

# SUJET DE THESE ED 614 & 615 2020

## Sujet de thèse

Informations sur l'équipe	
Nom & Prénom du porteur du sujet (HDR)	BLANQUET Véronique
Nom de l'équipe	UMR1094 NET
Adresse de messagerie du porteur du sujet	veronique.blanquet@unilim.fr
Téléphone	0555457664
Adresse	Faculté des Sciences et Techniques, Bât. K, 123 avenue A Thomas 87060 Limoges
Co-direction envisagée éventuellement	
Informations sur le sujet	
Titre du sujet	Etude de facteurs de risques génétiques du cancer du sein au Bénin
Mots clés	Cancer du sein ; transmission héréditaire, Bénin
Présentation détaillée du projet doctoral (1 page maximum)	<p>En 2018, le fardeau mondial du cancer s'élève à 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès (World Cancer Report 2018 - <i>International Agency for Research on Cancer</i>). Par extrapolation de ces données, et du fait de l'augmentation de la population mondiale, le vieillissement de la population, les modes de vie se dégradant à travers le monde, on peut s'attendre à ce que, d'ici 2030, il y ait, dans le monde, environ 26,4 millions de nouveaux cas de cancer et 17 millions de décès dus au cancer par an.</p> <p>Estimé à plus de 2 millions de cas par an, le cancer du sein est le premier cancer de la femme dans le monde et constitue la principale cause de décès par cancer chez les femmes (15,0 %). Le cancer du col de l'utérus se classe au quatrième rang avec une mortalité d'environ 7,5 %. Dans de nombreux pays développés, réduire la mortalité liée au cancer du sein est un défi majeur de santé publique. Dans les pays en développement, il persiste encore d'innombrables obstacles à la prise en charge de ce cancer, où la majorité des cas sont diagnostiqués à des stades avancés, et la survie est donc très faible. L'incidence du cancer du sein au Bénin en 2018 était de 1526 cas (910 cas en 2012) pour 756 décès au cours de la même année (49,5%). Les études hospitalières soulignent le jeune âge des patientes, la moyenne dans les séries béninoises étant constamment inférieure à 50 ans (prédominance de cancers pré-ménopausiques). Bien que la connaissance des types moléculaires de cancer du sein des femmes béninoises reste encore limitée, les études disponibles montrent clairement que les femmes africaines font plus de cancers triples négatifs que les cancers du type luminal. Ces observations ont été vérifiées par des études menées sur des femmes anglaises d'origine africaine. Les résultats ont montré que ces dernières étaient pour la plupart multipares, avec une prédominance de cancers pré-ménopausiques dont la majorité étaient triples négatifs. En plus de</p>

## SUJET DE THESE ED 614 & 615 2020

	<p>facteurs de risque hormonaux (âge à la puberté et à la ménopause, nombre d'enfants, allaitement) ou du mode de vie, des facteurs génétiques sont aussi associés à un risque accru de cancer du sein.</p> <p>Un certain nombre de mutations génétiques favorisant la survenue de cancer du sein ont été identifiées dans la population caucasienne. Le plus souvent, celles-ci portent sur les gènes BRCA1 et BRCA2. Ces gènes sont qualifiés de "haute pénétrance" car ils sont associés à un risque élevé de développer un cancer du sein, un cancer des ovaires et plusieurs autres types de cancer chez les femmes qui présentent des mutations. Des mutations dans des dizaines d'autres gènes ont été identifiées comme facteurs de risque possibles du cancer du sein (ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, CDH1, CHEK1, CHEK2, FAM175A, FANCM, GEN1, MRE11A, NBN, PALB2, PTEN, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RECQL, RINT1, SLX4, TP53 et XRCC2). Ces gènes sont décrits comme ayant une "faible pénétrance" ou une "pénétrance modérée" car les modifications de chacun de ces gènes semblent n'apporter qu'une contribution faible ou modérée au risque global de cancer du sein. De plus, une classification génomique basée sur l'expression ou non de marqueurs (récepteurs) par les cellules tumorales permet d'identifier différents types de cancer du sein. Chaque tumeur exprime ou non les récepteurs hormonaux, récepteurs à l'œstrogène, récepteurs à la progestérone (RH+ ou RH-); et surexprime ou non le récepteur HER2 (HER2+ ou HER2-).</p> <p>Compte tenu des ressources limitées pour le dépistage chez les béninoises par mammographie, l'identification des femmes présentant un risque particulièrement élevé de cancer du sein est utile pour concentrer les efforts de dépistage sur elles et donc leur proposer un suivi personnalisé. Cependant, actuellement, aucune analyse génétique du cancer du sein au Bénin n'a été effectuée et donc aucune information sur les gènes qui abritent le plus souvent des mutations pathogènes dans cette population n'est disponible.</p>
<p>Objectif et contexte (300 mots max)</p>	<p>Les objectifs de la thèse sont d'évaluer la proportion de cancer du sein sous ses différentes formes au Bénin, de déterminer la proportion de cancer du sein dit héréditaire, d'identifier les gènes du cancer du sein qui abritent le plus souvent des mutations pathogènes dans la population béninoise, et de déterminer l'association entre cancer du sein et mutations des gènes identifiés précédemment. Une attention particulière sera aussi portée à la présence de multiples cas de cancer du sein et/ou de l'ovaire à l'intérieur d'une même famille qui traduirait alors un syndrome seins-ovaires pour lequel les gènes BRCA1 et BRCA2 ont été associés avec la majorité des familles ayant un syndrome héréditaire des cancers du sein et de l'ovaire. L'approche génomique qui sera mise en œuvre repose sur du séquençage à très haut débit qui peut amener à l'identification de variants géniques à signification encore inconnue. Comprendre ce</p>

## SUJET DE THESE ED 614 & 615 2020

	<p>que signifient biologiquement ces variants est très utile pour la prise en charge des personnes prédisposées génétiquement aux cancers du sein et de l'ovaire. Afin de classer les variants de signification inconnue potentiellement identifiés lors de cette étude, des tests fonctionnels seront développés comme par exemple, mesurer la capacité du variant à réparer les cassures d'ADN par recombinaison homologue dans le cas d'un variant du gène BRCA1 ou étudier leurs interactions à un large panel de peptides phosphorylés provenant de différents partenaires de BRCA.</p>
<p>Références bibliographiques (10 max)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O'Brien KM, Cole SR, Tse CK, et al. Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study. <i>Clin Cancer Res</i> 2010 Dec 15;16(24):6100-10.</li> <li>• Millikan RC, Newman B, Tse CK, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. <i>Breast Cancer Res Treat</i> 2008 May;109(1):123-39.</li> <li>• Morris GJ, Naidu S, Topham AK, et al. Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and Caucasian patients: a sin institution compilation compared with the National Cancer Institute's Surveillance Epidemiology, and End Results database. <i>Cancer</i> 2007 Aug 15;110(4):876-84.</li> <li>• Parise CA, Bauer KR, Brown MM, Caggiano V. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999-2004. <i>Breast J</i> 2009 Nov;15(6):593-602. [46] Bowen RL, Duffy SW, Ryan DA, Hart IR, Jones JL. Early onset of breast cancer in a group of British black women. <i>Br J Cancer</i> 2008 Jan 29;98(2):277-81.</li> <li>• Barreto-Coelho P, Cerbon D, Schlumbrecht M, Parra CM, Hurley J, George SHL. Differences in breast cancer outcomes amongst Black US-born and Caribbean-born immigrants. <i>Breast Cancer Res Treat</i>. 2019 Nov;178(2):433-440. doi: 10.1007/s10549-019-05403-9.</li> <li>• Yang X, Leslie G, Doroszuk A, Schneider S, Allen J, Decker B, Dunning AM, Redman J, Scarth J, Plaskocinska I, Luccarini C, Shah M, Pooley K, Dorling L, Lee A, Adank MA, Adlard J <i>et al.</i> Cancer Risks Associated With Germline PALB2 Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families. <i>J Clin Oncol</i>. 2020 Mar 1;38(7):674-685. doi: 10.1200/JCO.19.01907.</li> <li>• Petitalot A, Dardillac E, Jacquet E, Nhiri N, Guirouilh-Barbat J, Julien P, Bouazzaoui I, Bonte D, Feunteun J, Schnell JF, Lafitte P, Aude JC, Nogues C, Rouleau E, Lidereau R, Lopez BS, Zinn-Justin S, Caputo S M. Combining Homologous Recombination and Phosphopeptide-binding Data to Predict the Impact of BRCA1 BRCT Variants on Cancer Risk. <i>Molecular Cancer Research</i> DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0357</li> <li>• Bryere J, Tron L, Menvielle G, Launoy G; French Network of Cancer Registries (FRANCIM). The respective parts of incidence and lethality in socioeconomic differences in cancer mortality. An analysis of the French network Cancer registries (FRANCIM) data. <i>Int J Equity Health</i>. 2019 Dec 3;18(1):189. doi: 10.1186/s12939-019-1087-y.</li> <li>• Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, Bonaventure A, Valkov M, Johnson CJ, Estève J, Ogunbiyi OJ, Azevedo E Silva G, Chen WQ, Eser S, Engholm G, Stiller CA, Monnereau A, Woods RR, Visser O, Lim GH, Aitken J, Weir HK, Coleman MP; CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. <i>Lancet</i>. 2018 Mar 17;391(10125):1023-1075. doi:10.1016/S0140-6736(17)33326-3.</li> <li>• Penot A, Preux PM, Le Guyader S, Collignon A, Herry A, Dufour V, Monnereau A, Woronoff AS, Troussard X, Pons E, Bordessoule D, Maynadié M. Incidence of chronic myeloid leukemia and patient survival: results of five French population-based cancer registries 1980-2009. <i>Leuk Lymphoma</i>. 2015 Jun;56(6):1771-7. doi:10.3109/10428194.2014.974046.</li> </ul>
Financement doctoral	<i>Sous réserve de financement</i>

## SUJET DE THESE ED 614 & 615 2020

### Informations sur le candidat

Profil et compétences recherchées	génétique/génomique ; biologie cellulaire et moléculaire
-----------------------------------	--

### Diffusion

Souhaitez-vous que le sujet soit déposé sur le site de l'ABG par le collège doctoral ?	Oui
--	-----