

## **Inhibiteurs de PARP dans les cancers du sein : développement clinique actuel et perspective**

1. Zahi Nesrine .2 Zidane Habib.

Adresse e-mail : nesrine.zahi@univ-mosta.dz

1,2 Faculté de médecine de Mostaganem, CHU de Mostaganem, service d'oncologie médicale.

### **Introduction :**

L'inhibition de PARP représente une stratégie thérapeutique majeure dans les cancers du sein notamment en présence de mutations des gènes BRCA1 et BRCA2. En exploitant le principe de létalité synthétique, ces agents ciblent la vulnérabilité génomique des cellules tumorales.

### **Méthodes :**

Analyse des données précliniques et cliniques portant sur les mécanismes d'action des PARPi, leur efficacité dans différents stades du cancer du sein et les facteurs influençant la réponse thérapeutique, incluant les profils moléculaires et les mécanismes de résistance.

### **Discussion :**

Les inhibiteurs de PARP démontrent une activité antitumorale significative dans les cancers du sein HER2 négatifs associés à des altérations de BRCA, avec un bénéfice clinique en survie sans progression et en taux de réponse, particulièrement marqué dans les sous-types triple négatifs caractérisés par une instabilité génomique élevée. Leur efficacité s'étend également aux tumeurs lumineales associées à des mutations de BRCA2, bien que de manière parfois plus modérée, suggérant une hétérogénéité biologique influençant la sensibilité thérapeutique.

Au-delà des mutations BRCA, le concept de déficit de recombinaison homologe (HRD) et de "BRCAness" ouvre des perspectives d'élargissement des indications, bien que l'absence de biomarqueurs prédictifs standardisés limite encore leur application en pratique clinique. Par ailleurs, l'émergence de mécanismes de résistance, notamment la restauration de la recombinaison homologe, les altérations de PARP ou des voies de réparation de l'ADN, constitue un obstacle majeur à la durabilité des réponses.

Ainsi, les inhibiteurs de PARP illustrent l'intégration réussie de la biologie moléculaire dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein. Les enjeux actuels reposent sur une meilleure stratification des patientes, l'optimisation du séquençage thérapeutique et le développement de combinaisons rationnelles, en particulier avec l'immunothérapie, afin d'améliorer l'efficacité et de surmonter les résistances.

### **Conclusion :**

Les inhibiteurs de PARP constituent un pilier de la médecine de précision dans les cancers du sein BRCA-mutés, avec un bénéfice clinique démontré à différents stades de la maladie. Leur optimisation repose sur l'élargissement des biomarqueurs prédictifs et le développement de stratégies combinatoires pour surmonter les résistances