, 34].

Le risque cumulatif estimé de développer un cancer du sein ou de l'ovaire chez les porteuses de mutations germinales de BRCA1 varie entre 56 % et 87 % au cours de la vie, ce qui en fait la principale cause de cancer héréditaire du sein et de l'ovaire [5, 8, 35, 36]. Ce risque n'est toutefois pas uniforme et varie selon la population étudiée. Par exemple, chez les femmes chinoises, le risque cumulé de cancer du sein à l'âge de 70 ans est estimé à 37,9 % pour les porteuses de mutations de BRCA1 [37], alors qu'il atteint 70 % chez les femmes juives ashkénazes et islandaises porteuses de mutations BRCA1/2 [32]. En Australie, au Royaume-Uni et en Corée, les estimations de risque varient entre 35 % et 49 % [38]. Ces variations peuvent être expliquées, au moins en partie, par le type, la localisation et le contexte génétique des mutations en fonction des régions géographiques.

Une étude de grande envergure menée par Rebbeck et al. [39], incluant 33 pays répartis sur six continents, a cherché à identifier les profils de risque spécifiques associés aux mutations de BRCA1/2. Les résultats ont montré que les mutations conférant un risque élevé de cancer du sein comprenaient :

- les mutations entraînant une dégradation de l'ARNm via la surveillance non-sens,
- les codons de terminaison prématûrée,
- les mutations entraînant un décalage du cadre de lecture (frameshift),
- les mutations fondatrices comme c.5266dupC,
- et les mutations faux-sens affectant le domaine RING.

Trois régions de mutation de BRCA1 ont été identifiées comme particulièrement associées à un risque élevé de cancer du sein :

1. Entre c.179 et c.505 (HR = 1,46 ; $p = 2 \times 10^{-6}$),
2. Entre c.4328 et c.4945 (HR = 1,34 ; $p = 0,04$),
3. Entre c.5261 et c.5563 (HR = 1,38 ; $p = 6 \times 10^{-9}$), Figure III [39].

Concernant l'Afrique subsaharienne, les données restent encore limitées. Une mutation fondatrice spécifique, BRCA1 943ins10, a été identifiée chez des femmes afro-américaines originaires de régions telles que Washington DC, la Floride, la Caroline du Sud, et plus récemment en Côte d'Ivoire [36]. Bien que l'incidence globale du cancer du sein y soit plus faible que dans les populations d'ascendance européenne, les formes observées chez les femmes africaines ont tendance à survenir plus précocement et à présenter un phénotype clinique plus agressif, incluant :

- un taux élevé de carcinome médullaire ou médullaire atypique,
- une faible différenciation cellulaire,
- une forte fréquence d'aneuploïdie,
- des mutations de p53,
- et une négativité fréquente des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone [40, 41].

Ces caractéristiques histopathologiques et moléculaires sont, à bien des égards, similaires à celles observées chez les porteuses de mutations BRCA1 [42, 43], ce qui suggère une convergence de mécanismes tumoraux indépendamment du contexte géographique.

4. Spécificité de la mutation de BRCA1 selon les sous-types moléculaires du cancer du sein

Les cancers du sein sont classés en quatre grands sous-types moléculaires : Luminal A, Luminal B, HER2+ et triple négatif (TN), ce dernier étant défini par l'absence d'expression des récepteurs hormonaux (ER- et/ou PR-) et du récepteur HER2 [44]. Chaque sous-type est caractérisé par un profil distinct de mutations géniques [2].

Le sous-type TN représente une entité hétérogène, représentant 15 à 20 % de l'ensemble des cancers du sein. Sa prévalence varie en fonction des origines ethniques [2]. Ce sous-type est fréquemment diagnostiqué à un stade avancé, avec des tumeurs de haut grade histologique, et est associé à un risque accru de récidive, ainsi qu'à un faible taux de survie à 5 ans comparé aux autres sous-types de cancer du sein [45].

Plusieurs études ont rapporté que la prévalence des mutations germinales de BRCA1/BRCA2 est particulièrement élevée dans ce sous-type. On estime qu'environ 20 % des patientes atteintes d'un cancer du sein de type TN présentent une mutation du gène BRCA1 ou BRCA2 [46].

Les mécanismes impliqués incluent notamment :

- (i) l'inactivation épigénétique du gène BRCA1 (par

méthylation du promoteur) et (ii) la dégradation accélérée de la protéine *BRCA1*.

Bien que les mutations *BRCA1* soient principalement associées au cancer du sein TN, elles ont également été rapportées, de manière plus rare, dans les sous-types Luminal B et HER2+, où leur rôle apparaît plus limité [47].

5. Prise en charge des porteuses de mutation *BRCA1*

Chez les femmes porteuses d'une mutation *BRCA1*, la prise en charge repose sur une combinaison de stratégies de dépistage, de prévention chirurgicale et, dans certains cas, de chimioprévention. Les recommandations actuelles pour le dépistage incluent :

- une autopalpation mensuelle des seins dès l'âge de 18 ans,
- un examen clinique semestriel des seins à partir de 25 ans,
- un dépistage annuel combiné par mammographie, échographie mammaire et IRM mammaire à partir de 25 ans, ou dès l'âge du diagnostic le plus précoce dans la famille [48].

La mastectomie prophylactique constitue une option de prévention majeure chez les femmes à très haut risque. Cette intervention permet une réduction significative du risque de cancer du sein [40]. En complément, une salpingo-ovariectomie bilatérale prophylactique est également recommandée chez les femmes porteuses des mutations *BRCA1* ou *BRCA2*, idéalement avant l'âge de 35–40 ans ou dès la fin de la période reproductive, afin de prévenir les cancers de l'ovaire et de la trompe de Fallope [49]. Concernant les femmes déjà atteintes d'un cancer du sein, les options thérapeutiques comprennent généralement une surveillance étroite, éventuellement associée à une chimioprévention ou à une chirurgie prophylactique complémentaire. Toutefois, le statut de mutation *BRCA* n'est actuellement pas utilisé comme facteur pronostique indépendant pour orienter les traitements systémiques, bien que certains protocoles de traitements ciblés (notamment les inhibiteurs de PARP) soient à l'étude ou déjà en cours d'intégration dans la prise en charge personnalisée de ces patientes [48].

DISCUSSION

Cette revue a permis de synthétiser les connaissances actuelles sur le rôle du gène *BRCA1* dans la Cancérogenèse mammaire héréditaire, en mettant en évidence ses aspects fonctionnels, mutationnels, épidémiologiques et cliniques. *BRCA1* est un gène suppresseur de tumeur majeur, impliqué dans la réparation des cassures double-brin de l'ADN, la régulation du cycle cellulaire et la transcription des gènes cibles liés à la stabilité génomique [5, 9].

Les mutations de *BRCA1*, qu'elles soient germinales ou somatiques, entraînent une perte de fonction de la protéine, compromettant ainsi les mécanismes de réparation de l'ADN et favorisant l'instabilité chromosomique [9, 13, 24]. Ces mutations sont nombreuses et variées (tronquantes, faux-sens, délétions, duplications), et affectent principalement les domaines fonctionnels RING et BRCT, essentiels à l'interaction avec les partenaires moléculaires comme *BARD1* [23, 25, 26].

Certaines mutations fondatrices telles que c.68_69delAG ou c.5266dupC ont été identifiées dans des populations spécifiques, notamment chez les Ashkénazes ou les Européens de l'Est [22, 50]. En Afrique subsaharienne, les données restent limitées, mais une mutation fondatrice, 943ins10, a été rapportée chez des femmes afro-américaines et ivoiriennes [40], soulignant l'importance d'études génétiques localisées pour mieux caractériser les risques dans ces régions.

Le risque de cancer du sein chez les porteuses de mutations *BRCA1* varie selon les populations. Il est estimé entre 56 % et 87 % au cours de la vie [5, 42], mais peut être plus faible dans certaines régions d'Asie (par exemple, 37,9 % en Chine [37]) et plus élevé chez les populations islandaises ou ashkénazes (jusqu'à 70 %) [36, 43]. L'étude multicentrique de Rebbeck et al. a mis en évidence que certaines régions du gène, comme les positions c.179-c.505 ou c.5261-c.5563, sont associées à un risque plus élevé de cancer [39].

Le lien étroit entre les mutations *BRCA1* et le sous-type TN du cancer du sein est particulièrement préoccupant. Ce sous-type, plus agressif et de moins bon pronostic, est surreprésenté chez les femmes porteuses de *BRCA1* muté [44-46]. Il est caractérisé par une faible différenciation, une fréquence élevée de mutation de p53, et une absence d'expression des récepteurs hormonaux [36]. Ces profils tumoraux spécifiques rendent les patientes plus susceptibles de bénéficier de traitements ciblés, tels que les inhibiteurs de PARP, bien que ces approches ne soient pas encore accessibles dans tous les contextes [10].

Sur le plan clinique, la prise en charge des porteuses de mutation repose sur une combinaison de surveillance renforcée, chirurgie prophylactique (mastectomie, salpingo-ovariectomie), et éventuellement de chimioprévention [48, 50]. Néanmoins, l'accès aux tests génétiques, au conseil génétique et à la prévention chirurgicale reste très limité dans de nombreux pays à faible revenu, y compris en Afrique, posant des défis importants en santé publique.

Enfin, bien que le statut mutationnel *BRCA1* ne soit pas encore intégré comme facteur pronostique indépendant dans les protocoles thérapeutiques standards, il constitue un élément

MALI MEDICAL

Revue littérature

Mutation du gène BRCA1 et cancer du sein...

essentiel de la médecine personnalisée, tant pour la prévention que pour la décision thérapeutique.

CONCLUSION

Cette revue met en lumière le rôle central du gène BRCA1 dans le maintien de la stabilité génomique et la prévention de la tumorigénèse mammaire. Les mutations de ce gène, qu'elles soient germinales ou somatiques, altèrent profondément les mécanismes de réparation de l'ADN et de régulation du cycle cellulaire, favorisant ainsi l'émergence de tumeurs mammaires, souvent de phénotype agressif.

Néanmoins, la grande complexité des processus biologiques associés à la perte de BRCA1 rend difficile l'identification précise des voies impliquées dans la carcinogénèse. Une meilleure compréhension des mutations spécifiques, de leur impact fonctionnel et de leur interaction avec d'autres altérations moléculaires demeure essentielle pour affiner les stratégies de dépistage, de prévention et de traitement.

Dans cette perspective, l'intégration des tests génétiques dans les politiques de santé publique, en particulier dans les pays à ressources limitées, représente un enjeu majeur pour une prise en charge personnalisée et équitable du cancer du sein héréditaire.

Déclaration des conflits d'intérêts : Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts en lien avec ce manuscrit.

Déclaration des contributions des auteurs : Dr Fatoumata Korika Tounkara : conception de l'article, collecte et analyse des données, rédaction du manuscrit, relecture et approbation finale ; Tous les auteurs ont contribué à la rédaction du manuscrit, ont lu et approuvé la version finale, et en assument l'entièvre responsabilité.

RÉFÉRENCES

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74:229-63.
2. Sarhangi N, Hajjari S, Heydari SF, Ganjizadeh M, Rouhollah F, Hasanzad M. Breast cancer in the era of precision medicine. *Mol Biol Rep.* 2022;49:10023-37.
3. Obeagu EI, Obeagu GU. Breast cancer: A review of risk factors and diagnosis. *Medicine (Baltimore).* 2024;103:e36905.
4. Britt KL, Cuzick J, Phillips KA. Key steps for effective breast cancer prevention. *Nat Rev Cancer.* 2020;20:417-36.
5. Ponti G, De Angelis C, Ponti R, Pongetti L, Losi L, Sticchi A. Hereditary breast and ovarian cancer: from genes to molecular targeted therapies. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2023;60:640-50.
6. Bellcross CA. Hereditary Breast and Ovarian Cancer: An Updated Primer for OB/GYNs. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2022;49:117-47.
7. Kleibl Z, Kristensen VN. Women at high risk of breast cancer: Molecular characteristics, clinical presentation and management. *Breast.* 2016;28:136-44.
8. Łukasiewicz S, Czeczelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers (Basel).* 2021;13.
9. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science.* 1994;266:66-71.
10. Fu X, Tan W, Song Q, Pei H, Li J. BRCA1 and Breast Cancer: Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:813457.
11. Kastan MB, Lim DS. The many substrates and functions of ATM. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2000;1:179-86.
12. Abraham RT. Cell cycle checkpoint signaling through the ATM and ATR kinases. *Genes Dev.* 2001;15:2177-96.
13. Gudmundsdottir K, Ashworth A. The roles of BRCA1 and BRCA2 and associated proteins in the maintenance of genomic stability. *Oncogene.* 2006;25:5864-74.
14. Lee SB, Kim SH, Bell DW, Wahrer DC, Schiripo TA, Jorczak MM. Destabilization of CHK2 by a missense mutation associated with Li-Fraumeni Syndrome. *Cancer Res.* 2001;61:8062-7.
15. Bell DW, Varley JM, Szydlo TE, Kang DH, Wahrer DC, Shannon KE. Heterozygous germ line hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science.* 1999;286:2528-31.
16. Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Klijn J, Wasielewski M, de Snoo A, Oldenburg R. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2(*)1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Nat Genet.* 2002;31:55-9.
17. Deng CX. BRCA1: cell cycle checkpoint, genetic instability, DNA damage response and cancer evolution. *Nucleic Acids Res.* 2006;34:1416-26.
18. Ruffner H, Verma IM. BRCA1 is a cell cycle-regulated nuclear phosphoprotein.

MALI MEDICAL

Revue littérature

Mutation du gène BRCA1 et cancer du sein...

- Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94:7138-43.
19. Cortez D, Wang Y, Qin J, Elledge SJ. Requirement of ATM-dependent phosphorylation of brca1 in the DNA damage response to double-strand breaks. *Science.* 1999;286:1162-6.
20. Karami F, Mehdipour P. A comprehensive focus on global spectrum of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer. *Biomed Res Int.* 2013;2013:928562.
21. Andrulis IL, Anton-Culver H, Beck J, Bove B, Boyd J, Buys S. Comparison of DNA- and RNA-based methods for detection of truncating BRCA1 mutations. *Hum Mutat.* 2002;20:65-73.
22. Hamel N, Feng BJ, Foretova L, Stoppa-Lyonnet D, Narod SA, Imyanitov E. On the origin and diffusion of BRCA1 c.5266dupC (5382insC) in European populations. *Eur J Hum Genet.* 2011;19:300-6.
23. Fackenthal JD, Olopade OI. Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations. *Nat Rev Cancer.* 2007;7:937-48.
24. Eyfjord JE, Bodvarsottir SK. Genomic instability and cancer: networks involved in response to DNA damage. *Mutat Res.* 2005;592:18-28.
25. Hashizume R, Fukuda M, Maeda I, Nishikawa H, Oyake D, Yabuki Y. The RING heterodimer BRCA1-BARD1 is a ubiquitin ligase inactivated by a breast cancer-derived mutation. *J Biol Chem.* 2001;276:14537-40.
26. Mallery DL, Vandenberg CJ, Hiom K. Activation of the E3 ligase function of the BRCA1/BARD1 complex by polyubiquitin chains. *EMBO J.* 2002;21:6755-62.
27. Wu W, Sato K, Koike A, Nishikawa H, Koizumi H, Venkitaraman AR. HERC2 is an E3 ligase that targets BRCA1 for degradation. *Cancer Res.* 2010;70:6384-92.
28. Drost R, Bouwman P, Rottenberg S, Boon U, Schut E, Klarenbeek S. BRCA1 RING function is essential for tumor suppression but dispensable for therapy resistance. *Cancer Cell.* 2011;20:797-809.
29. Schuyer M, Berns EM. Is TP53 dysfunction required for BRCA1-associated carcinogenesis? *Mol Cell Endocrinol.* 1999;155:143-52.
30. Xu X, Wagner KU, Larson D, Weaver Z, Li C, Ried T. Conditional mutation of Brca1 in mammary epithelial cells results in blunted ductal morphogenesis and tumour formation. *Nat Genet.* 1999;22:37-43.
31. Bouwman P, Aly A, Escandell JM, Pieterse M, Bartkova J, van der Gulden H. 53BP1 loss rescues BRCA1 deficiency and is associated with triple-negative and BRCA-mutated breast cancers. *Nat Struct Mol Biol.* 2010;17:688-95.
32. Gorrini C, Gang BP, Bassi C, Wakeham A, Baniasadi SP, Hao Z. Estrogen controls the survival of BRCA1-deficient cells via a PI3K-NRF2-regulated pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111:4472-7.
33. Saponaro C, Malfettone A, Ranieri G, Danza K, Simone G, Paradiso A. VEGF, HIF-1 α expression and MVD as an angiogenic network in familial breast cancer. *PLoS One.* 2013;8:e53070.
34. Castilla LH, Couch FJ, Erdos MR, Hoskins KF, Calzone K, Garber JE. Mutations in the BRCA1 gene in families with early-onset breast and ovarian cancer. *Nat Genet.* 1994;8:387-91.
35. Easton DF, Bishop DT, Ford D, Crockford GP. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet.* 1993;52:678-701.
36. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med.* 1997;336:1401-8.
37. Yao L, Sun J, Zhang J, He Y, Ouyang T, Li J. Breast cancer risk in Chinese women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;156:441-5.
38. Park B, Dowty JG, Ahn C, Win AK, Kim SW, Lee MH. Breast cancer risk for Korean women with germline mutations in BRCA1 and BRCA2. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;152:659-65.
39. Rebbeck TR, Mitra N, Wan F, Sinilnikova OM, Healey S, McGuffog L. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. *JAMA.* 2015;313:1347-61.
40. Olopade OI, Fackenthal JD, Dunston G, Tainsky MA, Collins F, Whitfield-Broome C. Breast cancer genetics in African Americans. *Cancer.* 2003;97:236-45.
41. Ademuyiwa FO, Olopade OI. Racial differences in genetic factors associated with breast cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2003;22:47-53.
42. King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited

MALI MEDICAL

Revue littérature

Mutation du gène BRCA1 et cancer du sein...

- mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*. 2003;302:643-6.
43. Tryggvadottir L, Sigvaldason H, Olafsdottir GH, Jonasson JG, Jonsson T, Tulinius H. Population-based study of changing breast cancer risk in Icelandic BRCA2 mutation carriers, 1920-2000. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:116-22.
44. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. *Lancet*. 2021;397:1750-69.
45. Choi E, Mun GI, Lee J, Lee H, Cho J, Lee YS. BRCA1 deficiency in triple-negative breast cancer: Protein stability as a basis for therapy. *Biomed Pharmacother*. 2023;158:114090.
46. Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu SC. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res*. 2020;22:61.
47. Mavaddat N, Rebbeck TR, Lakhani SR, Easton DF, Antoniou AC. Incorporating tumour pathology information into breast cancer risk prediction algorithms. *Breast Cancer Res*. 2010;12:R28.
48. Nusbaum R, Isaacs C. Management updates for women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Mol Diagn Ther*. 2007;11:133-44.
49. Madalinska JB, Hollenstein J, Bleiker E, van Beurden M, Valdimarsdottir HB, Massuger LF. Quality-of-life effects of prophylactic salpingo-oophorectomy versus gynecologic screening among women at increased risk of hereditary ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:6890-8.
50. Hogervorst FB, Nederlof PM, Gilje JJ, McElgunn CJ, Grippeling M, Pruntel R. Large genomic deletions and duplications in the BRCA1 gene identified by a novel quantitative method. *Cancer Res*. 2003;63:1449-53.
51. Sharma B, Preet Kaur R, Raut S, Munshi A. BRCA1 mutation spectrum, functions, and therapeutic strategies: The story so far. *Curr Probl Cancer*. 2018;42:189-207.

MALI MEDICAL

Revue littérature

Mutation du gène BRCA1 et cancer du sein...

Tableau I : Gènes associés au cancer du sein héréditaire : localisation, fonctions, risque et mode de transmission

Gène	Localisation chromosomique	Fonctions majeures	Risque de cancer du sein	Pénétrance	Type de transmission
BRCA1	17q21.31	Réparation de l'ADN, contrôle du cycle cellulaire	45–87 %	Élevée	Autosomal dominante
BRCA2	13q13.1	Réparation de l'ADN, contrôle du cycle cellulaire	50–85 %	Élevée	Autosomal dominante
TP53	17p13.1	Réparation de l'ADN, contrôle du cycle cellulaire, apoptose, sénescence, métabolisme	20–40 % (jusqu'à 85 %)	Élevée	Autosomal dominante
CDH1	16q22.1	Adhésion cellulaire, régulation de la prolifération et de la motilité épithéliale	63–83 %	Élevée	Autosomal dominante
PTEN	10q23.31	Contrôle du cycle cellulaire	50–85 %	Élevée	Autosomal dominante
STK11	19p13.3	Contrôle du cycle cellulaire, homéostasie énergétique	32–54 %	Élevée	Autosomal dominante
BRIP1	17q23.2	Interaction fonctionnelle avec BRCA1	ND	Modérée	Autosomal dominante
CHEK2	22q12.1	Contrôle du cycle cellulaire	20–25 %	Modérée	Autosomal dominante
XRCC2	7q36.1	Réparation de l'ADN	ND	Modérée	Autosomal dominante
ATM	11q22.3	Réparation de l'ADN, contrôle du cycle cellulaire	20–60 %	Modérée	Autosomal récessive
PALB2	16p12.2	Réparation de l'ADN	33–58 %	Modérée	Autosomal récessive

Abbreviation. ND : Non disponible ; BRCA1 : BReast CAncer gene 1 ; BRCA2 : BReast CAncer gene 2 ; TP53 : Tumor Protein 53 ; CDH1 : Cadherin 1 ; PTEN : Phosphatase and TENsin homolog ; STK11 : Serine-Threonine Kinase 11 ; ATM : Ataxia Telangiectasia Mutated ; PALB2 : Partner And Localizer of BRCA2 ; BRIP1 : BRCA1 Interacting Protein 1 ; CHEK2 : Checkpoint Kinase 2 ; XRCC2 : X-ray repair cross complementing 2 .

Source : Adapté de Łukasiewicz S et al. Review. Cancers (Basel). 2021;13 [8].

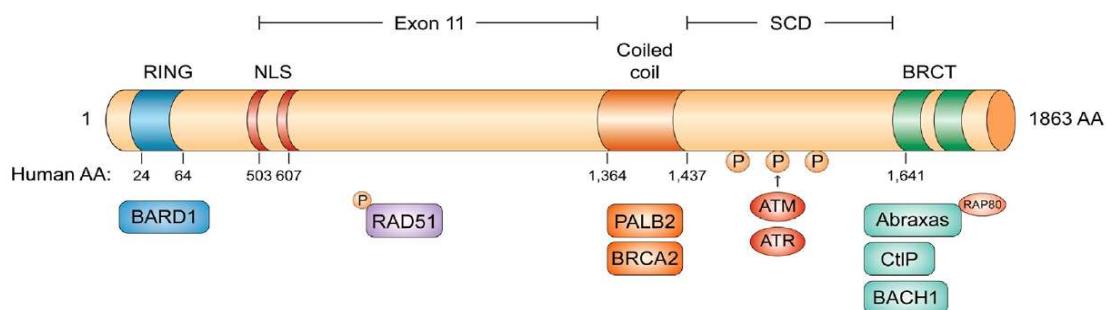


Figure 1 : Structure de BRCA 1.

Le domaine RING en bleu, les deux domaines NLS en rouge, le domaine coiled coil en orange, et les deux domaines BRCT en vert. BRCA1 peut former quatre complexes différents : Le complexe BRCA1/RAP80/Abraxas, le complexe BRCA1/BACH1, le complexe BRCA1/PALB2/BRCA2 et le complexe BRCA1/CtIP.

Source : Adapté de Fu X et al., Front Cell Dev Biol. 2022;10:813457 [10].

MALI MEDICAL

Revue littérature

Mutation du gène BRCA1 et cancer du sein...

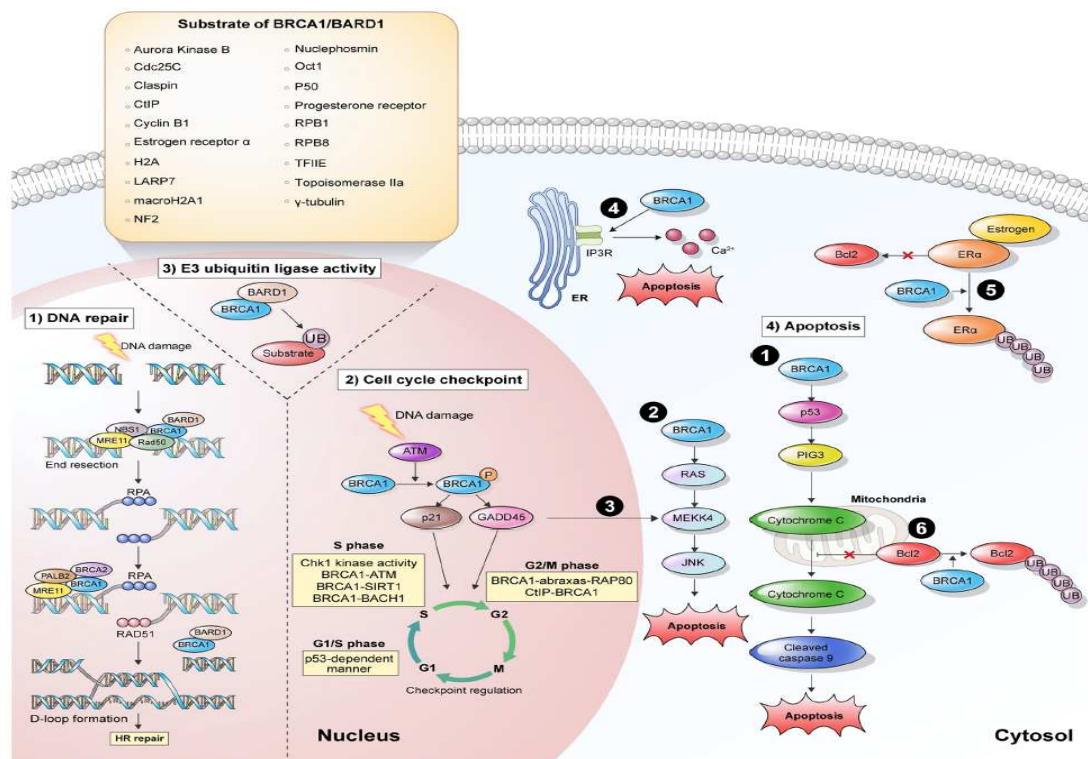


Figure 2 : Vue d'ensemble des fonctions du BRCA1

BRCA1 est impliqué dans plusieurs fonctions, notamment 1) la réparation de l'ADN, 2) le point de contrôle du cycle cellulaire, 3) l'activité E3 ubiquitine ligase et 4) l'apoptose en interagissant avec diverses protéines partenaires. Les chiffres encerclés indiquent six voies spécifiques différentes de l'apoptose médiée par BRCA1 : ① voie d'apoptose dépendante de p53, ② voies d'apoptose dépendantes de Ras/MEKK4/JNK et Fas, ③ induction de la voie de signalisation MEKK4/JNK médiée par GADD45 via l'exportation nucléaire de BRCA1, ④ libération apoptotique de calcium via la liaison de BRCA1 aux IP3Rs, ⑤ voie d'apoptose ERα-dépendante via l'ubiquitination et la dégradation ERα médiée par BRCA1 ⑥ dégradation protéasomale cytosolique de Bcl2 anti-apoptotique médiée par BRCA1. Source : Adapté de Choi E et al., Biomed Pharmacother. 2023;158:114090 [45].

Tableau II : Mutation du gène BRCA1 selon le groupe ethnique.

Pays	Mutations du gène BRCA1
Amériques	
Cuba	c.5231delT
Costa Rica	C3522T, 185delAG, 5382 insC
Le Chili	185AGdel, 2605delTT, 3450del4
Brésil	5382insC,c.68_69delAG,c.5266dupC,c.181T4G,c.4034delA,c.5123C4A
Bahamas	IVS13þ1 G4A,4730insG,T5443G,IVS16þ6 T4C,943ins10,185delAG
Puerto Rico	Exons 1-2 del
Mexique	c.3124_3133delAGCAATATTAA,c.2805–2808delAGA
Europe	
Finlande	c.5095C4T,3745delT,IVS11–2 A4G,4216–2ntA–4G 5370C4T,3604delA,3475delT,2803delAA,C4446T
Suède	3172ins5,2594delC,1806C4T,1201del11,Q563X,c.3171_3175dup
Danemark	3172ins5,1201del111675delAand1135insC,2594delC,3438G4T,5382insCand3828delT
Norvège	1135insA,1675delA,816delGT,3203del11, and 3347delAG

MALI MEDICAL

Revue littérature

Mutation du gène BRCA1 et cancer du sein...

Pays	Mutations du gène BRCA1
L'Islande	G5193A
Pays-Bas	5382insC,185delAG,185insA 1411insT, 2138delA,2312del5, 2457C4T, 2804delAA
Suisse	G4956A
Grande-Bretagne	185InsC,5382InsC,C4446T,3875del4, 2800delAA
Allemagne	5382insC,4184del4bp,5382insC,4184del4bp,Exon17and22del,Exon13dup,300T4G, 4282del4bp
France	3600del11,4184del4,G1710X,Exons8-13del, Exons 3-8, and 18-20 dup
Italie	c.5062_5064delTGT,5083del19 Exons 17, 18-19 del, 4843delC, c.3288_3229delAG,c.3285delA,c. 1380dupA
Belgique	IVS5þ3 A4G,2804delAA,2478-2479insG,E1221X
Espagne	c.66_68delAG,R71Gc.5123C4A,c.1961delA,c.3770_3771delAG,c.5152þ5 G4A, Exons 3-5 del,330A4G
Pologne	4153delA,300T4G, 185delAG,3819del5,2991del5,5382insC,C61G
Tchèque	5382insC,300T4G,c.3819_3823del5,Exons21-24del,Exons5-14del,Exons1-17del, c.3700_3704del5,c.181T4G,c.5266dupC,c.3700_3704del5
Slovaquie	c.843_846del4,5382insC,300T4G, c.3700_3704del5,c.4243delG
Grèce	5382insC,G1738R,G5331A, 3819delGTAAA
Slovénie	5382insC,300T4G,1806C4T,IVS16-2A4G,c.116G4A, c.844_850dupTCATTAC, c.1687C4T,300T4G,c.181T4G ,c.5266dupC
Autriche	300T4G, 2795del4,C1806T,5382insC,2795delA,C61G,c.181T4G,c.5266dupC, c.1687C4T,c.2676-2679del4
Hongrie	5382insC,300T4G, 185delAG
Yougoslavie	5382insC, 185delAG, 3447del4
Biélorussie	5382insC, C61G, 4153delA
Chypre	5429delG,3232A.G,4956A.G,c.1840A4T,c.5310delG
Afrique	
Nigéria	Exon 21 del, intron 20(AluSg), intron 21(AluY)
Égypte	185delAG,5454delC,4446C4T, 738C4A, c.181T4G, c.5266dupC,c.5335delC
Tunisie	330dupA,4160delAG,2789delG,5385insC,c.211dupA,c.4041delAG,c.2551delG, c.212þ2insG,c.5266dupC,c.798_799delTT
Algérie	c.4674del29,c.798799delTT,c.1817delC,c.2745dupT,c.3175delT,c.202þ1 G4A ,181T4G
Maroc	c.1016dupA,c.798_799delTT,c.5095C4T,c.5095C4T,c.5095C4T,c.494A4T, c.181T4G
Asie	
Russie	5382insC, 4153delA, 185delAG, c.5266dupC
Japon Corée	c.307T4A, L63X,Q934X,c.188T4A
Corée du Sud	509C4A,c.2333delC,3746_3747insA,5199G4T,c.390C4A, c.922_923delAG, c.1961delA,c.5030_5033delCTAA,c.5080G4T,c.5444G4A
Singapour	3478del5,5589del8,1100del1AT,2778G4A,3552C4T,Exon10dup,5,273G4A, c.470 471delCT,c.981_982delAT,c.2073delA,c.2248_2252delCTCAT,c.3294delT
Malaisie	Exon 13 dup, 13-15 del, c.2845insA,c.68_69delAG ,c.2726dupA,c.3858_3861delTGAG
Pakistan	c.2845insA,4427T4C, 2846insA,2201C4T,4956A4G, 3668A4G, 3232A.G,3667A.G, exon3dup
L'Iran	4627C4A, 4184del4,185delAG,2080insA,IVS14-1G4A, 2041insA,4284delAG, 3889delAG,2388delG
Inde	c.969_970insC ,c.1016delA

MALI MEDICAL

Revue littérature

Mutation du gène BRCA1 et cancer du sein...

Pays	Mutations du gène BRCA1
Sri Lanka	185delAG,2983C4A, c.3548A4G, c.-26G4A,c.317-54C4G, 5341T4G, 5364C4G, 5379G4T,1014DelGT,3889DelAG,5382insC
Philippines	c.3086delT,c.5404delG,c.856T4G, IVS17-2A4T,c.737T4G, c.2967delT,c.50752A4T, c.5289delG
Indonésie	5454delC, c.5335delC
Israël	Deletion of exon 13 to exon 15
Russie	185delAG,Tyr978X,A1708E,981delAT,C61G,c.2943T4G

Source : Adapté de Sharma et al. Curr Probl Cancer. 2018;42:189-207 [51]

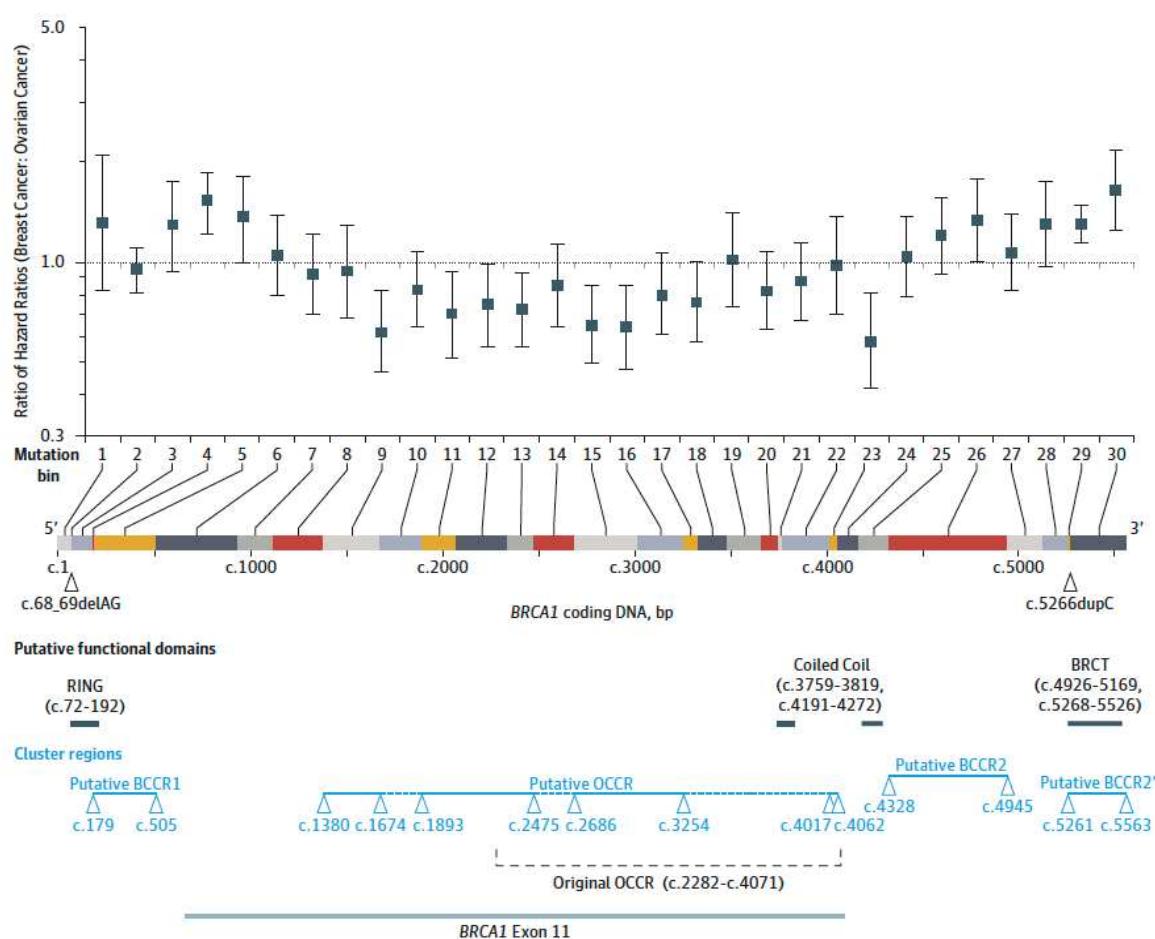


Figure 3 : Rapport des risques relatifs (sein/ovaire) selon la position des mutations germinales dans le gène BRCA1.

Le graphique montre le hazard ratio (points bleus) et l'intervalle de confiance à 95 % (barres d'erreur) pour différents types de mutations (mutation bins) réparties le long de la séquence codante du gène BRCA1. Les flèches noires situées sous les catégories de mutation signalent deux mutations fondatrices d'importance clinique observées dans la population juive ashkénaze. Les régions de cluster à risque de cancer du sein (BCCR) et celles de cancer de l'ovaire (OCCR) sont indiquées en bas de la figure. Les lignes bleu clair pleines représentent des régions statistiquement significatives, tandis que les lignes en pointillés indiquent des tendances similaires non significatives. Ces données mettent en évidence des zones critiques du gène associées à un risque accru de cancer selon le type et la localisation de la mutation.

Source : adapté de Rebbeck TR et al. JAMA. 2015;313(13):1347-61 [39].