

UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS SÉTIF 1

FACULTÉ DE MÉDECINE



DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

Mémoire De Fin D'étude En Vue

De L'obtention Du Diplôme De

Docteur En Pharmacie

Thème

**L'ANNOTATION ET L'INTERPRETATION DES VARIANTS
BRCA1 / BRCA2 DANS LE CANCER DE SEIN**

Soutenue publiquement le : 18/062026

Présentée et soutenu par: Benseghir Nour elimene
Bouziane Aya

Encadrant : Dr Benchalal Toumia

Jury d'évaluation :

Président du jury : Dr Rahmani Imene

Examineurs : Dr Berkane Fatima

Examineurs : Dr Melloul Randa

Année Universitaire 2025/2026

Résumé :

Le cancer du sein est l'un des cancers les plus répandus chez les femmes dans le monde et en Algérie, toutes formes confondues. Dans le cadre de notre étude théorique, nous nous sommes intéressés au cancer du sein héréditaire, plus précisément celui induit par des mutations ou des variants des gènes BRCA1 et BRCA2. Ce type représente 5 % à 10 % de l'ensemble des cancers du sein (BRCA1 : 20 à 40 % des cas / BRCA2 : 10 à 30 % des cas).

Afin d'assurer l'annotation et l'interprétation de ces variants, nous avons étudié l'apport des techniques de séquençage de nouvelle génération (NGS), ainsi qu'à de multiples bases de données et outils bioinformatiques. Ces approches nous permettent de classer les variants (bénins, probablement bénins, pathogènes...) selon des critères d'annotation spécifiques, en suivant les recommandations de l'ACMG/AMP.

Cette démarche permet d'orienter la prise en charge clinique adéquate, de guider le choix thérapeutique et, surtout, de réduire l'impact et l'incertitude liés aux variants de signification inconnue (VUS).

Mots-clés : cancer du sein, BRCA1/BRCA2, NGS, VUS, ACMG/AMP, Variants, annotation.

Abstract:

Breast cancer is one of the most prevalent cancers among women globally and in Algeria, across all its forms. Within the framework of our theoretical study, we focused on hereditary breast cancer, specifically that induced by mutations or variants in the BRCA1 and BRCA2 genes. This type accounts for 5% to 10% of all breast cancers (with BRCA1 representing 20% to 40% of cases, and BRCA2 representing 10% to 30% of cases). To ensure the annotation and interpretation of these variants, we investigated the contribution of Next-Generation Sequencing (NGS) techniques, as well as multiple databases and bioinformatics tools. These approaches enable us to classify variants (benign, likely benign, pathogenic, etc.) according to specific annotation criteria, following the ACMG/AMP guidelines. This approach helps guide appropriate clinical management, informs therapeutic choices, and most importantly, reduces the impact and uncertainty associated with variants of uncertain significance (VUS).

Keywords: Breast cancer, BRCA1/BRCA2, NGS, VUS, ACMG/AMP, Variants, Annotation.

الملخص:

يُعدّ سرطان الثدي أحد أكثر الأورام الخبيثة شيوعاً بين النساء على المستويين العالمي والمحلي في الجزائر، بمختلف أنماطه. وفي إطار هذه الدراسة النظرية، سلّط الضوء على سرطان الثدي الوراثي، لا سيما النمط الناجم عن حدوث طفرات أو متغيرات في الجينين BRCA1 و BRCA2 ؛ حيث يمثل هذا النمط ما بين 5% إلى 10% من مجموع إصابات سرطان الثدي (موزعة بنسبة 20% إلى 40% لحالات BRCA1 ، و 10% إلى 30% لحالات BRCA2). وبهدف ضمان تصنيف دقيق وتفسير علمي سليم لهذه المتغيرات، جرى تقييم مدى مساهمة تقنيات تسلسل الجيل الجديد (NGS) ، إلى جانب استعراض العديد من قواعد البيانات والأدوات المعلوماتية الحيوية. تتيح هذه المقاربات العلمية تصنيف المتغيرات الجينية (إلى متغيرات حميدة، أو محتملة الحموضة، أو ممرضة...الخ) استناداً إلى معايير تصنيف محددة، ووفقاً للتوصيات الصادرة عن الجمعية الأمريكية للطب الوراثي وعلم الجينوم (ACMG/AMP) وتكمن أهمية هذه المقاربة في دورها المحوري لتوجيه مسار التكفل السريري للملائم، وترشيد الخيارات العلاجية، فضلاً عن إسهامها الجوهرية في الحد من التأثيرات وحالة الشك المرتبطة بالمتغيرات الجينية ذات الأهمية غير المعروفة (VUS) .

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي، BRCA1/BRCA2، تسلسل الجيل الجديد (NGS) ، المتغيرات ذات الأهمية غير المعروفة (VUS) ، توصيات ACMG/AMP ، المتغيرات الجينية، التصنيف.

Sommaire

Chapitre 01 : bases génétique des gènes BRCA1 /BRCA2

- 1 Epidémiologie du cancer :**Error! Bookmark not defined.**
 - 1.1 Le cancer :**Error! Bookmark not defined.**
 - 1.2 Le cancer du sein :**Error! Bookmark not defined.**
 - 1.2.1 Epidémiologie descriptive du cancer du sein : .. **Error! Bookmark not defined.**
- 2 génétique de cancer de sein :**Error! Bookmark not defined.**
 - 2.1 Les cancers sporadiques et les cancers héréditaires :**Error! Bookmark not defined.**
 - 2.1.1 Les cancers sporadiques :**Error! Bookmark not defined.**
 - 2.1.2 Les cancers héréditaires ou familiaux :**Error! Bookmark not defined.**
 - 2.2 les mutations génétiques observées**Error! Bookmark not defined.**
 - 2.2.1 Les conséquences :**Error! Bookmark not defined.**
 - 2.3 Prédispositions héréditaires**Error! Bookmark not defined.**
 - 2.4 Mode de transnfant**Error! Bookmark not defined.**
 - 2.5 Pénétrance et expressivité**Error! Bookmark not defined.**
- 3 Structure et fonction des gènes BRCA1/BRCA2 : **Error! Bookmark not defined.**
 - 3.1 Localisation chromosomique et structure génique :**Error! Bookmark not defined.**

- 3.2 Rôle dans la réparation de l'ADN (recombinaison homologue) :..... **Error! Bookmark not defined.**
- 3.3 Rôle dans le contrôle du cycle cellulaire :.....**Error! Bookmark not defined.**
- 3.4 Théorie de Knudson :**Error! Bookmark not defined.**
- 4 Différence entre BRCA1 BRCA2 :**Error! Bookmark not defined.**
- 5 Types et variants BRCA1/BRCA2 :**Error! Bookmark not defined.**
 - 5.1 Mutations germinales vs somatiques (en générale) :**Error! Bookmark not defined.**
 - 5.2 La grande variabilité des mutations :**Error! Bookmark not defined.**
 - 5.3 Les mutations délétères.....**Error! Bookmark not defined.**
 - 5.4 Variants de signification indéterminée (VSI)**Error! Bookmark not defined.**
 - 5.5 L'effet fondateur :**Error! Bookmark not defined.**
- 6 Impact clinique :**Error! Bookmark not defined.**
 - 6.1 Risques majeurs et phénotypes tumoraux :**Error! Bookmark not defined.**
 - 6.2 Spectre clinique et mesures de prévention :**Error! Bookmark not defined.**
 - 6.3 Identification des femmes à haut risque de cancer du sein :**Error! Bookmark not defined.**
- 7 Modalités de prise en charge mammaire des femmes à haut risque de cancer du sein : **Error! Bookmark not defined.**

chapitre 02: Annotation bioinformatique des variants BRCA1 /BRCA2

- 1 Processus de séquençage et piplines NGS: **Error! Bookmark not defined.**

1.1	1-1 Qu'est-ce que le séquençage de l'ADN ?	Error! Bookmark not defined.
	Commençons par une définition générale du séquençage de l'ADN : Error! Bookmark not defined.	
1.2	Histoire du séquençage de l'ADN :	Error! Bookmark not defined.
1.3	Méthodes de séquençage de l'ADN :	Error! Bookmark not defined.
1.4	Synthèse du processus global du « NGS » :	Error! Bookmark not defined.
2	Bases des données pour l'annotation :	Error! Bookmark not defined.
2.1	ClinVar :	Error! Bookmark not defined.
2.2	LOVD :	Error! Bookmark not defined.
2.3	BRCA exchange :	Error! Bookmark not defined.
2.4	gnomAD :	Error! Bookmark not defined.
3	Outils d'analyses in silico :	Error! Bookmark not defined.
4	Logiciels de prédiction de la pathogénicité (bioinformatique structurale et évolutive) :	Error! Bookmark not defined.
4.1	SIFT :	Error! Bookmark not defined.
	Description de l'algorithme :	Error! Bookmark not defined.
4.2	PolyPhen-2 :	Error! Bookmark not defined.
4.3	CADD :	Error! Bookmark not defined.
4.4	Autres ressources et plateformes :	Error! Bookmark not defined.
5	Critères d'annotation :	Error! Bookmark not defined.

- 5.1 Données épidémiologiques :**Error! Bookmark not defined.**
- 5.2 Critères cliniques :**Error! Bookmark not defined.**
- 5.3 Données prédictives et computationnelles :**Error! Bookmark not defined.**
- 5.4 Données de ségrégation :**Error! Bookmark not defined.**
- 5.5 Données fonctionnelles:**Error! Bookmark not defined.**

Chapitre 03: Interprétation clinique selon les recommandations ACMG/AMP

- 1 Classification des variants :**Error! Bookmark not defined.**
- 2 Application des critères ACMG aux variants BRCA :**Error! Bookmark not defined.**
- 3 Démarche intégrée d'interprétation :**Error! Bookmark not defined.**
- 4 Implications cliniques des interprétations :**Error! Bookmark not defined.**