

**Centre d'Etudes Doctorales : Sciences et Techniques de l'Ingénieur**

**AVIS DE SOUTENANCE**  
**THESE DE DOCTORAT**

Présentée par

**Mme : IHSSANE EL BOUCHIKHI**

Spécialité : Biologie moléculaire et génétique

**Sujet de la thèse** : Caractérisation moléculaire et bio-informatique des variants des gènes NKX2-5, GATA4 et PTPN11 impliqués dans les cardiopathies congénitales au niveau d'une population Marocaine.

**Formation Doctorale** : Sciences et Génie de la matière, de la Terre et de la Vie.

Thèse présentée et soutenue le **jeudi 06 juillet 2017 à 10h au Centre de conférences devant le jury composé de :**

Nom Prénom	Titre	Etablissement	
Saad IBN SOUDA KORAIKHI	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Président
Azzedine IBRAHIMI	PES	Faculté de médecine et de Pharmacie de Rabat	Rapporteur
Abdellatif HAGGOUD	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Rapporteur
Hassan GHAZAL	PH	Faculté des Sciences de Nador	Rapporteur
Karim OULDIM	PES	Faculté de médecine et de Pharmacie de Fès	Examineur
Samir ATMANI	PES	Faculté de médecine et de Pharmacie de Fès	Examineur
Mohamed IRAQUI	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Directeur de thèse

Laboratoire d'accueil : Biotechnologie Microbienne.

Etablissement : Faculté des Sciences et Techniques de Fès.

**Centre d'Etudes Doctorales : Sciences et Techniques de l'Ingénieur**

**Titre de la thèse :** Caractérisation moléculaire et bio-informatique des variants des gènes *NKX2-5*, *GATA4* et *PTPN11* impliqués dans les cardiopathies congénitales au niveau d'une population Marocaine.

**Nom du candidat :** Ihssane EL BOUCHIKHI

**Spécialité :** Biologie moléculaire et génétique

**Résumé de la thèse**

Les cardiopathies congénitales représentent la forme la plus fréquente des malformations congénitales, avec une incidence de 1% des naissances vivantes et des taux élevés de mortalité. L'étiologie génétique des cardiopathies congénitales a été considérablement étudiée dans différentes populations du monde, mais en Afrique, et particulièrement au niveau du Maroc, très peu d'études ont été réalisées. Ainsi, l'objectif de cette thèse consiste en la caractérisation moléculaire et bio-informatique des principaux facteurs génétiques impliqués, d'une part, dans les cardiopathies congénitales fréquentes (*NKX2-5* et *GATA4*), et d'autre part, dans les syndromes renfermant des taux élevés de malformations cardiaques (*PTPN11*), dans une population Marocaine. Le deuxième objectif de cette thèse est la mise en évidence de l'implication des facteurs environnementaux dans la survenue des malformations étudiées, à travers la comparaison des taux mutationnels des facteurs génétiques caractérisés dans les différentes populations du monde.

Ainsi, dans un premier temps, une exploration moléculaire par séquençage de Sanger a été effectuée pour les gènes *NKX2-5*, *GATA4* et *PTPN11* chez un total de 95 échantillons d'ADN de patients atteints soit de la communication interauriculaire (CIA) soit de la tétralogie de Fallot (TOF) ou du syndrome de Noonan. Dans un deuxième temps, nous avons réalisé une caractérisation bio-informatique des différents variants détectés pour évaluer leur impact pathogénique. Les taux mutationnels obtenus dans nos populations ont été, ensuite, comparés avec ceux des différentes études précédentes.

Nous avons pu mettre en évidence différents variants, notamment, les variants faux sens P141A et R25C au niveau de *NKX2-5* ; S377G et V380M au niveau de *GATA4* ; et D61G, Y36C, A72S et N308S au niveau de *PTPN11*. La caractérisation bio-informatique des différents variants nous a permis de constater que les variants P141A, D61G, Y36C, A72S et N308S sont des mutations pathogènes responsables des phénotypes observés ; que le variant R25C est un variant prédisposant, qui pourrait induire la malformation en présence d'autres facteurs ; et que S377G et V380M constituent des polymorphismes. Par ailleurs, nous avons constaté que les variants synonymes pourraient avoir également un effet pathogénique par altération du mécanisme de l'épissage.

Les taux mutationnels obtenus dans notre étude sont respectivement 9.2%, 0% et 16.1%, pour les gènes *NKX2-5*, *GATA4* et *PTPN11*. Nous avons constaté à travers les différentes comparaisons effectuées que certains facteurs génétiques (*PTPN11* et *NKX2-5*) seraient probablement influencés par les facteurs environnementaux, mais l'effet de ces derniers pourrait varier d'une cardiopathie à l'autre, ce qui confirme la complexité de l'étiologie multifactorielle des cardiopathies congénitales.

Le travail présent permet, ainsi, d'approfondir davantage la compréhension de la physiopathologie des malformations étudiées, et contribue à la caractérisation de l'étiologie des cardiopathies congénitales chez la population Marocaine. Ce travail permet également, aux familles concernées, de bénéficier d'un conseil génétique adéquat, et d'améliorer la qualité de leur vie.

**Mots clés :** Cardiopathies congénitales (CHD), exploration moléculaire, caractérisation bio-informatique, *NKX2-5*, *GATA4*, *PTPN11*, communication inter-auriculaire (CIA), tétralogie de Fallot (TOF), syndrome de Noonan, taux mutationnel.