

**CED : « Sciences et Techniques de l'Ingénieur »**

# AVIS DE SOUTENANCE

**EL ANSARI FATIMA ZAHRA**

Présentera ses travaux de recherche en vue de l'obtention du  
Doctorat en Sciences et Techniques

Intitulé de la thèse :

«Implication des mutations et variations du nombre de copies des gènes BRCA1/2 dans le cancer du sein et de l'ovaire familial et non familial: Étude constitutionnelle et somatique»

<u>Date :</u>	<u>5 janvier 2023</u>
<u>Heure :</u>	<u>10H30</u>
<u>Lieu :</u>	<u>FST de Tanger (Salle de Conférences, Batiment F)</u>

Devant le jury :

Pr. GAILANI NOUROUTI Naima	FST de Tanger	Présidente
Pr. EL MZIBRI Mohammed	CNESTEN, Rabat	Rapporteur
Pr. EL HILALI Abderraouf	Université Hassan 1er Settat	Rapporteur
Pr. BARAKAT Amina	FST de Tanger	Rapporteur
Pr. NAJDI Adil	FMP de Tanger	Examineur
Dr. BAKKACH Joaira	FST de Tanger	Invitée
Dr FEKKAK Jamal	Laboratoire ANOUAL, Casablanca	Invitée
Pr. BENNANI MCHITA Mohcine	FST de Tanger	Directeur de Thèse

## RESUME

Avec le développement des inhibiteurs de la poly (ADP-ribose) polymérase (PARP), l'établissement du profil moléculaire des gènes *BRCA* chez les patientes ayant un cancer du sein et /ou de l'ovaire est devenu crucial. La prévalence des altérations des gènes *BRCA1/2* varie selon les populations et les critères d'inclusion. Cependant, au Maroc, seulement peu études ont été menées pour la recherche des variants ponctuels des deux gènes dans des cas de cancer du sein et d'ovaire familiaux et les données publiées sont fragmentaires et non conclusives. D'un autre côté, aucune étude marocaine n'a analysé le cancer du sein triple négatif non familial ni exploré les variations du nombre de copies des gènes *BRCA1/2* chez des cas du cancer du sein et/ou de l'ovaire en général. Cette thèse doctorale présente deux volets. Le premier volet a pour but d'analyser les variants ponctuels germinaux et les variations du nombre de copies des gènes *BRCA1/2* dans le cancer du sein et/ou de l'ovaire familial. Le deuxième volet a pour objectif de déterminer l'implication des variants ponctuels germinaux et somatiques et des altérations du nombre de copies des gènes *BRCA* dans les cancers du sein triple négatifs et les cancers d'ovaire séreux de haut grade non familiaux.

Ce travail concerne 67 patientes sélectionnées selon des critères d'inclusion du cancer du sein et/ou de l'ovaire familial et 65 patientes sélectionnées pour l'absence des critères du cancer héréditaire (37 cas de cancer du sein triple négatif et 28 cas de cancer de l'ovaire épithélial de haut grade). La recherche des variants ponctuels germinaux, somatiques et les altérations du nombre de copies germinales sur l'ensemble des régions codantes ainsi que les jonctions intron/exon des gènes *BRCA1* et *BRCA2* a été réalisée par séquençage haut débit et le panel Oncomine *BRCA1/2*. Nous avons démontré la présence de 13 variants pathogéniques chez 19 patientes parmi les 67 cas familiaux analysés, soit un taux de 28.3%. La prévalence des variants de signification incertaine était de 7%, tandis qu'aucune variation en nombre de copies n'a été détectée. Au niveau du gène *BRCA1*, trois variants délétères ont été identifiés (c.798\_799delTT, c.3279delC, c.66\_67delAG) deux substitutions (c.4760C>G, c.5158C>T) et une duplication (c.1016dupA). Au niveau du gène *BRCA2*, 5 variants délétères ont été identifiés (c.1310\_1313delAAGA, c.7110delA, c.3847\_3848delGT, c.5576-5579delTTAA, c.3860delA), une mutation insertionnelle (c.7235\_7236insG) et une substitution (c.8633-2A>G). Quatre mutations n'ont jamais été rapportées au Maroc, mais ont été déjà décrites dans des études européennes. (C.4760C> G (p.S1587Ter) ; c.3847\_3848delGT (P.Val1283fs) ; C.5576-5579del (p.Ile1859Lysfs) ; c.3860delA (p.Asn1287fs)).

Pour les 37 patientes ayant un cancer du sein triple négatif, deux variants pathogéniques germinaux ont été identifiés (5.4%), aucun variant pathogénique somatique n'a été identifié et un seul variant de signification incertaine était détecté dans notre série (2.7%). Une seule variation du nombre de copies a été identifiée (2.7%) et aucun variant du nombre de copies somatique n'a été détecté. Pour les 28 cancers ovariens, trois variants pathogéniques ont été identifiés, soit un taux de (10.7%). Deux variants ont été classés comme somatiques (7.1%) et un seul variant était germinale (3.5%). Aucun variant de signification incertaine n'a été détecté. Une seule variation du nombre de copies a été identifiée (3.5%) et aucun variant du nombre de copies germinale n'a été détecté dans notre série. Le spectre mutationnel comprend les variants nucléotidiques c.66\_67delAG (p.Glu23fs), c.2494\_2495delCCinsTT (p.Pro832Leu), c.4412delG (p.Gly1471fs), c.643delG (p.Glu215Lysfs\*15), c.7632\_7633delCG (p.Val2545Phefs\*2) et la variation en nombre de copies 13q13.1(32930545-32930833)x3). Nous avons rapporté trois variants ponctuels et un gain de nombre de copies qui n'ont jamais été rapportés auparavant : c.2494\_2495delCCinsTT (p.Pro832Leu), c.643delG (p.Glu215Lys), c.7632\_7633delCG et 13q13.1(32930545-32930833)x3.

Notre travail de thèse contribue à l'établissement du profil moléculaire des gènes *BRCA1/2* chez des patientes marocaines ayant un cancer du sein et d'ovaire familial et non familial. La connaissance de l'implication des variants somatiques dans le cancer du sein triple négatif sporadique permet de déterminer si ces altérations pourraient représenter un marqueur moléculaire significatif.

**Mots clés :** Cancer du sein, Cancer du sein triple négatif, cancer d'ovaire séreux de haut grade, *BRCA1*, *BRCA2*, séquençage haut débit, Maroc.