

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR
ECOLE DOCTORALE : SCIENCES DE LA VIE, DE LA SANTE ET DE L'ENVIRONNEMENT
FACULTE : SCIENCES ET TECHNIQUES
THESE DE DOCTORAT

Spécialité : Génétique des Populations

Nom et prénom du Candidat : DOUPA Daniel

Titre de la thèse : " Caractérisation des mutations génétiques dans la diversité et l'évolution des tumeurs bénignes du sein au Sénégal"

Date et lieu de soutenance : le 10 Février 2016 à l'UCAD, Dakar

Jury

Président : M. Mbacké SEMBENE	Professeur Titulaire	FST/UCAD
Rapporteurs : M. Omar FAYE	Professeur Agrégé	FMPO/UCAD
M. Denis François	Directeur de Recherche	INRA/Montpellier
M. Malick FALL	Chargé d'Enseignements	FST/UCAD
Examineur : Mme Rokhaya NDiaye DIALLO	Maître de Conférences Agrégée	FMPO/UCAD
Directeur de thèse : M. Ahmadou DEM	Professeur Titulaire	FMFO/UCAD

RESUME :

Au Sénégal, comme dans la plupart des pays d'Afrique, même si les tumeurs bénignes du sein ne sont pas la première cause d'hospitalisation comme dans les pays développés du monde, elles occupent une place importante dans les pathologies mammaires. Même si l'étiologie de ces tumeurs bénignes du sein sont généralement mal connue, mais il semble que la plupart d'entre elles peuvent être imputables à des causes multiples ou sont associées à de multiples facteurs de risques. Aujourd'hui, l'un des facteurs des risques soupçonnés dans ces pathologies mammaires bénignes est une prédisposition génétique. L'un des enjeux majeurs devient alors l'identification de nouveaux biomarqueurs permettant d'améliorer la précocité des diagnostics et d'anticiper l'agressivité de ces maladies. C'est dans ce contexte, que s'inscrit cette thèse qui a pour objectif de mieux cerner et d'évaluer l'implication des mutations somatiques et l'expression génique des différentes protéines présentes dans un tissu sain et/ou pathologique dans les tumeurs bénignes du sein chez la femme Sénégalaise. Après le premier chapitre **revue de la littérature**, cette thèse comporte un autre chapitre intitulé **caractérisation des mutations génétiques dans la diversité et l'évolution des tumeurs bénignes du sein au Sénégal**. Ce dernier chapitre évalue d'une part l'implication des altérations génétiques du *Cyt b* dans l'évolution des tumeurs bénignes du sein et d'autre part comprendre l'impact de la diversité et l'évolution génétique de la *D-Loop* dans les lésions bénignes du sein chez les femmes sénégalaises. Avec le *Cyt b*, l'analyse des profils de mutations des tissus bénins a permis de voir que 50% de celles-ci ont conduit à un changement d'acides aminés et 12,5% à un décalage dans le cadre de lecture. Par ailleurs, l'analyse de signature de sélection indique que ces mutations étaient soumises à une sélection positive. Les résultats ont également révélé que la population de cellules bénignes était en croissance rapide à partir d'une population ancestrale à faible effectif. Donc on conclue que les mutations du *Cyt b* seraient impliquées dans l'évolution des tumeurs bénignes du sein chez les femmes sénégalaises. Pour la *D-Loop*, les résultats ont révélé une présence significative de variants spécifiques aux tissus bénins du sein et tissus témoins. La mutation C150T a été associée à une protection à la présence de tumeurs bénignes du sein et la mutation G247A impliquée à une augmentation du risque. Les patientes d'haplogroupe mitochondrial L seraient significativement les plus susceptibles de contracter ces lésions bénignes du sein. Malgré la grande diversité haplotypique notée pour l'ensemble des individus étudiés, un rapprochement génétique des tumeurs bénignes du sein a été observé. L'étude de l'évolution génétique des tumeurs bénignes mammaires a révélé que la *D-Loop* n'est pas sous sélection. En outre, une multiplication des cellules tumorales bénignes plus rapide par rapport au témoin a été remarquée. Enfin, une corrélation significative est associée aux haplotypes C309CC et témoin de la *D310*, constituant respectivement des facteurs à risque accru et susceptible à la contraction de lésions bénignes du sein.

Mots-clés : Sein, biomarqueurs, tumeur bénigne, mutation, *D-Loop*, diversité génétique, évolution, différenciation génétique, variation, *Cytochrome b*, Sénégal.