

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
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)



Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

(FMOS)

Année universitaire 2025-2026

Mémoire N° :

Thème :

Polymorphisme de délétion des gènes *GSTM1* et *GSTT1* chez les patientes atteintes de cancer du sein

Présenté et Soutenu publiquement le 13/07/2026 devant le jury de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie par

M. TANGARA Youssef Niankoro

Pour l'obtention du diplôme de Master en génétique et pathologie moléculaire

1^{ère} promotion

JURY

Président : M. Cheick B TRAORE, Professeur titulaire

Directeur : M. Bréhima DIAKITE, Maître de conférences

Co-directeur : M. Modibo DIALLO, Maître -assistant

Rapporteur : M. Bourama COULIBALY, Maître de conférences

Ce travail a été soutenu par le programme D43 de l'université

Dédicaces

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, 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 la sagesse, tu as été un pilier dans l'élaboration de ce document. Que Dieu t'accorde une longue vie dans la santé.

Amen !

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

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 !

Mes amis (es), Naby Ibrahim Makan DIAKITE, Tidiane SAMAKE, 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 :

À 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 Modibo DIALLO ; Dr Madani LY

Mes chers aînés : Dr Modibo DIARRA, Dr Haby KONATE, Dr Soungou BORE, Dr Aissata MAIGA, Mahamane Talphi DIAKITE, Dr Ban TRAORE.

Mes collègues : Dr DIARRA Fousseyni, Dr KASSOGUE Oumar, Dr SOUMOUNOU Seydou, Dr BERTHE Binta, Dr TRAORE Sidi, Dr TRAORE Salimata, ALIDJI Fatoumata, Dr TRAORE Papa Bécaye, DJIRI Géréemie.

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

Liste des abréviations

GLOBOCAN : *Global cancer observatory*

BRCA : *Breast cancer*

TP53 : *Tumor protein 53*

GST : *Glutathion S-transférases*

MDR1 : *Multidrug resistance 1*

GSTM1 : *Glutathion S-transférase de classe M1*

GSTT1 : *Glutathion S-transférase de classe T1*

UDP : *Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase*

GSH : *Glutathion endogène*

MAPEG : *Membrane-Associated Proteins in Eicosanoid and Glutathione metabolism*

FLAP : *Five (5)-lipoxygenase-activating protein*

LTC4 : *leucotriène C4 synthase*

MGST : *Microsomal Glutathion S-transférase*

LTA4 : *leucotriène A4*

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*

Indel : *Insertion - deletion*

SNP : *Single nucleotide polymorphism*

GSTM1*0 : *Allèle muté nul du gène GSTM1*

GSTM1*B : *Allèle muté fonctionnel du gène GSTM1*

GSTM1*A : *Allèle sauvage du gène GSTM1*

GSTM1*2 : *Duplication du gène GSTM1*

GSTT1*A : *Allèle sauvage du gène GSTT1*

GSTT1*B : *Allèle muté non fonctionnel du gène GSTT1*

mi-ARN : *Micro ARN*

EWS/FL1 : *Ewing sarcoma/ Friend leukemia integration 1*

AACR : *American association for cancer research*

CREFPAM : *Centre de recherche et de formation sur les pathologies moléculaires*

CE/USTTB : Comité d'éthique/Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako

CHU : Centre hospitalier universitaire

EDTA : *Ethylenediaminetetraacetic acid*

ADN : Acide désoxy-nucléique

PCR : *Polymerase chain reaction*

ARN : Acide ribo-nucléique

RBC : *Red blood cell*

HCL : Acide chloridrique

Mgcl₂ : Chlorure de manganèse

Nacl : Chlorure de sodium

CLS : Cell lysis

PK : Proteinase K

DO : Densité optique

Bcl2 : *B-cell lymphoma 2*

bp : *Base pair*

Taq : *Thermus aquaticus*

dNTP : *Deoxynucleotide triphosphate*

UV : Ultra-violet

SBR : Scarff Bloom et Richardson

Liste des tableaux

Tableau I : Classification des GST humaines (19,20,23).....	5
Tableau II : Degré d'expression tissulaire des différentes protéines GST (25–27).	7
Tableau III : Polymorphisme des gènes GSTM1 et GSTT1	10
Tableau IV : Rôle des enzymes GST dans la chimiorésistance	11
Tableau V : Amorces utilisées pour le génotypage des gènes GSTM1 et GSTT1 (30,31).	17
Tableau VI : Conditions d'amplification des gènes GSTM1 et GSTT1.	18
Tableau VII : Répartition des participantes selon la parité.	22
Tableau VIII : Répartition selon le grade SBR.	23

Table des figures

Figure 1 : <i>Structure protéique de la glutathion S-transférase(28)</i>	8
Figure 2 : <i>Gel d'électrophorèse sur agarose à 2,5% montrant les différents profils génotypiques des gènes GSTM1 et GSTT1 (33).</i>	18
Figure 3 : <i>Répartition des participantes selon l'âge au moment du diagnostic (en année). ...</i>	20
Figure 4 : <i>Répartition des participantes selon le statut matrimonial.</i>	20
Figure 5 : <i>Répartition des participantes selon leur origine ethnique.</i>	21
Figure 6 : <i>Répartition des participantes selon leurs antécédents de troubles menstruels.</i>	22
Figure 7 : <i>Répartition des participantes selon la localisation du cancer du sein.</i>	23
Figure 8 : <i>Distribution des génotypes des gènes GSTM1 et GSTT1.</i>	24

Table des matières

1	Introduction	1
2	Généralité	3
2.1	Classification enzymatique des GST.....	4
2.2	Expression et distribution des GST dans les tissus humains.....	6
2.3	Structure et fonction enzymatique.....	8
2.4	Polymorphisme des gènes de la glutathion S-transférase	8
2.5	Implication dans la chimiorésistance	10
2.6	Régulation de l'expression des gènes <i>GST</i>	12
3	Matériel et méthodes	13
3.1	Cadre et lieu d'étude	13
3.2	Type et période d'étude	13
3.3	Taille et population d'étude.....	13
3.4	Critère d'inclusion.....	13
3.5	Critère de non-inclusion	13
3.6	Traitement des échantillons.....	14
3.6.1	Prélèvement sanguin	14
3.6.2	Extraction de l'ADN	14
3.6.3	Détermination de la qualité, de la concentration et de la pureté de l'ADN	16
3.6.4	Génotypage des gènes <i>GSTM1</i> et <i>GSTT1</i> par la PCR multiplex.....	16
3.6.5	Révélation sur gel d'agarose	18
3.6.6	Interprétation des profils génotypiques	18
3.7	Saisie et analyse des données	19
3.8	Considérations éthiques.....	19
4	Résultats	20
4.1	Étude des caractéristiques socio-démographiques et cliniques.....	20
4.1.1	Répartition selon l'âge au moment du diagnostic.....	20
4.1.2	Répartition selon le statut matrimonial.	20
4.1.3	Répartition selon leur origine ethnique.	21
4.1.4	Répartition selon les antécédents de troubles menstruels.	22
4.1.5	Répartition selon la parité.....	22

4.1.6	Répartition selon la localisation de la tumeur.	23
4.1.7	Répartition selon le grade Scarff, Bloom et Richardson (SBR).....	23
4.2	Étude de la distribution génotypique des gènes <i>GSTM1</i> et <i>GSTT1</i> dans la population d'étude.	24
5	Commentaires et discussion	29
5.1	Caractéristiques sociodémographiques et cliniques.	29
5.1.1	L'âge moyen de diagnostic.	29
5.1.2	L'ethnie.....	29
5.1.3	L'antécédent de trouble de la menstruation.....	29
5.1.4	La parité.....	29
5.1.5	Le grade SBR du cancer du sein	30
5.2	Fréquence génotypique des gènes <i>GSTM1</i> et <i>GSTT1</i>	30
5.3	Les forces de l'étude	30
5.4	Les limites de l'étude	31
5.5	Les perspectives	31
6	Conclusion et recommandations	33

Résumé

Le cancer du sein est un problème majeur de santé publique à travers le monde. Le traitement reste un véritable défi dans certains pays en voie de développement, comme le Mali. Les gènes *GSTM1* et *GSTT1* sont impliqués dans la détoxification des agents génotoxiques. Le but principal de cette étude était d'étudier la distribution génotypique du polymorphisme nul de ces deux gènes chez les femmes atteintes de cancer du sein. Nous avons réalisé une étude transversale descriptive allant d'octobre 2025 à avril 2026. L'ADN génomique a été extrait du sang total des 149 participantes, et l'analyse génotypique a été réalisée par *PCR multiplex*. Ainsi, la classe d'âge 30-50 ans était la plus représentée, soit 47 % de nos participantes, avec une moyenne d'âge de $45,85 \pm 13.29$ ans. Les femmes mariées étaient les plus fréquentes, avec 73,8 %. L'ethnie bambara était prédominante soit 24,8 %. Les fréquences des génotypes *nuls* de *GSTM1* et *GSTT1* étaient respectivement de 23,5 % et de 38,3 %. Cette étude descriptive nous a permis de dresser un portrait précis des caractéristiques spécifiques observées au sein de la population d'étude, mettant en lumière les variations sociodémographiques, cliniques et biologiques notables. Elle pourrait également ouvrir la voie à d'autres pour permettre de mieux comprendre l'étiologie des maladies telles que les cancers, ainsi que la pharmacogénétique des médicaments qui sont des substrats des enzymes *GSTM1* et *GSTT1*.

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

Abstract

Breast cancer is a major public health problem worldwide. Its treatment remains a significant challenge in some developing countries, such as Mali. The *GSTM1* and *GSTT1* genes are involved in the detoxification of genotoxic agents. The main objective of this study was to investigate the genotypic distribution of the null polymorphism of these two genes in women with breast cancer. We conducted a descriptive cross-sectional study which took place from October 2025 to April 2026. Genomic DNA was extracted from the whole blood of the 149 participants, and genotyping was performed using multiplex PCR. The 30–50 age group was the most represented, accounting for 47 per cent of participants, with a mean age of 45.85 ± 13.29 years. Married women were the most numerous, accounting for 73.8 per cent. The bambara ethnic group was the most represented, accounting for 24.8 per cent of the participants. The frequencies of null genotypes for the *GSTM1* and *GSTT1* genes were 23.5 per cent and 38.3 per cent, respectively. This descriptive study enabled us to establish a precise profile of the specific characteristics observed within the study population, highlighting notable socio-demographic, clinical and biological variations. It could also pave the way for further research aimed at better understanding the etiology of diseases such as cancers, as well as the pharmacogenetics of drugs that are substrates of the *GSTM1* and *GSTT1* enzymes.

Keys words: Breast cancer, gene, *GSTM1*, *GSTT1*.

Introduction

1 Introduction

Le cancer du sein est une formation tumorale maligne développée aux dépens du tissu mammaire. Le plus souvent, ce cancer a un bon pronostic dans les pays à revenu élevé. Cependant, son traitement reste un véritable défi dans certains pays africains comme le Mali. De ce fait, le taux de mortalité est en constante diminution dans ces pays à revenu élevé depuis plus de 25 ans, grâce à l'amélioration des méthodes diagnostiques, dont le dépistage, et de la prise en charge grâce aux thérapies innovantes (1).

Malgré des mesures préventives, le nombre de cas de cancer du sein reste en augmentation exponentielle au fil des années. Une estimation de l'incidence du cancer du sein d'ici 2045, faite par GLOBOCAN (*Global Cancer Observatory*), prévoit une augmentation sur tous les continents, mais des valeurs extrêmes pourraient être observées sur le continent africain, avec une augmentation de plus de 100 % de l'incidence à partir des chiffres de 2022 : de 198 553 cas en 2022, elle pourrait atteindre 400 297 cas en 2045(2).

L'augmentation des cas est la conséquence du maintien ou de l'augmentation de comportements à risque, par une exposition prolongée aux substances cancérogènes responsables de stress oxydatif au sein de notre organisme. Le stress oxydatif, qui est un phénomène biologique consécutif à une agression de la cellule par des agents xénobiotiques ou endobiotiques, joue un rôle important dans la genèse du cancer, notamment pour le cancer du sein avec les variants pathogènes des gènes *BRCA*, *TP53*, etc.

Des gènes comme les *glutathion S-transférases (GST)* codent pour des enzymes qui protègent nos cellules du stress oxydatif. Mais ces enzymes participent également au métabolisme des médicaments anticancéreux. Il a été établi que le polymorphisme des gènes codant ces enzymes de détoxification joue un rôle dans le développement de certains cancers chez certaines populations. De plus, une fréquence élevée de certains polymorphismes de ces enzymes au sein d'une population a été liée à l'apparition de diverses maladies, comme l'asthme, les maladies du foie, les maladies neurodégénératives, etc (3,4).

Ces enzymes, regroupées dans des superfamilles, sont connues sous le nom d'enzymes de métabolisme des xénobiotiques et se répartissent en trois phases de métabolisme : la phase I (cytochrome de type P 450), la phase II (glutathion S-transférase) et la phase III (MDR1).

Des polymorphismes des gènes appartenant à la large famille des *GST* ont été associés à un risque élevé de cancer dans des populations, notamment le cancer du sein ; parmi ceux-ci, les

gènes *GSTM1* et *GSTT1* sont particulièrement étudiés (5,6).

Certaines études ont observé des taux significativement plus élevés du génotype nul de *GSTM1* chez les patients atteints de cancer du sein par rapport aux témoins (5,7,8). Cependant, d'autres recherches n'ont trouvé aucune association entre les polymorphismes de *GSTM1* et *GSTT1* et le cancer du sein (9). 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.

Selon la revue de la littérature, nous avons constaté peu de données 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 sur leur implication dans le développement du cancer du sein sur le continent africain. À notre connaissance, il existe très peu de données spécifiques à ce sujet concernant le Mali. Ainsi, dans la présente étude, nous nous sommes proposé d'étudier les prévalences des polymorphismes des gènes *GSTM1* et *GSTT1* chez les patientes atteintes de cancer du sein au Mali. Cette démarche pourrait contribuer à de futures études de recherche sur les associations génétiques impliquant ces gènes au Mali.

Nous avons émis l'hypothèse que la fréquence des génotypes *nuls* *GSTM1* et *GSTT1* dans la population d'étude serait comparable à celles rapportées dans la littérature.

❖ Objectif général

- Étudier la distribution génotypique du polymorphisme *nul* des gènes *GSTM1* et *GSTT1* chez les participantes.

❖ Objectifs spécifiques

- Décrire les caractéristiques socio-démographiques et cliniques des patientes.
- Déterminer la fréquence génotypique du gène *GSTM1* chez nos participantes.
- Déterminer la fréquence génotypique du gène *GSTT1* chez nos participantes.
- Établir la distribution des génotypes *nuls* selon les caractéristiques socio-cliniques chez les patientes atteintes d'un cancer du sein.

Généralité

2 Généralité

Plusieurs études moléculaires ont conclu à un rôle important des phénomènes environnementaux tel que les agents physiques ; les agents chimiques ou les agents biologiques dans la survenue de mutations au sein du génome humain, responsable de l'engagement et/ou la précipitation de la carcinogénèse (10–12). Le cancer résulte d'une accumulation mutationnelle dans le matériel génétique entraînant une prolifération anarchique et incontrôlée. Les mutations germinales dans certains gènes augmentent le risque de développer plusieurs types de cancers, notamment le cancer du sein, de l'ovaire, du cerveau, etc (13,14).

Le corps humain est exposé à un ensemble de composés cancérigènes durant sa période de vie qui sont susceptibles d'interférer avec le matériel génétique et de conduire à des mutations (15).

Les polymorphismes génétiques des enzymes impliquées dans le métabolisme de ces composés augmentent le risque de développer des cancers dans plusieurs populations (5,16–19). Ces enzymes sont appelées enzymes de métabolisme, car elles inactivent de nombreuses molécules à fort potentiel cancérigène.

Elles sont regroupées en une superfamille d'enzyme, selon leur étape d'implication dans le métabolisme, nous distinguons :

- Enzymes de la **phase I** : le cytochrome P 450 joue un rôle clé dans la biotransformation par oxydoréduction et par hydrolyse des composés.
- Enzymes de la **phase II** : les **glutathion-S-transférases (GST)** et les uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransférases (UDP), transforment les métabolites cancérigènes 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 transférases (GST) sont l'une des familles d'enzymes de détoxification les plus importantes dans la nature. Les enzymes de la phase I activent les procarcinogènes, suivis d'une inactivation par les enzymes de la phase II comme les **GST** à travers la conjugaison des composés à centres électrophiles au glutathion tripeptide endogène (GSH), l'absence de ces enzymes entrave l'élimination des composés cancérigènes ; mais de nombreuses autres activités sont désormais associées aux GST (20,21).

La superfamille des glutathion S-transférases (GST) est composée de protéines multifonctionnelles largement réparties dans la nature, tant chez les eucaryotes que chez les procaryotes (21).

2.1 Classification enzymatique des GST.

Chez l'être humain, les glutathion S-transférases se divisent en plusieurs types selon leur localisation cellulaire, incluant des GST cytosoliques, mitochondriales et microsomiques, appelées MAPEG « Membrane-Associated Proteins in Eicosanoid and Glutathione metabolism ».

Les GST cytosoliques sont divisées en plusieurs grandes catégories en fonction de leurs propriétés chimiques, physiques et structurelles. Les GST mitochondriales sont également connues sous le nom : GST de classe kappa et sont des enzymes solubles présentant des similitudes structurelles avec les GST cytosoliques. Au contraire, les GST microsomales, également appelées MAPEG (protéines associées à la membrane impliquées dans le métabolisme des eicosanoïdes et du glutathion), sont des protéines membranaires intégrales qui ne sont pas liées évolutivement aux autres grandes classes (20,21).

a) Les GST cytosoliques

Les GST cytosoliques sont classées en fonction des similitudes dans la séquence protéique et des propriétés structurelles. De nombreuses classes partagent une similarité de séquence autour de 40 % (22). Ces enzymes sont largement distribuées à travers les différents tissus de l'organisme. 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) (Tableau I).

b) Les GST mitochondriales

Les GST de classe Kappa constituent les GST mitochondriales, elles se caractérisent par leur nature soluble et présentent des similarités structurales avec les GST cytosoliques.

c) Les GST microsomiques (MAPEG) (23)

Ce sont des protéines transmembranaires, on y trouve la protéine activatrice de la 5-lipooxygénase (FLAP), le leucotriène C4 synthase, qui catalyse la production de leucotriène C4 (LTC4) à travers le leucotriène A4, et les glutathion microsomale S-transférase (MGST), qui produisent également la LTC4 à partir de LTA4 (Tableau I).

Tableau I : Classification des *GST* humaines (20,21,24).

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

2.2 Expression et distribution des GST dans les tissus humains.

L'expression des enzymes GST semble varier en fonction du tissu et du type de cellule (Tableau II), de ce fait chaque organe possède donc son propre profil d'expression. Cependant, le foie et le rein restent de loin les organes les plus impliqués dans les processus de détoxification.

Comme exemple, l'expression du gène *GSTA1* est particulièrement élevée dans le foie, le rein et les testicules, tandis que la *GSTP1* atteint ses niveaux les plus élevés dans les tissus extra-hépatiques comme ceux du poumon, la protéine GSTP1 semble avoir des concentrations plus élevées dans les cellules en prolifération plutôt que dans les cellules différenciées. Quant à la GSTT1, elle se retrouve surtout dans les érythrocytes et dans le foie.

Le profil enzymatique de plusieurs cellules néoplasiques est associé à une forte expression des protéines GST, avec des taux encore plus élevés dans les cellules cancéreuses très agressives (25). 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 II : Degré d'expression tissulaire des différentes protéines GST (26–28).

Protéines	Classes	Organe
Alpha	GSTA1	(Testicule $\approx$ foie) >> rein > pancréas
	GSTA2	(Testicule $\approx$ foie $\approx$ pancréas) >> rein > cerveau
	GSTA3	Placenta
	GSTA4	(Intestin grêle $\approx$ rate) > (rein $\approx$ foie) > cerveau
Kappa	GSTK1	Foie (mitochondrie)
Mu	GSTM1	Foie > testicule > rein > poumon
	GSTM2	(Cerveau $\approx$ muscle strié $\approx$ testicule) > cœur > rein
	GSTM3	Testicule >> (intestin grêle $\approx$ cerveau) > muscle strié
	GSTM4	Cerveau > cœur > muscle strié
	GSTM5	Cerveau > cœur > poumon > testicule
Pi	GSTP1	Cerveau >> (testicule $\approx$ cœur $\approx$ poumon) >rein
Sigma	GSTS1	Foie fœtal ; moelle osseuse
Thêta	GSTT1	(Rein $\approx$ foie) > intestin grêle > (cerveau $\approx$ prostate)
	GSTT2	Foie
Zeta	GSTZ1	Foie fœtal > muscle strié
Omega	GSTO1	(Foie $\approx$ cœur $\approx$ muscle strié) > pancréas > rein
MAPEG	LTC4S	(Plaquette $\approx$ poumon) > foie
	FLAP	(Poumon $\approx$ rate $\approx$ thymus) >> intestin grêle

$\approx$: expression sensiblement égale

>> : expression nettement supérieure à

> : expression supérieure à

2.3 Structure et fonction enzymatique.

L'analyse cristalline d'une des sous-unités de GST soluble a révélé que le domaine N-terminal (Domaine 1 ; résidus 1-80) présente une topologie α/β , et assure 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 α -hélicoïdale et représente le site H, responsable de l'interaction avec le substrat électrophile (Figure 1) (24). La plus grande variabilité entre les différentes classes de GST se situe dans le site H et est responsable de la diversité dans les interactions avec les substrats (29). Au site G, la chaîne latérale du GSH est activée par un résidu de liaison à l'hydrogène, généralement une cystéine. Cependant, dans certaines classes, ce résidu peut aussi être une tyrosine ou une sérine (24,30).

Un troisième site est présent chez certaines classes telles que GSTA et GSTP, qui peut jouer un rôle dans le transport des molécules lipophiles ou agir comme un site de régulation de l'activité enzymatique, généralement par inhibition de manière allostérique (30).

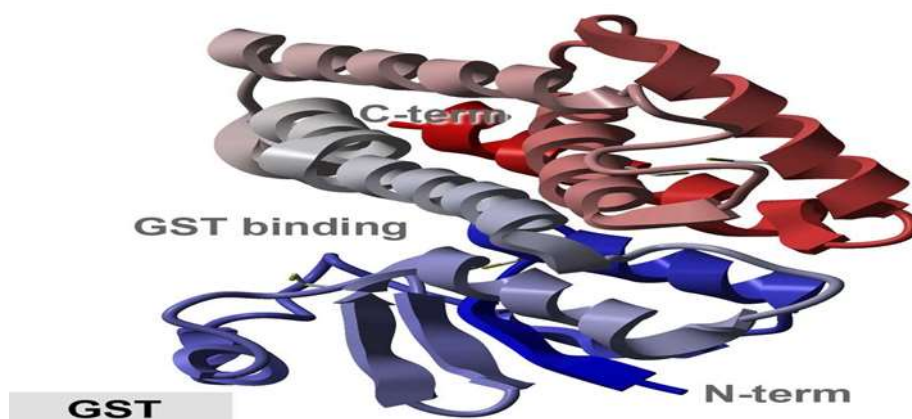


Figure 1 : Structure protéique de la glutathion S-transférase(29)

2.4 Polymorphisme des gènes de la glutathion S-transférase

Les gènes des enzymes glutathion S-transférase sont répartis en plusieurs familles multigéniques, très polymorphes, ils sont localisés sur différents chromosomes dans le génome humain. Ces polymorphismes peuvent être des mutations *Indels*, des variations de structure ou encore des polymorphismes d'un seul nucléotide (*SNP*). Ces variations génétiques peuvent être classées en fonction de leur impact sur la fonction des protéines produites par ces gènes. Un variant faux sens implique un changement dans la séquence du gène qui modifie un acide aminé pouvant altérer la fonction de la protéine correspondante ; Un variant silencieux implique un changement dans la séquence du gène sans impact sur la chaîne protéique à cause de la

redondance du code génétique. En revanche, le variant non-sens, ainsi que les mutations induisant un décalage de cadre de lecture, engendrent des modifications plus importantes qui affectent significativement la fonction de la protéine produite. Récemment, des recherches ont abouti à une liaison significative entre les polymorphismes des gènes *GST* et des manifestations cliniques pathologiques ou indésirables telles que des maladies ou des effets secondaires liés à des traitements médicamenteux (17–19,31,32). Les polymorphismes d'un seul nucléotide sont les plus fréquents au sein des différentes classes de *GST*. Les variations des gènes de la glutathion S- transférase de type cytosolique sont les plus étudiés notamment les classes *Mu*, *Thêta* et *Pi*.

Cependant, plusieurs études ont observé une délétion des gènes *GSTM1* et *GSTT1* dans plusieurs populations de race blanche (33). Ces délétions sont relativement moins fréquentes dans certaines populations africaines comme celle du Mali (34). Le gène *GSTM1* est constitué de 8 exons et de 7 introns s'étendant sur une longueur de 21kb. La perte du gène *GSTM1* est causée par un appariement inégal entre deux régions homologues entourant le gène, entraînant une perte de 15 kb qui contient l'intégralité du gène (3,18), aboutissant à l'allèle *GSTM1*0*. Une autre forme allélique appelée *GSTM1*B* provient d'une transversion C-G en position 534 de l'exon 7 de l'allèle sauvage *GSTM1*A* (Tableau III). Les deux variants *GSTM1*B* et *GSTM1*A* présentent une relation de codominance entre elles, mais sont dominants par rapport à l'allèle nul *GSTM1*0*. Phénotypiquement, les allèles *GSTM1*A* et *GSTM1*B* affichent des activités catalytiques normales et similaires (20,21). Il existe un quatrième variant appelé *GSTM1*1x2* résultant de la duplication du gène *GSTM1*, il est responsable d'une surexpression de la protéine GSTM1. Les individus homozygotes par rapport à l'allèle de délétion *GSTM1*0* présentent un risque plus élevé de développer certains cancers tels que : le cancer de la vessie, le cancer du poumon, le cancer du sein (20,35).

Concernant le gène *GSTT1*, au moins trois modalités alléliques ont été découvertes : l'allèle *GSTT1*0* résulte de la délétion totale du gène (8179bp), et les allèles *GSTT1*A* et *GSTT1*B* découlent de la transversion d'une adénine (A) par une cytosine (C) au nucléotide 310. L'allèle *GSTT1*B* est associé à l'inactivation de la protéine GSTT1. Ainsi, le phénotype non-conjuguant est représenté par les génotypes *GSTT1*O/*O*, *GSTT1*B/*B* ou *GSTT1*B/*O* (Tableau III), le phénotype conjuguant moyen correspond à l'hétérozygote *GSTT1*A/*O* ou la *GSTT1*A/*B*, et le phénotype fort conjuguant est attribué à l'homozygote sauvage *GSTT1*A/*A* (21,36).

Tableau III : Polymorphisme des gènes *GSTM1* et *GSTT1*

Classe <i>GST</i>	Variations alléliques	Séquence protéique	Phénotype
Mu	<i>GSTM1</i> *A	Lys173	Activité normale
	<i>GSTM1</i> *B	Lys173Asn	Activité normale
	<i>GSTM1</i> *0	Absence de l'enzyme	Pas d'activité
Thêta	<i>GSTT1</i> *A	Thr104	Activité normale
	<i>GSTT1</i> *B	Thr104Pro	Protéine inactivée
	<i>GSTT1</i> *0	Absence de l'enzyme	Pas d'activité

2.5 Implication dans la chimiorésistance

La détection du cancer à un stade précoce est souvent difficile surtout dans le contexte africain par des symptômes ambigus et le manque d'outils diagnostiques adaptés, ce qui conduit fréquemment à des diagnostics tardifs des cancers. Bien que la chirurgie constitue un pilier important dans le traitement, seulement quelques patients peuvent bénéficier d'une résection totale, notamment pour des cancers comme celui du pancréas (37).

Les produits de chimiothérapie visent à ralentir et/ou à stopper la croissance et la multiplication des cellules, malgré la découverte des nouvelles classes de thérapies anticancéreuses comme l'immunothérapie, la chimiothérapie reste un pilier incontournable dans la prise en charge des cancers en Afrique. Cependant, l'efficacité de ces produits est souvent limitée, en particulier dans des cas de tumeurs exprimant excessivement les enzymes de détoxifications (Tableau IV).

Certaines études ont trouvé des activités GST plus élevées dans les fractions cytosoliques tumorales que celles des cellules normales, notamment pour les tumeurs malignes du sein (25).

La réponse aux traitements anticancéreux en fonction des polymorphismes du gène *GSTP1* a été fréquemment étudiée dans des populations asiatiques, une surexpression tumorale du gène *GSTP1* n'était pas favorable à un bon pronostic.

Tableau IV : Rôle des enzymes GST dans la chimiorésistance

Type de cancer	Molécules anticancéreux	Résultats	Référence
Cancer de l'ovaire	Cisplatine, doxorubicine	Taux de réponse plus faible dans les tumeurs <i>GSTP1</i> +	(38)
Gliome	Cisplatine, irinotecan	<i>GSTP1</i> est surexprimé dans les tumeurs résistantes	(39)
Cancer de l'estomac	Fluorouracil (5-FU), cisplatine	<i>GSTP1</i> est surexprimé dans les tumeurs résistantes	(40)
Cancer de la prostate	doxorubicine	<i>GSTP1</i> est surexprimé dans les tumeurs résistantes	(41)
Cancer du sein	Adriamycine	<i>GSTP1</i> est surexprimé dans les tumeurs résistantes	(42)
Cancer du sein	Adriamycine	Augmentation de l'apoptose et des lésions de l'ADN suite à l'inhibition de <i>GSTP1</i>	(43)
Cancer du poumon non à petites cellules	Cisplatine	Effet synergique de l'inhibition de la <i>GSTP1</i> et du traitement au cisplatine	(44)
Cancer du poumon	Camptothecine	Augmentation de l'apoptose suite à l'inhibition de <i>GSTP1</i> et à un traitement à la camptothécine	(45)
Cancer du poumon non à petites cellules	Cisplatine	L'inhibition de <i>GSTP1</i> induite par les miARN annule la résistance au cisplatine	(46)

2.6 Régulation de l'expression des gènes *GST*

L'oncoprotéine de fusion EWS/FLI se retrouve dans la majorité des cas de sarcome d'Ewing, il agit comme un facteur de transcription aberrant qui intervient dans la carcinogenèse par la dérégulation de plusieurs gènes cible clés (47). Il a été démontré qu'EWS/FLI active la transcription de certains gènes cibles par l'intermédiaire d'éléments microsatellites contenant la séquence *GGAA* au sein de leur promoteur (48). Certains gènes de la glutathion S-transférase comme le gène *GSTM4* contient un microsatellite *GGAA* dans leur promoteur. Des études expérimentales ont révélé qu'EWS/FLI se lie à ce microsatellite et régule à la hausse l'expression de *GSTM4* par l'intermédiaire de cet élément. De récentes études ont prouvé que la capacité de l'EWS/FLI à activer l'expression génique par l'intermédiaire des éléments microsatellites *GGAA* est proportionnelle à la taille du microsatellite, ce qui suggère que les polymorphismes de ces microsatellites pourraient influencer l'expression des gènes cible (49).

Cependant, d'autres systèmes de régulation comme les phénomènes épigénétiques ont été décrits (50,51).

Matériel et méthodes

3 Matériel et méthodes

3.1 Cadre et lieu d'étude

La présente étude a été menée dans le cadre d'un projet de pharmacogénétique consacré à l'hormonothérapie du cancer du sein, avec le soutien de l'AACR (*American Association for Cancer Research*). Les activités de recherche ont été réalisées au Centre de Recherche et de Formation sur les Pathologies Moléculaires (CREFPAM).

3.2 Type et période d'étude

Cette étude pilote transversale descriptive a été effectuée sur une durée de 6 mois, s'étendant d'octobre 2025 à avril 2026.

3.3 Taille et population d'étude

La présente étude à concerner 149 patientes atteintes de cancer du sein reçues dans les services d'oncologie médicale du FORUM MÉDICAL et du centre hospitalier universitaire (CHU) du Point G.

3.4 Critère d'inclusion

Ont été incluses dans cette étude les participantes qui remplissaient les conditions suivantes :

- Avoir fourni un consentement libre et éclairé ou lorsque la situation l'exigeait, un assentiment accompagné du consentement du représentant légal ;
- Présenter un diagnostic de cancer du sein confirmé par un examen histologique ;
- Être en mesure de fournir l'échantillon biologique requis à la réalisation de l'étude.

3.5 Critère de non-inclusion

N'ont pas été retenues dans cette étude les participantes :

- N'ayant pas donné leur consentement libre et éclairé ;
- Atteintes d'un cancer autre que le cancer du sein ;
- Se trouvant dans l'impossibilité de fournir l'échantillon biologique requis à l'étude.

3.6 Traitement des échantillons

3.6.1 Prélèvement sanguin

Pour chaque participante, 4 ml de sang périphérique ont été prélevés afin d'extraire l'ADN et de réaliser les analyses génétiques. Les prélèvements ont été recueillis dans des tubes contenant de l'EDTA, puis conservés à -20 °C jusqu'à leur traitement par les techniques de biologie moléculaire.

3.6.2 Extraction de l'ADN

L'ADN génomique a été extrait à l'aide du kit *Genta PureGene* de Qiagen, conformément au protocole décrit ci-dessous. Après extraction, le matériel génétique obtenu a été soumis à une amplification par PCR multiplexe.

3.6.2.1 Principe de l'extraction

L'extraction de l'ADN génomique à partir de sang total repose sur les principales étapes suivantes :

- la lyse des globules rouges ;
- la lyse des globules blancs ;
- l'élimination des protéines ;
- la dégradation des autres acides nucléiques, tels que les ARN ;
- la précipitation de l'ADN à l'aide d'isopropanol.

3.6.2.2 Protocole d'extraction

➤ Lyse des globules rouges

- Prélever 3 ml de sang total.
- Ajouter 9 ml de solution de lyse des globules rouges (RBC), une solution hypotonique prête à l'emploi permettant l'isolement des leucocytes par lyse différentielle. La solution RBC utilisée présente, pour un volume final d'un litre (1 L), la composition suivante :
 - ✓ 10 ml de Tris HCl à 1 M, pH 8,6 ;
 - ✓ 5 ml de MgCl₂ (1M) ;
 - ✓ 3 ml de NaCl à 3M.
- Homogénéiser délicatement le mélange en retournant le tube dix fois.
- Laisser agir la solution pendant 5 minutes à température ambiante.

- Centrifuger à 2000 x g pendant 2 minutes.

➤ **Lyse des globules blancs et élimination des protéines**

- Éliminer délicatement le surnageant sans perturber le culot cellulaire, tout en conservant environ 200 µl de liquide résiduel.

- Ajouter 3 ml de solution de lyse des globules blancs (CLS). Cette solution hypotonique contient du Tris à 1 M, de l'EDTA à 0,5 M et du NaCl à 5 M.

- Homogénéiser vigoureusement au vortex pendant 20 secondes afin d'assurer la lyse des globules blancs.

- Ajouter 1 ml de solution de précipitation des protéines (PK), puis agiter de nouveau au vortex pendant 20 secondes.

- Centrifuger à 2000 x g pendant 5 minutes.

➤ **Précipitation et lavage de l'ADN**

- Transférer soigneusement le surnageant dans un nouveau tube Falcon de 15 ml contenant 3 ml d'isopropanol préalablement refroidi, sans entraîner le culot.

- Retourner le tube 50 fois afin de favoriser la précipitation de l'ADN, qui devient alors visible sous la forme de filaments.

- Centrifuger à 2000 x g pendant 2 minutes. À l'issue de cette étape, l'ADN forme un culot blanchâtre au fond du tube.

- Éliminer le surnageant avec précaution, sans détacher le culot d'ADN, puis égoutter le tube sur un papier absorbant.

- Ajouter 3 ml d'éthanol à 70 %, puis retourner plusieurs fois le tube afin de laver le culot.

- Centrifuger 2000 x g pendant 1 minute.

- Retirer délicatement le surnageant sans entraîner le culot d'ADN.

- Laisser sécher le tube à l'air libre pendant 5 à 10 minutes.

➤ **Réhydratation et conservation de l'ADN**

- Ajouter 300 µl de solution d'hydratation directement sur le culot d'ADN.

- Incuber le tube au bain-marie à 65°C pendant 1 heure afin de faciliter la dissolution de l'ADN ;

- Poursuivre la réhydratation pendant une nuit à température ambiante, en homogénéisant doucement.
- Centrifuger brièvement, puis conserver à -20° C pour un stockage prolongé ou à +4° C lorsqu'une utilisation à court terme est prévue.

3.6.3 Détermination de la qualité, de la concentration et de la pureté de l'ADN

➤ Évaluation de la qualité de l'ADN

La qualité de l'ADN extrait a été évaluée par électrophorèse sur gel d'agarose à 2 %. Pour chaque échantillon, un volume de 3 à 5 µl de solution d'ADN a été déposé dans un puit du gel. La migration a été réalisée à une tension de 100 volts pendant 20 minutes. L'observation du profil électrophorétique a permis de vérifier l'intégrité de l'ADN et de mettre en évidence une éventuelle dégradation survenue au cours de l'extraction.

➤ Détermination de la concentration et de la pureté de l'ADN

La concentration de l'ADN extrait a été déterminée par Nanoview (nano drop), à partir de l'absorbance mesurée à 260 nm. Avant la lecture, les solutions d'ADN ont été diluées au 1/50. Pour l'ADN double brin, une absorbance de 1 à 260 nm correspond à une concentration 50 µg/ml. La concentration a ainsi été calculée en tenant compte du facteur de dilution. Le rendement d'extraction a été obtenu en rapportant la quantité totale d'ADN récupérée au volume initial de sang total utilisé.

La pureté de l'ADN a été appréciée à partir du rapport des absorbances mesurées à 260 et 280 nm (DO260 /DO280). Un rapport compris entre 1,8 et 2,0 est généralement considéré comme satisfaisant. Une valeur inférieure à 1,8 peut révéler la présence de protéines ou d'autres contaminants absorbant à 280 nm, tandis qu'une valeur supérieure à 2,0 peut notamment indiquer une contamination par de l'ARN.

3.6.4 Génotypage des gènes *GSTM1* et *GSTT1* par la PCR multiplex

Le génotypage a été effectué selon le protocole décrit par Kassogué et Voso (31,32). 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. Les amorces et la taille des produits PCR, ou amplicons sont indiquées dans le tableau V.

Tableau V : Amorces utilisées pour le génotypage des gènes *GSTM1* et *GSTT1* (31,32).

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

F : Forward ; *R* : Reverse

3.6.4.1 Principe de la PCR multiplexe

La PCR multiplexe est une méthode de biologie moléculaire qui permet d'amplifier simultanément plusieurs séquences d'ADN dans une même réaction. Elle repose sur l'utilisation de plusieurs couples d'amorces spécifiques (d'oligonucléotides de synthèse), généralement constituée de 20 à 25 nucléotides, et d'une ADN polymérase thermostable, telle que *Taq polymérase*, initialement de la bactérie *Thermus aquaticus*. À partir d'une faible quantité d'ADN, cette méthode produit un grand nombre de copies de différents fragments génétiques au cours de cycles successifs de dénaturation, d'hybridation des amorces et d'élongation. Lorsqu'un ARN constitue la cible initiale, celui-ci doit préalablement être converti en ADN complémentaire par transcription inverse.

3.6.4.2 Préparation du mélange réactionnel de PCR

L'amplification par PCR a été effectuée dans un volume final de 25 µl. Le mélange réactionnel composait :

100 ng d'ADN génomique ;

- du tampon PCR *Invitrogen* concentré 10X, utilisé à une concentration finale de 1X ;

- 1,5 mM de MgCl₂ ;

- 0,2 mM de chaque désoxyribonucléotide triphosphate (dNTP) ;

10 pmol de chaque amorce ;

- 0,5 U de *Taq* polymérase *Invitrogen* ;

Le volume final a été ajusté à 25 µl avec de l'eau ultrapure.

3.6.4.3 Conditions d'amplification des gènes *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 VI : Conditions d'amplification des gènes *GSTM1* et *GSTT1*.

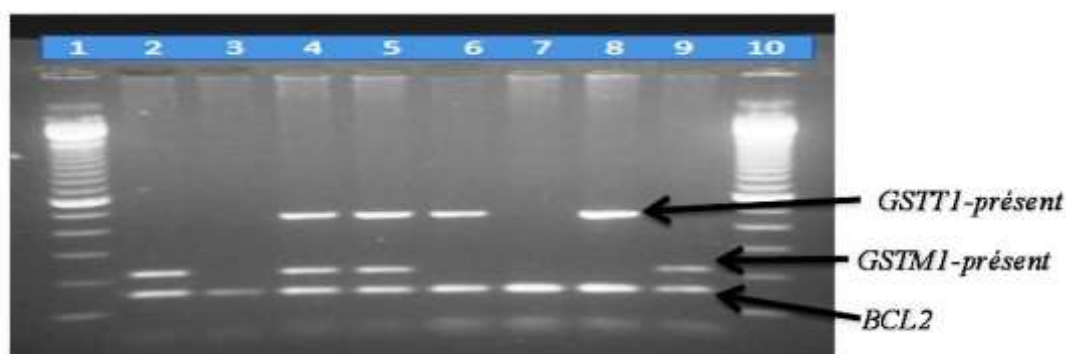
Nombre de cycle	Température	Temps
1 cycle	94° C	5 min
35 cycles	94° C	1 min
	61° C	1min
	72° C	1min
1 cycle	72° C	7 min
	4° C	∞

3.6.5 Révélation sur gel d'agarose

Les produits amplifiés ont été déposés sur un gel d'agarose à 2,5 %, puis soumis à un champ électrique (électrophorèse) de 100 volts pendant 45 min. Après coloration au bromure d'éthidium (un agent intercalant d'ADN), les bandes obtenues ont été visualisées sous lumière ultraviolette (UV) sur un transilluminateur.

3.6.6 Interprétation des profils génotypiques

Les profils génotypiques ont été déterminés selon la taille des fragments amplifiés. Une bande de 219 pb indiquait la présence du gène *GSTM1*, tandis qu'une bande de 480 pb correspondait au gène *GSTT1* (Figure 2). Le gène *BCL2*, utilisé comme contrôle interne était identifié par un fragment de 154 pb. L'absence de la bande spécifique de *GSTM1* ou de *GSTT1* traduisait une délétion homozygote du gène concerné, correspondant à un génotype *nul*.



Puits 1 et 10 : marqueur de taille moléculaire de 100 pb, puits 2 et 9 : *GSTM1* présent/*GSTT1* absent ou nul, puits 3 et 7 : *GSTM1* nul/*GSTT1* nul, puits 4 et 5 : *GSTM1* présent/*GSTT1* présent, puits 6 et 8 : *GSTM1* nul/*GSTT1* présent.

Figure 2 : Gel d'électrophorèse sur agarose à 2,5 % montrant les différents profils génotypiques des gènes *GSTM1* et *GSTT1* (34).

3.7 Saisie et analyse des données

Nos données, collectées sur des feuilles de paillasse, ont été saisies dans le logiciel Microsoft Excel 2020. Les fréquences génotypiques des différents gènes ont ensuite été analysées à l'aide de logiciel RStudio, version 2026.01.1+403. Le traitement des textes et la mise en forme ont été effectués avec le logiciel Microsoft Word 2020.

3.8 Considérations éthiques

Le protocole de cette étude a été approuvé par le Comité d'Éthique de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie/Faculté de Pharmacie de Bamako, conformément à la lettre d'approbation n°2024/37/CE/USTTB. Avant leur inclusion, toutes les participantes ont reçu des informations détaillées sur les objectifs et déroulement de l'étude. Elles ont également été informées des mesures prises pour garantir la confidentialité de leurs renseignements personnels. Les données sensibles ont été dépersonnalisées et leur accès limité aux chercheurs principaux. Elles ont été stockées sur des ordinateurs sécurisés par un mot de passe.

Résultats

4 Résultats

4.1 Étude des caractéristiques socio-démographiques et cliniques.

4.1.1 Répartition selon l'âge au moment du diagnostic.

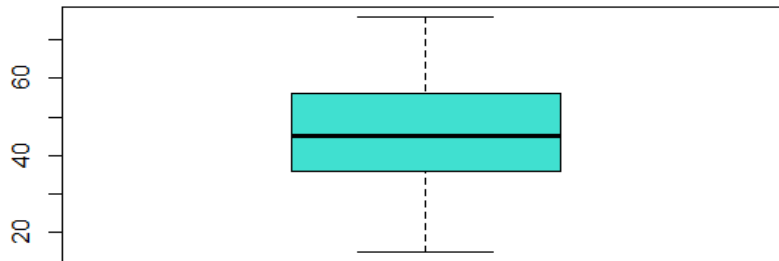


Figure 3 : Répartition des participantes selon l'âge au moment du diagnostic (en année).

L'analyse de l'âge a révélé que l'âge des participantes au moment du diagnostic variait de 15 à 76 ans, avec une Moyenne de $45,86 \pm 13.29$ ans.

4.1.2 Répartition selon le statut matrimonial.

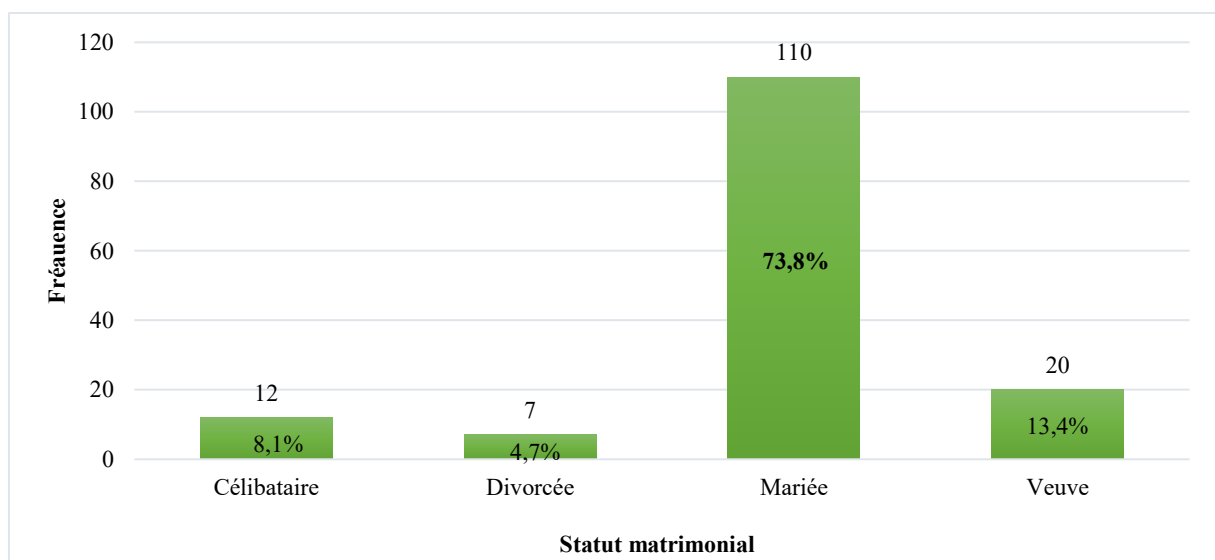


Figure 4 : Répartition des participantes selon le statut matrimonial.

L'analyse du statut matrimonial des participantes montre que les femmes mariées étaient majoritaires, représentant 73,8 % de l'échantillon (n = 110). Les veuves arrivaient en deuxième position, avec une proportion de 13,4 % (n = 20).

4.1.3 Répartition selon leur origine ethnique.

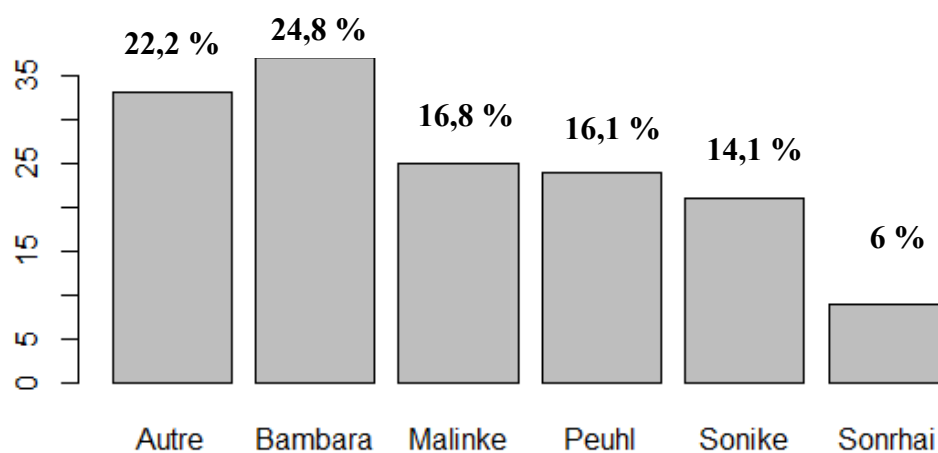


Figure 5 : Répartition des participantes selon leur origine ethnique.

L'étude de l'ethnicité a révélé que les bamabara constituaient la classe ethnique la plus représentée dans notre échantillon, avec 24,8 % des participantes. Ils étaient suivis des malinké (16,8 %) et des Peuhl (16,1 %). Les autres groupes ethniques, notamment bwa, les dogon, les minianka, les senoufo, les djawando, étaient moins représentés.

4.1.4 Répartition selon les antécédents de troubles menstruels.

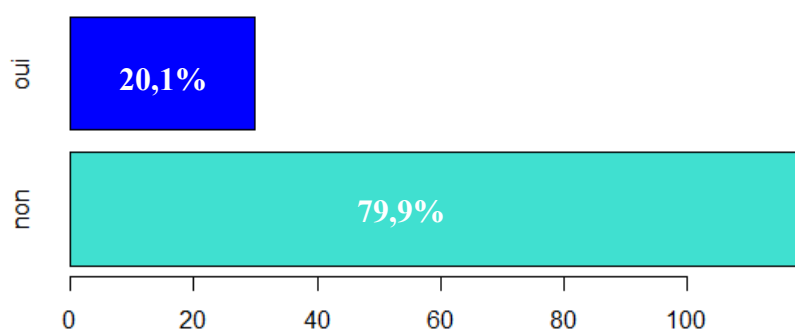


Figure 6 : Répartition des participantes selon leurs antécédents de troubles menstruels.

Les participantes ayant rapporté des antécédents de troubles du cycle menstruel représentaient une minorité de l'échantillon, soit 20,1 % (n = 30). En revanche, 79,9 % (n = 119) n'avaient signalé aucun antécédent de trouble menstruel.

4.1.5 Répartition selon la parité

Tableau VII: Répartition des participantes selon la parité.

Parité	Nombre	Fréquence (%)
Multipare	111	74,5
Nullipare	21	14,1
Primipare	17	11,4
Total	149	100

Parité (nombre d'enfant) : Nullipare = 0, Primipare = 1, Multipare = ≥ 2

Dans notre étude, les multipares étaient majoritaires, représentant 74,5 % des participantes (n = 111). Les nullipares constituaient 14,1 % de l'échantillon (n = 21), contre 11,4 % pour les primipares (n = 17).

4.1.6 Répartition selon la localisation de la tumeur.

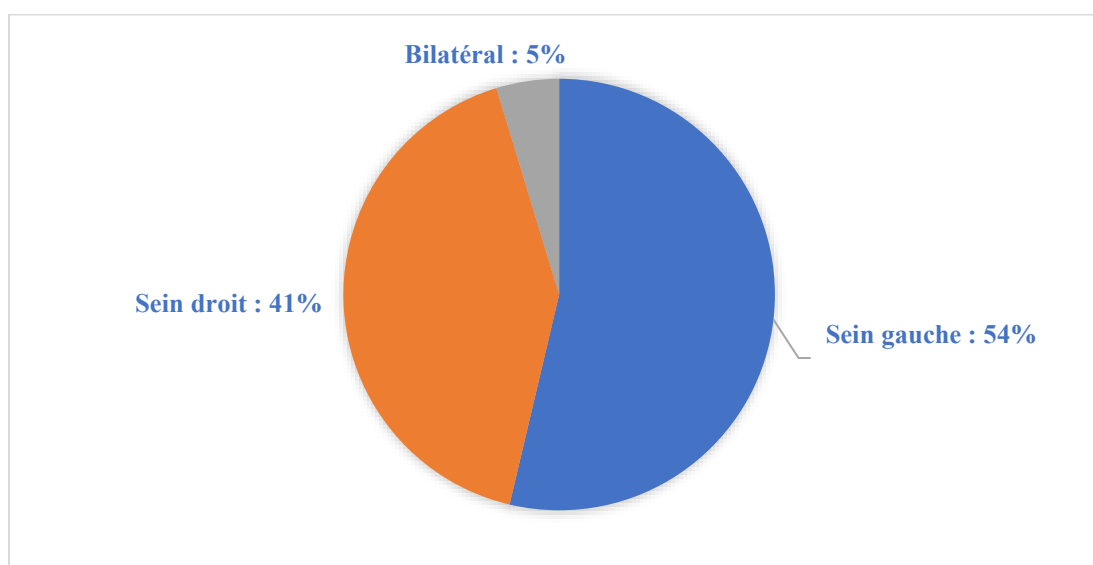


Figure 7 : Répartition des participantes selon la localisation du cancer du sein.

Le cancer touchait principalement le sein gauche, qui représentait 54 % des cas (n = 80). Une atteinte bilatérale a également été observée chez 5 % participantes (n = 7).

4.1.7 Répartition selon le grade Scarff, Bloom et Richardson (SBR)

Tableau VIII : Répartition selon le grade SBR.

Grade SBR	Nombre	Fréquence (%)
Grade I	5	3,9
Grade II	104	80,6
Grade III	20	15,5
Total	129	100

Données manquantes = 20

Dans la présente étude, le grade SBR était manquant dans le dossier de 20 participantes. Les patientes atteintes d'un cancer du sein de grade II représentaient la majorité des cas avec 80,6 %, loin devant les grades III (15,5 %) et I (3,9 %).

4.2 Étude de la distribution génotypique des gènes *GSTM1* et *GSTT1* dans la population d'étude.

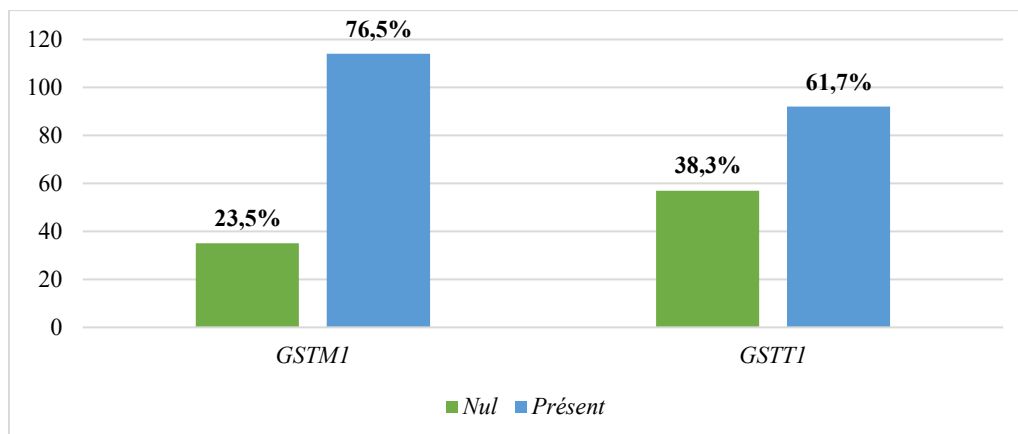


Figure 8 : *Distribution des génotypes des gènes *GSTM1* et *GSTT1*.*

Dans notre étude, le génotype *nul* correspondant à l'absence d'activité du gène, a été observé chez 23,5 % des participantes (n = 35) pour *GSTM1* et chez 38,3 % (n = 57) pour *GSTT1*. À l'inverse, le génotype fonctionnel (*présent*), caractérisé par la présence du gène, concernait 76,5 % des participantes pour *GSTM1* et 61,7 % pour *GSTT1*. Ainsi, le génotype nul était plus fréquent pour *GSTT1* que pour *GSTM1*.

Commentaires et discussion

5 Commentaires et discussion

5.1 Caractéristiques sociodémographiques et cliniques.

5.1.1 L'âge moyen de diagnostic.

L'âge est un facteur de risque non-modifiable bien défini dans l'apparition du cancer du sein. La carcinogenèse du sein est un processus long et complexe s'étendant sur plusieurs années, marquée surtout par une exposition prolongée à d'autres facteurs comme les hormones ou les facteurs environnementaux. Dans cette étude, nos participantes avaient un âge compris entre 15 et 76 ans au moment du diagnostic, avec une moyenne de $45,86 \pm 13,29$ ans. Ce résultat est comparable à celui rapporté par Kiendrebeogo et *al.* au Burkina Faso en 2019, qui ont trouvé une moyenne de $48,20 \pm 12,40$ ans (5), ainsi que par Hashemi et *al.* en Iran en 2012, avec une moyenne de $47,9 \pm 13,3$ ans (17), et par Diakité et *al.* au Mali en 2023, qui ont rapporté un âge moyen de $43,30 \pm 2,1$ ans (52).

5.1.2 L'ethnie

Dans cette étude, la majorité des participantes appartenaient à l'ethnie bambara, représentant 24,8 % de l'échantillon, suivie par les malinkés et les peuhls. Ce constat est également observé dans une étude médicale sur le cancer du sein au Mali en 2024 (53). Cependant, il convient de noter que les bambaras constituent une part importante de la population malienne, comme l'indiquent les derniers rapports sur les études démographiques au Mali (54).

5.1.3 L'antécédent de trouble de la menstruation

La menstruation est un phénomène hormonal correspondant au début du cycle ovarien chez la femme nécessaire pour la procréation. Une stabilité hormonale est nécessaire pour le développement normal des tissus mammaires. Plusieurs études ont décrit le rôle des hormones ovariennes dans la carcinogenèse du tissu mammaire (55,56). Dans la présente étude, les participantes qui avaient un antécédent de trouble du cycle menstruel étaient minoritaires avec moins de 21 % (N = 30) des cas contre 79,9 % (N = 119) des participantes sans notion de trouble de la menstruation.

5.1.4 La parité

La grossesse est un phénomène qui entraîne une fluctuation hormonale excessive chez la femme, la première grossesse déclenche un processus de maturation des glandes mammaires, procurant ainsi un effet protecteur. En revanche, l'absence de grossesse chez la femme

nullipares ou son apparition tardive chez les primipares âgées, entraîne un risque accru de cancer du sein (57). Dans notre étude, les multipares étaient majoritairement représentées. Ce résultat corrobore celui d'Aguiar et *al* en 2012 (6) ainsi que celui de Ranaivomanana et *al* en 2021 (58). En revanche, il diffère des conclusions de Diakité et *al.* en 2023, qui ont observé une fréquence plus élevée de cancer du sein chez les nullipares (52). Cette disparité pourrait s'expliquer par la taille des échantillons et par d'autres facteurs d'exposition.

5.1.5 Le grade SBR du cancer du sein

Le grade SBR est un système qui permet de déterminer l'agressivité du cancer du sein ; il aide à planifier une stratégie thérapeutique, mais aussi d'estimer le pronostic du cancer. L'agressivité d'un cancer est un phénomène fortement corrélé à l'instabilité génomique au cours de la carcinogenèse. Des études récentes supposent que des gènes non impliqués au maintien de l'intégrité du génome seraient associés à des instabilités génomiques dans certains cancers (59). Dans la présente étude, le grade SBR était manquant dans le dossier de 20 participantes. De ce fait, les patientes atteintes d'un cancer du sein de grade II représentaient la majorité des cas avec 80,6 %, loin devant les grades III (15,5 %) et I (3,9 %).

5.2 Fréquence génotypique des gènes *GSTM1* et *GSTT1*.

Les génotypes *nuls* des gènes *GSTM1* et *GSTT1* résultent d'une délétion totale de ces gènes, leur absence peut exposer un individu à des composés potentiellement toxiques, ce qui pourrait favoriser le développement de cancers (26). Notre étude a révélé que la fréquence du génotype *nul* du *GSTM1* était de 23,5 %, un taux inférieur à celui rapporté par Kiendrebeogo et *al*, Hashemi et *al* ainsi qu'Eitan et *al*, qui ont respectivement observé des fréquences de 28,75 % (5), 64,2 % (17) et 72,2 % (19). Cependant, la fréquence du génotype *nul* du gène *GSTT1* était 38,3%, un résultat considérablement plus élevé que celui de Kiendrebeogo et *al* qui avaient trouvé 30 % (5). Hashemi et *al* ont rapporté un chiffre inférieur, soit 13,4 % (17). Ces variations peuvent s'expliquer par la taille des échantillons, par le patrimoine génétique, mais également par les risques environnementaux des différentes populations.

5.3 Les forces de l'étude

Le respect des principes éthiques et moraux a été garanti et approuvé par un comité d'éthique avant d'entamer cette étude.

Notre travail est une innovation dans la recherche biomédicale au Mali, compte tenu de l'augmentation de l'incidence du cancer du sein au Mali, elle servira de ressources aux futures études moléculaires sur ce cancer.

La cancérologie est un domaine en plein essor au Mali, malgré les infrastructures de prise en charge limitées, le recrutement des participantes de cette étude s'est effectué dans plusieurs centres de prise en charge des maladies oncologiques au Mali, assurant ainsi un échantillonnage plus inclusif.

5.4 Les limites de l'étude

Dans la présente étude, nous étions confrontés à quelques contraintes qui peuvent être décrites comme des limites. Le Mali est un pays en pleine expansion dans le domaine biomédical, mais la numérisation des données socio-démographiques et cliniques reste un véritable défi ; cela a été une réelle difficulté dans l'obtention de données médicales détaillées et précises pouvant entraîner des biais d'information.

Le gène *GSTT1* possède une modalité allélique qui est responsable de l'inactivation de la protéine GSTT1 (*GSTT1*B **). De ce fait, la méthode de biologie moléculaire basée sur la simple détection du gène reste une limite importante de l'étude.

Notre travail est une étude pilote dans laquelle la taille n'est pas totalement représentative, par conséquent la taille de notre échantillon a constitué une des principales limites.

5.5 Les perspectives

Nous souhaitons explorer l'association de certains paramètres comme les polymorphismes des gènes *GSTM1* et *GSTT1* dans l'apparition et la détermination des profils cliniques du cancer du sein à partir d'étude analytique avec un échantillonnage beaucoup plus exhaustif.

Conclusion

6 Conclusion et recommandations

En résumé, cette étude descriptive nous a permis de dresser un portrait précis des caractéristiques spécifiques observées au sein de la population d'étude, mettant en lumière les variations cliniques et biologiques notables.

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

À l'issue de notre étude, afin d'approfondir notre compréhension dans la genèse du cancer du sein et ainsi de proposer de meilleurs moyens de prise en charge, nous souhaitons formuler quelques recommandations :

➤ **Aux autorités politiques**

- ✓ Assurer le financement des projets de recherche génétique concernant le cancer du sein au Mali,
- ✓ Doter les structures sanitaires maliennes de moyens de prévention, de diagnostic précoce et de prise en charge adéquate 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 substances carcinogènes.

➤ **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,
- ✓ Proposer le dépistage du cancer du sein aux patientes venues en consultations.

➤ **Aux femmes**

- ✓ S'engager dans la participation aux études de recherche sur le cancer du sein au Mali,
- ✓ Pratiquer régulièrement l'auto palpation des seins pour contribuer au dépistage précoce,
- ✓ Sensibiliser leur entourage pour encourager des comportements favorables à la santé.

Références bibliographiques

1. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiol biomarkers Prev a Publ Am Assoc Cancer Res cosponsored by Am Soc Prev Oncol*. 2016 Jan;25(1):16–27.
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2024;74(3):229–63. Available from: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
3. Hayes JD, Strange RC. Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequences. *Pharmacology*. 2000 Sep;61(3):154–66.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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*. 2012;6(6):797–803.
8. Possuelo LG, Peraça CF, Eisenhardt MF, Dotto ML, Cappelletti L, Foletto E, et al. Polymorphisms of GSTM1 and GSTT1 genes in breast cancer susceptibility: a case-control study. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2013;35(12):569–74.
9. 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.

10. Ray A. Human Papillomavirus and Other Relevant Issues in Cervical Cancer Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2025 Jun;26(12).
11. Miranda-Filho A, Piñeros M, Bray F. The descriptive epidemiology of lung cancer and tobacco control: a global overview 2018. *Salud Publica Mex.* 2019;61(3):219–29.
12. de Gruijl FR. Skin cancer and solar UV radiation. *Eur J Cancer.* 1999 Dec;35(14):2003–9.
13. 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.
14. Ossa CA, Molina G, Cock-Rada AM. Li-Fraumeni syndrome. *Biomedica.* 2016 Jun;36(2):182–7.
15. Tybjerg AJ, Friis S, Brown K, Nilbert MC, Mørch L, Køster B. Updated fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in Denmark in 2018. *Sci Rep.* 2022 Jan;12(1):549.
16. Bouchardy C, Hirvonen A, Coutelle C, Ward PJ, Dayer P, Benhamou S. Role of alcohol dehydrogenase 3 and cytochrome P-450E1 genotypes in susceptibility to cancers of the upper aerodigestive tract. *Int J cancer.* 2000 Sep;87(5):734–40.
17. 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.* 2012 Dec;6(6):797–803.
18. 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.* 1997 Sep;6(9):733–43.
19. 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.
20. Strange RC, Spiteri MA, Ramachandran S, Fryer AA. Glutathione- S -transferase family of enzymes. *Mutat Res.* 2001;482(1–2):21–6.

21. Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR. Glutathione transferases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2005;45:51–88.
22. Allocati N, Masulli M, Di Ilio C, Federici L. Glutathione transferases: substrates, inhibitors and pro-drugs in cancer and neurodegenerative diseases. *Oncogenesis.* 2018 Jan;7(1):8.
23. Jakobsson PJ, Morgenstern R, Mancini J, Ford-Hutchinson A, Persson B. Common structural features of MAPEG -- a widespread superfamily of membrane associated proteins with highly divergent functions in eicosanoid and glutathione metabolism. *Protein Sci.* 1999 Mar;8(3):689–92.
24. Oakley A. Glutathione transferases: a structural perspective. *Drug Metab Rev.* 2011 May;43(2):138–51.
25. 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.
26. Hayes JD, Pulford DJ. The glutathione S-transferase supergene family: regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 1995;30(6):445–600.
27. Jakobsson PJ, Thorén S, Morgenstern R, Samuelsson B. Identification of human prostaglandin E synthase: a microsomal, glutathione-dependent, inducible enzyme, constituting a potential novel drug target. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999 Jun;96(13):7220–5.
28. Forsberg L, Leeb L, Thorén S, Morgenstern R, Jakobsson P. Human glutathione dependent prostaglandin E synthase: gene structure and regulation. *FEBS Lett.* 2000 Apr;471(1):78–82.
29. Udomsinprasert R, Pongjaroenkit S, Wongsantichon J, Oakley AJ, Prapanthadara L, Wilce MCJ, et al. Identification, characterization and structure of a new Delta class glutathione transferase isoenzyme. *Biochem J.* 2005 Jun;388(Pt 3):763–71.
30. Armstrong RN. Structure, catalytic mechanism, and evolution of the glutathione transferases. *Chem Res Toxicol.* 1997 Jan;10(1):2–18.
31. 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*. 2002 Oct;100(8):2703–7.
32. 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.
 33. 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*. 1994 May;300 (Pt 1(Pt 1):271–6.
 34. KASSOGUE O. DISTRIBUTION GENOTYPIQUE DES GENES GSTM1 ET GSTT1 DANS LA POPULATION GENERALE MALIENNE [Internet]. 2019. p. 69. Available from: www.bibliosante.ml
 35. Liska DAJ. The detoxification enzyme systems. *Altern Med Rev*. 1998;3(3):187–98.
 36. Alexandrie AK, Rannug A, Juronen E, Tasa G, Warholm M. Detection and characterization of a novel functional polymorphism in the GSTT1 gene. *Pharmacogenetics*. 2002 Nov;12(8):613–9.
 37. 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*. 2018 Jul;68:124–35.
 38. Huang J, Gu M, Chen C. [Expression of glutathione S-transferase-pi in operative specimens as marker of chemoresistance in patients with ovarian cancer]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 1997 Aug;32(8):458–61.
 39. Fruehauf JP, Brem H, Brem S, Sloan A, Barger G, Huang W, et al. In vitro drug response and molecular markers associated with drug resistance in malignant gliomas. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res*. 2006 Aug;12(15):4523–32.
 40. Geng M, Wang L, Chen X, Cao R, Li P. The association between chemosensitivity and Pgp, GST- π and Topo II expression in gastric cancer. *Diagn Pathol*. 2013 Dec;8:198.
 41. Yu DS, Hsieh DS, Chang SY. Increasing expression of GST-pi MIF, and ID1 genes in chemoresistant prostate cancer cells. *Arch Androl*. 2006;52(4):275–81.
 42. Wang Z, Liang S, Lian X, Liu L, Zhao S, Xuan Q, et al. Identification of proteins

- responsible for adriamycin resistance in breast cancer cells using proteomics analysis. *Sci Rep*. 2015 Mar;5:9301.
43. Yang M, Li Y, Shen X, Ruan Y, Lu Y, Jin X, et al. CLDN6 promotes chemoresistance through GSTP1 in human breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2017 Nov;36(1):157.
 44. Li J, Ye T, Liu Y, Kong L, Sun Z, Liu D, et al. Transcriptional Activation of Gstp1 by MEK/ERK Signaling Confers Chemo-Resistance to Cisplatin in Lung Cancer Stem Cells. *Front Oncol*. 2019;9:476.
 45. Ishii T, Teramoto S, Matsuse T. GSTP1 affects chemoresistance against camptothecin in human lung adenocarcinoma cells. *Cancer Lett*. 2004 Dec;216(1):89–102.
 46. Lin C, Xie L, Lu Y, Hu Z, Chang J. miR-133b reverses cisplatin resistance by targeting GSTP1 in cisplatin-resistant lung cancer cells. *Int J Mol Med*. 2018 Apr;41(4):2050–8.
 47. May WA, Gishizky ML, Lessnick SL, Lunsford LB, Lewis BC, Delattre O, et al. Ewing sarcoma 11;22 translocation produces a chimeric transcription factor that requires the DNA-binding domain encoded by FLI1 for transformation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Jun;90(12):5752–6.
 48. Gangwal K, Sankar S, Hollenhorst PC, Kinsey M, Haroldsen SC, Shah AA, et al. Microsatellites as EWS/FLI response elements in Ewing’s sarcoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Jul;105(29):10149–54.
 49. Gangwal K, Close D, Enriquez CA, Hill CP, Lessnick SL. Emergent Properties of EWS/FLI Regulation via GGAA Microsatellites in Ewing’s Sarcoma. *Genes Cancer*. 2010 Feb;1(2):177–87.
 50. Lo HW, Stephenson L, Cao X, Milas M, Pollock R, Ali-Osman F. Identification and functional characterization of the human glutathione S-transferase P1 gene as a novel transcriptional target of the p53 tumor suppressor gene. *Mol Cancer Res*. 2008 May;6(5):843–50.
 51. Ahmed H. Promoter methylation in prostate cancer and its application for the early detection of prostate cancer using serum and urine samples. *Biomark Cancer*. 2010 Feb;2:17–33.
 52. Diakite B, Kassogue Y, Maiga M, Dolo G, Kassogue O, Holl JL, et al. Lack of Association of C677T Methylene tetrahydrofolate Reductase Polymorphism with

- Breast Cancer Risk in Mali. *Genet Res (Camb)*. 2023;2023:4683831.
53. Tangara youssef niankoro. DISTRIBUTION GÉNOTYPIQUE DES GÈNES DE LA GLUTATHION S-TRANSFÉRASE DE CLASSE M1 ET T1 CHEZ LES PATIENTES ATTEINTES DE CANCER DU SEIN AU MALI [Internet]. 2024. p. 95. Available from: www.bibliosanta.ml
 54. 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.
 55. Wile AG, DiSaia PJ. Hormones and breast cancer. *Am J Surg*. 1989 Apr;157(4):438–42.
 56. Briskin C, Hess K, Jeitziner R. Progesterone and Overlooked Endocrine Pathways in Breast Cancer Pathogenesis. *Endocrinology*. 2015 Oct;156(10):3442–50.
 57. Pathak DR, Speizer FE, Willett WC, Rosner B, Lipnick RJ. Parity and breast cancer risk: possible effect on age at diagnosis. *Int J cancer*. 1986 Jan;37(1):21–5.
 58. 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.
 59. Moon JJ, Lu A, Moon C. Role of genomic instability in human carcinogenesis. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2019 Mar;244(3):227–40.

ANNEXES

PROTOCOLE D'ETUDE

POURQUOI CETTE ÉTUDE EST REALISEE ?

L'étude pharmacogénétique du cancer du sein est réalisée dans le but de comprendre comment les variations génétiques individuelles peuvent influencer la réponse d'une personne au traitement anticancéreux, en particulier au tamoxifène, qui est couramment utilisé dans le traitement du cancer du sein. Cette étude nous permettra : a) identifier les variations génétiques qui peuvent prédire la réponse d'un patient à un médicament particulier, permettant ainsi une approche de traitement plus personnalisée ; b) évaluer comment les gènes individuels influencent la probabilité d'effets secondaires ou de réactions indésirables aux médicaments anticancéreux, ce qui peut aider à anticiper et à gérer ces effets ; c) comprendre comment les variations génétiques peuvent affecter l'efficacité d'un médicament, contribuant ainsi à l'optimisation du traitement et à l'amélioration des résultats pour les patients ; d) découvrir des biomarqueurs moléculaires associés à la réponse au traitement, facilitant ainsi le diagnostic précoce, la prédiction de la progression de la maladie et l'évaluation du pronostic et e) fournir des informations permettant aux professionnels de la santé de prendre des décisions éclairées sur le choix des médicaments et des doses en fonction du profil génétique spécifique du patient. En résumé, l'étude pharmacogénétique du cancer du sein vise à intégrer des informations génétiques pour améliorer la précision des traitements, réduire les effets indésirables, et potentiellement améliorer les résultats thérapeutiques pour les patients atteints de cancer du sein.

QUI PEUT PARTICIPER À CETTE ÉTUDE ?

Au total, 244 participantes volontaires saines et 244 patientes atteintes de cancer du sein seront enrôlés dans cette étude pendant un an. Vous êtes éligible à participer à l'étude si vous :

- Êtes apparemment sain(e).
- Êtes atteint(e) de cancer du sein.
- Êtes sous le traitement au tamoxifène et dérivés.
- Êtes prêt(e) à donner votre consentement ou un assentiment pour les cas d'âge extrême ou de troubles cognitifs en signant ce formulaire.
- Êtes disposé(e) à donner du sang.
- Êtes disposé(e) à autoriser l'utilisation des tissus de biopsie.

- Êtes disposé(e) à accepter que nous conservions vos échantillons pour des recherches futures si nécessaire.

Vous n'êtes pas éligible, si vous :

- Avez des maladies autres que les cancers du sein
- Présentez un problème médical connu ou toute autre circonstance qui, selon l'avis des médecins de l'étude, pourrait rendre votre participation difficile ou néfaste pour votre santé.

Si vous acceptez de participer à cette étude en signant ce formulaire de consentement, nous vous poserons des questions sur vos informations démographiques et votre santé. Ces questions incluront le sexe, l'âge, les antécédents de toute maladie actuelle ou passée, les maladies familiales connues, etc. Vous ne subirez pas un examen physique à la recherche de signes de maladies.

QUE DOIS-JE FAIRE SI JE SUIS VOLONTAIRE POUR CETTE ÉTUDE ?

Si vous êtes un participant, nous vous demanderons de faire un don d'échantillons de sang pour un volume de 5 cc de seringue. Nous espérons que cette visite durera 10 mn à 30 mn. La biopsie des tissus cancéreux est systématique pour tout diagnostic de cancers. Cette biopsie sur lame est récupérée au niveau du service d'anatomie pathologie.

QUELS SONT LES RISQUES DE CETTE ÉTUDE ?

En tant que participant, nous vous solliciterons pour un don d'échantillons sanguins d'un volume de 5 cc à l'aide d'une seringue. Nous anticipons que cette visite durera entre 10 et 30 minutes. La biopsie des tissus cancéreux est systématique pour tout diagnostic de cancers et sera effectuée au service d'anatomie pathologique. En cas d'effets indésirables, vous serez dirigé vers un médecin pour une prise en charge appropriée. L'équipe de recherche de cette étude ne fournira pas de soins à court ou à long terme.

Y A-T-IL DES AVANTAGES POUR PARTICIPER A CETTE ÉTUDE ?

Cette étude a un objectif purement scientifique et ne procure pas de bénéfices directs pour les participants. Son but est de fournir des informations sur la manière dont votre génétique peut influencer la réponse aux traitements, permettant ainsi une approche plus personnalisée et efficace. Bien que les résultats ne soient généralement pas directement communiqués dans le

cadre d'études, vous pourriez avoir la possibilité d'accéder à des informations personnalisées avec des conseils génétiques. De plus, votre participation contribuera à l'avancement des connaissances dans le domaine de la pharmacogénétique, ouvrant la voie à de nouvelles découvertes et à des traitements plus efficaces., ce qui pourrait également conduire à des avancées dans la détection précoce du cancer du sein, améliorant ainsi les options de traitement.

NOUVELLES DECOUVERTES

Toute nouvelle information scientifique susceptible d'affecter votre participation à cette étude de recherche sera discutée avec vous par les co-investigateurs de l'étude.

ALTERNATIVES

Vous avez le choix de ne pas participer à cette étude, et cela n'aura aucune incidence sur votre prise en charge normale. Votre consultation médicale et les actes médicaux ne sont pas conditionnés par votre participation à cette étude.

ALLEZ POUR LE TEST DE GENOTYPAGE

Dans le cadre de cette étude, vous serez soumis à un test de dépistage des mutations génétiques associées au cancer du sein. Vous serez également testé pour les facteurs influençant l'expression génique sans modifier la séquence de l'ADN. L'équipe de recherche vous expliquera l'interprétation des résultats et vous fournira des conseils sur la prévention des risques.

Conformément à la loi, vos informations ne seront pas divulguées à des tiers. Cependant, certaines lois nationales pourraient exiger que nous communiquions vos informations médicales à des autorités habilitées, principalement dans le cadre de programmes de prévention, de traitement ou de litiges juridiques. Le personnel de l'étude ne peut garantir l'utilisation qui sera faite de ces informations par ces autorités. Toutes les données de l'étude, y compris les vôtres, seront strictement confidentielles et resteront sous le contrôle de l'Université de Bamako (USTTB), stockées dans des fichiers électroniques sécurisés et à accès limité, uniquement accessible au personnel de l'étude.

Si vous avez des questions concernant le test de génotypage ou les informations fournies dans ce formulaire de consentement, nous vous encourageons à en discuter avec votre médecin ou l'un des chercheurs/médecins de cette étude.

ÉCHANTILLONS POUR LES TESTS GÉNÉTIQUES ET EPIGENETIQUES

Les gènes de chacun d'entre nous présentent des variations subtiles. Les tests génétiques offrent des informations cruciales sur notre santé en nous éclairant sur la manière dont la composition génétique de chaque individu peut influencer sa susceptibilité aux maladies et la réponse aux traitements. Par exemple, bien que des progrès aient été réalisés dans le diagnostic clinique, biologique et le traitement du cancer du sein, certains patients souffrent d'effets secondaires menaçant leur vie ou présentent une réponse inadéquate au traitement. La composition génétique individuelle a été démontrée comme jouant un rôle important dans la variabilité interindividuelle des réponses aux médicaments. La distribution des gènes d'intérêt pharmacogénétique varie considérablement d'une population à l'autre. Ainsi, l'identification des différents allèles, génotypes et haplotypes des gènes CYP2D6, GST dans la population malienne pourrait être utile pour une administration du Tamoxifène basée sur des données probantes. Les variations génétiques dans ces gènes peuvent entraîner une activité enzymatique accrue ("métaboliseur ultrarapide"), diminuée ("métaboliseur intermédiaire") ou absente ("métaboliseur pauvre"). Les individus qui sont des métaboliseurs intermédiaires ou pauvres peuvent avoir des concentrations plasmatiques réduites d'endoxifène et bénéficier moins de la thérapie au tamoxifène.

En étudiant donc vos gènes, les chercheurs peuvent apprendre davantage sur la capacité des personnes à lutter contre une maladie. Au cours de cette étude, nous étudierons des gènes qui pourraient vous rendre plus ou moins susceptibles au cancer du sein.

STOCKAGES DES ÉCHANTILLONS

Votre échantillon sera conservé pour de possibles futures recherches scientifiques. Les échantillons seront étiquetés avec un code accessible uniquement à l'équipe de l'étude et non à des personnes étrangères à celle-ci. Toute information permettant de retracer vos échantillons à votre nom sera maintenue confidentielle et hautement sécurisée dans les limites prévues par la loi. Vos échantillons nous aideront à mieux comprendre la distribution des polymorphismes génétiques dans la population malienne. Ils peuvent également être utilisés pour d'autres tests à l'avenir. Vos résultats peuvent être consultés par votre médecin pour vos futurs soins médicaux. Vous pouvez demander à un généticien de notre équipe de discuter des résultats de vos tests avec vous une fois disponibles. Vos résultats de tests ne seront pas partagés avec votre médecin privé sauf si cela est pertinent pour vos soins médicaux, et ce, uniquement si vous nous le demandez.

En acceptant de participer à cette étude, vous ne renoncez ni ne perdez aucun de vos droits concernant l'accès et la divulgation de vos informations médicales. Pour de plus amples informations sur ces droits, veuillez contacter les médecins principaux de l'étude (voir leurs coordonnées ci-dessous).

LES ETUDES FUTURES

Dans le futur, les chercheurs de cette étude ou d'autres chercheurs au Mali, aux États-Unis ou ailleurs pourront demander à effectuer d'autres analyses avec vos échantillons stockés et/ou les données recueillies au cours de cette étude. L'équipe de cette étude pourra leur envoyer vos échantillons, ainsi que l'étiquette codée sans votre nom. L'équipe de cette étude peut également partager des informations telles que votre sexe, votre âge, votre historique de santé, votre appartenance ethnique, ou toute information médicale, toujours sans votre nom. Dans certains cas, un comité d'éthique (CE) examinera ces nouvelles recherches qui utilisent vos échantillons ou données pour approbation/rejet. Le CE est un comité qui supervise les études de recherche médicale et s'assure que les droits et le bien-être des participants soient protégés. Les chercheurs de l'étude n'utiliseront vos échantillons que pour la recherche et ne peuvent pas les vendre. Les recherches futures qui utilisent vos échantillons peuvent aboutir à de nouveaux produits, mais vous ne recevrez aucun paiement pour ces produits. Si vous avez des questions concernant les informations incluses dans ce formulaire de consentement, vous êtes encouragé à en discuter avec votre médecin de soins primaires ou l'un des chercheurs de l'étude. Le CE, le personnel de l'étude et/ou des moniteurs d'étude et leurs personnes désignées peuvent accéder à vos documents. Dans les limites prévues par la loi, des efforts seront faits pour garder vos informations personnelles confidentielles. La publication des données de cette étude n'utilisera pas votre nom et ne vous identifiera pas personnellement.

COMPENSATION

Si vous participez à cette étude, vous ne serez pas rémunéré, mais vous recevrez une compensation de 5000 FCFA (\$10) pour votre temps.

AVEZ-VOUS DES QUESTIONS CONCERNANT VOTRE PARTICIPATION À L'ÉTUDE ?

Si vous avez des questions, veuillez discuter avec le personnel de l'étude dès maintenant. Pour toute question ultérieure, n'hésitez pas à en discuter avec un membre du personnel de l'étude ou l'un des co-investigateurs énumérés ci-dessous :

Mali

1. Dr Bréhima Diakité, FMOS/USTTB, Point-G, Bamako, Mali; Téléphone: (223) 67 16 01 16; Email: br.diakite@yahoo.fr

2. Pr Cheick Bougadari Traoré, FMOS/USTTB, Point-G, Bamako, Mali; Téléphone: (223) 66 73 63 23; Fax: (223) 20 22 97 90; Email: cheickbtraore@yahoo.fr

USA

3. Dr Mamoudou Maiga de l'Université Northwestern, Chicago, Illinois, USA; Téléphone: (001) 847-467-2560; Email: Mamoudou.maiga@northwestern.edu

Le Comité d'Éthique (CE) évalue et supervise les études de recherche impliquant des participants. Il a pour mission de protéger les droits et le bien-être des personnes participant à ces études. Si vous avez des questions concernant vos droits en tant que participant ou si vous estimez ne pas avoir été traité correctement par l'équipe de recherche, vous pouvez contacter le CE. De plus, le CE est à votre disposition pour toute autre question, préoccupation ou plainte liée à cette recherche. Voici leurs coordonnées :

1. Pr Saïbou Maiga, (Bamako, Mali), président du comité d'éthique de l'USTTB; cellulaire: (223) 79331853; Email : smaiga@datatech.net.ml

2. Pr Mahamadou DIAKITE, Secrétaire Principal du CE de l'USTTB, BP: 1805

3. Le bureau du Comité Institutionnel d'éthique de l'Université de Northwestern;

Téléphone: (001) 312-503-9338, Fax: (001) 312-503-0555, Email: irb@northwestern.edu

Fiche d'exploitation

Nom et Prénom : N° de
dossier :/...../.....

Statut familial :
Tel1 :

.....
Profession : Tel2 :

.....
Age :Ans

Adresse :

Age de diagnostic :

Origine ethnique :

Poids :kg Taille :m IMC
(poids/taille²) :kg/m²

Cancer de sein : ☐ Sein droit ☐ Sein gauche ☐ Bilatéral
☐ Avec cancer de l'ovaire ☐ sans cancer de
l'ovaire

FACTEURS HORMONAUX

1.Menstruation :

Age des premières menstruations : ☐ < 12 ☐ ≥ 12 ans
➤ Troubles de menstruation et causes (irrégularité, abondance...) :

2.Contraceptifs oraux :

➤ Administration des contraceptifs oraux : ☐ Oui ☐ Non
➤ Age de début d'administration des contraceptif oraux :Ans
➤ Période d'administration :
☐ Avant la première grossesse menée à terme ☐ Après la première grossesse menée à terme
➤ Type de contraceptifs oraux administrés :
☐ Contraceptif oral oestro-progestatif : ☐ Normodosé ☐ Minidosé ☐ Fortement dosé
☐ Contraceptif oral progestatif : ☐ Microdosé ☐ Macrodosé
➤ Durée d'administration :Mois.
➤ Arrêt d'administration des contraceptifs oraux : ☐ Oui ☐ Non
➤ Si oui, depuis combien de temps : ☐ < 10 ans ☐ ≥ 10 ans

3.Ménopause :

➤ Statut de la ménopause : ☐ Pré-ménopause ☐ Post-ménopause ☐ Péri-ménopause

Age de la ménopause :ans (☐ < 55 ans ☐ ≥ 55 ans)

➤ Type de ménopause :

- ☐ Ménopause naturelle.
- ☐ Arrêt des menstruations durant l'année du diagnostic.
- ☐ Arrêt des menstruations suite à une ovariectomie bilatérale.
- ☐ Arrêt des menstruation suites à une irradiation des ovaires.
- ☐ Hystérectomie sans ovariectomie bilatérale.
- ☐ Arrêt des menstruations suite à une chimiothérapie

4.Traitement hormonal Substitutif (THS) :

➤ Sous THS : ☐ Oui ☐ Non

➤ Type de THS : ☐ Progestérone seules ☐ Œstrogènes seules
 ☐ Progestérone + Œstrogènes ☐

Autres :.....

- Dosage :.....
- Durée de traitement :.....

FACTEURS LIES A LA REPRODUCTION

1. Parité : ☐ Nullipare ☐ Multipare

2.Nombre d'enfants :.....

3.Age de la première grossesse menée à terme :ans ☐ <30 ans ☐ ≥ 30 ans

4.Problème de fertilité : ☐ Oui ☐ Non

Si oui, ☐ Traitement hormonal (Inducteurs d'ovulation: Citrate de clomifène; gonadotrophines..)

 Durée du traitement :.....

☐ Stimulation ovarienne (FIV)

 Nombre de fois :.....

 Date de la dernière stimulation :

5. Allaitement : ☐ Oui ☐ Non

Si oui, durée d'allaitement :.....ans

7.Avortements : ☐ Oui ☐ Non

Si oui, ☐ Age de l'avortement :.....ans ☐ Nombre d'avortements :.....

☐ Type d'avortement : ☐ Spontané ☐ Provoqué

FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

1.Exposition aux radiations ionisantes avant l'âge de 40 ans (irradiation de la poitrine) :

☐ Oui ☐ Non

2.Atteinte d'une maladie bénigne du sein auparavant :

☐ Oui ☐ Non

3.Obésité après la ménopause : ☐ Oui ☐ Non

4.Gain de poids (plus de 20 Kg à partir de l'âge de 18ans) : ☐ Oui ☐ Non

5.Pratique de l'activité physique : ☐ Souvent (Nombre de fois/ semaine :.....)

☐ Parfois ☐ Jamais

6.Consommation du tabac : ☐ Jamais ; ☐ Ancienne fumeuse : (Nombre de cigarette/jour :)

☐ Durée d'arrêt :.....ans

☐ Fumeuse actuelle:(Nombre de cigarette /jour)

☐ Tabagisme passif

7.Consommation d'alcool : ☐ Oui (Nombre de boisson /jour) ☐ Non

8. Antécédents familiaux de cancer du sein : ☐ Oui ☐ Non

9.Antécédents familiaux d'autre cancer : ☐ Oui ☐ Non

10.Antécédent personnel de cancer du sein : ☐ Oui ☐ Non

11.Alimentation : ☐ Riche en fruits et légumes ; ☐ Riche en viandes ; ☐ Riche en graisse animale.

12.Exposition professionnelle :

☐ Produits chimiques (Solvant organiques, produits chimiques reproduisant l'effet des œstrogènes organochlorés DDT ; PCB)

☐ Agents-physiques (rayon ionisant champs électromagnétique.....)

☐ Produits de beauté et de soins contenant des substances reconnues possiblement-cancérogènes (dichlorométhane/perchloroéthylène;formaldéhyde.....)

☐ Pesticides

FACTEURS PRONOSTIQUES

Laboratoire :

1.Type histologique :

☐ Carcinomes non infiltrant : ☐ Carcinome canalaire in situ ☐ Carcinome lobulaire in situ

☐ Carcinomes infiltrant : ☐ Carcinome canalaire infiltrant ☐ Carcinome lobulaire infiltrant

☐ Carcinome mucineux ou colloïde ☐ Carcinome médullaire

☐ Carcinome tubuleux ☐ Carcinome papillaire

☐ Carcinome adénoïde kystique ☐ Carcinome sécrétant
juvénile

☐ Carcinome non spécifique du sein
☐ Maladie de Paget

2 .Le grade histopronostique de Scarff Bloom et Richardson (SBR)

☐ Grade I ☐ Grade II ☐ Grade III

3.Envahissement ganglionnaire axillaire :

☐ N0 (Absence) ☐ N1 (Atteinte axillaire homolatérale mobile)
☐ N2 (Atteinte axillaire homolatérale fixée) ☐ N3 (Atteinte interne homolatérale)

4 .Taille de la tumeur primitive : ☐ T1 (< 2 cm) ☐ T2 (2-4 cm)
☐ T3(> 4 cm) ☐ T4 (Extension aux structures adjacentes)

5.Les récepteurs hormonaux : ☐ RP+ ☐ RP⁻
☐ RE+ ☐ RE⁻

6.Statut Her2: ☐ Her2- ☐ Her2+ ☐ Her2++ ☐ Her2+++

7.Classification moléculaire : ☐ Luminal A ☐ Luminal B
☐ HER2 Triple négatif

8.Métastase : ☐ M0 (Absence métastase) ☐ M1 (Présence métastase)

9.Traitement anticancéreux :

☐ AC6O,
☐ EC,
☐ FAC 50,
☐ FEC 100,
☐ Docetaxel 100,
☐ Taxol Hebdo,
☐ Xeloda,
☐ navelbine,
☐ gemzar -carbo,
☐ gemzar-Cisplatine,
☐ GEMOX,
☐ Herceptine,
☐ Tamoxifène,

.....
Autres
médicaments :.....
.....

SUIVI A 3 MOIS

1. **Taille de la tumeur :** ☐ T1 (< 2 cm) ☐ T2 (2-4 cm)
 ☐ T3(> 4 cm) ☐ T4 (Extension aux structures
adjacentes)

2. **Métastase :** ☐ M0 (Absence métastase) ☐ M1 (Présence métastase)

3. Traitements

Traitement à

M0 :

Dérivé :

...

Effets secondaires du traitement :

☐ Vomissement

☐ Nausée

☐ Perte d'appétit

☐ Aphtes buccaux

.....

.....

.....

Autres

médicaments :

.....

.....

SUIVI A 6 MOIS

1. **Taille de la tumeur :** ☐ T1 (< 2 cm) ☐ T2 (2-4 cm)
 ☐ T3(> 4 cm) ☐ T4 (Extension aux structures
adjacentes)

2. **Métastase :** ☐ M0 (Absence métastase) ☐ M1 (Présence métastase)

3. Traitements

Traitement à

M3 :

Dérivé :

.....

Effets secondaires du traitement :

☐ Vomissement

☐ Nausée

☐ Perte d'appétit

☐ Aphtes buccaux

.....

.....

.....

Autres

médicaments :

.....
.....

SUIVI A 12 MOIS

1. Taille de la tumeur : ☐ T1 (< 2 cm) ☐ T2 (2-4 cm)
 ☐ T3(> 4 cm) ☐ T4 (Extension aux structures
adjacentes)

2. Métastase : ☐ M0 (Absence métastase) ☐ M1 (Présence
métastase)

3. Traitements

Traitement à

M6 :

Dérivé :

....

Effets secondaires du traitement :

☐ Vomissement

☐ Nausée

☐ Perte d'appétit

☐ Aphtes buccaux

... ..

.....

.....

Autres

médicaments :

Consentement éclairé pour la participation

Après avoir reçu des explications détaillées sur le projet de recherche envisagé par le Dr..... Et ayant toutes les réponses à mes questions sur la présente étude, je, soussigné, donne mon consentement et participe à ce projet de recherche qui comporte des études génétiques.

En signant ce document, j'atteste avoir pleine connaissance et compréhension de ce qui suit :

Le projet dont je suis invité à participer s'intitule : Pharmacogénétique du traitement hormonal du cancer du sein

Je participe à cette recherche parce que :

Sujet témoin

Malade

Ma participation exige :

Un prélèvement sanguin

Un questionnaire à remplir

Ma participation est entièrement volontaire :

- Je peux refuser de participer sans préjudice de la part de mon médecin traitant, ma décision n'affectera pas sur les soins médicaux que je reçois.

- Je peux me retirer de cette étude, quand je veux et je peux disposer de toute information sans affecter les soins médicaux que j'ai le droit de recevoir.

Je ne supporterai aucun frais supplémentaire à la suite de ma participation à ce projet.

Je comprends que les informations produites à partir de ma participation à ce projet seront tenues confidentielles.

J'ai étudié avec soins les options ci-dessus et je signe ce consentement en pleine connaissance. connaissance.

Malade/Témoin

Nom:.....

Age: ____ Ans

Numéro d'identification du volontaire : ____ - ____ - ____

Signature:.....

Date:.....

