

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI  
**Un Peuple-Un But-Une Foi**

Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako  
( **U.S.T.T-B** )



**U.S.T.T-B**



Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS)

Année Universitaire 2023-2024

Thèse N° :

Thème

**DISTRIBUTION GÉNOTYPIQUE DES GÈNES  
DE LA GLUTATHION S-TRANSFÉRASE DE  
CLASSE M1 ET T1 CHEZ LES PATIENTES  
ATTEINTES DE CANCER DU SEIN AU MALI**

Présentée et Soutenue publiquement le 17/12/2024 devant le jury de la Faculté de Médecine et  
d'Odontostomatologie par

**Mr TANGARA Youssef Niankoro**

Pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

**JURY**

**Président** : M. Guimogo DOLO, Professeur

**Directeur** : M. Bréhima DIAKITÉ, Maître de conférences

**Co-directeur** : M. Yaya KASSOGUÉ, Maître de conférences

**Membre** : M. Madani LY, Médecin

*Ce travail a bénéficié l'appui de l'American Association for Cancer Research*

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI  
**Un Peuple-Un But-Une Foi**

Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako

**( U.S.T.T-B )**



**U.S.T.T-B**



Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS)

Année Universitaire 2023-2024

Thèse N° :

Thème

**DISTRIBUTION GÉNOTYPIQUE DES GÈNES  
DE LA GLUTATHION S-TRANSFÉRASE DE  
CLASSE M1 ET T1 CHEZ LES PATIENTES  
ATTEINTES DE CANCER DU SEIN AU MALI**

Présentée et Soutenue publiquement le 17/12/2024 devant le jury de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie par

**Mr TANGARA Youssef Niankoro**

Pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

**JURY**

**Président** : M. Guimogo DOLO, Professeur

**Directeur** : M. Bréhima DIAKITÉ, Maître de conférences

**Co-directeur** : M. Yaya KASSOGUÉ, Maître de conférences

**Membre** : M. Madani LY, Médecin

**FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE**  
**ANNEE UNIVERSITAIRE 2023 – 2024**

**ADMINISTRATION**

DOYEN : **Mme Mariam SYLLA** - PROFESSEUR  
VICE-DOYEN : **Mr Mamadou Lamine DIAKITE** - PROFESSEUR  
SECRETAIRE PRINCIPAL : **Mr Monzon TRAORE** - MAITRE DE CONFERENCES  
AGENT COMPTABLE : **Mr Yaya CISSE** - INSPECTEUR DU TRESOR

**LES ENSEIGNANTS A LA RETRAITE**

1. Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine interne
2. Mr Aly GUINDO	Gastro-Entérologie
3. Mr Mamadou M. KEITA	Pédiatrie
4. Mr Siné BAYO	Anatomie-Pathologie-Histo-embryologie
5. Mr Sidi Yaya SIMAGA	Santé Publique
6. Mr Abdoulaye Ag RHALY	Médecine Interne
7. Mr Boukassoum HAIDARA	Législation
8. Mr Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
9. Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
10. Mr Daouda DIALLO	Chimie Générale & Minérale
11. Mr Issa TRAORE	Radiologie
12. Mr Mamadou K. TOURE	Cardiologie
13. Mme SY Assitan SOW	Gynéco-Obstétrique
14. Mr Salif DIAKITE	Gynéco-Obstétrique
15. Mr Abdourahmane S. MAIGA	Parasitologie
16. Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
17. Mr Amadou DIALLO	Zoologie - Biologie
18. Mr Mamadou L. DIOMBANA	Stomatologie
19. Mr Kalilou OUATTARA	Urologie
20. Mr Amadou DOLO	Gynéco- Obstétrique
21. Mr Baba KOUMARE	Psychiatrie
22. Mr Bouba DIARRA	Bactériologie
23. Mr Bréhima KOUMARE	Bactériologie – Virologie
24. Mr Toumani SIDIBE	Pédiatrie
25. Mr Souleymane DIALLO	Pneumologie
26. Mr Bakoroba COULIBALY	Psychiatrie
27. Mr Seydou DIAKITE	Cardiologie
28. Mr Amadou TOURE	Histo-embryologie
29. Mr Mahamane Kalilou MAIGA	Néphrologie
30. Mr Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
31. Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
32. Mr Somita KEITA	Dermato-Léprologie
33. Mr Bougouzié SANOGO	Gastro-entérologie
34. Mr Alhousseini Ag MOHAMED	O.R.L.
35. Mme TRAORE J. THOMAS	Ophtalmologie
36. Mr Issa DIARRA	Gynéco-Obstétrique
37. Mme Habibatou DIAWARA	Dermatologie
38. Mr Yeya Tiémoko TOURE	Entomologie Médicale, Biologie cellulaire, Génétique
39. Mr Sékou SIDIBE	Orthopédie Traumatologie
40. Mr Adama SANGARE	Orthopédie Traumatologie
41. Mr Sanoussi BAMANI	Ophtalmologie
42. Mme SIDIBE Assa TRAORE	Endocrinologie-Diabetologie
43. Mr Adama DIAWARA	Santé Publique
44. Mme Fatimata Sambou DIABATE	Gynéco- Obstétrique
45. Mr Bakary Y. SACKO	Biochimie
46. Mr Moustapha TOURE	Gynécologie/Obstétrique
47. Mr Boubakar DIALLO	Cardiologie
48. Mr Dapa Aly DIALLO	Hématologie

49. Mr Mamady KANE	Radiologie et Imagerie Médicale
50. Mr Hamar A. TRAORE	Médecine Interne
51. Mr. Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique
52. Mr Mamadou Souncalo TRAORE	Santé Publique
53. Mr Mamadou DEMBELE	Médecine Interne
54. Mr Moussa Issa DIARRA	Biophysique
55. Mr Kassoum SANOGO	Cardiologie
56. Mr Arouna TOGORA	Psychiatrie
57. Mr Souleymane TOGORA	Odontologie
58. Mr Oumar WANE	Chirurgie Dentaire
59. Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie – Réanimation
60. Mr Saharé FONGORO	Néphrologie
61. Mr Ibrahim I. MAIGA	Bactériologie – Virologie
62. Mr Moussa Y. MAIGA	Gastro-entérologie – Hépatologie
63. Mr Siaka SIDIBE	Radiologie et Imagerie Médicale
64. Mr Aly TEMBELY	Urologie
65. Mr Tiéman COULIBALY	Orthopédie/Traumatologie
66. Mr Zanafon OUATTARA	Urologie
67. Mr Bah KEITA	Pneumo-Phthisiologie
68. Mr Zimogo Zié SANOGO	Chirurgie Générale
69. Mr Samba Karim TIMBO	ORL et Chirurgie cervico-faciale
70. Mr Cheick Oumar GUINTO	Neurologie
71. Mr Samba DIOP	Anthropologie médicale et éthique en Santé
72. Mr Mamadou B. DIARRA	Cardiologie
73. Mr Youssouf SOW	Chirurgie Générale
74. Mme Fatimata KONANDJI	Ophtalmologie
75. Mme Diénéba DOUMBIA	Anesthésie/Réanimation
76. Mr Nouhoum ONGOIBA	Anatomie & Chirurgie Générale

## LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE

### D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

#### 1. PROFESSEURS / DIRECTEURS DE RECHERCHE

1. Mr Mohamed Amadou KEITA	ORL
2. Mr Youssouf COULIBALY	Anesthésie-Réanimation
3. Mr Sadio YENA	Chirurgie Thoracique
4. Mr Djibo Mahamane DIANGO	Anesthésie-Réanimation
5. Mr Adegne TOGO	Chirurgie Générale <b>Chef de DER</b>
6. Mr Bakary Tientigui DEMBELE	Chirurgie Générale
7. Mr Alhassane TRAORE	Chirurgie Générale
8. Mr Yacaria COULIBALY	Chirurgie Pédiatrique
9. Mr Drissa KANIKOMO	Neurochirurgie
10. Mr Oumar DIALLO	Neurochirurgie
11. Mr Mohamed KEITA	Anesthésie Réanimation
12. Mr Niani MOUNKORO	Gynécologie/Obstétrique
13. Mr. Drissa TRAORE	Chirurgie Générale
14. Mr Broulaye Massaoulé SAMAKE	Anesthésie Réanimation
15. Mr Mamadou Lamine DIAKITE	Urologie
16. Mme Kadidiatou SINGARE	ORL-Rhino-Laryngologie
17. Mr Youssouf TRAORE	Gynécologie/Obstétrique
18. Mr Japhet Pobanou THERA	Ophtalmologie
19. Mr Honoré Jean Gabriel BERTHE	Urologie
20. Mr Aladjji Seïdou DEMBELE	Anesthésie-Réanimation
21. Mr Soumaïla KEITA	Chirurgie Générale
22. Mr Moussa Abdoulaye OUATTARA	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
23. Mr Seydou TOGO	Chirurgie Thoracique et Cardio Vasculaire
24. Mr Birama TOGOLA	Chirurgie Générale

## 2. MAITRES DE CONFERENCES / MAITRES DE RECHERCHE

1. Mr Nouhoum DIANI	Anesthésie-Réanimation
2. Mr Seydina Alioune BEYE	Anesthésie Réanimation
3. Mr Hammadou DICKO	Anesthésie Réanimation
4. Mr Moustapha Issa MANGANE	Anesthésie Réanimation
5. Mr Thierno Madane DIOP	Anesthésie Réanimation
6. Mr Mamadou Karim TOURE	Anesthésie Réanimation
7. Mr Abdoul Hamidou ALMEIMOUNE	Anesthésie Réanimation
8. Mr Siriman Abdoulaye KOITA	Anesthésie Réanimation
9. Mr Mahamadoun COULIBALY	Anesthésie Réanimation
10. Mr Daouda DIALLO	Anesthésie Réanimation
11. Mr Abdoulaye TRAORE	Anesthésie Réanimation
12. Mr Lamine TRAORE	Ophtalmologie
13. Mme Fatoumata SYLLA	Ophtalmologie
14. Mr Adama I GUINDO	Ophtalmologie
15. Mr Seydou BAKAYOKO	Ophtalmologie
16. Mr Abdoulaye NAPO	Ophtalmologie
17. Mr Nouhoum GUIROU	Ophtalmologie
18. Mr Ibrahim TEGUETE	Gynécologie/Obstétrique
19. Mr Tioukany THERA	Gynécologie
20. Mr Amadou BOCOUM	Gynécologie/Obstétrique
21. Mme Aminata KOUMA	Gynécologie/Obstétrique
22. Mr Mamadou SIMA	Gynécologie/Obstétrique
23. Mr Seydou FANE	Gynécologie/Obstétrique
24. Mr Ibrahim Ousmane KANTE	Gynécologie/Obstétrique
25. Mr Alassane TRAORE	Gynécologie/Obstétrique
26. Mr Soumana Oumar TRAORE	Gynécologie/Obstétrique
27. Mr Abdoulaye SISSOKO	Gynécologie/Obstétrique
28. Mr Dramane Nafou CISSE	Urologie
29. Mr Mamadou Tidiane COULIBALY	Urologie
30. Mr Moussa Salifou DIALLO	Urologie
31. Mr Alkadri DIARRA	Urologie
32. Mr Amadou KASSOGUE	Urologie
33. Mr Boubacar BA	Médecine et chirurgie buccale
34. Mr Lassana KANTE	Chirurgie Générale
35. Mr Koniba KEITA	Chirurgie Générale
36. Mr Sidiki KEITA	Chirurgie Générale
37. Mr Amadou TRAORE	Chirurgie Générale
38. Mr Bréhima BENGALY	Chirurgie Générale
39. Mr Madiassa KONATE	Chirurgie Générale
40. Mr Sékou Bréhima KOUmare	Chirurgie Générale
41. Mr Boubacar KAREMBE	Chirurgie Générale
42. Mr Abdoulaye DIARRA	Chirurgie Générale
43. Mr Idrissa TOUNKARA	Chirurgie Générale
44. Mr Kalifa COULIBALY	Chirurgie orthopédique et traumatologie
45. Mr Issa AMADOU	Chirurgie Pédiatrique
46. Mr Hamidou Baba SACKO	ORL
47. Mr Siaka SOUMAORO	ORL
48. Mr Boubacary GUINDO	ORL-CCF
49. Mr Youssouf SIDIBE	ORL
50. Mr Fatogoma Issa KONE	ORL
51. Mr Bougadari Coulibaly	Prothèse Scellée
52. Mme Kadidia Oumar TOURE	Orthopédie Dentofaciale
53. Mr Amady COULIBALY	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
54. Mr Alhousseïny TOURE	Stomatologie et Chirurgie Maxillo -Faciale
55. Mr Oumar COULIBALY	Neurochirurgie
56. Mr Mahamadou DAMA	Neurochirurgie
57. Mr Mamadou Salia DIARRA	Neurochirurgie
58. Mr Youssouf SOGOBA	Neurochirurgie
59. Mr Moussa DIALLO	Neurochirurgie
60. Mr Abdoul Kadri MOUSSA	Orthopédie Traumatologie
61. Mr Layes TOURE	Orthopédie Traumatologie
62. Mr Mahamadou DIALLO	Orthopédie Traumatologie

### 3. MAITRES ASSISTANTS / CHARGES DE RECHERCHE

1. Mr Ibrahima SANKARE	Chirurgie Thoracique et Cardio Vasculaire
2. Mr Abdoul Aziz MAIGA	Chirurgie Thoracique
3. Mr Ahmed BA	Chirurgie Dentaire
4. Mr Seydou GUEYE	Chirurgie Buccale
5. Mr Mohamed Kassoum DJIRE	Chirurgie Pédiatrique
6. Mme Fadima Koréissy TALL	Anesthésie Réanimation
7. Mr Abdoulaye KASSAMBARA	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
8. Mr Mamadou DIARRA	Ophthalmologie
9. Mme Assiatou SIMAGA	Ophthalmologie
10. Mr Sidi Mohamed COULIBALY	Ophthalmologie
11. Mme Hapssa KOITA	Stomatologie et Chirurgie Maxillo -Faciale

### 4. ASSISTANTS / ATTACHES DE RECHERCHE

1. Mme Lydia B. SITA	Stomatologie
----------------------	--------------

## D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

### 1. PROFESSEURS / DIRECTEURS DE RECHERCHE

1. Mr Cheick Bougadari TRAORE	Anatomie-Pathologie <b>Chef de DER</b>
2. Mr Bakarou KAMATE	Anatomie-Pathologie
3. Mr Mahamadou A. THERA	Parasitologie –Mycologie
4. Mr Djibril SANGARE	Entomologie Moléculaire Médicale
5. Mr Guimogo DOLO	Entomologie Moléculaire Médicale
6. Mr Bakary MAIGA	Immunologie
7. Mme Safiatou NIARE	Parasitologie – Mycologie

### 2. MAITRES DE CONFERENCES / MAITRES DE RECHERCHE

1. Mr Karim TRAORE	Parasitologie – Mycologie
2. Mr Abdoulaye KONE	Parasitologie– Mycologie
3. Mr Moussa FANE	Biologie, Santé publique, Santé-Environnement
4. Mr Mamoudou MAIGA	Bactériologie-Virologie
5. Mr Bassirou DIARRA	Bactériologie-Virologie
6. Mme Aminata MAIGA	Bactériologie Virologie
7. Mme Djeneba Bocar FOFANA	Bactériologie-Virologie
8. Mr Aboubacar Alassane OUMAR	Pharmacologie
9. Mr Bréhima DIAKITE	Génétique et Pathologie Moléculaire
10. Mr Yaya KASSOGUE	Génétique et Pathologie Moléculaire
11. Mr Oumar SAMASSEKOU	Génétique/Génomique
12. Mr Mamadou BA	Biologie, Parasitologie Entomologie Médicale
13. Mr Bourama COULIBALY	Anatomie Pathologie
14. Mr Sanou Kho COULIBALY	Toxicologie
15. Mr Boubacar Sidiki Ibrahim DRAME	Biologie Médicale/Biochimie Clinique
16. Mr Sidi Boula SISSOKO	Histologie embryologie et cytogénétique
17. Mr Drissa COULIBALY	Entomologie médicale
18. Mr Adama DAO	Entomologie médicale
19. Mr Ousmane MAIGA	Biologie, Entomologie, Parasitologie

### 3. MAITRES ASSISTANTS / CHARGES DE RECHERCHE

1. Mr Bamodi SIMAGA	Physiologie
2. Mme Mariam TRAORE	Pharmacologie
3. Mr Saïdou BALAM	Immunologie

- |                                     |  |
|-------------------------------------|--|
| 4. Mme Arhamatoulaye MAIGA          | Biochimie                                  |
| 5. Mr Modibo SANGARE<br>Biomédicale | Pédagogie en Anglais adapté à la Recherche |
| 6. Mr Hama Abdoulaye DIALLO         | Immunologie                                |
| 7. Mr Sidy BANE                     | Immunologie                                |
| 8. Mr Moussa KEITA                  | Entomologie Parasitologie                  |

#### 4. ASSISTANTS / ATTACHES DE RECHERCHE

- |                          |                                     |
|--------------------------|-------------------------------------|
| 1. Mr Harouna BAMBA      | Anatomie Pathologie                 |
| 2. Mme Assitan DIAKITE   | Biologie                            |
| 3. Mr Ibrahim KEITA      | Biologie moléculaire                |
| 4. Mr Tata TOURE         | Anatomie                            |
| 5. Mr Boubacar COULIBALY | Entomologie, Parasitologie médicale |
| 6. Mme Nadié COULIBALY   | Microbiologie, Contrôle Qualité     |

### D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

#### 1. PROFESSEURS/ DIRECTEURS DE RECHERCHE

- |                                |   |
|--------------------------------|---|
| 1. Mr Adama Diaman KEITA       | Radiologie et Imagerie Médicale         |
| 2. Mr Sounkalo DAO             | Maladies Infectieuses et Tropicales     |
| 3. Mr Daouda K. MINTA          | Maladies Infectieuses et Tropicales     |
| 4. Mr Boubacar TOGO            | Pédiatrie                               |
| 5. Mr Moussa T. DIARRA         | Hépatogastro-entérologie                |
| 6. Mr Ousmane FAYE             | Dermatologie                            |
| 7. Mr Youssoufa Mamoudou MAIGA | Neurologie                              |
| 8. Mr Yacouba TOLOBA           | Pneumo-Phthisiologie <b>Chef de DER</b> |
| 9. Mme Mariam SYLLA            | Pédiatrie                               |
| 10. Mme Fatoumata DICKO        | Pédiatrie                               |
| 11. Mr Souleymane COULIBALY    | Psychologie                             |
| 12. Mr Mahamadou DIALLO        | Radiologie et Imagerie Médicale         |
| 13. Mr Ichaka MENTA            | Cardiologie                             |
| 14. Mr Abdoul Aziz DIAKITE     | Pédiatrie                               |
| 15. Mr Souleymane COULIBALY    | Cardiologie                             |

#### 2. MAITRES DE CONFERENCES/ MAITRES DE RECHERCHE

- |                                |                          |
|--------------------------------|--------------------------|
| 1. Mme KAYA Assétou SOUKHO     | Médecine Interne         |
| 2. Mme Djénébou TRAORE         | Médecine Interne         |
| 3. Mr Djibril SY               | Médecine Interne         |
| 4. Mr Idrissa Ah. CISSE        | Rhumatologie             |
| 5. Mr Ilo Bella DIALL          | Cardiologie              |
| 6. Mr Hamidou Oumar BA         | Cardiologie              |
| 7. Mr Youssouf CAMARA          | Cardiologie              |
| 8. Mr Mamadou DIAKITE          | Cardiologie              |
| 9. Mr Massama KONATE           | Cardiologie              |
| 10. Mr Ibrahim SANGARE         | Cardiologie              |
| 11. Mr Samba SIDIBE            | Cardiologie              |
| 12. Mme Asmaou KEITA           | Cardiologie              |
| 13. Mr Mamadou TOURE           | Cardiologie              |
| 14. Mme COUMBA Adiaratou THIAM | Cardiologie              |
| 15. Mr Boubacar SONFO          | Cardiologie              |
| 16. Mme Mariam SAKO            | Cardiologie              |
| 17. Mr Anselme KONATE          | Hépatogastro-entérologie |
| 18. Mme Kadiatou DOUMBIA       | Hépatogastro-entérologie |
| 19. Mme Hourouma SOW           | Hépatogastro-entérologie |
| 20. Mme Sanra Déborah SANOGO   | Hépatogastro-entérologie |
| 21. Mr Adama Aguisa DICKO      | Dermatologie             |
| 22. Mr Yamoussa KARABINTA      | Dermatologie             |
| 23. Mr Mamadou GASSAMA         | Dermatologie             |
| 24. Mme N'DIAYE Hawa THIAM     | Dermatologie             |

25. Mr Issa KONATE	Maladies Infectieuses et Tropicales
26. Mr Yacouba CISSOKO	Maladies Infectieuses et Tropicales
27. Mr Garan DABO	Maladies Infectieuses et Tropicales
28. Mr Abdoulaye Mamadou TRAORE	Maladies Infectieuses et Tropicales
29. Mr Jean Paul DEMBELE	Maladies Infectieuses et Tropicales
30. Mr Mody Abdoulaye CAMARA	Radiologie et Imagerie Médicale
31. Mr Salia COULIBALY	Radiologie et Imagerie Médicale
32. Mr Issa CISSE	Radiologie et Imagerie Médicale
33. Mr Ouncoumba DIARRA	Radiologie et Imagerie Médicale
34. Mr Ilias GUINDO	Radiologie et Imagerie Médicale
35. Mr Abdoulaye KONE	Radiologie et Imagerie Médicale
36. Mr Souleymane SANOGO	Radiologie et Imagerie Médicale
37. Mr Ousmane TRAORE	Radiologie et Imagerie Médicale
38. Mr Koniba DIABATE	Radiothérapie
39. Mr Adama DIAKITE	Radiothérapie
40. Mr Aphou Sallé KONE	Radiothérapie
41. Mr Souleymane dit Papa COULIBALY	Psychiatrie
42. Mr Seybou HASSANE	Neurologie
43. Mr Guida LANDOURE	Neurologie
44. Mr Thomas COULIBALY	Neurologie
45. Mme Fatoumata Léonie François DIAKITE	Pédiatrie
46. Mr Belco MAIGA	Pédiatrie
47. Mme Djénéba KONATE	Pédiatrie
48. Mr Fousseyni TRAORE	Pédiatrie
49. Mr Karamoko SACKO	Pédiatrie
50. Mme Lala N'Drainy SIDIBE	Pédiatrie
51. Mme SOW Djénéba SYLLA	Endocrinologie, Maladies Métaboliques et Nutrition
52. Mr Dianguina dit Noumou SOUMARE	Pneumologie
53. Mme Khadidia OUATTARA	Pneumologie
54. Mr Hamadoun YATTARA	Néphrologie
55. Mr Seydou SY	Néphrologie
56. Mr Mamadou A.C. CISSE	Médecine d'Urgence

### 3. MAITRES ASSISTANTS / CHARGES DE RECHERCHE

1. Mr Mahamadoun GUINDO	Radiologie et Imagerie Médicale
2. Mr Mamadou N'DIAYE	Radiologie et Imagerie Médicale
3. Mme Hawa DIARRA	Radiologie et Imagerie Médicale
4. Mr Mamadou DEMBELE	Radiologie et Imagerie Médicale
5. Mr Alassane KOUMA	Radiologie et Imagerie Médicale
6. Mr Aboubacar Sidiki N'DIAYE	Radiologie et Imagerie Médicale
7. Mr Boubacar DIALLO	Médecine Interne
8. Mr Adama Seydou SISSOKO	Neurologie-Neurophysiologie
9. Mme Siritio BERTHE	Dermatologie
10. Mr Djigui KEITA	Rhumatologie
11. Mr Souleymane SIDIBE	Médecine de la Famille/Communautaire
12. Mr Drissa Mansa SIDIBE	Médecine de la Famille/Communautaire
13. Mr Issa Souleymane GOITA	Médecine de la Famille/Communautaire
14. Mr DiakaliaSiaka BERTHE	Hématologie
15. Mr Yacouba FOFANA	Hématologie

### 4. ASSISTANTS/ ATTACHES DE RECHERCHE

1. Mr Boubacari Ali TOURE	Hématologie Clinique
---------------------------	----------------------

### D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

#### 1. PROFESSEURS / DIRECTEURS DE RECHERCHE

1. Mr Seydou DOUMBIA	Epidémiologie
2. Mr Hamadoun SANGHO	Santé Publique, <b>Chef de D.E.R.</b>
3. Mr Cheick Oumar BAGAYOKO	Informatique Médicale

## 2. MAITRES DE CONFERENCES / MAITRES DE RECHERCHE

1. Mr Sory Ibrahim DIAWARA	Epidémiologie
2. Mr Housseini DOLO	Epidémiologie
3. Mr Oumar SANGHO	Epidémiologie
4. Mr Cheick Abou COULIBALY	Epidémiologie
5. Mr Nouhoum TELLY	Epidémiologie
6. Mr Moctar TOUNKARA	Epidémiologie
7. Mr Nafomon SOGOBA	Epidémiologie
8. Mr Abdourahmane COULIBALY	Anthropologie de la Santé
9. Mr Oumar THIERO	Biostatistique/Bioinformatique
10. Mr Birama Apho LY	Santé Publique

## 3. MAITRES ASSISTANTS / CHARGES DE RECHERCHE

1. Mr Ousmane LY	Santé Publique
2. Mr Ogobara KODIO	Santé Publique
3. Mme Lalla Fatouma TRAORE	Santé Publique
4. Mr Mahamoudou TOURE	Santé publique
5. Mr Cheick Papa Oumar SANGARE	Nutrition
6. Mr Salia KEITA	Médecine de la Famille/Communautaire
7. Mr Samba DIARRA	Anthropologie de la Santé
8. Mr Souleymane Sékou DIARRA	Epidémiologie

## 4. ASSISTANTS / ATTACHES DE RECHERCHE

1. Mr Seydou DIARRA	Anthropologie de la Santé
2. Mr Abrahamane ANNE	Bibliothéconomie-Bibliographie
3. Mr Mohamed Mounine TRAORE	Santé Communautaire
4. Mme Fatoumata KONATE	Nutrition et Diététique
5. Mr Bakary DIARRA	Santé Publique
6. Mr Ilo DICKO	Santé Publique
7. Mme Niélé Hawa DIARRA	Santé Publique
8. Mr Moussa SANGARE	Orientation, contrôle des maladies
9. Mr Mahmoud CISSE	Informatique médicale
10. Mme Djénéba DIARRA	Santé de la reproduction

## CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

1. Mr Ousseynou DIAWARA	Parodontologie <b>Maître de Recherche</b>
2. Mr Amsalla NIANG	Odonto Préventive et Sociale <b>Chargé de Recherche</b>
3. Mme Daoulata MARIKO	Stomatologie
4. Mr Issa COULIBALY	Gestion <b>Maître de Conférences</b>
5. Mr Klétigui Casmir DEMBELE	Biochimie
6. Mr Brahima DICKO	Médecine Légale <b>Chargé de Recherche</b>
7. Mr Bah TRAORE	Endocrinologie
8. Mr Modibo MARIKO	Endocrinologie
9. Mme Aminata Hamar TRAORE	Endocrinologie
10. Mr Ibrahim NIENTAO	Endocrinologie
11. Mr Aboubacar Sidiki Thissé KANE	Parodontologie <b>Attaché de Recherche</b>
12. Mme Rokia SANOGO	Médecine Traditionnelle <b>Professeur</b>
13. Mr Benoît Y KOUMARE	Chimie Générale <b>Professeur</b>
14. Mr Oumar KOITA	Chirurgie Buccale
15. Mr Mamadou BA	Chirurgie Buccale <b>Maître de Recherche</b>
16. Mr Baba DIALLO	Epidémiologie <b>Maître de Recherche</b>
17. Mr Mamadou WELE	Biochimie <b>Professeur</b>
18. Mr Djibril Mamadou COULIBALY	Biochimie <b>Maître de Conférences</b>
19. Mr Tietie BISSAN	Biochimie
20. Mr Kassoum KAYENTAO	Méthodologie de la recherche <b>Directeur de Recherche</b>
21. Mr Babou BAH	Anatomie
22. Mr Zana Lamissa SANOGO	Ethique-Déontologie
23. Mr Lamine DIAKITE	Médecine de travail

24. Mme Mariame KOUMARE	Médecine de travail
25. Mr Yaya TOGO	Economie de la santé
26. Mr Madani LY	Oncologie
27. Mr Abdoulaye KANTE	Anatomie
28. Mr Nicolas GUINDO	Anglais
29. Mr Toumaniba TRAORE	Anglais
30. Mr Kassoum BARRY	Médecine communautaire
31. Mr Blaise DACKOULO	Chimie organique
32. Mr Madani MARICO	Chimie générale
33. Mr Lamine TRAORE	PAP / PC
34. Mr Abdrahamane Salia MAIGA	Odontologie gériatrique
35. Mr Mohamed Cheick HAIDARA	Droit médical appliqué à l'odontologie et Odontologie légale
36. Mr Abdrahamane A. N. CISSE	ODF
37. Mr Souleymane SISSOKO	PAP / PC/Implantologie
38. Mr Cheick Ahamed Tidiane KONE	Physique
39. Mr Morodian DIALLO	Physique
40. Mr Ibrahim Sory PAMANTA	Rhumatologie
41. Mr Apérou dit Eloi DARA	Psychiatrie
42. Mme Kadiatou TRAORE	Psychiatrie
43. Mr Joseph KONE	Pédagogie médicale
44. Mr Ibrahima FALL	OCE
45. Mr Fousseyni CISSOKO	OCE
46. Mr Abdoul Karim TOGO	OCE

**ENSEIGNANTS EN MISSION**

Bamako, le / 08 / 07 / 2024

Le Secrétaire Principal



Dr Monzon TRAORE

## DEDICACES

**Je dédie ce travail à :**

**Mon père**, feu Dasson TANGARA : père de famille modeste et exemplaire, ce travail est le fruit de tes sacrifices tout au long de mon parcours scolaire. Tu m'as inculqué la bonté, et la sagesse, et la persévérance. Toute ma vie, j'essaierai d'honorer ta mémoire. Qu'Allah t'accorde le repos éternel. Amen !

**Ma mère**, Fatimata BENGALY : Mère de famille dévouée à la préservation des valeurs familiales et des mœurs, femme infatigable, tu as cultivé en moi l'amour et sagesse, t'as été un pilier dans l'élaboration de ce document. Que Dieu t'accorde une longue vie dans la santé.

Amen !

**Mes frères et sœurs**, Aoua, Aminata Rinata, Mohamed, et Abdoul Kader TANGARA : vous avez été et vous serez mes compagnons de vie, cette compagnie qui m'a permis de m'épanouir. Que Dieu fructifie cette relation davantage

Amen !

**Ma fiancée**, Aminata Idrissa OUATTARA : Ta présence dans ma vie m'a permis de me retrouver dans les moments les plus difficiles de ma vie. En témoignage de mon admiration, de mon amour, surtout de ma loyauté à ta personne, je te prie de retrouver dans ce travail l'expression de mon sincère et profond attachement en ta personne. Que Dieu nous assiste et nous donne prospérité dans cette vie.

Amen !.

**Mes amis (es)**, Naby Ibrahim Makan DIAKITE, Tidiane SAMAKE, Albou Kader HAIDARA, Kadidia TCHAKALA, Ladjji TRAORE, vos conseils et votre assistance dans ma vie m'a permis de me parfaire dans ce bas monde ; qu'Allah fortifie cette amitié, amen !.

## Remerciements

### **Mes Remerciements :**

**A Dieu**, Le Tout Puissant, Le plus Clément, L'Omniscient, L'Omnipotent, Le Miséricordieux, pour m'avoir guidé et accepté mes prières. Ma foi m'a donné la force et le courage de réaliser ce modeste travail.

**À tout le corps professoral de la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie (FMOS)**, pour la qualité et la rigueur dans l'enseignement donné tout au long de ma formation.

**À tout le personnel du Centre de Recherche et de Formation sur les Pathologies Moléculaires (CREFPAM) :**

**Mes chefs :** Pr Cheick Bougadari TRAORE, Pr Guimogo DOLO, Pr Bakarou KAMATE, Pr Mamoudou MAIGA, Pr Bréhima DIAKITE, Pr Yaya KASSOGUE, Dr Aissata COULIBALY ; Dr Madani LY

**Mes chers aînés :** Dr Oumar KASSOGUE, Dr Modibo DIARRA, Dr Fousseyni DIARRA, Dr Haby KONATE, Dr Soungou BORE, Dr Aissata MAIGA, Mahamane Talphi DIAKITE, Ban TRAORE, Kadidiatou CISSE, Mamadou BOLLY, Seydou SOUMOUNOU, Amadou Djadje GARIKO.

**Mes collègues :** Elvire BOTOKOU, Herve KOUMBEDJE, Legrand AKPADJA.

**Aux personnels De l'administration du CREFPAM :** Mariam DIALLO, Lalla Fatima DIALLO.

**A tous les étudiants** de la 14<sup>e</sup> promotion du numerus clausus à la faculté de médecine de Bamako.

**A tous ceux** qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.

## HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

### A notre Maître et Président du jury

#### Professeur Guimogo DOLO, Msc, PhD

- Professeur titulaire en Entomologie-Parasitologie Médicale ;
- Membre du Comité Sahélien des Pesticides ;
- Membre du Comité « *Vector Control Working Group* » (VCWG) de *Roll Back Malaria* ;
- Consultant du Programme Santé de « *Earth Institut* » de l'Université de Columbia ;
- Assistant technique des PNLP en Afrique de l'Ouest et du centre ;
- Consultant du ministère de la Santé du Mali ;
- Expert du paludisme avec les PNLP et les villages du millénaire en Afrique de l'Ouest et du centre ;
- Chercheur au *Malaria research and training center* (MRTC) de ICER Mali ;
- Chercheur au Centre de Recherche et de Formation sur les Pathologies Moléculaires (CREFPAM).

#### **Cher maître,**

La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de présider ce jury malgré vos nombreuses occupations, prouve votre amour pour la science. Votre parcours, votre simplicité et vos qualités pédagogiques imposent respect et admiration. Cher Maître, trouvez en ces mots, l'expression de notre profonde reconnaissance.

## **A notre Maître et membre du Jury**

### **Docteur Madani LY, MD**

- Spécialiste en oncologie médicale et en hématologie ;
- Chargé de cours d'oncologie médicale à FMOS ;
- Chef du service d'oncologie médicale du CHUME Luxembourg (2016 – Décembre 2023) ;
- Chef du centre international d'oncologie (CIO) au Forum Médical ;
- Président de l'ONCOMALI ;
- Secrétaire administratif de la SOMAO ;
- Médecin amis des patients ;
- Chercheur au Centre de Recherche et de Formation sur les Pathologies Moléculaires (CREFPAM).

### **Cher maître,**

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury. Votre dévouement dans la prise en charge de vos patients est un exemple à suivre dans le milieu médical. Trouvez en ces mots ma profonde considération.

## **A notre Maître et Co-directeur de thèse**

### **Professeur Yaya KASSOGUÉ, MD, PhD**

- Maître de conférences en Génétique et Pathologie Moléculaire à la FMOS ;
- PhD en Génétique et Pathologie Moléculaire ;
- Lauréat du Prix de thèse Pharo 2009, Marseille, France ;
- Lauréat de Seed Award, Liver cancer 2022, USA;
- Investigateur principal du projet sur l'étude de la pharmacogénétique des ARV au Mali, Afrique de l'ouest financé par EDCTP2 ;
- Chercheur au Centre de Recherche et de Formation sur les Pathologies Moléculaires (CREFPAM).

### **Cher maître,**

C'est un honneur de vous avoir comme enseignant et formateur durant ce travail que vous nous avez confié. Vous n'avez ménagé aucun effort pour que ce travail soit réalisé.

Veillez accepter, cher Maître, tous nos remerciements et notre profonde reconnaissance.

## A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THÈSE

### Professeur Bréhima DIAKITÉ, MD, PhD

- Maître de conférences en Génétique et Pathologie Moléculaire à la FMOS ;
- PhD en Génétique et Pathologie Moléculaire ;
- DU en Conseil Génétique et Diagnostic des maladies génétiques ;
- Membre du comité scientifique de l'organisation africaine pour la recherche et la formation sur le cancer (AORTIC) ;
- Lauréat Big Cat 2023, *American Association for Cancer Research* (AACR);
- Lauréat de Harvard, Boston University, and University of New Mexico (HBNU);
- Lauréat 2019 *Catalyseur project of Northwestern university* de la recherche génétique et épigénétique sur le cancer du sein au Mali ;
- Directeur adjoint du Centre de Recherche et de Formation sur les Pathologies Moléculaires (CREFPAM).

### **Cher Maître,**

Nous vous remercions pour cet immense honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger ce travail, votre sagesse, vos qualités pédagogiques et intellectuelles font de vous un exemple à suivre. Trouvez en ces quelques mots, l'expression de notre grand respect

## Liste des abréviations

- % : Pourcentage
- 'BRCA' : *Breast cancer*
- 'TP 53' : *Tumor protein 53*
- GST : Glutathion S-transférase
- 'SNP' : *Single nucleotide polymorphism*
- GSTT : Glutathion S-transférase de classe T
- GSTM : Glutathion S-transférase de classe M
- 'CI' : *Confidence interval*
- NO<sub>2</sub> : Dioxyde d'azote
- UDP : Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase
- 'MAPEG' : *Membrane-Associated Proteins in Eicosanoid and Glutathione metabolism*
- GSH : Glutathion endogène
- GSTA : Glutathion S-transférase de classe alpha
- GSTP : Glutathion S-transférase de classe pi
- GSTS : Glutathion S-transférase de classe sigma
- GSTZ : Glutathion S-transférase de classe zeta
- GSTO : Glutathion S-transférase de classe omega
- GSTK : Glutathion S-transférase de classe kappa
- MGST : Microsomal Glutathione S-Transferase
- LTC<sub>4</sub>S : leucotriène C<sub>4</sub> synthase
- 'FLAP' : *Five (5)-lipoxygenase-activating protein*
- 'MRP' : *Multidrug resistance-associated protein*
- 'NADPH' : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
- HAP : Hydrocarbures aromatiques polycycliques
- 'ABC' : *ATP Binding Cassette*
- 'MDR' : *Multidrug resistance*
- 'MOAT' : *Multispecific organic anion transport*
- ADN : Acide désoxyribonucléique
- 1072G/A : Substitution de la guanine en adénine en position 1072 sur la séquence nucléotidique du gène
- 444A/C : Substitution de l'adénine en cytosine en position 444 sur la séquence nucléotidique du gène
- 'ALOX5AP' : *Arachidonate 5-lipoxygenase activating protein*
- hGSTT1 : *Glutathion S-transférase humaine de classe T1*

- *hGSTP1* : *Glutathion S-transférase* humaine de classe P1
- *GSTM1\*A* : L'allèle A du *glutathion S-transférase* de classe M1
- *GSTM1\*B* : L'allèle B du *glutathion S-transférase* de classe M1
- *GSTT1 A\*/A\** : Génotype homozygote A/A du *glutathion S-transférase* de classe T1
- *GSTT1 A\*/B\** : Génotype hétérozygote A/B du *glutathion S-transférase* de classe T1
- *GSTT1 A\*/O\** : Génotype hétérozygote A/O du *glutathion S-transférase* de classe T1
- *GSTT1 B\*/B\** : Génotype homozygote B/B du *glutathion S-transférase* de classe T1
- *GSTT1 B\*/O\** : Génotype hétérozygote B/O du *glutathion S-transférase* de classe T1
- *GSTT1 O\*/O\** : Génotype homozygote O/O du *glutathion S-transférase* de classe T1
- *A310G* : Substitution d'une adénine en guanine en position 310 sur la séquence nucléotidique du gène
- *A313G* : Substitution d'une adénine en guanine en position 313 sur la séquence nucléotidique du gène
- *C341T* : Substitution d'une cytosine en thymine en position 341 sur la séquence nucléotidique du gène
- *GSTP1\*A* : L'allèle A du *glutathion S-transférase* de classe P1
- *GSTP1\*B* : L'allèle B du *glutathion S-transférase* de classe P1
- *GSTP1\*C* : L'allèle C du *glutathion S-transférase* de classe P1
- *GSTP1\*D* : L'allèle D du *glutathion S-transférase* de classe P1
- Lys173 : Lysine en position normale 173 sur la chaîne protéique
- Lys173Asn : Remplacement d'une lysine en asparagine en position 173 sur la chaîne protéique
- Ile105/Ala114 : Isoleucine en position normale 105 et alanine en position normale 114 sur la chaîne protéique
- Ile105Val/Ala114 : Remplacement d'une isoleucine en valine en position 105 et alanine en position normale 114 sur la chaîne protéique
- Ile105/Ala114Val : Isoleucine en position normale 105 et remplacement d'une alanine en valine en position 114 sur la chaîne protéique
- Thr104Pro : Remplacement d'une thréonine en proline en position 104 sur la chaîne protéique
- 'MAPK' : *Mitogen-activated protein kinase*
- 'JNK' : *kinase N-terminale c-Jun*
- UV : Ultra-violet
- 'AP-1' : *Activating protein 1*
- PI3K/AKT/mTOR : Voie de signalisation intracellulaire
- 'AACR' : *American association of cancer research*
- EDTA : Ethylène diaminetétraacétique
- 'PCR' : *Polymerase chain reaction*
- ARN : Acide ribonucléique

- 'RBC' : *Red blood cell*
- L : Litre
- ml : Millilitre
- Tris Hcl
- PH: Potentiel d'hydrogène
- 1M : 1 mol
- Mgcl<sub>2</sub> :Chlorure de manganésium
- Nacl : Chlorure de sodium
- g : Gramme
- µl : Microlitre
- 'CLS' : *Cardiolipin synthase*
- PK : protéine K
- min : Minute
- °C : Degré celcius
- nm : Nanomètre
- DO: Densité optique
- 'BCL2' : *B-cell lymphoma 2*
- Pb: Paire base
- 'Taq' : *Thermus aquaticus*
- ng : Nanogramme
- 1X : Concentration 1/1
- nM : Nanomol
- dNTP : Désoxynucléosides triphosphates
- pM : Picomol
- 'PTC-20' : *Peltier thermal cycler*
- 'SPSS 20.0' : *Statistical package for the social sciences*
- X<sup>2</sup> : Khi carré
- p : Probabilité

## Liste des tableaux

Tableau 1 : GST humains et leur propriété biochimique (36).....	14
<b>Tableau 2</b> : Exemples de réactions de transformation des médicaments et des substances étrangères au sein de l'organisme (29).....	17
<b>Tableau 3</b> : Localisation tissulaire des GST les plus étudiés (44,48,49).....	19
Tableau 4 : Principaux polymorphismes caractérisés pour les classes GST les plus étudiées (44,48,49) .....	22
<b>Tableau 5</b> : Amorces utilisées pour le génotypage des gènes GSTM1 et GSTT1 (31,71).....	28
Tableau 6 : Conditions d'amplification des gènes .....	29
<b>Tableau 7</b> : Répartition de nos participantes selon les intervalles d'âge.....	31
<b>Tableau 8</b> : Répartition des participantes en fonction de leur statut familial .....	32
<b>Tableau 9</b> : Répartition des participantes selon les intervalles d'âge de diagnostique .....	32
<b>Tableau 10</b> : Répartition des participantes selon le type histologique de la tumeur .....	34
<b>Tableau 11</b> : Répartition des participantes selon leur parité .....	34
<b>Tableau 12</b> : Répartition des fréquences des différentes combinaisons génotypiques des gènes GSTM1 et GSTT1 .....	35
<b>Tableau 13</b> : Prévalence des différentes combinaisons génotypiques des gènes <i>GSTM1/GSTT1</i> selon l'origine ethnique .....	36
<b>Tableau 14</b> : Répartition génotypique du gène <i>GSTM1</i> en fonction de l'antécédent familial de cancer du sein .....	37
<b>Tableau 15</b> : Répartition génotypique du gène <i>GSTT1</i> en fonction des antécédents familiaux de cancer du sein .....	37
<b>Tableau 16</b> : Prévalence des combinaisons génotypiques des deux gènes selon le type histologique. ....	38

## Liste des figures

Figure 1 : Glandes mammaires (18) .....	7
Figure 2 : Structure protéique de la glutathion S-transférase(42) .....	15
<b>Figure 3</b> : Image d'un gel d'agarose de 2,5% montrant les différents profils génétiques de GSTM1 et GSTT1 .....	30
<b>Figure 4</b> : Répartition des participantes en fonction de leurs professions .....	31
<b>Figure 5</b> : Répartition des participantes selon leur ethnie .....	33
<b>Figure 6</b> : Répartition des participantes en fonction de la localisation de la tumeur .....	33
<b>Figure 7</b> : Etude de la distribution génotypique des gènes GSTM1 et GSTT1 .....	35

## Table des matières

<b>1</b>	<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>GÉNÉRALITÉS</b> .....	<b>4</b>
2.1	GÉNÉRALITÉ SUR LE SEIN ET CANCER DU SEIN .....	4
2.1.1	<i>Définitions</i> .....	4
2.1.2	<i>Rappel physiologique</i> .....	4
2.1.3	<i>Épidémiologie du cancer du sein</i> .....	9
2.2	IMPLICATION DES GÈNES DU GLUTATHION S-TRANSFÉRISE DANS LE CANCER DU SEIN .....	12
2.3	GÉNÉRALITÉ SUR LES GLUTATHION S-TRANSFÉRASES .....	12
2.3.1	<i>Classification</i> .....	12
2.3.2	<i>Structure et fonction</i> .....	15
2.3.3	<i>Expression et distribution des GST dans les tissus humains</i> .....	18
2.3.4	<i>Polymorphisme des gènes de la glutathion S-transférase</i> .....	20
2.3.5	<i>Implication dans la chimiorésistance</i> .....	23
2.3.6	<i>Rôle dans la signalisation cellulaire</i> .....	23
2.3.7	<i>Importance clinique</i> .....	24
<b>3</b>	<b>MATÉRIEL ET MÉTHODES</b> .....	<b>25</b>
3.1	CADRE ET LIEU D'ÉTUDE .....	25
3.2	RECRUTEMENT DES PARTICIPANTS .....	25
3.2.1	<i>Critères d'inclusion</i> .....	25
3.2.2	<i>Critères de non-inclusion</i> .....	25
3.3	PRÉLÈVEMENT SANGUIN .....	26
3.4	DÉTERMINATION DE LA QUALITÉ ET DE LA CONCENTRATION D'ADN .....	27
3.4.1	<i>Evaluation de la qualité de l'ADN</i> .....	27
3.4.2	<i>Mesure de la quantité et de la pureté de l'ADN</i> .....	28
3.5	GÉNOTYPAGE DES GÈNES <i>GSTM1</i> ET <i>GSTT1</i> PAR PCR MULTIPLEXE .....	28
3.5.1	<i>Principe de la PCR multiplexe</i> .....	29
3.5.2	<i>Préparation des produits de PCR</i> .....	29
3.5.3	<i>Conditions d'amplification de <i>GSTM1</i> et <i>GSTT1</i></i> .....	29

3.6	RÉVÉLATION SUR GEL D'AGAROSE.....	30
3.7	INTERPRÉTATION DES DIFFÉRENTS PROFILS GÉNOTYPIQUES.....	30
3.8	SAISIE ET ANALYSE DES DONNÉES.....	30
3.9	CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES.....	31
<b>4</b>	<b>RÉSULTATS.....</b>	<b>31</b>
4.1	ETUDE DES CARACTÉRISTIQUES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUE ET CLINIQUES.....	31
4.1.1	<i>Selon les intervalles d'âge.....</i>	31
4.1.2	<i>Selon la profession.....</i>	31
4.1.3	<i>Selon le statut familial.....</i>	32
4.1.4	<i>Selon les intervalles d'âge de diagnostique.....</i>	32
4.1.5	<i>Selon l'ethnie.....</i>	33
4.1.6	<i>Selon la localisation de la tumeur.....</i>	33
4.1.7	<i>Selon le type histologique de la tumeur.....</i>	34
4.1.8	<i>Selon la parité.....</i>	34
4.2	ETUDE DE LA DISTRIBUTION GÉNOTYPIQUE DES GÈNES <i>GSTM1</i> ET <i>GSTT1</i> .....	35
4.2.1	<i>Distribution génotypique des gènes GSTM1 et GSTT1.....</i>	35
4.2.2	<i>Différentes combinaisons génotypiques des gènes GSTM1 et GSTT1.....</i>	35
4.2.3	<i>Combinaisons génotypiques des gènes GSTM1/GSTT1 selon l'origine ethnique.....</i>	36
4.2.4	<i>Répartition génotypique du gène GSTM1 en fonction de l'antécédent familial de cancer du sein .</i>	37
4.2.5	<i>Répartition génotypique du gène GSTT1 en fonction des antécédents familiaux de cancer du sein</i>	37
4.2.6	<i>Répartition des combinaisons génotypiques des deux gènes selon le type histologique.....</i>	38
<b>5</b>	<b>COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....</b>	<b>39</b>
5.1	CARACTÉRISTIQUES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES ET CLINIQUE.....	39
5.2	FRÉQUENCE GÉNOTYPIQUE DES GÈNES <i>GSTM1</i> ET <i>GSTT1</i> DANS LA POPULATION.....	40
5.2.1	<i>Distribution génotypique des gènes GSTM1 et GSTT1 dans la population.....</i>	40
5.2.2	<i>Distribution des fréquences génotypiques en fonction des caractéristiques sociodémographiques et cliniques.....</i>	41
<b>6</b>	<b>CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>42</b>

# **INTRODUCTION**

## 1 Introduction

Le cancer du sein est une maladie marquée par une multiplication incontrôlée des cellules mammaires anormales, entraînant la formation de tumeurs (1). Selon GLOBOCAN 2022(2), ce cancer se classe au deuxième rang des cancers les plus courants à l'échelle mondiale. Chez les femmes, tous âges confondus, l'incidence du cancer du sein s'élevait à environ 2 296 840 cas, représentant ainsi **11.5%** de l'ensemble des cancers dans le monde. Au Mali, on comptait 2 278 cas de cancer du sein, ce qui correspond à **23.7%** du total des cancers diagnostiqués dans le pays. Par ailleurs, on dénombre environ 666 103 décès liés au cancer du sein dans le monde, ce qui représente **6.8%** de l'ensemble des décès dus au cancer.

Divers facteurs peuvent jouer un rôle dans l'apparition de cette maladie, qui touche principalement les femmes. Ces facteurs peuvent être d'origine exogène (qu'ils soient physiques, chimiques ou alimentaires) ou endogène (à savoir hormonaux et génétiques). Par exemple, certaines mutations rares héréditaires dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2* peuvent augmenter le risque de développer un cancer du sein, estimé à jusqu'à 80% (3). De plus, il existe des variations appelées polymorphismes, dont l'impact sur la cancérogenèse du sein est considéré comme faible (4), ce qui souligne la variabilité dans l'implication des facteurs génétiques dans le développement de cette maladie.

Il a été établi que le polymorphisme des gènes codants des enzymes de détoxification joue un rôle dans le risque de développer certains cancers chez des individus spécifiques. De plus, un taux élevé de certains polymorphismes de ces enzymes au sein d'une population a été lié à l'apparition du cancer du sein (5).

Ces enzymes, regroupées dans des super familles, sont connues sous le nom d'enzymes de métabolisme des xénobiotiques et se répartissent en trois phases : la phase I (cytochrome type P450), la phase II (glutathion S-transférase), la phase III (MDR1). Elles interviennent dans le processus de détoxification pour protéger l'organisme contre d'éventuels dommages (5,6). Plusieurs études ont révélé des liens entre l'activation des enzymes de la phase I et/ou la réduction de l'activité de la phase II et un risque accru de diverses maladies, notamment le cancer, la maladie de Parkinson et le lupus érythémateux disséminé, en plus de contribuer à l'apparition d'effets indésirables des médicaments (7).

Les polymorphismes des gènes appartenant à la large famille des *GST* ont été associés à un risque élevé de cancer du sein. Parmi ceux-ci, le *GSTM1* et le *GSTT1* sont particulièrement étudiés (4,8). Ces gènes se trouvent respectivement sur les chromosomes 1q13.3 et 22q11.2 et présentent des polymorphismes délétères. Les individus porteurs d'allèles nuls pour ces gènes ne montrent aucune activité enzymatique associée. La fréquence des délétions doubles varie considérablement d'une population à l'autre, allant de 20 à 50% pour *GSTM1* et de 20 à 60% pour *GSTT1* (6,9). Certaines études cas-témoins ont observé des

taux significativement plus élevés de l'allèle nul de *GSTM1* chez les patients atteints de cancer du sein par rapport aux témoins (4,8). Cependant, d'autres recherches n'ont trouvé aucune association entre les polymorphismes de *GSTM1* et *GSTT1* et le cancer du sein (5). Ces résultats soulignent que l'implication de ces gènes dans la carcinogenèse du sein demeure un sujet de débat, tout comme les variations de leur fréquence parmi différentes populations.

Dans notre revue de la littérature, nous avons constaté un manque d'études portant non seulement sur les gènes de la glutathion-S-transférase en général, mais également sur les classes *GSTT1* et *GSTM1* en particulier, ainsi que leur implication dans le développement du cancer du sein sur le continent africain. À notre connaissance, il n'existe pas de données spécifiques à ce sujet concernant le Mali. Ainsi, dans la présente étude, nous nous sommes proposé d'évaluer la distribution génotypique des gènes *GSTM1* et *GSTT1* chez les patientes atteintes de cancer du sein. Cette démarche pourrait contribuer à de futures recherches sur les associations génétiques impliquant ces gènes au Mali.

# **OBJECTIFS**

## ❖ Objectifs

### ➤ Objectif général

Evaluer la répartition génotypique des gènes de la *glutathion-S-transférase* des classes M1 et T1 chez les patientes atteintes de cancer du sein au Mali.

### ➤ Objectifs spécifiques

✓ Décrire les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patientes atteintes de cancer du sein au Mali,

✓ Évaluer la fréquence génotypique des gènes *GSTM1* et *GSTT1* chez les patientes atteintes de cancer du sein,

✓ Analyser la répartition génotypique des gènes *GSTT1* et *GSTM1* en fonction des caractéristiques sociodémographiques et cliniques.

# **GÉNÉRALITÉS**

## **2 Généralités**

### **2.1 Généralité sur le sein et cancer du sein**

#### **2.1.1 Définitions**

Le sein est un organe pair situé dans la région antérosupérieure du thorax contenant des glandes mammaires responsables de la production de lait, ce qui facilite l'allaitement. Il peut être affecté par différentes maladies, qui peuvent être bénignes ou malignes, telles que les cancers.

Le cancer du sein se développe à partir des cellules mammaires, qu'il s'agisse des cellules des canaux galactophores, également appelées "carcinome canalaire", qui est la forme la plus courante (10,11), ou des cellules des lobules, que l'on désigne par "carcinome lobulaire", moins fréquent (12). Lorsque la tumeur maligne est d'origine glandulaire, elle est qualifiée d'adénocarcinome. Dans de rares cas, la tumeur peut provenir du tissu conjonctif du sein, auquel cas on parle de sarcome.

#### **2.1.2 Rappel physiologique**

##### **❖ Embryologie du sein**

Les glandes mammaires sont un type modifié et hautement spécialisé de glande sudoripare(13). Durant la cinquième ou la sixième semaine de développement fœtal, deux bandes ventrales d'ectoderme épaissi, appelées crêtes mammaires, apparaissent dans l'embryon (14). Au fur et à mesure de l'évolution, ces crêtes s'étendent de la région axillaire jusqu'à la région inguinale (13). Les bourgeons mammaires commencent alors à se développer sous formes d'excroissance solides provenant de l'épiderme et s'enfoncent dans le mésenchyme sous-jacent (15).

Au cours du développement humain, les crêtes mammaires ont tendance à disparaître progressivement, à l'exception de petites portions qui peuvent subsister dans la zone pectorale. Si la régression normale des crêtes mammaires ne se produit pas, il peut survenir des seins accessoires (appelés polymastie) ou des mamelons supplémentaires (appelés polythéllie) le long de la ligne lactée. Cette condition rare affecte moins de 1% des nourrissons (13).

Les mamelons accessoires et les seins surnuméraires se situent généralement entre l'emplacement normal des seins et la symphyse pubienne. La formation du bourgeon mammaire primaire résulte de la prolifération de l'ectoderme, ce qui initie le développement de chaque sein. Ce bourgeon primaire donne naissance à 15 à 20 bourgeons secondaires, qui évolueront ensuite en canaux lactifères et en leurs ramifications (13). Les canaux lactifères principaux se développent et s'ouvrent dans une fosse mammaire peu profonde, qui se transforme en mamelon durant la petite enfance. À la naissance, les mamelons sont souvent inversés et sont en retrait par rapport à la surface cutanée. Si cette élévation ne

se réalise pas, il peut en résulter des mamelons inversés (13).

À la naissance, seuls les canaux lactifères principaux sont présents, tandis que les glandes mammaires demeurent peu développées jusqu'à l'adolescence. Les glandes mammaires restent peu-développées jusqu'à la puberté. Le développement des seins féminins ne se produit véritablement qu'à que jusqu'à la puberté, moment auquel ils augmentent de volume sous l'influence des hormones (notamment les œstrogènes et la progestérone). Cette stimulation hormonale entraîne la prolifération du tissu conjonctif et des cellules épithéliales. Ainsi, durant la puberté, les seins subissent une expansion significative due à la croissance des glandes mammaires, accompagnée d'un dépôt accru de tissu adipeux.

#### ❖ Anatomie du sein

Les seins sont des organes glandulaires pairs responsables de la production du lait, qui est essentiel pour la nutrition des nouveau-nés, favorisant ainsi un lien intime entre la mère et l'enfant. En plus de leur fonction nutritionnelle, les seins jouent aussi un rôle esthétique majeur chez la femme et possèdent une dimension érogène, grâce à leur riche innervation.

#### ❖ Situation

Les seins se situent dans la partie antérosupérieure du thorax, de part et d'autre du sternum. Ils reposent sur la paroi thoracique, avec leur base s'étendant généralement de la deuxième à la sixième côte (15). Le mamelon, pointe du sein, se trouve approximativement au niveau de la neuvième vertèbre dorsale. Cette position peut varier en fonction de la morphologie du thorax. En position debout, les seins s'affaissent légèrement sous l'effet de leur propre poids, formant un sillon infra-mammaire entre le thorax et la partie inférieure du sein.

#### ❖ Forme

La forme des seins féminins est diverse ; généralement arrondie, conique ou peu marquée avant la puberté, ils prennent une apparence semi-ovoïde chez les jeunes filles. À l'âge adulte, les seins atteignent une pleine maturation et présentent une forme généralement hémisphérique à conique. En raison de leur poids, ils ont tendance à se laisser aller légèrement en position debout. Au fil du temps, avec le vieillissement, les grossesses et l'allaitement, les seins avec le vieillissement, les grossesses et l'allaitement, les seins peuvent s'affaisser et devenir plus flasques.

#### ❖ Configuration externe

Le revêtement cutané du sein présente une diversité dans sa texture, que l'on peut diviser en trois zones distinctes :

- Zone périphérique : cette zone est lisse, souple et douce au toucher.
- Zone moyenne : elle correspond à l'aréole, qui est pigmentée et a une forme circulaire d'un diamètre variant entre 35 à 50 millimètres. Son aspect est granuleux en raison de la présence de glandes sébacées

volumineuses, connues sous le nom de tubercules de Morgagni. Pendant la grossesse, ces glandes augmentent de taille et sont alors appelées tubercules de Montgomery.

- Zone centrale : c'est le mamelon, situé au centre de l'aréole. Sa pigmentation est similaire à celle de l'aréole. Les canaux galactophores se terminent au niveau du mamelon par des orifices, dont le nombre peut varier entre 2 à 20 orifices.

Le sein est également divisé en cadrants : le cadrant supérieur interne, le quadrant supérieur externe, le quadrant inférieur interne et le quadrant inférieur externe. La majorité du volume du sein se situe dans le quadrant supérieur externe, qui est par ailleurs la zone la plus courante pour le développement de tumeurs mammaires (16).

#### ❖ Configuration interne

Le tissu mammaire représente environ 10 à 15% du volume total du sein, tandis que le reste est constitué de tissus stromaux (17). Le sein est composé de 15 à 20 lobes, qui se subdivisent en lobules, dont le nombre peut varier de 20 à 40. Ces lobules ont la forme de glandes tubulo-alvéolaires ramifiées. Chaque lobe se draine dans un canal lactifère principal. Ces canaux lactifères se dilatent dans un sinus lactifère situé juste sous l'aréole, puis s'ouvrent sur le mamelon par des orifices groupés contigus. Par ailleurs, le tissu adipeux occupe l'espace entre les lobes, contribuant ainsi à la forme et à la structure du sein.

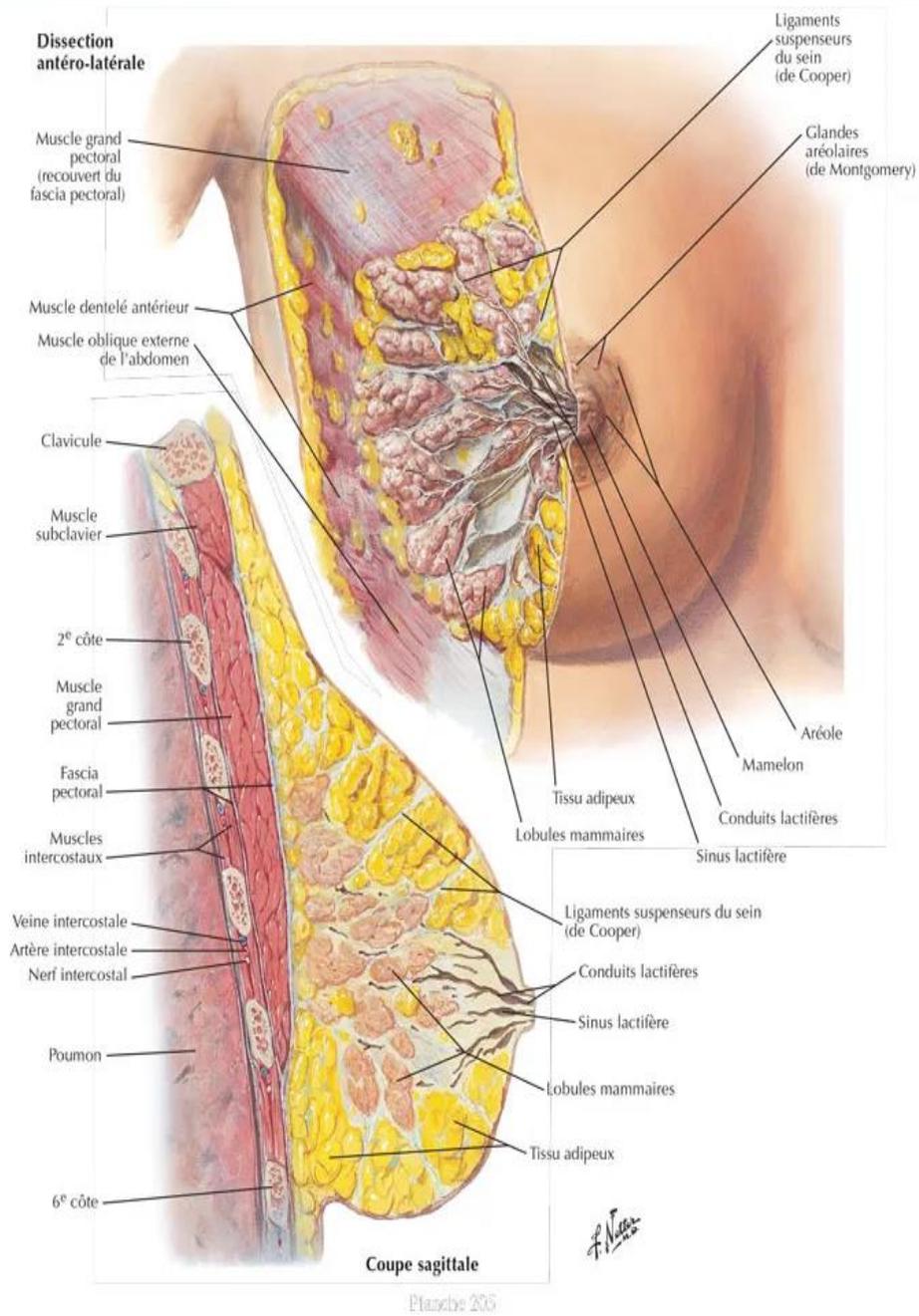


Figure 1 : Glandes mammaires (18)

## ❖ **Vascularisation et innervation**

### ➤ **Vascularisation artérielle**

La vascularisation artérielle du sein provient de trois troncs artériels (17) :

- **L'artère thoracique interne** : c'est l'artère principale émergeant de la subclavière. Elle irrigue le 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> espace intercostal ainsi que la face postérieure de la glande mammaire, fournissant plus de la moitié de la vascularisation de la partie supérieure du sein du côté de la poitrine.
- **L'artère axillaire** : elle alimente une partie du sein grâce à l'artère thoracique latérale et d'autres collatérales. L'artère axillaire pénètre la glande mammaire par le creux axillaire, touchant surtout sa partie externe et inférieure. Elle est localisée plus à la surface.
- **Les artères intercostales** : ces artères donnent des ramifications le long du muscle grand pectoral et irriguent la glande par sa face postérieure.

### ➤ **Vascularisation veineuse**

Un système veineux superficiel devient visible pendant la lactation et durant la grossesse, notamment par l'apparition d'un anneau anastomotique au niveau de l'aréole, appelé cercle veineux de HALTER. Ce réseau veineux superficiel se déverse dans les régions environnantes. Les veines profondes drainent le sang vers les veines mammaires externes latéralement, la veine mammaire interne médialement, ainsi que les veines intercostales en arrière.

### ➤ **Innervation**

L'innervation sensorielle du sein et de la paroi thoracique antérolatérale provient des branches cutanées latérales et antérieures des deuxième à sixième nerfs intercostaux (17). La peau de la partie supérieure du sein est innervée par des branches antérieures du nerf supraclaviculaire, issu du plexus cervical. Le mamelon et l'aréole reçoivent leurs innervations des nerfs intercostaux, avec un plexus sous-cutané. Les différents circuits d'innervation se connectent librement et convergent vers l'aisselle. Le nerf intercosto-brachial est une branche cutanée latérale du deuxième nerf intercostal (14).

### ➤ **Drainage lymphatique**

Plus de 75% du drainage lymphatique du sein s'effectue via les ganglions lymphatiques axillaires (14), qui comptent généralement entre 20 à 30 ganglions (19). Les six groupes de ganglions lymphatiques reconnus par les chirurgiens comprennent : le groupe associé à la veine axillaire, le groupe mammaire externe, le groupe central, le groupe scapulaire, le groupe sous-claviculaire et le groupe inter-pectoral (ganglions de Rotter situés entre les muscles petits et grands pectoraux) (17).

### ➤ **Examen des seins**

Après un interrogatoire détaillé et une évaluation physique complète, un examen clinique approfondi

des seins est essentiel pour détecter d'éventuels problèmes mammaires (20,21). Cet examen constitue également une opportunité pour le praticien d'échanger avec ses patientes, de les informer sur la santé mammaire, le cancer du sein, ses symptômes, ses conséquences, ainsi que sur les facteurs de risque, le dépistage précoce et la morphologie normale du sein.

L'examen clinique peut parfois révéler des cancers non détectés par mammographie, et les praticiens ne doivent pas négliger des résultats cliniques en cas de discordance avec les images radiologiques (16).

L'examen doit être réalisé à la fois en position assise et couchée. En position assise, on observe le sein avec les bras détendus, écartés du thorax, les mains sur les hanches et le muscle pectoral contracté (21). L'examineur vérifie la symétrie, observe d'éventuelles modifications cutanées ou du mamelon, ainsi que la présence de fossettes ou de rétraction. Une palpation bimanuelle du sein est ensuite effectuée, le bras homolatéral de la patiente étant soutenu pour détendre le muscle grand pectoral. Une palpation de l'aisselle est réalisée pour détecter d'éventuelles adénopathies, en notant leur taille, leur nombre, leur consistance, et en déterminant si les ganglions sont mobiles, fixes ou enchevêtrés.

Finalement, l'examen en position couchée implique de lever le bras ipsilatéral au-dessus de la tête, ce qui permet d'examiner chaque quadrant du sein. Le schéma d'examen peut varier d'un praticien à l'autre (radial ou circulaire), mais la cohérence est essentielle. L'examineur doit élargir son inspection jusqu'à la clavicule, médialement au bord du sternum, en bas jusqu'à la partie inférieure de la cage thoracique, et latéralement jusqu'à la ligne axillaire moyenne. Un examen approfondi du complexe aréolo-mamelonnaire et du tissu mammaire sous-aréolaire doit également être réalisé en position couchée.

### **2.1.3 Épidémiologie du cancer du sein**

#### **❖ Répartition géographique**

À l'échelle mondiale, quel que soit le niveau de développement économique des pays, le cancer du sein est la forme de cancer la plus courante chez la femme (22). Selon les données de GLOBOCAN 2022, l'incidence du cancer du sein chez les femmes, tous âges confondus est estimée à 2 296 840 cas, avec environ 666 103 décès, soit 6,8% de l'ensemble des décès dus au cancer à l'échelle mondiale. Ce cancer représente un défi majeur de santé publique, tant dans les pays développés que dans ceux en développement.

Le taux d'incidence de survie varie selon les pays. La distribution du cancer du sein est très inégale à travers les continents et les nations. D'après GLOBOCAN 2022, les pourcentages d'incidence du cancer du sein chez les femmes, par rapport à l'ensemble des cancers sont les suivants :

- 26,2% en Europe ;

- 26,1 % en Amérique ;

- 25,9 % en Asie de l'Est ;

-27,5 % en Afrique.

Au Mali, l'incidence du cancer du sein chez les femmes était de 2 278 cas, représentant **23,7%** de tous les cancers dans le pays en 2022, selon GLOBOCAN (2).

### ❖ Etiopathogénie

L'étiologie du cancer du sein demeure partiellement comprise, mais des recherches antérieures ont mis en évidence plusieurs facteurs de risque associés à son développement.

### ❖ Facteurs de risque

Les facteurs de risque du cancer du sein se classifient en deux catégories : modifiables, qui peuvent être influencés au cours de la vie, et non modifiables, sur lesquels les soins médicaux ou la patiente n'ont aucune emprise.

#### ➤ Facteur de risque non modifiables :

\* **Age:** L'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge , surtout chez les femmes de plus de 40 ans, où 0,4 % des femmes de 40 à 50 ans et 6,9 % de celles de 60 à 70 ans sont concernées (23).

\* **Facteurs hormonaux endogènes :** ce type de cancer est sensible aux hormones ovariennes. Plusieurs études ont montré qu'une exposition prolongée aux œstrogènes, résultant d'une puberté précoce ou d'une ménopause tardive, accroît le risque de cancer du sein (24,25).

L'âge lors de la première grossesse influence également ce risque, qui diminue avec le nombre total de grossesses.

\* **Facteurs génétiques :** Les mutations dans certains gènes, notamment :

- ✓ *BRCA1* (chromosome 17) : risque de cancer de l'ovaire de 45 % et de cancer du sein de 80 %.
- ✓ *BRCA2* (chromosome 13) : risque cumulatif de cancer de 25 %. La détection rapide des mutations peut être réalisée via le séquençage de nouvelle génération.
- ✓ *TP53* (chromosome 17) : risque de cancer du sein de 50 % et implication dans d'autres types de cancers (25,26).

\* **Antécédents familiaux de cancer du sein :** une femme dont un parent du premier degré a eu un cancer du sein voit son risque multiplié par 1,7 à 2,5. Si l'on parle d'un parent de deuxième degré, le risque est multiplié par 1,5. Ce risque croît avec le nombre de parents de premier degré atteints et s'explique par des facteurs génétiques ou des antécédents de ménarches précoces (avant 12 ans) ou de ménopause tardive (après 52 ans) (23).

\* **Densité mammaire** : Une forte densité mammaire, observée lors de mammographies, est corrélée à un risque accru de cancer du sein. Les femmes avec une densité mammaire supérieure ou égale à 75 % ont un risque multiplié par cinq par rapport à celles ayant une densité inférieure à 75 % (95 % IC = 3,6-7,1).

➤ **Facteurs de risque modifiables**

\* **Facteurs hormonaux exogènes**

Le cancer du sein étant hormono-dépendant, certains traitements hormonaux prolongés (plus de 10 ans) et la contraception œstroprogestative peuvent augmenter le risque.

\* **Rayonnements ionisants**

Les femmes ayant subi une exposition aux radiations ionisantes dans la région thoracique présentent un risque accru de cancer du sein, comme le montrent les études sur les survivantes des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki (27).

\* **Nulliparité**

Les femmes n'ayant jamais eu d'enfants présentent un risque accru de cancer du sein. Comparativement, celles ayant eu au moins une grossesse à terme voient leur risque réduit d'environ 25 %, ce qui semble être proportionnel au nombre d'enfants (24).

\* **Tabagisme actif et passif**

Des études montrent que le risque de cancer du sein associé au tabagisme passif est de 1,27, s'élevant à 1,68 pour les cancers du sein survenant avant la ménopause. Pour les fumeuses actives, ce risque est de 1,46, atteignant 1,75 pour celles ayant commencé à fumer dans les cinq ans suivant la puberté (28).

\* **Facteurs environnementaux**

Avec la mondialisation, l'exposition accrue à divers polluants (NO<sub>2</sub>, plomb, etc.) pourrait entraîner des maladies graves, y compris des cancers.

❖ **Dépistage du cancer du sein**

Le dépistage consiste à rechercher une maladie à ses débuts, souvent avant l'apparition de tout symptôme. Il vise les personnes en bonne santé, dont une infime partie peut être porteuse de la maladie. En général, le dépistage du cancer du sein concerne les femmes de 50 à 74 ans, et comprend la réalisation d'une mammographie tous les deux ans, avec deux incidences : une incidence de face et une incidence oblique externe. De plus, l'autopalpation du sein par les femmes après leurs menstruations revêt d'une grande importance dans la détection précoce du cancer du sein.

## 2.2 Implication des gènes du glutathion S-transférase dans le cancer du sein

Des études épidémiologiques moléculaires montrent que la majorité des tumeurs, notamment le cancer du sein, résulte de l'interaction entre les facteurs génétiques et environnementaux. Le cancer du sein est à la fois le type de tumeur maligne le plus courant et la principale cause de décès par cancer à l'échelle mondiale. Les polymorphismes génétiques des enzymes impliquées dans le métabolisme des carcinogènes augmentent le risque de cette maladie (4,29–32). Les enzymes responsables de ce métabolisme jouent un rôle crucial dans l'activation ou l'inactivation de divers agents chimiques, y compris les xénobiotiques et les hormones sexuelles (33).

On distingue trois grandes familles d'enzymes chargées de détoxifier l'organisme :

- Enzymes de la **phase I** : le cytochrome P450 joue un rôle clé dans la biotransformation par fonctionnalisations et catalyses d'oxydoréduction et d'hydrolyse.
- Enzymes de la **phase II** : les **glutathion-S-transférases (GST)** et les uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferases (UDP), transforment les métabolites cancérogènes issus de la phase I en formes inactives et hydrosolubles pour élimination par les cellules.
- Les enzymes de la **phase III** : les métabolites issus de la phase II doivent être transportés hors des cellules par les p-glycoprotéines pour être éliminés définitivement.

Les glutathion-S-transférases (GST) forment une superfamille d'isoenzymes présentes dans presque tous les organismes (34). Chez l'homme, elles se divisent en plusieurs types selon leur localisation, incluant des GST cytosoliques, mitochondriales et microsomiques, appelées MAPEG « Membrane-Associated Proteins in Eicosanoid and Glutathione metabolism »(34).

Les enzymes cytosoliques constituent le groupe le plus significatif et diversifié, comprenant au moins sept classes ou familles d'isoenzymes, parmi lesquelles les classes alpha (A), mu (M), omega (O), pi (P), sigma (S), theta (T) et zeta (Z) (35,36). Les classes thêta (GSTT1) et la classe mu (GSTM1) sont les plus étudiées et la fonctionnalité des enzymes produites dans une population donnée dépend des profils génotypiques de ces classes (37).

## 2.3 Généralité sur les Glutathion S-transférases

### 2.3.1 Classification

Les glutathion-S-transférases (GST) sont des isoenzymes découvertes pour la première fois dans le foie de rat au début des années 1960. Présentes dans la plupart des organismes vivants (38), ces enzymes jouent un rôle crucial dans diverses réactions biochimiques. Elles catalysent l'attaque nucléophile du glutathion réduit (GSH) sur des composés non polaires contenant des atomes d'azote, de carbone ou de soufre électrophile (35). Chez les eucaryotes, les GST se regroupent en trois grandes familles en fonction

de leur localisation cellulaire : les GST cytosoliques, les GST mitochondriales et les GST microsomiques (voir Tableau 1).

La famille des GST microsomiques est également connue sous le nom de protéines associées à la membrane dans le métabolisme des eicosanoïdes et du glutathion (MAPEG). Ces protéines sont des éléments stables intégrés dans les membranes cellulaires. En revanche, les GST mitochondriales, ou GST de classe Kappa, se caractérisent par leur nature soluble et présentent des similarités structurales avec les GST cytosoliques.

Les GST cytosoliques forment le groupe le plus vaste et le plus diversifié (39), elles sont classées selon leurs propriétés chimiques, physiques et structurelles, donnant lieu à diverses familles ou classes, largement distribuées à travers les différents tissus de l'organisme. Les séquences d'acides aminés et la structure des protéines offrent également des critères de classification supplémentaires. Au sein de la superfamille cytosolique, les classes affichent plus de 70% d'homologie de séquence, tandis que les autres classes partagent environ 25% d'homologie. Ces classes distinctes sont désignées par des lettres grecques accompagnées de désignations alphanumériques, à savoir alpha (A), mu (M), oméga (O), pi (P), sigma (S), thêta (T) et zêta (Z) (voir Tableau 1).

Tableau 1 : GST humains et leur propriété biochimique (36)

Superfamille	Classe	Chromosome	Gène	Protéine
Cytosolique	Alpha	6p12.2	<i>GSTA1</i>	GSTA1-1
			<i>GSTA2</i>	GSTA2-2
			<i>GSTA3</i>	GSTA3-3
			<i>GSTA4</i>	GSTA4-4
	Mu	1p13.3	<i>GSTM1</i>	GSTM1-1
			<i>GSTM2</i>	GSTM2-2
			<i>GSTM3</i>	GSTM3-3
			<i>GSTM4</i>	GSTM4-4
			<i>GSTM5</i>	GSTM5-5
	Pi	11q13	<i>GSTP1</i>	GSTP1-1
	Sigma	4q22.3	<i>GSTS1</i>	GSTS1-1
	Thêta	22q11.2	<i>GSTT1</i>	GSTT1-1
			<i>GSTT2</i>	GSTT2-2
Zêta	14q24.3	<i>GSTZ1</i>	GSTZ1-1	
Oméga	10q24.3	<i>GSTO1</i>	GSTO1-1	
Mitochondriale	Kappa	7q34-35	<i>GSTK1</i>	GSTK1-1
Microsomique	MAPEG	12p12.3	<i>MGST1</i>	MGST1
		4q28.3	<i>MGST2</i>	MGST2
		1q23	<i>MGST3</i>	MGST3
		5	<i>LTC4S</i>	LTC4S
		13q12	<i>FLAP</i>	FLAP

### 2.3.2 Structure et fonction

#### ➤ Structure

Les classes cytosoliques des GST partagent une homologie supérieure à 70%, ce qui signifie qu'il existe des spécificités de substrat qui se chevauchent (32).

L'analyse cristalline d'une sous-unité de GST soluble a révélé que le domaine N-terminal (domaine 1 ; résidus 1-80) présente une topologie  $\alpha/\beta$ , jouant un rôle clé dans la liaison au glutathion réduit (GSH) au niveau du site G. Le domaine C-terminal (domaine 2, résidus 87-210), quant à lui, adopte une configuration  $\alpha$ -hélicoïdale et constitue le site H, responsable de l'interaction avec le substrat électrophile (voir Figure 1) (40). Le site H se distingue par une variabilité marquée entre les différentes classes de GST, ce qui influence la sélectivité aux substrats spécifiques de chaque enzyme. Au site G, la chaîne latérale GSH est activée par un résidu de liaison à l'hydrogène, généralement une cystéine. Toutefois, dans certaines classes, ce résidu peut être remplacé par une tyrosine ou une sérine (40,41). Par chez l'homme, c'est la tyrosine qui se trouve dans le domaine G des classes alpha, mu, pi et sigma, tandis que dans d'autres classes, peuvent contenir une sérine ou une cystéine.

Certaines classes telles que GSTA et GSTP possèdent un troisième site, qui peut jouer un rôle dans le transport des molécules lipophiles ou agir comme un site régulateur, inhibant souvent l'activité enzymatique de manière allostérique (40,41).

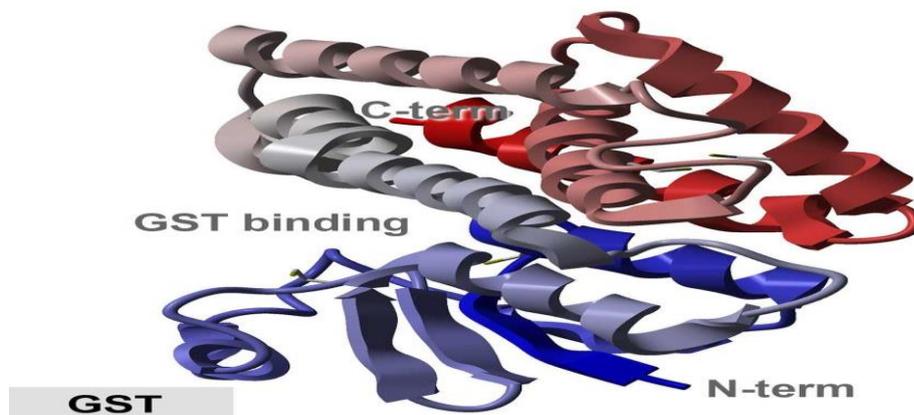


Figure 2 : Structure protéique de la glutathion S-transférase(42)

#### ➤ Fonction

L'activité principale des enzymes GST repose sur leur capacité à catalyser la conjugaison de divers sous-produits liés au stress oxydatif et à des xénobiotiques avec le GSH, un thiol non protéique d'origine cellulaire prédominant chez les mammifères. L'enzyme GST interagit avec le substrat électrophile via un site H et se lie également au glutathion endogène grâce au site spécifique, site G de la protéine. Ce mécanisme facilite la proximité entre les réactifs ( $\text{GSH} + \text{R-X}$ ) et active le groupe sulfhydryle du GSH, ce qui permet une attaque nucléophile sur les atomes électrophiles de carbone, de soufre ou d'azote

présents dans les xénobiotiques, aboutissant à la réaction générale suivante :  $GSH + R-X \rightarrow GS-R + H-X$  (40,43).

Cette interaction est essentielle pour éliminer les substances toxiques, souvent instables, à l'intérieur des cellules, via des transporteurs comme la protéine MRP1 (protéine multidrogue de résistance). Elle protège également les molécules essentielles telles que les acides nucléiques, les membranes cellulaires et les protéines. Après le processus d'exportation, les produits de conjugaison sont transformés en acides mercapturiques, qui sont ensuite excrétés dans l'urine ou la bile.

Dans ce processus catalytique, deux rôles clés des GST peuvent être identifiés : première étape implique la liaison du substrat au site H hydrophobe de l'enzyme, tandis que le GSH se fixe sur le site G hydrophile adjacent, créant ainsi le site actif. La seconde étape consiste à activer le groupe thiol de GSH, permettant ainsi à celui-ci d'effectuer une attaque nucléophile sur le substrat (44).

La molécule de glutathion endogène (GSH) s'insère dans une cavité entre les domaines N et C-terminaux de l'enzyme. Les résidus ayant un rôle catalytique majeur se trouvent principalement dans le domaine N-terminal (45).

Les GST ciblent une grande variété de toxines environnementales et exogènes telles que des agents chimiothérapeutiques, des médicaments, des pesticides, des herbicides et des cancérogènes, mais elles interagissent également avec certaines substances endogènes, par exemple, les hormones. Il convient de noter que certaines de ces substances endogènes comme la bilirubine, peuvent inhiber l'activité des GST.

**Tableau 2 :** Exemples de réactions de transformation des médicaments et des substances étrangères au sein de l'organisme (29)

Réactions	Rôles	Enzymes	Substrats connus
<b>Phase I</b>			
Oxydation	Hydroxylation, oxydation	Cytochromes P450	Phénobarbital, phénothiazine, HAP, aniline
	Désamination, décarboxylation	Cytochromes P450	Codéine, amphétamine, histamine
	Déshydrogénation	Alcool déshydrogénase	Alcool
	Déshydrogénation des amines	Monoamine oxydase	Catécholamine
	Déhalogénéisation	Cytochromes P450	Hydrocarbures dihalogénés
Réduction	Oxydation des radicaux	Superoxyde dismutase	Oxygène singulet, radical hydroxyle
	Peroxydation	Glutathion peroxydase	Lipoperoxydes
		NAD(P)H-quinone oxydo-reductase	Quinones
<b>Phase II</b>			
Conjugaison	Glucuroconjugaison	UDP-glucuronyltransférase	Phénol, alcool, amines, sulfamide, morphine
	Sulfoconjugaison	Sulfotransférase	Phénol, amines aromatiques, sulfamides
	Acétylation	O, N-acétyltransférases	Sulfamides, procaine
	Méthylation	O, N-méthyltransférases	Nicotinamides
	Conjugaison au GSH	Glutathion S-transférase	Époxydes, lipoperoxydes, quinones, Carbonyles $\alpha,\beta$ -insaturés, anticancéreux
<b>Phase III</b>			
Protéines ABC			
MRP	Transport		Médicaments, conjugués au GSH et à l'acide glucuronique
MDR	Transport		Médicaments, conjugués au GSH et à l'acide glucuronique
MOAT	Transport		Médicaments, conjugués au GSH et à l'acide glucuronique

### 2.3.3 Expression et distribution des GST dans les tissus humains

Les GST sont présents dans presque tous les tissus humains, mais le foie se distingue comme l'organe le plus actif en termes d'activité cytosolique. L'expression des différents gènes codant pour les *GST* varie selon le type de tissu et de cellule, chaque organe affichant ainsi un profil unique de *GST*. Par exemple, l'expression de *GSTA1* est particulièrement élevée dans le foie, la peau et les testicules, tandis que la *GSTP1* atteint ses niveaux les plus élevés dans les tissus extra-hépatiques. Quant à la *GSTT1*, elle se retrouve surtout dans les érythrocytes et dans le foie (46).

De plus, de nombreux isoformes de GST sont souvent surexprimés dans diverses cellules néoplasiques, avec des taux encore plus élevés, détectés dans les cellules cancéreuses agressives (47). Plusieurs études ont établi un lien entre l'expression des *GST*, la carcinogenèse et la résistance aux traitements médicamenteux, ce qui a amené la communauté scientifique à envisager les GST comme des biomarqueurs potentiels dans le contexte du cancer.

**Tableau 3 :** Localisation tissulaire des GST les plus étudiés (44,48,49)

Enzymes GST	Alpha	Mu					Pi	Thêta	
	A1/2	M1-1	M2-2	M3-3	M4-4	M5-5	P1-1	T1-1	T2-2
Erythrocyte	-	-	-	-			±	+	
Cerveau	±	+	+	++	+	+	++	-	
Vessie	+	+					++		
Peau	++	±	-	-			++	-	
Cœur	±	+	(+)	(+)	(+)	(+)	++	-	
Testicule	++	+	+	++	++	+	+		
Foie	++	+	(+)	(±)	+	-	(+)	+	+
Poumon	+	+	(+)	(+)	(+)	+	++	-	
Lymphocytes		+							
Estomac/Intestin	+	±					+		
Muscle	-	+	++	-	+	-	++	-	
Rein	+	+	(+)	-	+	-	+	-	
Ovaire	+				+		+		
Pancréas	+	(+)			+	-	+		
Placenta	-	-	-	-	+	-	++	-	
Prostate	+						++		
Utérus	+				+		+		

++ : expression forte ; + : expression moyenne ; (+) : expression faible

- : pas d'expression ; ± : expression négligeable.

### 2.3.4 Polymorphisme des gènes de la glutathion S-transférase

Les gènes *GST* sont regroupés en familles multigéniques sur différents chromosomes, et beaucoup d'entre eux présentent des polymorphismes, notamment des substitutions ou des variations d'un seul nucléotide (*SNP*). Ces variations génétiques peuvent être classées en mutations faux sens ou non-sens, en fonction de leur impact sur la fonction des protéines codées par ces gènes. Une mutation faux sens implique un changement dans la séquence d'ADN qui modifie un acide aminé sans altérer la fonction de la protéine correspondante. En revanche, les mutations non-sens, ainsi que les mutations induisant un décalage de cadre, engendrent des modifications plus importantes qui affectent significativement la fonction de la protéine produite. Récemment, certains chercheurs ont proposé que les *SNP* délétères et non-sens des gènes *GST* pourraient être liés à des manifestations cliniques indésirables telles que des maladies ou des effets secondaires liés à des traitements médicamenteux (36,50,51).

Il a été observé que plusieurs gènes de la famille *MAPEG* présentent des variations au sein de la population. Par exemple, jusqu'à 46 polymorphismes mononucléotidiques (*SNP*) ont été identifiés dans le gène *MGST1* au sein d'un échantillon de la population japonaise en bonne santé. Toutefois, la question du nombre d'allèles véritablement représentés par les *SNP* et leur pertinence biologique demeurent encore mal comprises. Des polymorphismes dans les régions promotrices du gène *LTC4S*, tels que  $-1072G/A$  et  $-444A/C$ , ont été identifiés, et ces variations semblent avoir un impact sur la fonction pulmonaire (52). Par ailleurs, en ce qui concerne le gène *FLAP*, également connu sous le nom d'*ALOX5AP*, environ quarante *SNP* ont été examinés chez 186 individus d'Islande (53).

À notre connaissance, peu d'études ont été réalisées sur les polymorphismes du gène *GSTK1*, qui code pour les *GST* de classe kappa, chez l'être humain. En revanche, les classes *hGSTM1*, *hGSTM3*, *hGSTT1* et *hGSTP1* présentent des variations polymorphes au sein de la population humaine. Étant donné leur rôle dans la détoxification d'une large gamme de substances chimiques potentiellement nocives et cancérigènes, ainsi que des médicaments, ces gènes suscitent l'intérêt des chercheurs. Ils cherchent à établir des liens entre les polymorphismes des gènes des classes cytosoliques et la prédisposition d'un individu à développer de divers types de maladies, tout en examinant également leur impact sur la réponse au traitement.

Des études estiment qu'environ 50% de la population de race blanche présente un génotype *nul* (délétion) pour le gène *GSTM1*. Ce phénomène de délétion est causé par un appariement inégal entre deux régions homologues entourant le gène, entraînant une perte de 15 kb qui contient l'intégralité du gène *GSTM1* (37,40), aboutissant aux allèles *GSTM1\*0*, *GSTM1\*A* et *GSTM1\*B* (Tableau 4). Ce polymorphisme provient d'une transversion C-G en position 534 de l'exon 7. Les combinaisons génotypiques de ces deux variants présentent une relation de codominance entre elles, mais sont dominantes par rapport à l'allèle nul. Ainsi, les individus possédant l'un des allèles *GSTM1\*A* et/ou *GSTM1\*B* affichent des activités catalytiques normales (31,37). Le déficit en *GSTM1* est souvent corrélié

à un risque légèrement accru de développer des cancers du poumon et de la vessie (54,55), tandis que le génotype *GSTM1 nul* est également considéré comme un facteur de risque potentiel pour le cancer du sein, selon certaines populations (30). Par ailleurs, les individus avec la délétion du gène *GSTM1* semblent avoir des difficultés à métaboliser des époxydes ou des quinones (49).

À l'instar du polymorphisme du *GSTM1*, le polymorphisme *GSTT1* est également causé par une délétion partielle, touchant 54251 paires de bases. Cela conduit à trois phénotypes possibles selon la présence de deux, d'un ou d'aucun allèle. Les individus homozygotes pour l'allèle nul ne présentent aucune activité GSTT1-1 dans les tissus. Le génotype *GSTT1 nul* a été lié à un risque accru de cancers, notamment le cancer du sein (4).

D'autres allèles identifiés sur le gène *GSTT1*, découlent d'une substitution d'une adénine (A) par une guanine (G) au nucléotide 310, représentant les allèles *GSTT1\*A* et *GSTT1\*B* (voir Tableau 4).

Le génotype homozygote *GSTT1\*B* est associé à l'inactivation de la protéine GSTT1, tandis que l'homozygote nul est caractérisé par l'absence de l'enzyme GSTT1. Le phénotype non conjuguant est associé aux génotypes *GSTT1 0\*/0\**, *GSTT1 B\*/B\** ou *GSTT1 B\*/0\**, le phénotype conjuguant moyen correspond à l'hétérozygote *GSTT1A\*/0\** ou la *GSTT1 A\*/B\**, et le phénotype fort conjuguant est attribué à l'homozygote *GSTT1 A\*/A\** (48,56).

Concernant le gène *GSTP1*, il existe quatre variants alléliques : *GSTP1\*A*, *GSTP1\*B*, *GSTP1\*C* et *GSTP1\*D*. Ces variants découlent de deux polymorphismes nucléotidiques au sein de la région codante (*A313G* et *C341T*). Ces variations nucléotidiques modifient le codon ATC (isoleucine) en position 105, le transformant en GTC (valine) dans les allèles *GSTP1\*B* et *GSTP1\*C*. Des études in vitro ont montré que l'allèle sauvage (ou allèle de référence) *GSTP1\*A* présente une activité catalytique quatre fois supérieure aux variants alléliques *GSTP1\*B* et *GSTP1\*C* (48) C(48,57). Il a également été démontré que l'hyperméthylation en amont du site de démarrage de la transcription du gène *GSTP1* inhibe son expression (58).

Tableau 4 : Principaux polymorphismes caractérisés pour les classes GST les plus étudiées (44,48,49)

Classe GST	Gène	Variations alléliques	Conséquences
Mu	<i>hGSTM1</i>	<i>hGSTM1</i> *A	Lys173
		<i>hGSTM1</i> *B	Lys173Asn
		<i>hGSTM1</i> *0	Absence de l'enzyme
Pi	<i>hGSTP1</i>	<i>hGSTP1</i> *A	Ile105/Ala114
		<i>hGSTP1</i> *B	Ile105Val/Ala114
		<i>hGSTP1</i> *C	Ile105Val/Ala114Val
		<i>hGSTP1</i> *D	Ile105/Ala114Val
Thêta	<i>hGSTT1</i>	<i>hGSTT1</i> *A	Allèle sauvage
		<i>hGSTT1</i> *B	Thr104Pro
		<i>hGSTT1</i> *0	Absence de l'enzyme

### **2.3.5 Implication dans la chimiorésistance**

Le dépistage précoce du cancer est souvent obstrué par des symptômes ambigus et le manque d'outils diagnostiques adaptés, ce qui conduit fréquemment à des diagnostics tardifs. Bien que la chirurgie constitue le traitement de choix, seulement une minorité de patients peut bénéficier d'une résection, notamment pour des cancers comme celui du pancréas (59) et le carcinome pulmonaire non à petites cellules (60). Les médicaments de chimiothérapie visent à ralentir la croissance et la multiplication des cellules, mais malgré les avancées prometteuses dans le domaine des thérapies anticancéreuses, la chimiothérapie reste un pilier incontournable. Pourtant, son efficacité est souvent limitée, en particulier dans des cas comme l'adénocarcinome canalaire du pancréas (61,62).

La résistance intrinsèque ou extrinsèque aux agents chimiothérapeutiques constitue l'une des principales raisons expliquant cette inefficacité (63).

Des études récentes ont révélé que les enzymes participant au maintien de l'homéostasie cellulaire, comme les GST, peuvent inactiver les médicaments anticancéreux par des mécanismes de conjugaison. Par exemple, le rôle de l'isoenzyme GSTP1-1 dans la résistance à la chimiothérapie est bien documenté, notamment dans le cancer de l'ovaire humain et la résistance à la cisplatine (64). Il a été observé que le phénotype tumoral s'accompagne souvent de niveaux d'activité élevées de GST au sein des tumeurs.

### **2.3.6 Rôle dans la signalisation cellulaire**

En plus de leur capacité à conjuguer des xénobiotiques au GSH pour détoxifier les cellules, les GST interagissent également avec divers ligands non substrats tels que les stéroïdes, l'hème et la bilirubine, jouant ainsi un rôle crucial dans la signalisation cellulaire. Des recherches récentes ont montré que certaines isoenzymes de GST s'associent à des éléments des voies de signalisation MAPK, qui sont essentielles pour la survie et l'apoptose cellulaires. Dans ce contexte non enzymatique, les GST se lient aux kinases, inhibant leur capacité à agir sur des cibles en aval. Ce mécanisme entraîne une régulation des voies qui commandent la prolifération cellulaire et la mort cellulaire (65). Particulièrement, l'isoenzyme de classe pi (P) a été identifiée comme l'une des premières à interférer avec la kinase N-terminale c-Jun (JNK) via une interaction directe entre protéine (66). JNK joue un rôle crucial dans la réponse au stress, l'apoptose, l'inflammation, ainsi que dans la différenciation et la prolifération cellulaires. Des stimuli tels que le rayonnement ultraviolet (UV) et divers inhibiteurs peuvent activer JNK, qui phosphoryle ensuite c-Jun, un élément du facteur de transcription AP-1, induisant des gènes cibles impliqués dans la prolifération et la mort cellulaire (67).

Les isoenzymes de classe alpha (A) et mu (M) ont également été observées en association avec le complexe c-Jun – JNK in vitro, bien qu'elles semblent avoir une activité inhibitrice moins marquée.

### 2.3.7 Importance clinique

Outre leur contribution au développement du cancer et à la résistance aux traitements, les GST jouent un rôle dans plusieurs maladies en raison de leur engagement dans les mécanismes de conjugaison avec le GSH. Bien que les résultats des études varient concernant certaines classes de GST et leur association avec divers types de cancer, un nombre significatif d'études a établi un lien entre les polymorphismes des GST et des maladies telles que l'asthme, l'athérosclérose, les allergies et d'autres conditions maladies inflammatoires(35).

Le diabète entraînant des lésions oxydatives, est souvent associé à un dérèglement du métabolisme du GSH, ce qui positionne les GST comme cibles potentielles dans son traitement. De plus, l'insuline favorise l'expression des gènes *GST* via la voie PI3K/AKT/mTOR, contribuant à une réduction du stress oxydatif intracellulaire, tandis que le glucagon tend à diminuer cette expression(68). La voie PI3K/AKT/mTOR est cruciale pour la régulation du cycle cellulaire, influençant ainsi l'état de quiescence cellulaire, la prolifération, le cancer et la longévité. Les concentrations élevées de GST et leur distribution spécifique au sein des cellules les rendent utiles comme biomarqueurs pour détecter et surveiller des lésions dans des types cellulaires spécifiques. Par exemple, les hépatocytes présentent des niveaux élevés d'alpha GST, qui a été identifié comme un indicateur de dommages hépatiques lors de la transplantation, de toxicité et d'infections virales (69,70).

# **MATERIEL ET METHODES**

### **3 Matériel et Méthodes**

#### **3.1 Cadre et lieu d'étude**

Cette recherche s'inscrit dans le cadre d'un projet de pharmacogénétique portant sur le traitement hormonal du cancer du sein, financé par l'AACR (American Association for Cancer Research). Elle a été réalisée au sein du Centre de Recherche et de Formation sur les Pathologies Moléculaires (CREFPAM). Le protocole de l'étude a reçu l'approbation du comité d'éthique de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie de Bamako, conformément à la lettre d'approbation N°2024/37/CE/USTTB.

#### **3.2 Recrutement des participants**

Cette étude descriptive a impliqué 100 femmes diagnostiquées avec un cancer du sein. Les participantes ont été recrutées au sein du service d'oncologie médicale du Forum Médical et du CHU du Point G Durant la période allant de janvier 2024 à septembre 2024.

##### **3.2.1 Critères d'inclusion**

Les participantes retenues dans notre étude devaient répondre aux critères suivants :

- Avoir fourni un consentement libre et éclairé ;
- Être âgée d'au moins 18 ans et ne pas excéder 55 ans ;
- Être diagnostiquée avec un cancer du sein ;
- Être apte à fournir les échantillons biologiques nécessaires à l'étude.

##### **3.2.2 Critères de non-inclusion**

Les participantes suivantes n'ont pas été incluses dans notre étude :

- Celles ayant refusé de donner leur consentement libre et éclairé ;
- Celles âgées de moins de 18 ans ou de plus de 55 ans ;
- Celles présentant un autre type de cancer en dehors du cancer du sein ;
- Celles ne pouvant pas fournir les échantillons biologiques requis pour l'étude.

### 3.3 Prélèvement sanguin

Pour chaque participante, un prélèvement sanguin de 5 ml a été réalisé afin d'isoler le matériel génétique et de procéder aux tests génétiques. L'échantillon sanguin recueilli dans un tube contenant de l'EDTA a été conservé à -20°C jusqu'à la mise en œuvre des techniques de biologie moléculaire.

### 2.4 Méthodes d'extraction

➤ L'extraction de l'ADN génomique a été effectuée à l'aide du kit PureGene de Qiagen. Le génotypage a ensuite été réalisé par PCR multiplexe.

➤ **Principe**

L'extraction d'ADN à partir de sang total en utilisant le kit Genta PureGene implique plusieurs étapes :

- Lyse des globules rouges,
- Lyse des globules blancs,
- Élimination des protéines,
- Élimination des autres acides nucléiques, tels que les ARN,
- Précipitation de l'ADN avec de l'isopropanol.

➤ **Protocole**

**a. La lyse des globules rouges**

- Prélever 3 ml de sang total.
- Ajouter 9 ml de la solution de lyse des globules rouges (RBC), qui est une solution hypotonique prête à l'emploi. Sa composition pour un litre (1 L) est :

- ✓ 10 ml de Tris HCl (pH 8,6 à 1 M)
- ✓ 5 ml de MgCl<sub>2</sub> (1M)
- ✓ 3 ml de NaCl (3M)

- Mélanger délicatement par inversion (10 fois).
- Laisser agir la solution de lyse pendant 5 minutes à température ambiante.
- Centrifuger à 2000g pendant 2 minutes.

**b. Élimination des globules blancs et des protéines**

- Éliminer le surnageant sans entrainer le culot déposé au fond du tube, en conservant environ 200 µl de

volume.

- Ajouter 3 ml de la solution de lyse des globules blancs (CLS), qui est également une solution hypotonique contenant du Tris (1 M), de l'EDTA (0,5 M) et du NaCl (5 M). Mixer vigoureusement à l'aide d'un vortex pendant 20 secondes.
- Ajouter 1 ml de la solution de précipitation des protéines (PK) et mixer à nouveau vigoureusement à l'aide du vortex pendant 20 secondes. Centrifuger à 2000g pendant 5 minutes.
- Transférer le surnageant dans un nouveau tube Falcon de 15 ml contenant 3 ml d'isopropanol préalablement refroidi, en veillant à ne pas entraîner le culot.
- Mélanger en inversant le tube 50 fois, ce qui permettra à l'ADN de se manifester sous forme de filaments.
- Centrifuger à 2000 g pendant 2 minutes, l'ADN se déposera au fond sous forme de culot blanc ;
- Éliminer le surnageant sans drainer le culot d'ADN au fond. En utilisant un papier absorbant ;
- Ajouter 3 ml d'éthanol à 70% et inverser le tube plusieurs fois pour laver l'ADN ;
- Centrifuger pendant 1 minute à 2000 g ;
- Éliminer le surnageant sur un papier absorbant, en faisant attention de ne pas entraîner le culot d'and, puis laisser les tubes sécher à l'air libre pendant 5 à 10 minutes ;
- Ajouter 300 µl de la solution d'hydratation de l'ADN, en s'assurant que le culot d'ADN est bien au fond.
- Incuber à 65°C au bain-marie pendant 1 heure pour dissoudre l'ADN ;
- Compléter la dissolution de l'ADN à température ambiante toute la nuit en mixant doucement. Les échantillons peuvent ensuite être centrifugés brièvement et transférés dans les cryotubes pour le stockage à -20°C pour une conservation à long terme ou à +4°C pour une utilisation prochaine.

### **3.4 Détermination de la qualité et de la concentration d'ADN**

#### **3.4.1 Évaluation de la qualité de l'ADN**

La qualité de l'ADN extrait a été évaluée par électrophorèse, en chargeant 3 à 5 µl de la solution d'ADN de chaque échantillon sur un gel d'agarose à 2%. La migration électrophorétique s'est déroulée à un courant de 100 volts pendant 20 minutes. Cette méthode permet également de détecter toute éventuelle dégradation de l'ADN survenant durant le processus de l'extraction.

### 3.4.2 Mesure de la quantité et de la pureté de l'ADN

- La concentration de l'ADN extrait a été déterminée en évaluant l'absorbance à 260 nm des solutions diluées à un rapport de 1/50. Il est établi qu'une unité de densité optique (DO) équivaut à 50 mg/ml d'ADN. Le rendement a été calculé en calculant le rapport entre la quantité d'ADN obtenue et le volume initial de sang total utilisé.

- La pureté : la pureté de l'ADN a été déterminée en mesurant la densité optique à 260 et 280 nm, puis en calculant le rapport DO 260 / DO 280. Dans des conditions normales, ce rapport doit se situer entre 1,8 et 2. Un rapport inférieur à 1,8 indique une contamination possible par des protéines ou des lipides, tandis qu'un rapport supérieur à 2 suggère une contamination par de l'ARN.

### 3.5 Génotypage des gènes *GSTM1* et *GSTT1* par PCR multiplexe

Le génotypage a été effectué selon le protocole décrit par Kassogué et Voso (31,71). L'identification des polymorphismes des gènes *GSTM1* et *GSTT1* a été réalisée par PCR multiplexe, en utilisant le gène *BCL2* comme contrôle interne. La présence de *BCL2* combinée à l'absence des gènes *GSTT1* ou *GSTM1* indique une double délétion des deux gènes concernés (voir le tableau 5 pour les amorces et la taille des produits PCR, ou amplicons).

**Tableau 5 :** Amorces utilisées pour le génotypage des gènes *GSTM1* et *GSTT1* (31,71)

Gènes	Amorces	Taille des amplicons (bp)
<i>GSTT1</i>	<i>F</i> : 5'- <i>GTCCTTACTGAGTCCTCACATCTC</i> -3'	480 pb
	<i>R</i> : 5'- <i>CTCACCGGATCGATGGCCAGCA</i> -3'	
<i>GSTM1</i>	<i>F</i> : 5'- <i>GAACTCCCTGAAAAAGCTAAAGC</i> -3'	219 pb
	<i>R</i> : 5'- <i>GGTTGGGCTCAAAATATACGGTGG</i> -3'	
<i>BCL2</i>	<i>F</i> : 5'- <i>GCAATTCCGCAATTTAATTCATGG</i> -3'	154 pb
	<i>R</i> : 5'- <i>GGAAACAGGCCAACGTAAAGCAAC</i> -3'	

F : Forward ; R : Reverse

### 3.5.1 Principe de la PCR multiplexe

C'est une méthode de biologie moléculaire d'amplification génique *in vitro*, qui permet de copier en grand nombre une séquence d'ADN ou d'ARN connue, à partir d'une faible quantité d'acide nucléique (séquence spécifique d'ADN) constituée d'oligonucléotides de synthèse (de 20 à 25 nucléotides) à l'aide de Taq polymérase qui est une enzyme thermorésistante isolée à partir de la bactérie *Thermus aquaticus*. La PCR multiplexe permet l'identification simultanée de deux gènes ou plus dans la même réaction.

### 3.5.2 Préparation des produits de PCR

La réaction de PCR a été réalisée dans un volume total de 25 µl. Le mélange réactionnel est composé de:

100 ng d'ADN génomique ;

1X de 10X Buffer Invitrogen;

1,5 mM de MgCl<sub>2</sub> ;

0,2 mM de chaque dNTP ;

10 pM de chaque amorce ;

0,5 U de la Taq polymérase Invitrogen ;

Ce mélange est complété à 25 µl avec de l'eau ultrapure.

### 3.5.3 Conditions d'amplification de *GSTM1* et *GSTT1*

La réaction PCR a été programmée sur un thermocycleur de type *PTC-200, Peltier Thermal Cycler*. Le tableau ci-dessous décrit les conditions d'amplification.

Tableau 6 : Conditions d'amplification des gènes

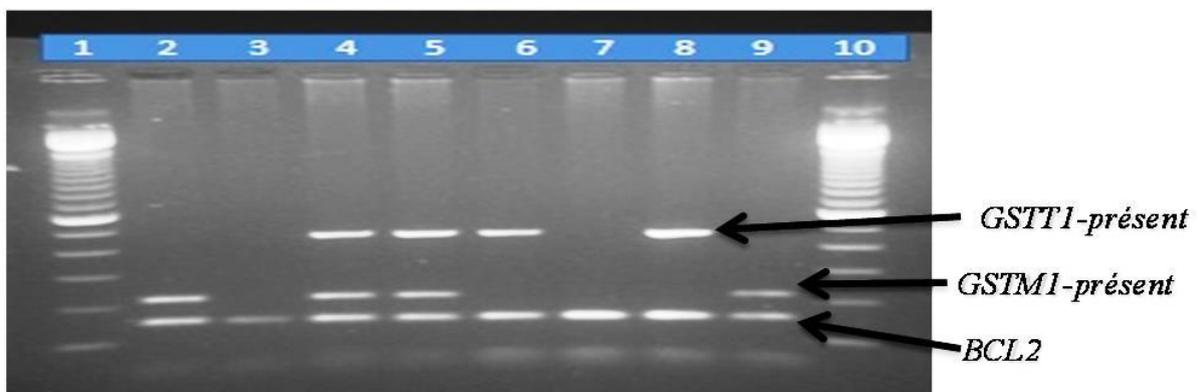
Nombre de cycle	Température	Temps
1 cycle	94°C	5 min
35 cycles	94°C	1 min
	61°C	1 min
	72°C	1 min
1 cycle	72°C	7 min
	4°C	∞

### 3.6 Révélation sur gel d'agarose

Les échantillons ont été chargés sur un gel d'agarose à 2,5%, ensuite placés dans le bac d'électrophorèse et soumis à un champ électrique de 100 volts pendant 45 minutes. Pour visualiser les résultats, le gel a été exposé à la lumière ultraviolette (UV) sur un transilluminateur après avoir été marqué avec du bromure d'éthidium, un agent intercalant.

### 3.7 Interprétation des différents profils génotypiques

La présence du gène *GSTM1* a été confirmée par l'apparition d'une bande de 219 pb, tandis que celle du gène *GSTT1* s'est manifestée par une bande de 480 pb. De plus, la détection du gène *BCL2*, servant de contrôle interne, a montré une bande de 154 pb. L'absence des bandes correspondant aux gènes *GSTM1* et *GSTT1* indique leur délétion, ce qui se traduit par un génotype nul.



**Figure 3 :** Image d'un gel d'agarose de 2,5% montrant les différents profils génétiques de *GSTM1* et *GSTT1*

### 3.8 Saisie et analyse des données

Nos données collectées sur des feuilles de paillasse ont été saisies dans le logiciel Excel 2016. Pour analyser les fréquences génotypiques des différents gènes, nous avons utilisé le logiciel SPSS version 20.0. L'analyse du test de chi carré ( $X^2$ ) a permis d'évaluer les différences dans la distribution des profils génotypiques en fonction des diverses caractéristiques sociodémographiques. Une valeur de  $p$  inférieure à 0,05 ( $p < 0,05$ ) a été considérée comme statistiquement significative. Par ailleurs, le traitement textuel a été fait avec le logiciel Word 2016.

### **3.9 Considérations éthiques**

Le protocole de l'étude a été approuvé par le Comité d'Éthique de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie de Bamako, conformément à la lettre d'approbation N°2024/37/CE/USTTB. Toutes les participantes ont reçu une explication détaillée du déroulement de l'étude. Nous avons expliqué que toutes les données personnelles sensibles seraient dépersonnalisées et que seuls les chercheurs principaux y auraient accès. Les données seront stockées sur des ordinateurs dont l'accès nécessite un mot de passe.

# RÉSULTATS

## 4 Résultats

### 4.1 Etude des caractéristiques socio-démographique et cliniques

#### 4.1.1 Selon les intervalles d'âge

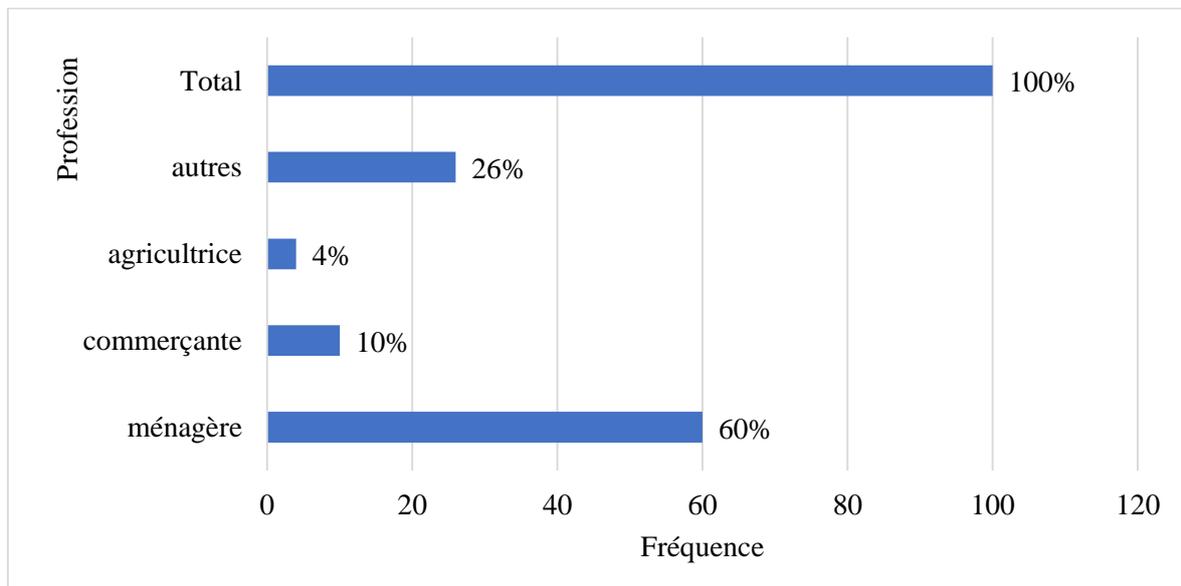
**Tableau 7** : Répartition de nos participantes selon les intervalles d'âge

Intervalle d'âge	Nombre	Fréquence (%)
18-34 ans	16	16,3
35-49 ans	<b>42</b>	<b>42,9</b>
≥ 50 ans	40	40,8
Total	98	100

Données manquantes = 2

La tranche d'âge de 35 à 49 ans était la plus représentée, représentant 42,9% (N = 42) de l'échantillon, suivie par celle des 50 ans et plus (N = 40). Il est à noter que la majorité de nos participantes étaient âgées de 35 ans ou plus.

#### 4.1.2 Selon la profession



**Figure 4** : Répartition des participantes en fonction de leurs professions

L'analyse des professions exercées par nos participantes a révélé que les ménagères constituaient le groupe le plus nombreux, représentant 60% (N = 60) de l'échantillon. Elles étaient suivies par les commerçantes, qui représentaient 10% (N = 10). Les autres professions étaient regroupées pour constituer un total de 30% (N = 30).

#### 4.1.3 Selon le statut familial

**Tableau 8 :** Répartition des participantes en fonction de leur statut familial

<b>Statut familial</b>	<b>Nombre</b>	<b>Fréquence (%)</b>
Célibataire	8	8
Mariée	<b>79</b>	<b>79</b>
Veuve	13	13
Total	100	100

Dans notre étude, les femmes mariées étaient les plus nombreuses, représentant 79% (N=79) de l'échantillon. En revanche, les célibataires constituaient le groupe le moins représenté, avec seulement 8% (N=8).

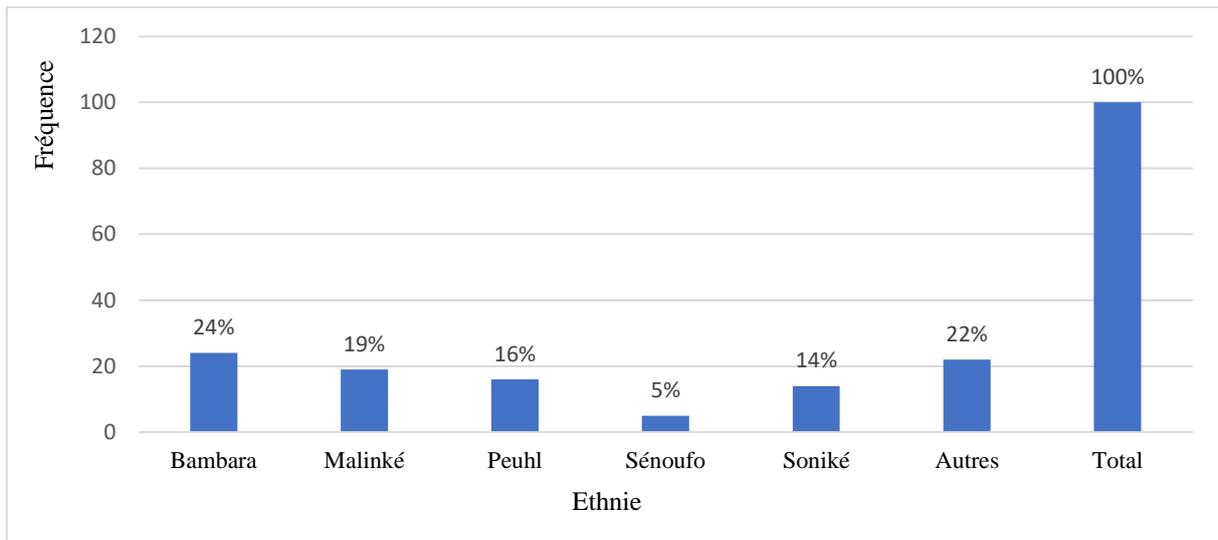
#### 4.1.4 Selon les intervalles d'âge de diagnostique

**Tableau 9 :** Répartition des participantes selon les intervalles d'âge de diagnostique

<b>Intervalle d'âge</b>	<b>Nombre</b>	<b>Fréquence (%)</b>
< 35 ans	20	20
≥ 35 ans	80	<b>80</b>
Total	100	100

Dans cette étude, 80% des participantes ont reçu leur diagnostic à l'âge de 35 ans ou plus.

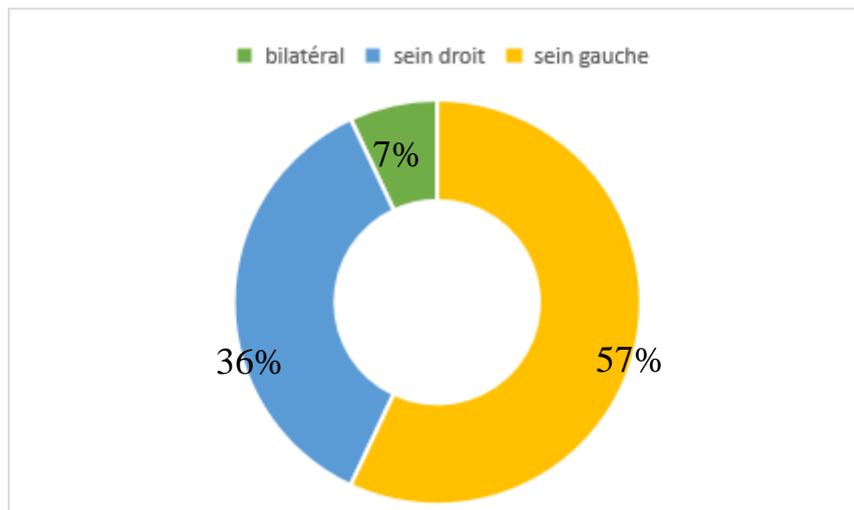
#### 4.1.5 Selon l'ethnie



**Figure 5 :** Répartition des participantes selon leur ethnie

À la lumière de nos résultats, nous avons constaté que les Bambaras étaient les plus touchés par le cancer du sein, représentant 24% (N = 24) des cas, suivis par les Malinkés avec 19% (N = 19). Les autres ethnies, notamment les Miniankas, Sonrhaïs, Maure, kassonké, Somôno, Tamachèk, Diawando, Bôbô, Gana, Mabô et les Mossis, comptaient au total 22 participantes, soit 22%, ce qui témoigne de la diversité ethnique affectée par cette maladie.

#### 4.1.6 Selon la localisation de la tumeur



**Figure 6 :** Répartition des participantes en fonction de la localisation de la tumeur

Dans le cadre de cette étude, le sein gauche a été le plus souvent touché, avec une prévalence de 57% (N=57). Par ailleurs, nous avons identifié des cas bilatéraux de cancer du sein, qui représentaient avec une fréquence de 7%.

#### 4.1.7 Selon le type histologique de la tumeur

**Tableau 10 :** Répartition des participantes selon le type histologique de la tumeur

Type histologique	Nombre	Fréquence (%)
Carcinome canalaire invasif de type non spécifique	96	96
Adénocarcinome moyennement différencié	1	96
Carcinome à cellules claires riches en glycogène	1	96
Adénocarcinome infiltrant	1	96
Carcinome lobulaire in situ	1	96
Total	100	96

Le carcinome canalaire invasif de type non spécifique était le type histologique le plus fréquemment observé dans notre étude, représentant 96% de nos échantillons (N=96). Les autres types histologiques n'ont constitué que 1% chacun.

#### 4.1.8 Selon la parité

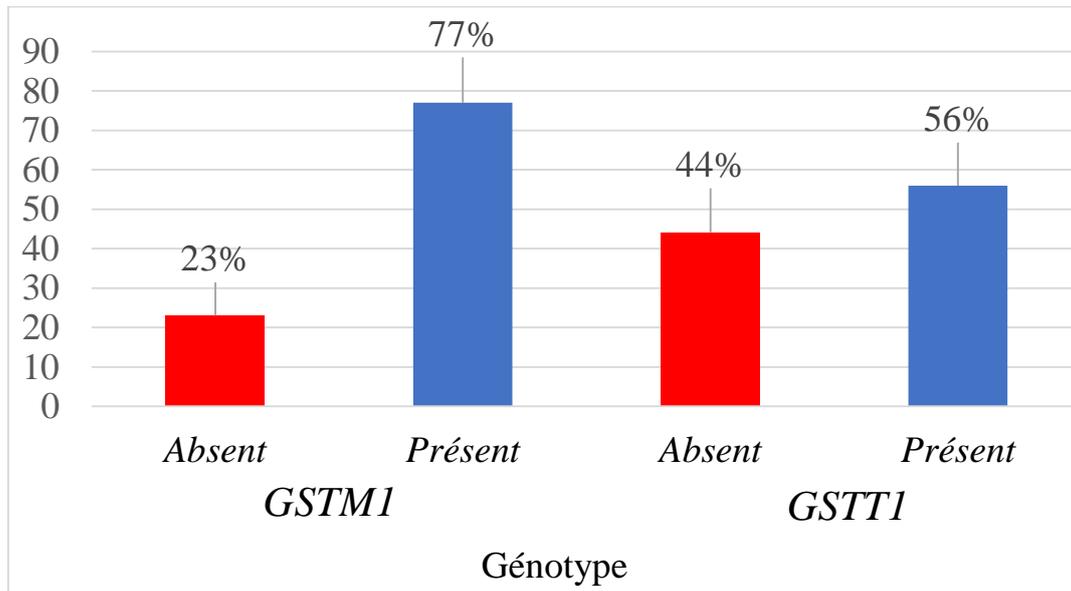
**Tableau 11 :** Répartition des participantes selon leur parité

Parité	Nombre	Fréquence (%)
Multipare	<b>67</b>	<b>67</b>
Nullipare	15	15
Paucipare	7	7
Primipare	11	11
Total	100	100

Dans notre étude, les femmes multipares constituaient le groupe le plus représenté, avec 67% des cas (N= 67). Elles étaient suivies par les nullipares, qui représentaient 15% (N=15), tandis que les primipares et les paucipares figuraient respectivement à 11% (N=11) et 7% (N=7).

## 4.2 Etude de la distribution génotypique des gènes *GSTM1* et *GSTT1*

### 4.2.1 Distribution génotypique des gènes *GSTM1* et *GSTT1*



**Figure 7:** Etude de la distribution génotypique des gènes *GSTM1* et *GSTT1*

Dans notre population, la fréquence des génotypes absents ou nuls (individus ne présentant pas l'effet du gène) était de 23% (N = 23) pour le gène *GSTM1*, tandis qu'elle atteignait 44% pour le gène *GSTT1* (N = 44). En revanche, 77% (N = 77) des participants de notre étude étaient porteurs du génotype *GSTM1* fonctionnel (présent), contre 56 % pour le gène *GSTT1*.

### 4.2.2 Différentes combinaisons génotypiques des gènes *GSTM1* et *GSTT1*

**Tableau 12 :** Répartition des fréquences des différentes combinaisons génotypiques des gènes *GSTM1* et *GSTT1*

<i>GSTM1/GSTT1</i>	Nombre	Fréquence (%)
<i>Nul/Nul</i>	10	10
<i>Nul/Présent</i>	14	14
<i>Présent/Nul</i>	34	34
<i>Présent/Présent</i>	42	42
Total	100	100

D'après les données présentées dans ce tableau, 42 individus, représentant 42 % de la population, expriment les deux gènes dans leur état fonctionnel

(*Présent/Présent*). En revanche, seulement **10%** (N= 10) des participants présentent une absence totale de ces deux gènes (*nul/nul*). De plus, le nombre d'individus ayant la combinaison génotypique *présent/nul* est plus du double de ceux ayant la combinaison *nul/présent*, s'élevant respectivement à 34 % (N = 34) et 14 % (N = 14).

#### 4.2.3 Combinaisons génotypiques des gènes *GSTM1/GSTT1* selon l'origine ethnique

**Tableau 13 :** Prévalence des différentes combinaisons génotypiques des gènes *GSTM1/GSTT1* selon l'origine ethnique

Ethnie	<i>GSTM1/GSTT1</i>				Total N (%)
	<i>Nul/Nul</i> N (%)	<i>Nul/Présent</i> N (%)	<i>Présent/Nul</i> N (%)	<i>Présent/Présent</i> N (%)	
Bambara	2 (8,3)	4 (16,7)	8 (33,3)	10 ( <b>41,7</b> )	24 (100)
Malinké	1 (5,3)	2 (10,5)	8 (42,1)	8 ( <b>42,1</b> )	19 (100)
Peuhl	2 (12,5)	1 (6,3)	5 (31,3)	8 ( <b>50</b> )	16 (100)
Soniké	3 (21,4)	0 (0)	5 (35,7)	6 ( <b>42,9</b> )	14 (100)
Autres	2 (7,4)	7 (25,9)	8 (29,6)	10 ( <b>37</b> )	27 (100)

$$X^2 = 9,253 \quad p = 0,68$$

La double délétion (*Nul/Nul*) indique l'absence des deux gènes sous leur fonctionnel, tandis que le génotype *Présent/Présent* reflète une fonctionnalité normale des deux gènes. Le génotype *Présent/Présent* était le plus fréquent dans toutes les ethnies étudiées, avec une prévalence de 41,7% (N=10) chez les Bambaras, 42,1% (N=8) chez les Malinkés, 50% (N=8) chez les Peulhs, 42,9% (N=6) chez les Sonikés et 37% (N=10) parmi les autres ethnies. Il est à noter que le génotype *Nul/Présent* n'a pas été observé chez les Sonikés. En conclusion, aucune différence statistiquement significative n'a été décelée dans la répartition de ces génotypes entre les différentes ethnies.

#### 4.2.4 Répartition génotypique du gène *GSTM1* en fonction de l'antécédent familial de cancer du sein

**Tableau 14 :** Répartition génotypique du gène *GSTM1* en fonction de l'antécédent familial de cancer du sein

Antécédent familial	<i>GSTM1</i>		Total n (%)
	<i>Nul</i> n (%)	<i>Présent</i> n (%)	
Non	18 (19,6%)	74 (80,4%)	92 (100%)
Oui	<b>5 (62,5%)</b>	3 (37,5%)	8 (100%)

$X^2 = 7,661$       **p = 0,006**

Parmi nos participantes, nous avons observé que 92% (N=92) n'avaient pas d'antécédents familiaux de cancer du sein, tandis que 8% (N=8) en avaient. Dans le sous-groupe des participantes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein, **62,5%** (n=5) présentaient un génotype nul pour le gène *GSTM1*, une différence qui s'est révélée statistiquement significative, avec un **p = 0,006**.

#### 4.2.5 Répartition génotypique du gène *GSTT1* en fonction des antécédents familiaux de cancer du sein

**Tableau 15 :** Répartition génotypique du gène *GSTT1* en fonction des antécédents familiaux de cancer du sein

Antécédent familial	<i>GSTT1</i>		Total n (%)
	<i>Nul</i> n (%)	<i>Présent</i> n (%)	
Non	41 (44,6)	51 (55,4)	92 (100)
Oui	<b>3 (37,5)</b>	5 (62,5)	8 (100)

$X^2 = 0,149$       P = 0,69

Parmi nos participantes, 92 % (N=92) n'avaient pas d'antécédents familiaux de cancer du sein, contre 8 % (N=8) qui en avaient. Dans les deux groupes, le génotype *GSTT1* présent était majoritaire par rapport au génotype *GSTT1 nul*. Nous n'avons cependant observé aucune différence statistiquement significative, avec une valeur de p de 0,69.

#### 4.2.6 Répartition des combinaisons génotypiques des deux gènes selon le type histologique

**Tableau 16 :** Prévalence des combinaisons génotypiques des deux gènes selon le type histologique

Type histologique	<i>GSTM1/GSTT1</i>				Total N (%)
	<i>Nul/Nul</i> N (%)	<i>Nul/Présent</i> N (%)	<i>Présent/Nul</i> N (%)	<i>Présent/Présent</i> N (%)	
Adénocarcinome infiltrant	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (100)
Adénocarcinome moyennement différencié	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1 (100)
Carcinome à cellules claires riches en glycogène	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (100)
Carcinome canalaire infiltrant	<b>10 (10,4)</b>	<b>14 (14,6)</b>	<b>32 (33,3)</b>	<b>40 (41,7)</b>	<b>96 (100)</b>
Carcinome lobulaire in situ	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1 (100)

$$X^2 = 6,699$$

$$p = 0,87$$

Dans notre étude, nous avons retrouvé que près de 96% de nos participantes présentaient un carcinome canalaire infiltrant comme type histologique. Dans ce groupe, toutes les combinaisons génotypiques *GSTM1/GSTT1* étaient représentées : *Présent/Présent* (41,7%, N = 40), *Présent/Nul* (33,3 %, N = 32), *Nul/Présent* (14,6 %, N = 14), *Nul/Nul* (10,4 %, N = 10). Cependant, aucune différence statistiquement significative n'a été constatée, avec une valeur de p de 0,87.

# **Commentaires et discussion**

## 5 Commentaires et discussion

### 5.1 Caractéristiques sociodémographiques et clinique

La compréhension de la pathogenèse du cancer du sein repose sur l'identification des facteurs de risques susceptibles d'influencer son développement. C'est dans cette optique que de nombreuses études ont été initiées, tant sur le plan épidémiologique que moléculaire (72).

#### ➤ L'âge

L'âge représente un facteur lié aux fluctuations hormonales, pouvant contribuer à l'apparition du cancer du sein en fonction de la durée d'exposition. Dans notre étude, la majorité des participantes étaient âgées de moins de 45 ans, ce qui représente 54 % de notre échantillon. L'âge moyen des participantes s'élevait à  $45,5 \pm 12,1$  ans, allant de 18 à 76 ans. Ce résultat est comparable à ceux rapportés par Kiendrebeogo *et al.* (4) au Burkina Faso en 2019, qui ont trouvé une moyenne de  $48,20 \pm 12,40$  ans, ainsi que par Hashemi *et al.* (30) en Iran en 2012, avec une moyenne de  $47,9 \pm 13,3$  ans, et par Diakité *et al.* au Mali en 2023 (72), qui ont rapporté un âge moyen de  $43,30 \pm 2,1$  ans.

#### ➤ Ethnie

Dans notre étude, la majorité des participantes appartenaient à l'ethnie Bambara, représentant 24% de l'échantillon, suivie par les Malinkés avec 19%. À la suite de notre recherche, nous n'avons pas trouvé de données concernant cette caractéristique au Mali en rapport avec la population étudiée, ce qui limite notre capacité à engager une discussion approfondie à ce sujet. Cependant, il convient de noter que les Bambaras constituent une part importante de la population malienne, comme l'indique le dernier rapport sur les études démographiques (73).

#### ➤ Localisations du cancer

Notre étude a révélé que la majorité des cancers observés étaient localisés sur le sein gauche, représentant 57% des cas. Ce constat est comparable à ceux rapportés par Diakité *et al.* au Mali en 2023 (72), ainsi que par Ranaivomanana *et al.* en 2021 (74) qui ont respectivement trouvé des taux de 59 % et 62,9%.

#### ➤ Parité

Tout comme l'âge, la parité est un facteur susceptible d'influencer sur les niveaux d'ostéogènes endogènes, ce qui peut favoriser le développement du cancer du sein. La première grossesse déclenche un processus de maturation des glandes mammaires, procurant ainsi un effet protecteur. En revanche, l'absence de ce processus chez les femmes nullipares ou son apparition tardive chez les primipares, notamment à un âge avancé, entraîne un risque accru de cancer du sein (24). Dans notre étude, les multipares étaient majoritairement représentées. Ces résultats corroborent ceux d'une étude menée par Aguiar *et al.* en 2012 (9) ainsi que ceux de Ranaivomanana *et al.* en 2021 (74). En revanche, ils diffèrent des conclusions de Diakité *et al.* en 2023 (72), qui ont observé une fréquence plus élevée de

cancer du sein chez les nullipares. Cette disparité pourrait s'expliquer par la taille de l'échantillon et par d'autres facteurs d'exposition.

➤ **Le type histologique**

Dans notre étude, le type histologique le plus fréquemment identifié était le carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique, représentant 96% des cas. Ce résultat est cohérent avec ceux de Kiendrebeogo et *al.* (4) ainsi que Diakite et *al.* au Mali (72), qui ont rapporté des taux respectifs de 93,75% et 95,3%.

➤ **Antécédents familiaux de cancer du sein**

Notre analyse a montré que 92% des participantes n'avaient pas d'antécédents familiaux de cancer du sein, tandis que 8% en avaient. Ces résultats diffèrent de ceux obtenus par Kiendrebeogo et *al.* (4), qui ont constaté que 81,25% des participantes n'avaient pas d'antécédents familiaux, contre 18,75 avec un antécédent. De plus, l'étude menée en Jordanie en 2019 par Eitan et *al.* (75) a également révélé des résultats variés, avec 67,98% des participantes sans antécédents familiaux contre 32,02%. Cette disparité peut s'expliquer par la taille des échantillons, mais aussi par les différences génétiques entre les populations étudiées.

## **5.2 Fréquence génotypique des gènes *GSTM1* et *GSTT1* dans la population.**

### **5.2.1 Distribution génotypique des gènes *GSTM1* et *GSTT1* dans la population**

L'absence totale des gènes *GSTM1* et *GSTT1*, résultant d'un génotype délétère, expose un individu à des composés potentiellement toxiques, ce qui peut favoriser le développement de cancers (4). Dans notre population, la fréquence du génotype *nul* pour le gène *GSTM1* était de 23%, un taux inférieur à ceux rapportés par Kiendrebeogo et *al.* (4), Hashemi et *al.* (30) ainsi qu'Eitan et *al.* (75), qui ont respectivement observé des fréquences de 28,75%, 64,2% et 72,2%. Pour le gène *GSTT1*, la fréquence du génotype *nul* était 44%, un résultat considérablement plus élevé que celui de Kiendrebeogo et *al.* (4) qui avaient trouvé 30%. Hashemi et *al.* (30) ont rapporté un chiffre inférieur, soit 13,4%. Ces variations peuvent s'expliquer par la taille des échantillons, des variations climatiques, mais également par le patrimoine génétique des populations étudiées.

Notre étude a aussi révélé que 10% des participantes avaient un génotype combiné *nul/nul* (*GSTM1/GSTT1*), ce résultat est proche de celui de Kiendrebeogo et *al.* (4) qui ont trouvé 6,49% de double délétion *nul/nul*. En revanche, les travaux de Possuelo et *al.* (8) réalisés au Brésil en 2013, ont rapporté une fréquence bien plus élevée, de 71,4%. Ces disparités peuvent être attribuées à la variabilité régionale des polymorphismes ainsi qu'aux différences raciales entre les populations étudiées.

## 5.2.2 Distribution des fréquences génotypiques en fonction des caractéristiques sociodémographiques et cliniques

### ➤ Distribution des fréquences génotypiques en fonction de l'ethnie

À notre connaissance, il n'existe pas de données sur la distribution des gènes *GSTM1* et *GSTT1* au sein des patientes maliennes atteintes de cancer du sein en tenant compte des différentes caractéristiques ethniques. Cependant, nous avons constaté que le génotype combiné Présent/Présent (*GSTM1/GSTT1*) était le plus fréquent dans toutes les ethnies étudiées. On a enregistré 41,7 % chez les Bambaras, 42,1 % chez les Malinkés, 50 % chez les Peuls, 42,9 % chez les Sonikés, et 37 % dans d'autres ethnies. Il est à noter que le génotype *Nul/Présent* n'a pas été observé chez les Sonikés. En résumé, aucune différence statistiquement significative n'a été identifiée dans la distribution de ces génotypes entre les différentes ethnies.

### ➤ Distribution des fréquences génotypiques en fonction de l'antécédent familial

Parmi nos participantes, nous avons observé que 92% n'avaient pas d'antécédent familial de cancer du sein, tandis que 8% en avaient. Dans le groupe sans antécédent familial, 62,5% des participantes présentaient un génotype *GSTM1 nul*. Nous avons observé une relation statistiquement significative entre la présence d'antécédents familiaux et le génotype *GSTM1 nul*, avec une valeur de  $p = 0,006$ . Concernant le génotype *GSTT1*, nous avons constaté que le génotype présent prédominait dans les deux groupes, sans différence statistiquement significative entre ceux ayant ou n'ayant pas d'antécédents familiaux,  $p = 0,69$ . Ces résultats sont cohérents avec ceux rapportés dans l'étude de Kiendrebeogo et *al.*

### ➤ Distribution des fréquences génotypiques en fonction du type histologique

Dans notre étude, nous avons observé que 96% de nos participantes avaient un type histologique de carcinome canalaire infiltrant. Ces résultats étaient en accord avec ceux rapportés par Kiendrebeogo et *al.* (4), et Sidibé et *al.* (76). Nous avons également noté que le génotype *nul/nul* de *GSTM1/GSTT1* était majoritairement présent dans le groupe des carcinomes canauxaires invasifs. Toutefois, il est important de souligner qu'aucune différence statistiquement significative n'a été détectée, avec une valeur de  $p = 0,87$ .

**Conclusion**

**Et**

**Recommandation**

## 6 Conclusion et recommandations

Dans cette étude, nous avons déterminé que l'âge moyen des participantes était de  $45,5 \pm 12,081$  ans. Nous avons identifié une association statistiquement significative entre la distribution du génotype *GSTM1* et les antécédents familiaux de cancer du sein, avec une valeur de  $p = 0,006$ . Cependant, pour confirmer ce lien, des recherches supplémentaires avec une puissance statistique accrue seront nécessaires.

Nous espérons que nos résultats serviront de base pour de futures études moléculaires en lien avec diverses pathologies humaines. Cette recherche pourrait non seulement contribuer à une meilleure compréhension de la genèse de maladies telles que les cancers, mais également à l'avancement de la pharmacogénétique, en mettant en lumière le rôle des gènes *GSTM1* et *GSTT1* comme substrats des médicaments.

À l'issue de notre étude, afin d'approfondir notre compréhension de l'origine du cancer du sein et d'améliorer son traitement, nous souhaitons formuler plusieurs recommandations :

➤ **Aux autorités politiques**

- ✓ Augmenter le financement des recherches génétiques concernant le cancer du sein au Mali,
- ✓ Accompagnement politique des chercheurs,
- ✓ Doter les structures sanitaires maliennes de moyens de prévention, de diagnostic précoce et de prise en charge du cancer du sein,
- ✓ Encourager la formation continue des professionnels de santé dans les domaines de la prévention, du diagnostic précoce et du traitement du cancer du sein.

➤ **À l'intention des chercheurs**

- ✓ Renforcer la puissance statistique des études en élargissant les populations d'étude,
- ✓ Poursuivre les investigations génétiques sur le cancer du sein pour contribuer à la lutte contre les pathologies malignes au Mali,
- ✓ Accroître les connaissances sur les différentes molécules impliquées dans le métabolisme des xénobiotiques et des endobiotiques.

➤ **À l'adresse des autres professionnels de santé**

- ✓ Se perfectionner dans les techniques de prévention, de dépistage précoce et de traitement du cancer du sein.

➤ **Aux femmes**

- ✓ S'engager à participer aux études de recherche sur le cancer du sein au Mali,

- ✓ Pratiquer régulièrement l'autopalpation des seins pour contribuer au dépistage précoce,
- ✓ Sensibiliser leur entourage pour encourager des comportements favorables à la santé.

# Références

## Références

1. WHO, Breast cancer. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
2. International agency for research on cancer. Disponible sur: <https://www.gco.iarc.fr/today/en>
3. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(11):812-22.
4. Kiendrebeogo IT, Zoure AA, Sorgho PA, Yonli AT, Djigma FW, Ouattara AK, et al. Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) and T1 (GSTT1) variants and breast cancer risk in Burkina Faso. *Biomol Concepts.* 2019;10(1):175-83.
5. Kalacas NA, Garcia JA, Ortin TS, Valdez A, Fellizar A, Ramos MC, et al. GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphisms and breast cancer risk in selected Filipino cases. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2019;20(2):529-35.
6. Kassogue Y, Diakite B, Kassogue O, Konate I, Tamboura K, Diarra Z. Genetic polymorphism of drug metabolism enzymes ( GSTM1 , GSTT1 and GSTP1 ) in the healthy Malian population. *Mol Biol Rep [Internet].* 2020;47(1):393-400. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s11033-019-05143-5>
7. Meyer UA, Zanger UM. Molecular mechanisms of genetic polymorphisms of drug metabolism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1997;37:269-96.
8. Gonçalves Possuelo L, Farias Peraça C. Polymorphisms of GSTM1 and GSTT1 genes in breast cancer susceptibility: a case-control study Polimorfismo dos genes GSTM1 e GSTT1 na suscetibilidade do câncer de mama: estudo caso-controle miCheLLe FraGa eisenhardt 2 marCeLo Luis dotto 3 LuCas CaPPeLLetti. 2013;
9. Aguiar ES de, Giacomazzi J, Schmidt AV, Bock H, Saraiva-Pereira ML, Schuler-Faccini L, et al. GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms, breast cancer risk factors and mammographic density in women submitted to breast cancer screening. *Rev Bras Epidemiol.* 2012;15(2):246-55.
10. Badve SS, Gökmen-Polar Y. Ductal carcinoma in situ of breast: update 2019. *Pathology.* oct 2019;51(6):563-9.
11. Bauwens J, Azaïs H, Devouge P, Phalippou J, Boulanger L, Collinet P. [Oncoplastic breast surgery for the management of ductal carcinoma in situ]. *Gynecol Obstet Fertil.* nov 2015;43(11):735-9.

12. Wen HY, Brogi E. Lobular Carcinoma In Situ. *Surg Pathol Clin.* mars 2018;11(1):123-45.
13. Keith L. Moore, T. V. N. Persaud MGT. The Developing Human Clinically Oriented Embryology. In: 11th Edition - December 23 2018, éditeur. 1988. p. 505.
14. Schein M. Schwartz's Principles of Surgery, F. Charles Brunicaudi, Dana K. Andersen, Timothy R. Billiar, David L. Dunn, John G. Hunter, Jeffrey B. Matthews, Raphael E. Pollock (Eds). *World J Surg* [Internet]. 2010;34(4):871-3. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s00268-010-0447-y>
15. Drew, P., Cawthorn, S., & Michell M. *Interventional Ultrasound of the Breast* [Internet]. 1st Editio. London: CRC Press; 2007. 136 p. Disponible sur: <https://doi.org/10.3109/9781435626294>
16. Pandya S, Moore RG. *Breast Development and Anatomy.* 2011;54(1):91-5.
17. Bland KI, III C, Klimberg VS, Gradishar WJ. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases.* The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases. 2017. 1-1136 p.
18. Netter FH. *Atlas Netter d'anatomie humaine.* 8th editio. Masson E, éditeur. Elsevier Inc; 2023. 684 p.
19. Bruno D. Fornage. *Interventional Ultrasound of the Breast.* Springer Cham. 2020;460.
20. Cameron JL. *Current Surgical Therapy.* 8th editio. Health E, Sciences, éditeurs. Philadelphia; 2004.
21. Harris J, Lippman M, Morrow M et al. *Diseases of the Breast.* 3rd editio. Wilkins LW, éditeur. Philadelphia; 2004.
22. Sancho-Garnier H, Colonna M. [Breast cancer epidemiology]. *Presse Med.* oct 2019;48(10):1076-84.
23. Freddy G, Takin R, Gbessi G, Ahomadegbe C, Amidou S, Denakpo J, et al. Profil épidémiologique, moléculaire et pronostic du cancer du sein au sud de la République du Bénin. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 1 sept 2020;68:S138.
24. Pathak DR, Speizer FE, Willett WC, Rosner B, Lipnick RJ. Parity and breast cancer risk: possible effect on age at diagnosis. *Int J cancer.* janv 1986;37(1):21-5.
25. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA.* juin 2017;317(23):2402-16.

26. Benusiglio PR, Fallet V, Sanchis-Borja M, Coulet F, Cadranet J. Lung cancer is also a hereditary disease. *Eur Respir Rev an Off J Eur Respir Soc.* déc 2021;30(162).
27. Tokunaga M, Land CE, Tokuoka S, Nishimori I, Soda M, Akiba S. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, 1950-1985. *Radiat Res.* mai 1994;138(2):209-23.
28. Johnson KC. Accumulating evidence on passive and active smoking and breast cancer risk. *Int J cancer.* nov 2005;117(4):619-28.
29. Habdous M, Siest G, Herbeth B, Vincent-Viry M, Visvikis S. [Glutathione S-transferases genetic polymorphisms and human diseases: overview of epidemiological studies]. *Ann Biol Clin (Paris).* 2004;62(1):15-24.
30. Hashemi M, Eskandari-Nasab E, Fazaeli A, Taheri M, Rezaei H, Mashhadi M, et al. Association between polymorphisms of glutathione S-transferase genes (GSTM1, GSTP1 and GSTT1) and breast cancer risk in a sample Iranian population. *Biomark Med.* déc 2012;6(6):797-803.
31. Kassogue Y, Dehbi H, Quachouh M, Quessar A, Benchekroun S, Nadifi S. Association of glutathione S-transferase (GSTM1 and GSTT1) genes with chronic myeloid leukemia. *Springerplus.* 2015;4:210.
32. McIlwain CC, Townsend DM, Tew KD. Glutathione S-transferase polymorphisms: cancer incidence and therapy. *Oncogene.* mars 2006;25(11):1639-48.
33. Yeh CC, Lai CY, Hsieh LL, Tang R, Wu FY, Sung FC. Protein carbonyl levels, glutathione S-transferase polymorphisms and risk of colorectal cancer. *Carcinogenesis [Internet].* 1 févr 2010;31(2):228-33. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgp286>
34. Prosper P. Étude cristallographique de glutathion transférases de micro-organismes impliqués dans la dégradation de la lignine : le basidiomycète *Phanerochaete chrysosporium* et la bactérie *Sphingobium* sp. SYK-6. 2013;198. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2013LORR0155%0Ahttps://hal.univ-lorraine.fr/tel-01750222>
35. Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR. Glutathione transferases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2005;45:51-88.
36. Luo W, Kinsey M, Schiffman JD, Lessnick SL. Glutathione S-transferases in pediatric cancer. *Front Oncol.* 2011;1(OCT):1-11.
37. Strange RC, Spiteri MA, Ramachandran S, Fryer AA. Glutathione- S-transferase family of enzymes. 2001;482:21-6.
38. Booth J, Boyland E, Sims P. An enzyme from rat liver catalysing conjugations with

- glutathione. *Biochem J* [Internet]. 1 juin 1961;79(3):516-24. Disponible sur: <https://doi.org/10.1042/bj0790516>
39. Chatterjee A, Stokes L, Veterans C, Medical A, Comprehensive C, Chatterjee A, et al. Le rôle multiforme des glutathion S-transférases dans le cancer. :55.
  40. Oakley A. Glutathione transferases: a structural perspective. *Drug Metab Rev.* mai 2011;43(2):138-51.
  41. Allocati N, Masulli M, Di Ilio C, Federici L. Glutathione transferases: substrates, inhibitors and pro-drugs in cancer and neurodegenerative diseases. *Oncogenesis.* janv 2018;7(1):8.
  42. Udomsinprasert R, Pongjaroenkit S, Wongsantichon J, Oakley AJ, Prapanthadara L aied, Wilce MCJ, et al. Identification, characterization and structure of a new Delta class glutathione transferase isoenzyme. *Biochem J.* juin 2005;388(Pt 3):763-71.
  43. Armstrong RN. Structure, catalytic mechanism, and evolution of the glutathione transferases. *Chem Res Toxicol.* janv 1997;10(1):2-18.
  44. Eaton DL, Bammler TK. Concise review of the glutathione S-transferases and their significance to toxicology. *Toxicol Sci.* juin 1999;49(2):156-64.
  45. Nishida M, Harada S, Noguchi S, Satow Y, Inoue H, Takahashi K. Three-dimensional structure of *Escherichia coli* glutathione S-transferase complexed with glutathione sulfonate: catalytic roles of Cys10 and His106. *J Mol Biol.* août 1998;281(1):135-47.
  46. Rowe JD, Nieves E, Listowsky I. Subunit diversity and tissue distribution of human glutathione S-transferases: interpretations based on electrospray ionization-MS and peptide sequence-specific antisera. *Biochem J.* juill 1997;325 ( Pt 2(Pt 2):481-6.
  47. Oguztuzun S, Abu-Hijleh A, Coban T, Bulbul D, Kilic M, Iscan M, et al. GST isoenzymes in matched normal and neoplastic breast tissue. *Neoplasma.* 2011;58(4):304-10.
  48. Alexandrie AK, Rannug A, Juronen E, Tasa G, Warholm M. Detection and characterization of a novel functional polymorphism in the GSTT1 gene. *Pharmacogenetics.* nov 2002;12(8):613-9.
  49. Hayes JD, Strange RC. Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequences. *Pharmacology.* sept 2000;61(3):154-66.
  50. Chatterjee A, Gupta S. The Multifaceted Role of Glutathione S-transferases in Cancer. 2018;
  51. Singh RR, Reindl KM. Glutathione s-transferases in cancer. *Antioxidants.* 2021;10(5).
  52. Sayers I, Barton S, Rorke S, Beghé B, Hayward B, Van Eerdewegh P, et al. Allelic association

- and functional studies of promoter polymorphism in the leukotriene C4 synthase gene (LTC4S) in asthma. *Thorax*. mai 2003;58(5):417-24.
53. Helgadóttir A, Manolescu A, Thorleifsson G, Gretarsdóttir S, Jonsdóttir H, Thorsteinsdóttir U, et al. The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke. *Nat Genet*. mars 2004;36(3):233-9.
  54. Rebbeck TR. Molecular epidemiology of the human glutathione S-transferase genotypes GSTM1 and GSTT1 in cancer susceptibility. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev a Publ Am Assoc Cancer Res cosponsored by Am Soc Prev Oncol*. sept 1997;6(9):733-43.
  55. Derrico CA, Goodrum KJ. Interleukin-12 and tumor necrosis factor alpha mediate innate production of gamma interferon by group B Streptococcus-treated splenocytes of severe combined immunodeficiency mice. *Infect Immun*. avr 1996;64(4):1314-20.
  56. Pemble S, Schroeder KR, Spencer SR, Meyer DJ, Hallier E, Bolt HM, et al. Human glutathione S-transferase theta (GSTT1): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism. *Biochem J*. mai 1994;300 ( Pt 1(Pt 1):271-6.
  57. Board PG. Biochemical genetics of glutathione-S-transferase in man. *Am J Hum Genet*. janv 1981;33(1):36-43.
  58. Ahmed H. Promoter methylation in prostate cancer and its application for the early detection of prostate cancer using serum and urine samples. *Biomark Cancer*. févr 2010;2:17-33.
  59. Sabater L, Muñoz E, Roselló S, Dorcaratto D, Garcés-Albir M, Huerta M, et al. Borderline resectable pancreatic cancer. Challenges and controversies. *Cancer Treat Rev*. juill 2018;68:124-35.
  60. Vijayvergia N, Shah PC, Denlinger CS. Survivorship in Non-Small Cell Lung Cancer: Challenges Faced and Steps Forward. *J Natl Compr Canc Netw*. sept 2015;13(9):1151-61.
  61. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet (London, England)*. mars 2004;363(9414):1049-57.
  62. Gupta R, Amanam I, Chung V. Current and future therapies for advanced pancreatic cancer. *J Surg Oncol*. juill 2017;116(1):25-34.
  63. Zheng HC. The molecular mechanisms of chemoresistance in cancers. *Oncotarget*. août 2017;8(35):59950-64.
  64. De Luca A, Parker LJ, Ang WH, Rodolfo C, Gabbarini V, Hancock NC, et al. A structure-based mechanism of cisplatin resistance mediated by glutathione transferase P1-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. juill 2019;116(28):13943-51.

65. Laborde E. Glutathione transferases as mediators of signaling pathways involved in cell proliferation and cell death. *Cell Death Differ.* sept 2010;17(9):1373-80.
66. Adler V, Yin Z, Fuchs SY, Benezra M, Rosario L, Tew KD, et al. Regulation of JNK signaling by GSTp. *EMBO J.* mars 1999;18(5):1321-34.
67. Karin M, Gallagher E. From JNK to pay dirt: jun kinases, their biochemistry, physiology and clinical importance. *IUBMB Life.* 2005;57(4-5):283-95.
68. Franco R, Schoneveld OJ, Pappa A, Panayiotidis MI. The central role of glutathione in the pathophysiology of human diseases. *Arch Physiol Biochem.* 2007;113(4-5):234-58.
69. Beckett GJ, Chapman BJ, Dyson EH, Hayes JD. Plasma glutathione S-transferase measurements after paracetamol overdose: evidence for early hepatocellular damage. *Gut.* janv 1985;26(1):26-31.
70. Hughes VF, Trull AK, Gimson A, Friend PJ, Jamieson N, Duncan A, et al. Randomized trial to evaluate the clinical benefits of serum alpha-glutathione S-transferase concentration monitoring after liver transplantation. *Transplantation.* nov 1997;64(10):1446-52.
71. Voso MT, D'Alo' F, Putzulu R, Mele L, Scardocci A, Chiusolo P, et al. Negative prognostic value of glutathione S-transferase (GSTM1 and GSTT1) deletions in adult acute myeloid leukemia. *Blood.* oct 2002;100(8):2703-7.
72. Diakite B, Kassogue Y, Maiga M, Dolo G, Kassogue O, Holl JL, et al. Lack of Association of C677T Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphism with Breast Cancer Risk in Mali. *Genet Res (Camb).* 2023;2023:4683831.
73. Sharma GS. Les Groupes Ethniques Du Mali: Dans Le Contexte De La Culture Et De La Langue. *Int J Multidiscip Educ Res.* 2022;11(1):1-3.
74. Ranaivomanana M, Hasiniatsy NRE, Rakotomahenina H, Rafaramino F. [Epidemiology and clinical features of patients with breast cancers hospitalized in the Department of Oncology in Fianarantsoa, Madagascar from 2011 to 2018]. *Pan Afr Med J.* 2021;38:264.
75. Al-Eitan LN, Rababa'h DM, Alghamdi MA, Khasawneh RH. Association Of GSTM1, GSTT1 And GSTP1 Polymorphisms With Breast Cancer Among Jordanian Women. *Onco Targets Ther.* 2019;12:7757-65.
76. Sidibe Y, Ly M, Kayentao K, Kamate B, Sissoko M. Survie des femmes souffrant de cancer du sein au mali : analyse d'une cohorte de 124 cas pris en charge au centre hospitalo- universitaire du point-g de janvier 2007 a octobre 2010. *2010;0(22):66-79.*

# ANNEXES

## FICHE SIGNALÉTIQUE

**Nom :** TANGARA

**Prénom :** Youssef Niankoro

**Titre :** Distribution génotypique des gènes de la glutathion s-transférase de classe M1 et T1 chez les patientes atteintes de cancer du sein au Mali

**Année de soutenance :** 2023-2024

**Ville de soutenance :** Bamako

**Pays d'origine :** Mali

**Lieu de dépôt :** Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie/Faculté de Pharmacie.

**Secteur d'intérêt :** Génétique de population, santé publique

### Résumé :

Le cancer du sein se classe au deuxième rang des cancers les plus courants à l'échelle mondiale, et est également la forme de cancer la plus courante chez la femme. Il représente un défi majeur de santé publique, tant dans les pays développés que dans ceux en développement. Le but principal de cette étude était d'investiguer la répartition de la variabilité génotypique des gènes *GSTM1* et *GSTT1* chez 100 femmes atteintes de cancer du sein âgées de 18 ans à 75 ans. L'ADN génomique a été extrait du sang total des 100 participantes, et l'analyse génotypique a été réalisée par la *PCR MULTIPLEX*. Le test de  $\chi^2$  utilisé pour mesurer la différence dans la distribution des profils génotypiques en fonction des différentes caractéristiques sociodémographiques ; une valeur de  $p < 0,05$  a été considérée comme statistiquement significative. Ainsi, nous avons trouvé que les fréquences des génotypes *nuls* de *GSTM1* et *GSTT1* étaient respectivement de 23% et 44%. Dans les combinaisons génotypiques, la fréquence de la double délétion était de 10%. La distribution des combinaisons génotypiques (*GSTM1/GSTT1*) en fonction de l'ethnie était très variable, mais qui n'était pas significative sur le plan statistique avec des valeurs de  $p = 0,62$ . En considérant l'antécédent familial de cancer du sein, nous avons constaté une différence statistiquement significative dans la distribution du gène *GSTM1* dans la population d'étude,  $p = 0,006$ . À notre connaissance, il existe très peu de données par rapport à l'association des génotypes des *GST* et le risque de survenu de cancer au Mali.

Mots clés : *GSTM1*, *GSTT1*, Gène, Cancer du sein.

**First name:** TANGARA

**Surname:** Youssef Niankoro

**Title:** Genotypic distribution of class M1 and T1 glutathione s-transferase genes in malian breast cancer patients

**Date:** 2023-2024

**City:** Bamako

**Country:** Mali

**Depository:** Library of Faculty of Medicine and Odonto-Stomatology/Faculty of Pharmacy

**Area of interest:** Population genetics, public health

### **Abstract**

Breast cancer is the second most common cancer worldwide, and the most common form of cancer in women. It represents a major public health challenge in both developed and developing countries. The main aim of this study was to investigate the distribution of genotypic variability of the *GSTM1* and *GSTT1* genes in 100 women with breast cancer aged 18 to 75 years. Genomic DNA was extracted from the whole blood of the 100 participants, and genotypic analysis was performed using *MULTIPLEX PCR*. The  $X^2$  test was used to measure the difference in the distribution of genotypic profiles according to different socio-demographic characteristics; a *p-value* < 0.05 was considered statistically significant. Thus, we found that the frequencies of *GSTM1* and *GSTT1 null* genotypes were 23% and 44% respectively. In genotypic combinations, the frequency of double deletion was 10%. The distribution of genotype combinations (*GSTM1/GSTT1*) according to ethnicity was highly variable, but not statistically significant, with *p* values = 0.62. Considering family history of breast cancer, we found a statistically significant difference in the distribution of the *GSTM1* gene in the study population, *p* = 0.006. To our knowledge, there are very few data on the association of *GST* genotypes and the risk of cancer occurrence in Mali.

key words: *GSTM1*, *GSTT1*, Gene, Breast cancer.

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je ne permettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque

**JE LE JURE !**