

MINISTERE 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)



Année Universitaire 2024-2025

N° :

Master de Génétique et Pathologie Moléculaire

Mémoire

ÉTUDE DU POLYMORPHISME *Pro47Ser* DU GENE *TP53* CHEZ LES PATIENTES ATTEINTES DE CANCER DU SEIN AU MALI

Présenté et Soutenu publiquement le 13/ 07/2026 devant la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie de Bamako

par : **Mme Fatoumata Alidji IBRAHIM**

Pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique et Pathologie Moléculaire

JURY

Président : M. Cheick B. TRAORE, Professeur Titulaire

Directeur : M. Bréhima DIAKITE, Maître de Conférences

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

Membre du jury : M. Bourama COULIBALY, Maître de Conférences

DEDICACES

Je dédie ce travail à :

Mon père **Mr Alidji Ibrahim MAIGA**, merci père pour ton amour inconditionnel et sans faille, pour tes sacrifices et soutien. Je ne saurai jamais comment te remercier pour tous les efforts fournis pour que j'en arrive à ce stade. J'espère que tu es fier de moi et que Dieu puisse te donner une longue vie et une bonne santé pour pouvoir être encore plus fier de moi.

Ma mère **Feu Hadiara MAMANE**, ta mort a été la plus grande douleur et la plus grande perte de ma vie. Tu étais et es toujours ma force, ma motivation. J'espère que tu es fière de moi de là où tu es. La mort n'arrête pas l'amour.

Mon cher époux **Mr Boubacar SIDIBE**, merci pour ton soutien et ton amour inconditionnel. Ton accompagnement a été pour moi une force dans les moments de doutes. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir donnée les moyens de poursuivre mes ambitions.

Mes **frères** et **sœurs**, merci pour vos accompagnements et votre présence. Qu'Allah nous bénisse et fructifie cette fraternité. Amen !

Mes **amis**, merci pour les moments de pause, votre écoute et votre patience face à mes doutes.

Remerciements

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail de recherche et au bon déroulement de mon cursus.

Mes remerciements s'adressent tout d'abord au **Directeur Général du Centre de Recherche et de Formation sur les Pathologies Moléculaires (CREFPAM)**, pour m'avoir ouvert les portes de cette institution d'excellence et m'avoir permis de bénéficier d'un environnement scientifique exceptionnel.

Toute ma reconnaissance va également à l'ensemble du **personnel du CREFPAM**. Votre accueil, votre disponibilité au quotidien, votre soutien technique et vos précieux conseils m'ont permis de mener à bien mes travaux de recherche dans les meilleures conditions possibles.

Je souhaite exprimer ma sincère gratitude aux **Professeurs des Facultés de Médecine et de Pharmacie**. Vos enseignements de haut niveau, votre rigueur scientifique et votre bienveillance ont été une source d'inspiration constante tout au long de ma formation.

Enfin, je tiens à saluer chaleureusement **mes camarades étudiants de la toute première promotion de ce Master**. Partager cette aventure pionnière à vos côtés a été une expérience humaine et académique inoubliable. Merci pour l'entraide, les discussions passionnées et la solidarité dont nous avons fait preuve au quotidien.

À toutes et à tous, merci infiniment.

Liste des abréviations

- 'BRCA' : *Breast cancer*
- 'TP53' : Tumor protein 53
- PIN3 : Polymorphisme de l'Intron 3
- Arg : Arginine
- Pro : Proline
- Ser : Serine
- HIPK2 : *Homeodomain-interacting protein kinase 2*
- CREFPAM : Centre de Recherche et de Formation sur les Pathologies Moléculaires
- PCR-RFLP : *Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism and sequencing*)
- RBC : *Red blood cell*
- NaCl : Chlorure de Sodium
- EDTA : Ethylène Diamine Tetra-Acétique
- 'PCR' : *Polymerase chain reaction*
- dNTP : Désoxynucléosides triphosphates
- UV : ultra-violet
- ATCD : Antécédent
- 'SPSS 20.0' : *Statistical package for the social sciences*
- X^2 : Khi carré

Listes des tableaux

Tableau I : Amorces utilisées pour l'amplification du gène <i>TP53</i> dans le polymorphisme <i>Pro47Ser</i> (26).....	20
Tableau II : Distribution des participantes par classe d'âge.....	23
Tableau III : Répartition des patientes selon le statut familial	23
Tableau IV : Répartition des participantes selon l'âge au moment du diagnostic	Erreur ! Signet non défini.
Tableau V : Répartition des participantes selon la profession	Erreur ! Signet non défini.
Tableau VI : Répartition des participantes selon l'appartenance ethnique	Erreur ! Signet non défini.
Tableau VII : Répartition selon les types histologiques.....	Erreur ! Signet non défini.
Tableau VIII : Répartition des génotypes et des allèles de <i>TP53</i>	Erreur ! Signet non défini.
Tableau IX : Répartition des participantes selon les antécédents familiaux de cancer du sein	Erreur ! Signet non défini.
Tableau X : Répartition génotypique du polymorphisme p. <i>Pro47Ser</i> du gène <i>TP53</i> selon l'ethnie	Erreur ! Signet non défini.
Tableau XI : Répartition des génotypes du variant <i>TP53</i> p. <i>Pro47Ser</i> selon les antécédents familiaux du cancer du sein.....	Erreur ! Signet non défini.
Tableau XII : Répartition des génotypes du variant <i>TP53</i> p. <i>P47S</i> selon le type histologique	Erreur ! Signet non défini.

Listes des figures

Figure 1 : Structure du gène <i>TP53</i> (28)	8
Figure 2 : Glandes mammaires (33)	12
Figure 3 : Répartition en fonction de la localisation de la tumeur	25
Figure 4 : Répartition selon la parité	26

Table des matières

Table des matières

1	Introduction	2
2	Objectifs	5
2.1	Objectif général	5
2.2	Objectifs spécifiques.....	5
3	Généralités	7
3.1	Gène <i>TP53</i>	7
3.2	Généralité sur le sein et le cancer du sein.....	9
3.2.1	Définitions	9
3.2.2	Rappel physiologique	9
3.2.3	Épidémiologie du cancer du sein.....	14
3.3	Implication du gène <i>TP53</i> dans le cancer du sein.....	14
4	Matériel et méthodes	17
4.1	Cadre et lieu d'étude	17
4.2	Type et période d'étude.....	17
4.3	Population d'étude	17
4.3.1	Critères d'inclusion	17
4.3.2	Critères de non inclusion	17
4.4	Prélèvement sanguin	17
4.5	Analyse moléculaire	17
4.6	Détermination de la qualité et de la concentration d'ADN	19
4.6.1	Évaluation de la qualité de l'ADN.....	19
4.6.2	Mesure de la concentration et de la pureté de l'ADN	19
4.7	Identification du polymorphisme <i>Pro47Ser</i> du gène <i>TP53</i> par PCR-RFLP	19
4.7.1	Principe de la PCR-RFLP.....	20
4.7.2	Préparation des produits de PCR	20
4.7.3	Conditions d'amplification	20
4.7.4	Digestion enzymatique	21
4.7.5	Révélation sur gel d'agarose.....	21
4.7.6	Interprétation des différents profils génotypiques	21
4.8	Analyse et saisie des données	21
4.9	Considérations éthiques	21
5	Résultats	23
5.1	Caractéristiques sociodémographiques et cliniques.....	23

5.1.1	Répartition des participantes selon la classe d'âge.....	23
5.1.2	Répartition selon le statut familial	23
5.1.3	Répartition selon l'âge au moment du diagnostic.....	23
5.1.4	Répartition selon la profession	24
5.1.5	Répartition selon l'appartenance ethnique	24
5.1.6	Répartition selon la localisation de la tumeur.....	25
5.1.7	Selon les types histologiques	25
5.1.8	Selon la parité	26
5.1.9	Répartition selon les fréquences du polymorphisme <i>p.Pro47Ser</i> du gène <i>TP53</i>	26
5.1.10	Répartition selon les antécédents familiaux	27
5.2	Étude de la distribution génotypique du gène selon les caractéristiques socio-démographiques.....	27
5.2.1	Distribution des génotypes du polymorphisme <i>p.Pro47Ser</i> du gène <i>TP53</i> selon l'ethnie.....	27
5.2.2	Distribution des génotypes selon les antécédents familiaux du cancer du sein	28
5.2.3	Distribution des génotypes selon le type histologique	29
6	Commentaires et discussion.....	31
6.1	Caractéristiques sociodémographiques et cliniques	31
6.2	Fréquence génotypique du polymorphisme <i>TP53 p.Pro47Ser</i>	32
6.2.1	Distribution génotypique du polymorphisme <i>TP53 p.Pro47Ser</i>	32
6.2.2	Génotypes <i>TP53 p.Pro47Ser</i> et antécédents familiaux	32
6.2.3	Génotypes de <i>TP53 p.Pro47Ser</i> et type histologique.....	33
6.3	Forces et limites de l'étude.....	33
6.4	Perspectives.....	34
7	Conclusion et recommandations	36
7.1	Conclusion.....	36
7.2	Recommandations	36
8	Références	39

Résumé

Introduction

Le cancer du sein constitue un important problème de santé publique à l'échelle mondiale et au Mali. Il s'agit d'une maladie multifactorielle, dont les facteurs génétiques jouent un rôle majeur dans la survenue. Le gène *TP53* est impliqué dans plus de 50 % des cancers humains. L'objectif de ce travail était d'évaluer la distribution du polymorphisme *p.Pro47Ser* du gène *TP53* chez les patientes atteintes d'un cancer du sein au Mali.

Méthodologie

Nous avons effectué une étude transversale de novembre 2025 à avril 2026 auprès de 71 femmes atteintes d'un cancer du sein. Le génotypage a été réalisé par la technique de PCR-RLFP. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SPSS, version 20.0. Le test du chi carré (χ^2) a été utilisé pour comparer la distribution des profils génotypiques selon les caractéristiques sociodémographiques et cliniques. Une valeur de *p* inférieure à 0,05 (*p* < 0,05) a été considérée comme statistiquement significative.

Résultats

L'âge moyen des participantes était de 44,24 ± 11,98 ans. L'ethnie bambara était la plus représentée (29,60 %) et 57,70 % des participantes étaient ménagères. Le génotype sauvage PP était le plus fréquent (63 %), suivi du génotype hétérozygote PS (31 %) et du génotype muté SS (6 %). 90,1 % des participantes n'avaient pas d'antécédent familial de cancer du sein. Le carcinome canalaire infiltrant non spécifique était le type histologique le plus fréquent. Aucune association statistiquement significative n'a été observée entre le génotype du polymorphisme *p.Pro47Ser* et les caractères sociodémographiques et cliniques des participantes.

Conclusion

Ce travail a permis de déterminer la distribution génotypique du polymorphisme *p.Pro47Ser* du gène *TP53* chez les patientes atteintes d'un cancer du sein au Mali. Ces résultats constituent une base pour la réalisation d'études d'association à plus grande échelle, afin d'évaluer le rôle de ce polymorphisme dans la susceptibilité au cancer du sein.

Mots clés : TP53, polymorphisme, cancer sein, Mali

Abstract

Introduction

Breast cancer is a major public health problem both globally and in Mali. It is a multifactorial disease in which genetic factors play a major role in its development. The *TP53* gene is implicated in over 50% of human cancers. The aim of this study was to assess the distribution of the *p.Pro47Ser* polymorphism in the *TP53* gene among female breast cancer patients in Mali.

Methods

We conducted a cross-sectional study from November 2025 to April 2026 involving 71 women with breast cancer. Genotyping was carried out using the PCR-RLFP technique. The data were analysed using SPSS version 20.0. The chi-squared test (X^2) was used to compare the distribution of genotype profiles according to sociodemographic and clinical characteristics. A p-value of less than 0.05 ($p < 0.05$) was considered statistically significant.

Results

The average age of the participants was 44.24 ± 11.98 years. The Bambara ethnic group was the most represented (29.60%) and 57.70% of the participants were housewives. The wild-type PP genotype was the most common (63%), followed by the heterozygous PS genotype (31%) and the mutant SS genotype (6%). 90.1% of the participants had no family history of breast cancer. Non-specific invasive ductal carcinoma was the most common histological type. No statistically significant association was observed between the genotype of the *p.Pro47Ser* polymorphism and the participants' socio-demographic and clinical characteristics.

Conclusion

This study has determined the genotypic distribution of the *p.Pro47Ser* polymorphism in the *TP53* gene among female breast cancer patients in Mali. These results provide a basis for conducting larger-scale association studies to assess the role of this polymorphism in susceptibility to breast cancer.

Keys words : *TP53*, polymorphism, breast cancer, Mali

Introduction

1 Introduction

Le cancer du sein est une maladie caractérisée par une multiplication anarchique de cellules mammaires anormales conduisant à la formation de tumeurs (1). Selon les estimations de GLOBOCAN 2022 (2), il représente le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez la femme et la principale cause de décès par cancer dans cette population à l'échelle mondiale. En 2022, on estimait à 2 296 840 le nombre de nouveaux cas de cancer du sein, soit 11,5 % de l'ensemble des cancers diagnostiqués, et à 666 103 le nombre de décès, représentant 6,8 % de la mortalité par cancer dans le monde.

Au Mali, environ 2 450 nouveaux cas de cancer du sein ont été enregistrés, soit 17,3 % de l'ensemble des cancers, avec 1 425 décès estimés, soit (13,9 %) de la mortalité par cancer. Ces données confirment que le cancer du sein constitue un problème de santé publique.

Le cancer du sein étant une maladie multifactorielle résultant de l'interaction entre les facteurs génétiques, hormonaux, environnementaux et comportementaux, les facteurs de risque peuvent être classés en facteurs non modifiables, tels que l'âge, le sexe, les antécédents familiaux ou génétiques et la densité mammaire, et en facteurs modifiables, notamment l'alimentation, la consommation d'alcool, le tabagisme, la sédentarité, l'obésité et l'exposition à certains agents chimiques (3).

Parmi les facteurs génétiques, certains variants pathogènes héréditaires des gènes *BRCA1*, *BRCA2* et du gène *TP53* sont associés à une augmentation importante du risque de développer un cancer du sein.

Le gène *TP53* est localisé sur le chromosome 17p13.1 et est impliqué dans au moins 30 % des cas de cancers du sein survenant avant 35 ans (4). Il code pour la protéine p53, un suppresseur de tumeur jouant un rôle central dans le maintien de l'intégrité du génome. En tant que facteur de transcription, p53 régule l'expression de nombreux gènes impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN, la sénescence et l'apoptose (5).

Plusieurs polymorphismes ont été décrits dans le gène *TP53*, notamment la 16 paires de bases (pb) de l'intron 3 (PIN3), le polymorphisme *p.Arg72Pro* (6) et le polymorphisme *p.Pro47Ser* qui figurent parmi les variants les plus étudiés.

Le polymorphisme *c.139C>T p.Pro47Ser* (rs1800371) est localisé dans le domaine de transactivation N-terminal de p53. Dans les conditions physiologiques, la phosphorylation de la sérine 46 par les kinases p38 et HIPK2 (*Homeodomain-interacting protein kinase 2*), favorise la transcription de gènes impliqués dans l'apoptose. Le remplacement de la proline par une serine en position 47, diminue la phosphorylation de la sérine 46, réduisant ainsi l'activité pro-apoptotique de p53 (7). Cette alternation est associée à la perte partielle de fonction de la

protéine *p53* et pourrait contribuer à la susceptibilité au développement de certains cancers. Le variant S47 est considéré comme spécifique des populations africaines. Il est retrouvé chez moins de 5 % des Afro-américains et est pratiquement absent dans les populations caucasiennes (8). D'autres études rapportent une fréquence d'environ 1,5 % chez les Afro-américains et comprises entre 6 % et 8 % dans certaines populations africaines, tandis qu'il n'a pas été détecté chez les populations caucasiennes américaines (9).

L'association entre le polymorphisme *p.Pro47Ser* et le risque de cancer du sein demeure toutefois controversée. Les fréquences alléliques varient considérablement selon les groupes ethniques et les études épidémiologiques publiées ont rapporté des résultats parfois divergents quant à son implication dans la susceptibilité génétique. Dans ce contexte, la présente étude visait à déterminer la fréquence génotypique du polymorphisme *p.Pro47Ser* du gène *TP53* chez les patientes atteintes d'un cancer du sein au Mali. Les résultats obtenus permettront de mieux caractériser la distribution de ce polymorphisme dans la population malienne et constitueront une base pour de futures études de génétique moléculaire visant à évaluer son association avec le risque de cancer du sein.

Hypothèse générale

Le polymorphisme *p.Pro47Ser* est présent chez les patientes maliennes atteintes d'un cancer du sein et présente une distribution génotypique caractéristique de cette population.

OBJECTIFS

2 Objectifs

2.1 Objectif général

- Étudier la distribution du polymorphisme *p.Pro47Ser* chez les patientes atteintes d'un cancer du sein au Mali.

2.2 Objectifs spécifiques

- Décrire les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patientes atteintes d'un cancer du sein incluses dans l'étude ;
- Déterminer la distribution allélique et génotypique du polymorphisme *p.Pro47Ser* du gène *TP53* dans la population d'étude ;
- Analyser la distribution génotypique du polymorphisme *p.Pro47Ser* selon les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patientes.

GÉNÉRALITÉS

3 Généralités

3.1 Gène *TP53*

La protéine p53 a été découverte en 1979, de manière indépendante par plusieurs équipes, lors de travaux menés sur des cellules humaines et murines, notamment comme antigène associé à certains sarcomes (10,11). Chez l'être humain, le gène *TP53* est localisé sur le bras court du chromosome 17, au locus (17p13.1). Il est notamment présent en deux exemplaires dans les cellules diploïdes (12). Initialement considéré comme un proto-oncogène, *TP53* a été reconnu en 1989 comme gène suppresseur de tumeur, après que la perte de sa fonction eut été observée dans de nombreuses tumeurs humaines (13).

La protéine p53 est exprimée à faible niveau dans la plupart des cellules de l'organisme. Elle est stabilisée et activée en réponse à différents stress cellulaires, notamment les lésions de l'ADN, le stress oxydatif, l'activation d'oncogènes ou encore l'hypoxie. Elle intervient alors dans plusieurs mécanismes essentiels, tels que l'arrêt du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN, la sénescence et l'apoptose (14,15). Elle contribue ainsi au maintien de l'intégrité du génome, aussi bien dans le noyau qu'au niveau (16,17). Lorsque les dommages génétiques sont réparables, p53 peut interrompre temporairement la progression du cycle cellulaire afin de permettre leur correction. En revanche, lorsque ces altérations sont trop importantes, elle peut favoriser la sénescence ou déclencher la mort programmée de la cellule. La perte de cette fonction de surveillance permet aux cellules porteuses d'anomalies génétiques de survivre et de proliférer, ce qui favorise le processus de cancérisation.

L'altération de la voie de signalisation de p53 constitue une caractéristique fréquente de nombreux cancers humains. Dans le cancer du sein les mutations du gène *TP53* peuvent notamment entraîner une diminution ou une perte de l'activité suppressive de p53. Certaines mutations confèrent également à la protéine des propriétés nouvelles susceptibles de favoriser la progression tumorale.

Sur le plan moléculaire, p53 agit principalement comme un facteur de transcription. Elle active directement l'expression de nombreux gènes, parmi lesquels *CDKN1A*, *MDM2*, *PERP*, *PMAIP1*, *BBC3/PUMA* et *CCNG1* (18). Elle peut également participer, directement ou indirectement, à la répression de gènes tels que les gènes *MAP4* et *NANOG* (19).

Considérée comme un suppresseur de tumeurs ou un oncogène, la protéine p53 influence de manière complexe la dynamique cancéreuse. Dans une étude, l'altération de p53 est associée à l'expansion des cellules du carcinome hépatocellulaire. Son action passe notamment par l'induction de *PUMA*, qui est un modulateur de l'apoptose induit par p53, dont les variations de concentration peuvent toutefois altérer la fonction cellulaire (20).

Le gène *TP53* est composé de 11 exons, dont le premier est non codant (*Figure 1*). Son produit est une phosphoprotéine oligomérique nucléaire de 393 acides aminés, avec un poids moléculaire de 53 kDa. La plupart des polymorphismes du gène *TP53* sont des polymorphismes nucléotidiques simples. Les cinq polymorphismes de la région codante comprennent à la fois des transitions et des transversions, telles qu'une transition C→T au codon 21 (21), une transition G→A au codon 36 (22), une transition C→T au codon 47 (23), une transversion G→C au codon 72 (24), et une transition A→G au codon 213 (25,26). Le deuxième polymorphisme le plus fréquent observé dans le gène *TP53* se situe au codon 47 de l'exon 4 et entraîne une substitution de la proline par la sérine. Il a été rapporté que ce SNP entraîne une diminution significative de la capacité de la protéine *p53* à induire l'apoptose (27).

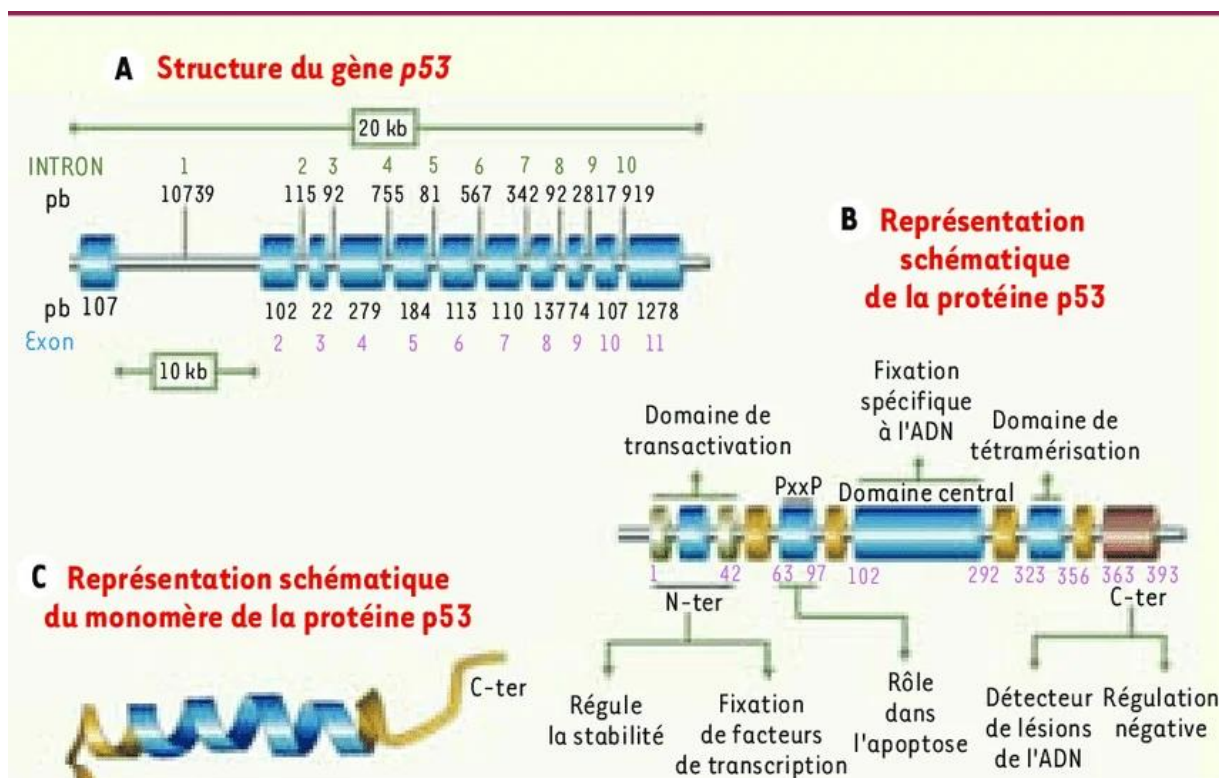


Figure 1 : Structure du gène *TP53* (28)

A : Structure du gène *TP53*, B : Représentation schématique de la protéine *p53*, C : Représentation schématique du monomère de la protéine *p53*

3.2 Généralité sur le sein et le cancer du sein

3.2.1 Définitions

Le sein est un organe pair développé, situé à la partie antérieure du thorax et qui contient des glandes mammaires (*Figure 2*).

Le cancer du sein est une tumeur maligne se développant aux dépens des cellules des canaux du sein. Les cellules cancéreuses peuvent être contenues dans les lobules (le groupe de glandes qui produisent le lait) ou les canaux du sein (qui acheminent le lait), ou bien envahir les tissus avoisinants, comme les ganglions sous l'aisselle. Dans le premier cas, on parle de carcinome *in situ* et, dans le second, de carcinome infiltrant. Sous diverses influences, hormonales notamment, des cellules prolifèrent de façon inhabituelle en échappant aux mécanismes de régulation de l'organisme. Elles forment d'abord une masse dans le sein, puis progressent parfois hors de cet organe, créant ainsi des métastases (28,29).

3.2.2 Rappel physiologique

➤ Embryologie du sein

Dès la 5^e semaine du développement embryonnaire apparaissent les bandelettes mammaires, faites de 2 à 4 couches de cellules ectodermiques, qui s'étendent sur la paroi latérale du thorax et de l'abdomen. Entre 6 et 7 semaines, ces bandelettes, en s'épaississant, forment les crêtes mammaires primitives, étendues symétriquement de la région axillaire à la région inguinale. Les bourgeons mammaires primitifs, par paires, vont normalement, dans l'espèce humaine, régresser complètement, sauf dans la région thoracique.

À partir de la 13^e semaine, la prolifération cellulaire d'origine ectodermique va se poursuivre en profondeur dans le mésenchyme sous-jacent ; 15 à 25 cordons épithéliaux pleins s'enfoncent dans le mésenchyme ; ce sont les futurs canaux galactophores et leurs extrémités profondes sont les futurs acini. Au 5^e mois, commence une phase de croissance active : les galactophores principaux, faits d'une double assise cellulaire (glandulaire et myoépithéliale), se creusent d'une lumière (20-25 semaines) et un bourgeonnement distal forme les galactophores de deuxième ordre.

Au 8^e mois, les canaux galactophores s'ouvrent dans la dépression épithéliale située au centre de l'ébauche mamelonnaire et, en profondeur, se développent les acini glandulaires, isolés par des travées conjonctives. Chaque canal galactophore est ainsi à l'origine d'une unité glandulaire élémentaire distincte. Le mamelon se forme pendant la période périnatale par prolifération du mésenchyme sous-jacent. À la naissance, une activité sécrétoire et une hyperémie transitoire

sont à l'origine de la crise génitale du nouveau-né ; puis, tout rentre dans l'ordre au bout d'une quinzaine de jours et la glande se met au repos jusqu'à la puberté (30).

➤ **Anatomie du sein**

Les seins sont des organes glandulaires pairs destinés à sécréter du lait, qui est important pour la nutrition des nouveau-nés, établissant des liens intimes entre la mère et l'enfant. En plus de cette fonction principale, les seins jouent chez la femme un rôle esthétique très important, mais aussi un rôle érogène grâce à leur riche innervation.

➤ **Situation**

Les seins sont situés dans la partie antérosupérieure du thorax, de part et d'autre du sternum, en avant des muscles pectoraux, face à l'espace entre la 3^e et la 7^e côte, le mamelon se situant approximativement au niveau de la 9^e vertèbre dorsale. Cette situation varie selon la forme et le type du thorax. Le sein tombe légèrement, en position debout, sous l'influence de son propre poids, créant le sillon infra mammaire entre la moitié inférieure du sein et le thorax.

➤ **Forme**

La forme générale du sein chez la femme est variable, souvent conique, arrondie, insignifiante avant la puberté. Chez la jeune fille, les seins se présentent sous une forme semi-ovoïde. À l'âge adulte, les seins sont matures et de forme grossièrement hémisphérique à conique. Ils ont tendance à s'affaisser légèrement sous l'influence de leur propre poids. Avec le vieillissement, les grossesses et l'allaitement, les seins ont tendance à s'affaisser et à devenir plus flasques.

➤ **Configuration externe**

Le revêtement cutané du sein n'est pas homogène et présente une diversité qu'on peut décrire en trois zones :

- Zone périphérique : lisse, souple et douce au toucher.
- Zone moyenne : c'est l'aréole, elle est pigmentée, circulaire, de 35 à 50 mm de diamètre.

Son aspect est rendu granuleux par de volumineuses glandes sébacées (tubercules de Morgagni). Les glandes deviennent plus volumineuses au cours de la grossesse et prennent le nom de tubercules de MONTGOMERY.

- Zone centrale : c'est le mamelon. Il occupe le centre de l'aréole ; sa pigmentation est identique à celle de l'aréole. Les canaux galactophores y débouchent par des orifices (2 à 20 orifices).

➤ **Configuration interne**

Le tissu mammaire représente environ 10 à 15 % du volume total du sein, tandis que le reste est constitué de tissus du stroma. 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 (31).

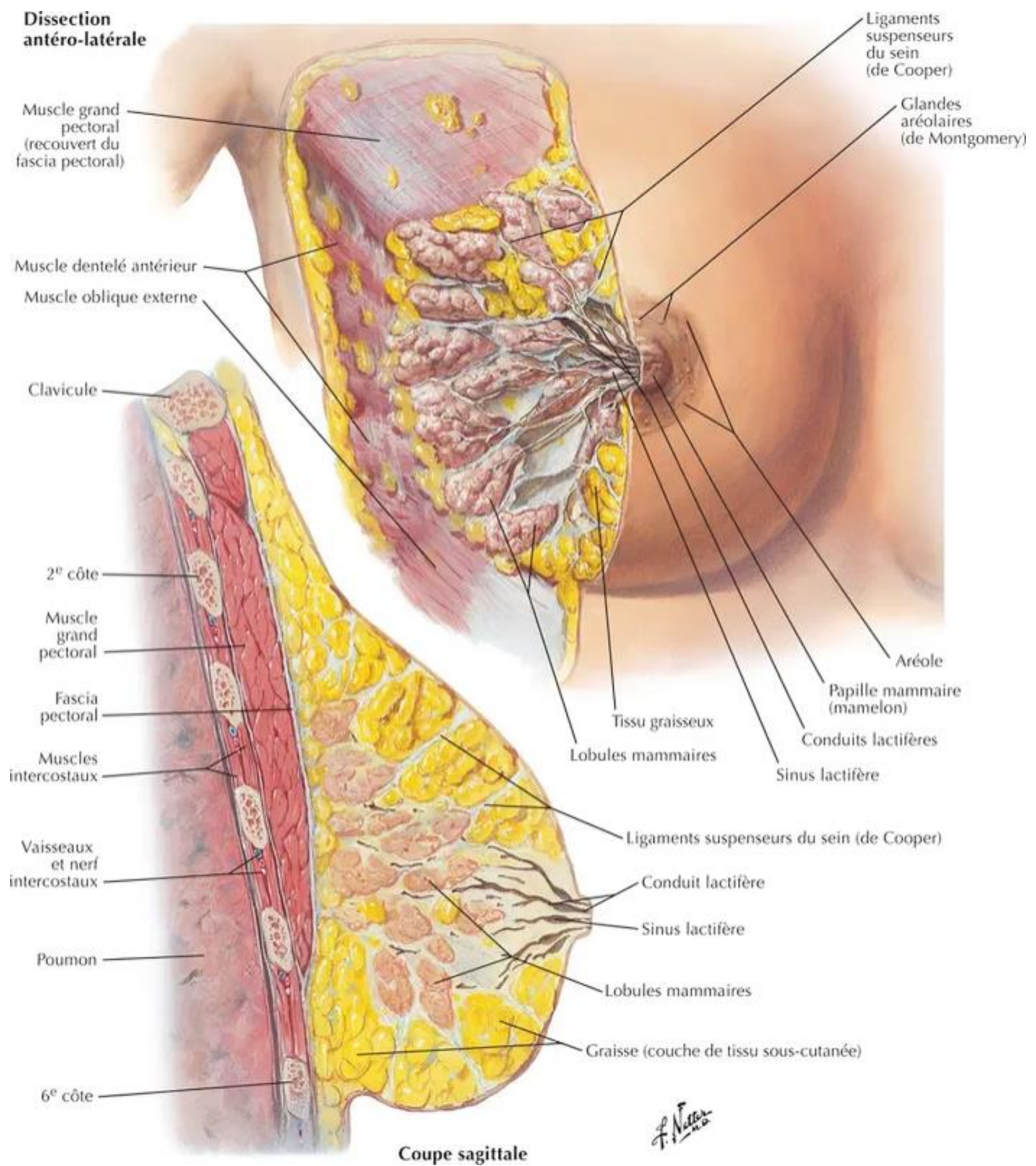


Figure 2 : Glandes mammaires (33)

➤ **Vascularisation et innervation**

• **La vascularisation artérielle**

Elle provient de trois troncs artériels :

- **L'artère thoracique interne** : c'est l'artère principale issue de la subclavière, aborde par ses collatérales les 2^e, 3^e, 4^e espaces intercostaux et la face postérieure de la glande. Elle vascularise un peu plus de la moitié supérieure de la glande.
- **L'artère axillaire** : c'est l'artère qui vascularise la glande grâce à l'artère thoracique latérale et d'autres collatérales. Elle aborde la glande mammaire à partir du creux axillaire dans sa partie externe et inférieure. Elle est visible à la surface.
- **Les artères intercostales** : se ramifient le long du grand pectoral, et irriguent la glande par sa face postérieure.

• **La vascularisation veineuse**

Un réseau veineux superficiel est surtout visible pendant la grossesse et pendant la lactation, dans lequel on reconnaît parfois autour de l'aréole un anneau anastomotique appelé cercle veineux de HALER. Ce réseau superficiel se déverse dans les régions voisines. Les veines profondes sont drainées vers les veines mammaires externes en dehors, la veine mammaire interne en dedans et vers les veines intercostales en arrière.

• **Les drainages lymphatiques**

Leur importance dans la dissémination des tumeurs mammaires est bien connue. Selon leur siège, on distingue plusieurs chaînes :

- Les ganglions mammaires externes : ils siègent au-dessous du bord latéral du grand pectoral, au milieu du creux axillaire, suivant aussi le trajet de l'artère thoracique latérale.
- Les ganglions mammaires internes : ils suivent le trajet des vaisseaux mammaires internes au sein d'un tissu conjonctivo-graisseux abondant. Ils se situent au-dessus du fascia endothoracique dans les espaces intercostaux.
- Les troncs lymphatiques mammaires internes se jettent, à gauche, dans le canal thoracique et à droite, dans le canal lymphatique.
- Les lymphatiques croisés des glandes

➤ **Innervation**

L'innervation de la glande mammaire et de son enveloppe cutanée sont intimement liées, rappelant une fois de plus l'origine ectodermique de la glande. En effet, il existe quelques nerfs uniquement cutanés et des nerfs cutanéoglandulaires.

- **Les nerfs cutanés** : les filets de la branche sus-claviculaire du plexus cervical superficiel ne jouent qu'un petit rôle, car ils ne descendent qu'au-delà de la 2^e côte.
- **Les nerfs cutanéoglandulaires** : ils proviennent des branches perforantes des nerfs intercostaux et constituent deux groupes :
 - Le groupe antéro-interne, comprenant les rameaux perforants antérieurs des 2^e, 3^e, 4^e, 5^e et 6^e nerfs intercostaux.
 - Le groupe latéral est plus important. Il est formé par les rameaux mammaires externes des 3^e, 4^e, 5^e et 6^e rameaux perforants latéraux des intercostaux qui pénètrent la glande par sa face profonde, près de sa limite externe, après avoir perforé le thorax à hauteur de la ligne axillaire moyenne (32).

3.2.3 Épidémiologie du cancer du sein

➤ **Répartition géographique**

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde. Il est également la première cause de mortalité par cancer chez les femmes dans presque tous les pays, à l'exception des plus développés économiquement, où il se classe actuellement deuxième après le cancer du poumon (33).

Selon GLOBOCAN(2), il touche les femmes, tous âges confondus, avec une incidence de 2 296 840 cas dont **11,5 %** cas diagnostiqués, contre 666 103 cas de décès, dont **6,8 %**, dans le monde. Les pourcentages d'incidence et la distribution du cancer du sein chez les femmes sont très inégaux à travers les continents et les nations. Le taux d'incidence varie selon les pays :

- 26,2 % en Europe ;
- 26,1 % en Amérique ;
- 25,9 % en Asie de l'Est ;
- 27,5 % en Afrique.

Au Mali, on estimait le nombre de cas du cancer du sein à 2 450 nouveaux cas, soit **17,3 %** avec un taux de mortalité estimé à 1 425 cas, soit **13,9 %** en 2022.

3.3 Implication du gène TP53 dans le cancer du sein

Le cancer du sein est une affection hétérogène composée de plusieurs sous-types biologiques présentant des caractéristiques et des réponses aux traitements bien définies. Plusieurs facteurs

de risque sont associés au développement du cancer du sein chez l'être humain. L'un de ces facteurs de risque est le polymorphisme nucléotidique simple (SNP) au niveau du gène *TP53*. Les polymorphismes du gène suppresseur de tumeur *TP53* constituent des marqueurs moléculaires potentiels d'une prédisposition héréditaire au cancer du sein.

MATERIEL ET METHODES

4 Matériel et méthodes

4.1 Cadre et lieu d'étude

Cette étude s'inscrit dans le cadre d'un projet de recherche portant sur l'épidémiologie génétique du cancer du sein, réalisé au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) du Point G à Bamako, au Mali. Les analyses moléculaires ont été effectuées au Centre de Recherche et de Formation des Pathologies Moléculaires (CREFPAM).

4.2 Type et période d'étude

Il s'agit d'une étude transversale réalisée entre novembre 2025 et avril 2026.

4.3 Population d'étude

La population d'étude était constituée de 71 femmes atteintes d'un cancer du sein, recrutées dans le service d'oncologie du CHU du Point G.

4.3.1 Critères d'inclusion

Ont été incluses dans l'étude les patientes qui remplissaient les critères suivants :

- Avoir donné un consentement libre et éclairé ;
- Être âgée de 18 ans ou plus ;
- Avoir un diagnostic confirmé de cancer du sein ;
- Être apte à fournir un échantillon biologique nécessaire aux analyses génétiques.

4.3.2 Critères de non inclusion

N'ont pas été incluses dans l'étude les patientes :

- N'ayant pas donné leur consentement libre et éclairé ;
- Âgées de moins de 18 ans ;
- Atteintes d'autres types de cancer.

4.4 Prélèvement sanguin

Un prélèvement de 5 ml de sang veineux a été réalisé chez chaque participante dans un tube contenant de l'EDTA. Les échantillons étaient destinés à l'extraction d'ADN et aux analyses moléculaires. Après le prélèvement, les échantillons ont été conservés à -20 °C au laboratoire du CREFPAM jusqu'à l'extraction de l'ADN.

4.5 Analyse moléculaire

L'extraction de l'ADN génomique a été effectuée à l'aide du kit PureGene (Qiagen) selon les recommandations du fabricant. Le polymorphisme *p.Pro47Ser* a ensuite été génotypé par la technique de PCR-RFLP (*Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism and sequencing*).

➤ **Principe de l'extraction de l'ADN :**

L'extraction de l'ADN comprend les principales étapes suivantes :

- Lyse des globules rouges,
- Lyse des globules blancs,
- Élimination des protéines,

➤ **Protocole d'extraction**

a) La lyse des globules rouges

- Introduire 3 ml de sang total dans un tube Falcon de 15 ml.
- Ajouter 9 ml de solution de lyse des globules rouges (RBC), 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 $MgCl_2$ (1 M) ; 3 ml de NaCl (3 M)
- Mélanger délicatement par inversion (10 fois).
- Incuber la solution de lyse pendant 5 minutes à température ambiante.
- Centrifuger à 2000 g pendant 2 minutes.
- Répéter cette étape jusqu'à l'obtention d'un culot blanc.
- Homogénéiser le culot au vortex.

b) Lyse des globules blancs et élimination des protéines

- Éliminer le surnageant en conservant environ 200 µl au-dessus du culot.
- Ajouter 3 ml de solution de lyse des globules blancs (CLS pour 50 ml : 500 µl de Tris 1 M + 1 ml d'EDTA 0,5 M + 500 µl de NaCl 5 M), puis homogénéiser vigoureusement au vortex pendant 20 secondes.
- Ajouter 1 ml de solution de précipitation des protéines (PK), puis mixer vigoureusement à l'aide du vortex pendant 20 secondes.
- Centrifuger à 2000 tr/mn pendant 5 minutes.
- Transférer soigneusement le surnageant dans un nouveau tube contenant 3 ml d'isopropanol froid, sans toucher le culot au fond du tube.
- Tapoter délicatement jusqu'à l'apparition des filaments d'ADN.
- Centrifuger à 2000 g pendant 2 minutes afin d'obtenir un culot d'ADN.
- Éliminer le surnageant en utilisant un papier absorbant, sans entraîner le culot d'ADN au fond.
- Ajouter 3 ml d'éthanol à 70 % afin de laver l'ADN.
- Centrifuger à 2000 tr/mn pendant 1 minute ;
- Éliminer l'éthanol et laisser sécher le culot à l'air libre pendant 5 à 10 minutes ;
- Ajouter 300 µl de solution d'hydratation de l'ADN.
- Incuber à 65 °C au bain-marie pendant 1 heure pour dissoudre l'ADN ;

- Continuer la dissolution de l'ADN à température ambiante toute une nuit sous agitation douce.

4.6 Détermination de la qualité et de la concentration d'ADN

4.6.1 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 sous une tension de 100 volts pendant 20 minutes. Cette méthode permet de vérifier l'intégrité de l'ADN et de détecter une éventuelle dégradation.

4.6.2 Mesure de la concentration et de la pureté de l'ADN

- La concentration de l'ADN a été déterminée par spectrophotométrie en mesurant la dilution des échantillons au 1/50. Une unité de densité optique (DO) équivaut à 50 ng/µl d'ADN. Le rendement d'extraction a été calculé en rapportant la quantité totale d'ADN obtenue au volume initial de sang utilisé.

- La pureté : la pureté de l'ADN a été évaluée à partir du rapport DO 260 / DO 280. Un rapport compris entre 1,8 et 2 était considéré comme révélateur d'un ADN de bonne qualité. Un rapport inférieur à 1,8 indique une contamination possible par des protéines ou des composés phénoliques tandis qu'un rapport supérieur à 2 peut traduire suggère une contamination par l'ARN.

4.7 Identification du polymorphisme *Pro47Ser* du gène *TP53* par PCR-RFLP

L'identification du polymorphisme *Pro47Ser* du gène suppresseur de tumeur *TP53* a été effectuée par la technique PCR-RLFP qui comprend trois étapes principales :

- L'amplification du fragment d'ADN cible par PCR,
- La digestion enzymatique du produit de PCR à l'aide d'une enzyme de restriction spécifique,
- La séparation des fragments obtenus par électrophorèse sur le gel d'agarose afin de déterminer les différents génotypes. Le couple d'amorces utilisé pour l'amplification est indiqué dans le Tableau 1.

Tableau I : Amorces utilisées pour l'amplification du gène TP53 dans le polymorphisme Pro47Ser (26)

Amorces	Séquences nucléotidiques	Taille
Forward	5'-CTGGTAAGGACAAGGGTTGG-3'	201 pb
Reverse	5'-TCATCTGGACCTGGGTCTTC-3'	

4.7.1 Principe de la PCR-RFLP

Le principe de la PCR-RFLP (*Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism and sequencing*) 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-RFLP consiste à appliquer des enzymes de restriction sur le produit de PCR pour identifier des profils génotypiques des individus.

4.7.2 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 MgCl₂ ; 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 ultra pure.

4.7.3 Conditions d'amplification

Pour l'amplification par PCR, le programme standard a été utilisé comme suit : une étape initiale de dénaturation à 94 °C pendant 5 min, suivie de 35 cycles (dénaturation de 1 min à 94 °C, 1 min d'hybridation à 54 °C et 1 min d'extension à 72 °C), et terminé par un cycle d'extension finale à 72 °C pendant 5min.

4.7.4 Digestion enzymatique

Le produit d'amplification a été digéré avec l'enzyme de restriction HpaII.

4.7.5 Révélation sur gel d'agarose

Les produits de digestion ont été séparés par électrophorèse sur le gel d'agarose à 3%, ensuite visualisés grâce au bromure d'éthidium sous lumière ultraviolette (UV).

4.7.6 Interprétation des différents profils génotypiques

- **Génotype *Pro/Pro* (homozygote sauvage)**: l'enzyme HpaII reconnaît le site de restriction de l'allèle *Pro47* (C/CGG) et clive le produit de PCR générant deux fragments de 156 pb et 45 pb.
- **Génotype *Ser/Ser* (homozygote muté)** : l'enzyme ne reconnaît pas le site de restriction de l'allèle *Ser47*. Le produit de PCR n'est donc pas digéré et un seul fragment de 201pb est observé.
- **Génotype *Pro/Ser* (hétérozygote)** : après digestion par HpaII, les profils des deux allèles sont observés simultanément avec la présence du fragment non digéré de 201 pb et des fragments digérés de 45 pb et 156 pb.

4.8 Analyse et saisie des données

Les données recueillies sur des fiches de collecte ont été saisies sur le logiciel Excel 2016 puis vérifiées avant leur analyse statistique. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS version 20.0. Les variables quantitatives ont été décrites en effectifs et en pourcentage, tandis que les variables qualitatives ont été résumées par leur moyenne $\pm$ écart type. L'analyse du test de chi carré (χ^2) a permis d'évaluer les différences dans la distribution des profils génétiques en fonction des diverses caractéristiques sociodémographiques. Une valeur de p inférieure à 0,05 ($p < 0,05$) a été considérée comme statistiquement significative. Le traitement du texte a été réalisé à l'aide de Microsoft Word 2016.

4.9 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 sous la référence N°2025/241/CE/USTTB. Avant leur inclusion, toutes les participantes ont reçu une explication claire et détaillée sur les objectifs, le déroulement, les bénéfices attendus et les éventuelles contraintes de l'étude. Leur participation était volontaire et conditionnée à la signature d'un consentement libre et éclairé. La confidentialité des données a été strictement respectée. Les informations personnelles ont été codées et anonymisées afin de garantir l'identité des participantes.

RESULTATS

5 Résultats

5.1 Caractéristiques sociodémographiques et cliniques

5.1.1 Répartition des participantes selon la classe d'âge

Tableau II : Distribution des participantes par classe d'âge

Classe d'âge	Effectif	Pourcentage (%)
18 – 34 ans	14	19,70
35 – 49 ans	32	45,10
≥ 50 ans	25	35,20
Total	71	100

Âge moyenne : $44,24 \pm 11,98$ ans

L'âge moyen des participantes était de $44,24 \pm 11,98$ ans.

La classe d'âge de 35 à 49 ans était la plus représentée, regroupant 45,10 % de l'échantillon.

5.1.2 Répartition selon le statut familial

Tableau III : Répartition des patientes selon le statut familial

Statut familial	Effectif	Pourcentage (%)
Célibataire	5	7,00
Divorcée	1	1,40
Mariée	58	81,70
Veuve	7	9,90
Total	71	100

La grande majorité des participantes étaient mariées, soit 58 participantes sur 71 (81,7 %).

5.1.3 Répartition selon l'âge au moment du diagnostic

Tableau IV : Répartition des participantes selon l'âge au moment du diagnostic

Age au diagnostic	Effectif	Pourcentage (%)
< 35 ans	16	22,50
≥ 35 ans	55	77,50
Total	71	100

L'analyse montre que plus des trois quarts des participantes (77,5%) avaient au moins 35 ans au moment du diagnostic, contre 22,5% diagnostiquées avant cet âge.

5.1.4 Répartition selon la profession

Tableau V : Répartition des participantes selon la profession

Profession	Effectif	Pourcentage (%)
Ménagère	41	57,70
Administration	9	12,70
Agent de santé	6	8,50
Autres	15	21,10
Total	71	100

Autres : enseignante, restauratrice, commerçante, élève, policière, monitrice.

Le Tableau 5 montre que les ménagères constituaient la catégorie professionnelle la plus représentée, avec 41 participantes, soit 57,7 % de l'échantillon. Elles étaient suivies par les participantes exerçant d'autres professions (21,1 %), celles travaillant dans l'administration (12,7 %) et les agentes de santé (8,5 %)

5.1.5 Répartition selon l'appartenance ethnique

Tableau VI : Répartition des participantes selon l'appartenance ethnique

Ethnie	Effectif	Pourcentage (%)
Bambara	21	29,60
Malinké	13	18,30
Peulh	10	14,10
Soninké	11	15,50
Autres	16	22,50
Total	71	100

Autres : dogon, sonrhaï, senoufo, somônô, bobo, maure.

L'ethnie Bambara était la plus représentée avec 21 participantes, soit 29,6 % de l'effectif total. Elle était suivie des autres groupes ethniques (22,5 %), des Malinkés (18,3 %), des Soninkés (15,5 %) et des Peulhs (14,1 %).

5.1.6 Répartition selon la localisation de la tumeur

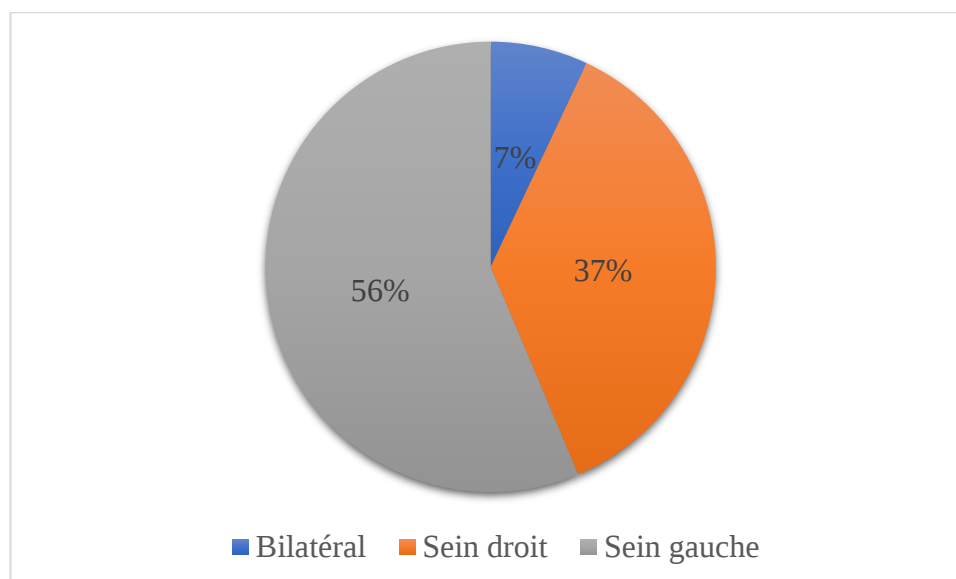


Figure 3 : Répartition selon de la localisation de la tumeur

La tumeur siégeait majoritairement au niveau du sein gauche, qui représentait 56% des cas.

5.1.7 Selon les types histologiques

Tableau VII : Répartition selon les types histologiques

Type histologique	Effectif	Pourcentage
Carcinome à cellules claires riches en glycogène	1	1,40
Carcinome canalaire infiltrant non spécifique	69	97,20
Carcinome lobulaire in situ	1	1,40
Total	71	100

Le carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique constituait la forme histologique la plus fréquente, représentant **97,2 %**. Les autres types histologiques étaient nettement moins représentés, avec un cas chacun, soit 1,4 %.

5.1.8 Selon la parité

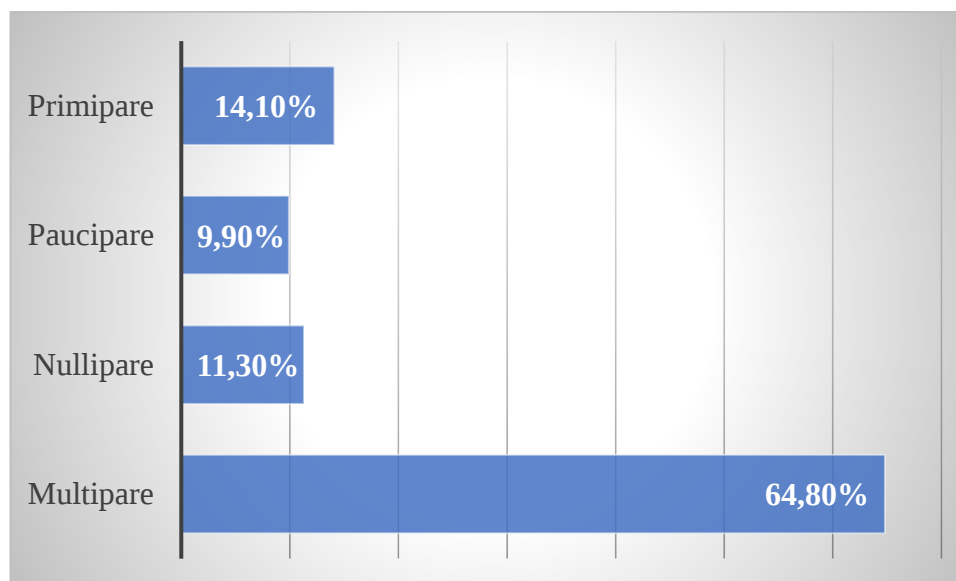


Figure 4 : Répartition des participantes selon la parité

L'analyse des données montre que la majorité des participantes avaient déjà eu des enfants, soit 64,80% de l'échantillon.

5.1.9 Répartition selon les fréquences du polymorphisme p.Pro47Ser du gène TP53

Tableau VIII : Répartition des génotypes et des allèles de TP53

TP53P/S	Effectif	Pourcentage (%)
PP	45	63,4
PS	22	31
SS	4	5,6
P	112	78,8
S	30	21,2

Test H-W: $X^2=0,392$; ddl= 1 ; p=0,50

Le génotype homozygote sauvage PP était le plus fréquemment observé, représentant 63,4 % des cas. Le génotype hétérozygote PS concernait 31,0 % des sujets, tandis que le génotype homozygote SS était minoritaire (5,6 %). Sur le plan allélique, l'allèle P prédominait avec une fréquence de 80,0 %, contre 20,0 % pour l'allèle S.

5.1.10 Répartition selon les antécédents familiaux

Tableau IX : Répartition des participantes selon les antécédents familiaux de cancer du sein

ATCD familiaux au cancer du sein	Effectif	Pourcentage
Non	64	90,1
Oui	7	9,9
Total	71	100

La majorité des patientes, soit 90,1 %, ne présentait aucun antécédent familial de cancer du sein. En revanche, 9,9 % d'entre elles rapportaient un antécédent familial de cette maladie.

5.2 Étude de la distribution génotypique du gène selon les caractéristiques socio-démographiques

5.2.1 Distribution des génotypes du polymorphisme *p.Pro47Ser* du gène *TP53* selon l'ethnie

Tableau X : Répartition génotypique du polymorphisme *p.Pro47Ser* du gène *TP53* selon l'ethnie

Ethnie	<i>TP53</i>			Total	p
	PP	PS	SS		
Bambara	14 (31,10%)	5 (22,70%)	2 (50,00%)	21 (29,60%)	0,5
Malinké	8 (17,80%)	3 (13,60%)	2 (50,00%)	13 (18,30%)	
Peulh	7 (15,60%)	3 (13,60%)	-	10 (14,10%)	
Soninké	8 (17,80%)	3 (13,60%)	-	11 (15,50%)	
Autres	8 (17,80%)	8 (36,40%)	-	16 (22,50%)	

Les résultats ne mettent pas en évidence d'association statistiquement significative entre l'appartenance ethnique et la distribution des génotypes du gène *TP53* ($p = 0,5$).

5.2.2 Distribution des géotypes selon les antécédents familiaux du cancer du sein

Tableau XI : Répartition des géotypes du variant *TP53 p.Pro47Ser* selon les antécédents familiaux du cancer du sein

ATCD Familiaux au cancer du sein	PP	PS	SS	Total	P
Non	41 (64,1%)	19 (29,7%)	4 (6,3%)	64 (100%)	0,7
Oui	4 (57,1%)	3 (42,9%)	-	7 (100%)	

Le géotype *PP* était majoritaire chez les participantes sans antécédent familial de cancer du sein (64,1 %), comme chez celles ayant de tels antécédents (57,1 %). Le géotype *SS* n'a été observé que chez les participantes sans antécédent familial (6,3 %). La distribution des géotypes ne différait pas significativement selon les antécédents familiaux de cancer du sein ($p = 0,70$).

5.2.3 Distribution des génotypes selon le type histologique

Tableau XII : Répartition des génotypes du variant *TP53 p.P47S* selon le type histologique

Type histologique	TP53			Total	p
	PP	PS	SS		
Carcinome à cellules claires riches en glycogène	-	1 (100,0%)	-	1 (100,0%)	0,5
Carcinome canalaire infiltrant	44 (63,77%)	21 (30,43%)	4 (5,80%)	69 (100,0%)	
Carcinome lobulaire in situ	1 (100,0%)	-	-	1 (100,0%)	

Parmi les 69 cas de carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique, 44 (63,77 %) présentait le génotype *PP*, 21 (30,43 %) le génotype *PS* et 4 (5,80 %) le génotype *SS*. Les autres types histologiques n'étaient représentés que par un seul cas chacun, ce qui limite les possibilités de comparaison. La distribution des génotypes du variant *TP53 p.P47S* ne différait pas significativement selon le type histologique ($p = 0,5$). Il n'a donc pas été mis en évidence d'association statistiquement significative entre le génotype et le type histologique dans cet échantillon.

Commentaires et discussion

6 Commentaires et discussion

Cette étude visait à caractériser le polymorphisme *p.Pro47Ser* du gène *TP53* chez des patientes atteintes d'un cancer du sein au Mali. Les données recueillies ont permis de décrire les principales caractéristiques socio-démographiques et cliniques et histologiques de la population étudiée, ainsi que la distribution des différents génotypes associés à ce variant. Ces résultats doivent être interprétés à la lumière du contexte épidémiologique particulier du cancer du sein en Afrique subsaharienne. Une telle mise en perspective est nécessaire pour mieux apprécier l'implication éventuelle du polymorphisme *p.Pro47Ser* de *TP53* dans les mécanismes de la cancérogenèse du sein.

6.1 Caractéristiques sociodémographiques et cliniques

➤ Âge

Dans notre étude, l'âge moyen des patients était de $44,24 \pm 11,98$ ans. Les tranches d'âge intermédiaires et avancées étaient les plus représentées, regroupant 55 patientes, soit 77,50% des cas. Ces résultats concordent avec ceux de plusieurs travaux africains, qui ont montré que le cancer du sein survient fréquemment des femmes relativement jeunes, souvent encore en période d'activité génitale (34), comparativement aux populations occidentales, la maladie semble ainsi apparaître plus précocement. Cette situation pourrait notamment s'expliquer par un diagnostic souvent tardif, favorisé par les difficultés d'accès aux soins, l'insuffisance du dépistage et la disponibilité limitée des infrastructures diagnostiques spécialisées (34).

➤ Ethnie

La répartition ethnique des patientes était caractérisée par une prédominance de l'ethnie bambara qui représentait 29,60% de l'échantillon. Cette proportion pourrait s'expliquer par le profil démographique des patientes prises en charge dans le service d'oncologie du CHU du Point G. Dans le cadre d'une étude génétique, la diversité ethnique doit néanmoins être considérée, car la fréquence de certains polymorphismes peut varier selon l'ascendance génétique et des caractéristiques propres à chaque population. Certains variants du gène *TP53*, dont *p.Pro47Ser*, présentent ainsi une distribution particulière au sein des populations d'ascendance africaine, justifiant l'intérêt de leur étude dans le contexte africain (35).

➤ Type histologique

L'analyse anatomopathologique des patientes maliennes atteintes d'un cancer du sein a montré une nette prédominance du carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique, observé 97,2 % des cas. Cette proportion est en accord avec les données de la littérature, selon lesquelles ce carcinome constitue la forme histologique la plus courante du cancer du sein, aussi bien en

Afrique que dans les autres régions du monde. Des travaux menés en Afrique subsaharienne, notamment en Ouganda et dans plusieurs pays de la région, font état de résultats comparables (36). Cette concordance renforce la représentativité de la population incluse dans notre étude.

6.2 Fréquence génotypique du polymorphisme *TP53 p.Pro47Ser*

6.2.1 Distribution génotypique du polymorphisme *TP53 p.Pro47Ser*

L'un des principaux résultats de cette étude concerne la distribution génotypique du polymorphisme *TP53 p.Pro47Ser*. Le génotype *PP* était majoritaire, représentant 63,4 % des cas. Il était suivi du génotype hétérozygote *PS*, observé chez 31,0 %, tandis que le génotype homozygote muté *SS* représentait 5,6 % de l'effectif. Au total, plus d'un tiers des participantes étaient donc porteuses d'au moins un allèle variant *S*. Cette proportion témoigne d'une présence relativement importante du variant *S* chez les patientes maliennes atteintes d'un cancer du sein incluses dans notre série. Cette observation contraste avec les données rapportées dans les populations du Maghreb, au sein desquelles l'allèle *S* semble absent ou très rarement retrouvé (37). Les études récentes consacrées à la relation entre le polymorphisme *TP53 p.Pro47Ser* et le risque de cancer du sein ont toutefois abouti à des résultats divergents. Ainsi, une étude de grande ampleur menée auprès de femmes d'ascendance africaine n'a mis en évidence aucune association statistiquement significative entre ce variant et le risque global de développer un cancer du sein (38). Par ailleurs, une étude consacrée polymorphisme *PIN3* du gène *TP53* a montré une association significative avec le risque de cancer du sein chez les femmes maliennes, ainsi qu'un lien avec le type histologique de la tumeur (39). Malgré que ces résultats ne puissent pas être directement extrapolés au polymorphisme *p.Pro47Ser*, ils suggèrent que certains variants de *TP53* pourraient contribuer à la susceptibilité au cancer du sein dans la population malienne.

6.2.2 Génotypes *TP53 p.Pro47Ser* et antécédents familiaux

L'analyse de la distribution génotypique selon les antécédents familiaux de cancer du sein a montré que le génotype *PP* était prédominant chez les patientes, qu'elles présentent ou non de tels antécédents. Le génotype *PS* semblait proportionnellement plus fréquent chez les patientes ayant une histoire familiale de cancer du sein, tandis que le génotype *SS* n'a pas été observé dans ce sous-groupe. Par ailleurs, aucune association statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les génotypes de *TP53 p.Pro47Ser* et antécédents familiaux. L'absence de lien observée dans notre étude n'exclut pas un éventuel rôle biologique de ce polymorphisme. Elle met plutôt en évidence la nécessité de mener des études disposant d'une plus grande

puissance statistique, fondées sur des effectif plus importants et un schéma d'analyse mieux adapté. En effet, dans les antécédents familiaux ne permettent pas à eux seuls, d'établir le rôle spécifique d'un polymorphisme. Bien qu'ils puissent témoigner d'une susceptibilité génétique, ils sont susceptibles de résulter de l'action combinée de plusieurs variants de prédisposition, de facteurs environnementaux communs et de comportements familiaux partagés au sein des familles.

6.2.3 Génotypes de *TP53 p.Pro47Ser* et type histologique

L'analyse de la distribution génotypique selon le type histologique n'a révélé aucune différence notable. Parmi les carcinomes canalaux infiltrants de type non spécifique, largement majoritaires dans notre série, le génotype *PP* était le plus fréquent, devant les génotypes *PS* et *SS*. Ce profil était comparable à celui observé dans l'ensemble de la population étudiée, probablement en raison de la forte prédominance de ce type histologique dans l'échantillon.

Ces résultats ne mettent donc pas en évidence d'association particulière entre le polymorphisme *p.Pro47Ser* du gène *TP53* et un type histologique spécifique du cancer du sein. Toutefois, cette absence d'association doit être interprétée avec prudence, compte tenu de la taille limitée de l'échantillon et de la faible représentation des autres formes histologiques. Des études menées sur des effectifs plus importants et incluant une diversité histologique plus large seraient nécessaires pour approfondir cette relation.

6.3 Forces et limites de l'étude

La principale force de cette étude réside dans son caractère original. À notre connaissance, peu de recherche menées au Mali ont porté spécifiquement sur le polymorphisme *TP53 p.Pro47Ser* chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Ce travail fournit ainsi des données locales susceptibles de constituer une base pour de futures investigations et de contribuer à enrichir la littérature internationale, encore limitée sur ce polymorphisme. Toutefois, certaines limites doivent être considérées lors de l'interprétation des résultats. Premièrement, la taille relativement modeste de l'échantillon diminue la puissance statistique de l'étude et restreint la possibilité d'effectuer des analyses approfondies dans certains sous-groupes. Deuxièmement, l'absence d'un groupe témoin ne permet d'estimer le risque associé au polymorphisme dans la population générale. À cela s'ajoute l'absence de certaines données cliniques et biologiques importantes, telles que le stade tumoral, le grade histo-pronostique, le statut des récepteurs hormonaux et les sous-types moléculaires. Leur prise en compte aurait permis d'affiner

l'interprétation des résultats. Par ailleurs, l'absence d'analyse multivariée limite l'évaluation de l'influence de potentiels facteurs de confusion.

Ces limites ne remettent pas en cause l'intérêt scientifique de ce travail, mais en circonscrivent la portée. Cette étude essentiellement descriptive et exploratoire, peut être considérée comme un travail pilote susceptible de faire émerger de nouvelles hypothèses et d'orienter de futures recherches analytiques.

6.4 Perspectives

Les résultats obtenus ouvrent plusieurs pistes de recherche. Une étude cas-témoins menée sur un échantillon plus large et incluant des femmes non atteintes de cancer du sein permettrait de mieux évaluer l'association entre le polymorphisme *p.Pro47Ser* et le risque de développer cette maladie au sein de la population malienne.

Il serait également pertinent d'intégrer des données clinico-biologiques plus détaillées, notamment le statut ménopausique, le grade tumoral, le profil immunohistochimique et les sous-types moléculaires. Ces informations permettraient de préciser le rôle potentiel de ce variant dans l'agressivité, le pronostic et les caractéristiques phénotypiques du cancer du sein.

Enfin, L'approfondissement des recherches sur les polymorphismes du gène *TP53* pourrait, à long terme, favoriser le développement des stratégies de prévention, de diagnostic et de prise en charge mieux adaptées aux caractéristiques des populations maliennes.

Conclusion et Recommandations

7 Conclusion et recommandations

7.1 Conclusion

Notre étude a montré que 45,1 % des participantes étaient âgées de plus de 35 ans. Les atteintes étaient principalement localisées au niveau du sein gauche. Par ailleurs, la majorité des participantes soit 64 cas, ne présentaient aucun antécédent familial de cancer du sein. Enfin, le génotype homozygote sauvage *PP* était le plus fréquent, avec une fréquence de 63,4 %.

7.2 Recommandations

À l'issue de cette étude, plusieurs recommandations ont été formulées afin de contribuer à l'amélioration de la prévention et de la prise en charge du cancer du sein au Mali :

➤ **Aux autorités politiques et sanitaires :**

- Accroître le financement consacré aux recherches génétiques sur le cancer du sein au Mali ;
- Renforcer les structures sanitaires en équipements et en ressources nécessaires à la prévention, au dépistage précoce et au traitement de cette maladie ;
- Soutenir la formation initiale et continue du personnel de santé dans les domaines de la prévention, du diagnostic précoce et de la prise en charge thérapeutique du cancer du sein.

➤ **Aux chercheurs :**

- Réaliser des études sur des échantillons plus importants afin d'en améliorer la puissance statistique et la représentativité ;
- Poursuivre et approfondir les recherches génétiques sur le cancer du sein dans le but de renforcer les connaissances scientifiques et les stratégies de lutte contre cette maladie au Mali.

➤ **Aux professionnels de santé :**

- Actualiser régulièrement leurs connaissances et renforcer leurs compétences en matière de prévention, de dépistage précoce, de diagnostic et de traitement du cancer du sein ;
- Développer des stratégies de communication et de sensibilisation favorisant l'adoption de comportement bénéfique pour la santé.

➤ **Aux femmes :**

- Participer, après avoir reçu une information claire et donné leur consentement, aux études portant sur le cancer du sein au Mali ;
- Recourir régulièrement aux méthodes de dépistage du cancer du sein recommandées en fonction de leur âge et de leur niveau de risque ;

- Sensibiliser leur entourage à l'importance de la prévention, du dépistage précoce et de la consultation rapide en cas de signe inhabituel.

Références

8 Références

1. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Cancer du sein. 2026. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
2. OMS. Breast cancer 2026. Disponible sur: <https://www.bing.com/search?q=WHO%2C+Breast+cancer&form=ANNTTH1&refig=69f78c68694a4cf9a9f5cfeafb09af65&pc=U531>
3. Nkondjock A, Ghadirian P. Facteurs de risque du cancer du sein. *Med Sci (Paris)*. févr 2005;21(2):175-80. doi:10.1051/medsci/2005212175
4. Institut français de l'éducation. Le multigénisme dans le cancer du sein, avec prépondérance de gène. 2025. Disponible sur: <https://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/sante/epidemiologie/cancersein/CancGenet/CancMultiGenetDomin>
5. Lehmann-Che J, Turpin E, Bertheau P, Espié M, Thé H de. La fonction de TP53 - Facteur prédictif majeur de la réponse à une chimiothérapie dose-intense dans le cancer du sein. *Med Sci (Paris)*. 1 nov 2007;23(11):1021-3. doi:10.1051/medsci/200723111021
6. Wang S, Lan X, Tan S, Wang S, Li Y. P53 codon 72 Arg/Pro polymorphism and lung cancer risk in Asians: an updated meta-analysis. *Tumour Biol*. 28 juin 2013;34(5):2511-20. doi:10.1007/s13277-013-0678-2 PubMed PMID: 23812725; PubMed Central PMCID: PMC3785706.
7. Chandel N, Chauhan A, Guleria K. The p.Pro47Ser Polymorphism of TP53: A Systematic Review. *International Journal of Cancer Research*. 1 mars 2013;9(1):1-8. doi:10.3923/ijcr.2013.1.8
8. Li X, Dumont P, Pietra AD, Shetler C, Murphy ME. Le polymorphisme du codon 47 du gène p53 est fonctionnellement significatif *. *Journal of Biological Chemistry*. 24 juin 2005;280(25):24245-51. doi:10.1074/jbc.M414637200
9. Jennis M, Kung CP, Basu S, Budina-Kolomets A, Leu JIJ, Khaku S, et al. An African-specific polymorphism in the TP53 gene impairs p53 tumor suppressor function in a mouse model. *Genes Dev*. 15 avr 2016;30(8):918-30. doi:10.1101/gad.275891.115 PubMed PMID: 27034505.
10. Bouali S. Transfert des gènes p53 et pten par vectorisation non virale: effet pro-apoptotique et potentialisation de la réponse cellulaire au cétuximab [Thèse de doctorat]. Nancy: Université Henri Poincaré - Nancy 1; 2008.
11. Foroutan B. A Narrative Review of the TP53 and Its Product the p53 Protein. *OBM Genetics*. juill 2023;7(3):1-71. doi:10.21926/obm.genet.2303185
12. Isobe M, Emanuel BS, Givol D, Oren M, Croce CM. Localization of gene for human p53 tumour antigen to band 17p13. *Nature*. mars 1986;320(6057):84-5. doi:10.1038/320084a0
13. Hinds P, Finlay C, Levine AJ. Mutation is required to activate the p53 gene for cooperation with the ras oncogene and transformation. *Journal of Virology*. févr 1989;63(2):739-46. doi:10.1128/jvi.63.2.739-746.1989

14. Maltzman W, Czyzyk L. UV irradiation stimulates levels of p53 cellular tumor antigen in nontransformed mouse cells. *Mol Cell Biol.* sept 1984;4(9):1689-94. doi:10.1128/mcb.4.9.1689-1694.1984 PubMed PMID: 6092932; PubMed Central PMCID: PMC368974.
15. Kastan MB, Kuerbitz SJ. Control of G1 arrest after DNA damage. *Environ Health Perspect.* déc 1993;101 Suppl 5(Suppl 5):55-8. doi:10.1289/ehp.93101s555 PubMed PMID: 8013425; PubMed Central PMCID: PMC1519427.
16. Park JH, Zhuang J, Li J, Hwang PM. p53 as guardian of the mitochondrial genome. *FEBS Letters.* 2016;590(7):924-34. doi:10.1002/1873-3468.12061
17. Park JH, Zhuang J, Li J, Hwang PM. p53 as guardian of the mitochondrial genome. *FEBS Lett.* 2016 Apr;590(7):924-34. doi: 10.1002/1873-3468.12061. Epub 2016 Feb 3. PMID: 26780878; PMCID: PMC4833664.
18. Green DR. Paradoxical Puma Prohibits Pyruvate Pumps to Prime Pathology. *Cancer Cell.* 11 févr 2019;35(2):163-5. doi:10.1016/j.ccell.2019.01.016
19. Lin T, Chao C, Saito S, Mazur SJ, Murphy ME, Appella E, et al. p53 induces differentiation of mouse embryonic stem cells by suppressing Nanog expression. *Nat Cell Biol.* févr 2005;7(2):165-71. doi:10.1038/ncb1211
20. Kim J, Yu L, Chen W, Xu Y, Wu M, Todorova D, et al. Wild-Type p53 Promotes Cancer Metabolic Switch by Inducing PUMA-Dependent Suppression of Oxidative Phosphorylation. *Cancer Cell.* 11 févr 2019;35(2):191-203.e8. doi:10.1016/j.ccell.2018.12.012 PubMed PMID: 30712844.
21. Ahuja HG, Testa MP, Cline MJ. Variation in the protein coding region of the human p53 gene. *Oncogene.* sept 1990;5(9):1409-10. PubMed PMID: 1977117.
22. Felix CA, Brown DL, Mitsudomi T, Ikagaki N, Wong A, Wasserman R, et al. Polymorphism at codon 36 of the p53 gene. *Oncogene.* 1 janv 1994;9(1):327-8. PubMed PMID: 8302598.
23. Felley-Bosco E, Weston A, Cawley HM, Bennett WP, Harris CC. Functional studies of a germ-line polymorphism at codon 47 within the p53 gene. *Am J Hum Genet.* sept 1993;53(3):752-9. PubMed PMID: 8352280; PubMed Central PMCID: PMC1682404.
24. Weston A, Perrin LS, Forrester K, Hoover RN, Trump BF, Harris CC, et al. Allelic frequency of a p53 polymorphism in human lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1992;1(6):481-3. PubMed PMID: 1302561.
25. Carbone D, Chiba I, Mitsudomi T. Polymorphism at codon 213 within the p53 gene. *Oncogene.* sept 1991;6(9):1691-2. PubMed PMID: 1923533.
26. Mostaid MS, Ahmed MU, Islam MS, Bin Sayeed MS, Hasnat A. Lung cancer risk in relation to TP53 codon 47 and codon 72 polymorphism in Bangladeshi population. *Tumour Biol.* oct 2014;35(10):10309-17. doi:10.1007/s13277-014-2285-2 PubMed PMID: 25034526.

27. Li X, Dumont P, Pietra AD, Shetler C, Murphy ME. The Codon 47 Polymorphism in p53 Is Functionally Significant *. *Journal of Biological Chemistry*. 24 juin 2005;280(25):24245-51. doi:10.1074/jbc.M414637200 PubMed PMID: 15851479.
28. CHUV. Cancer du sein. 2025. Disponible sur: https://www.chuv.ch/fr/offre-ensoins/maladies/maladie/web_mld_6/cancer-du-sein
29. Institut Curie. Cancer du sein - symptômes, causes, traitements et prévention. 2026. Disponible sur: <https://curie.fr/cancer-sein>
30. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
31. Anatomie de la glande mammaire. Document en ligne
32. Le-sein-pdf.pdf. Disponible sur: <https://anatomie-fmpm.uca.ma/wp-content/uploads/2020/07/Le-sein-pdf.pdf>
33. Sancho-Garnier H, Colonna M. Épidémiologie des cancers du sein. *La Presse Médicale*. 1 oct 2019;48(10):1076-84. doi:10.1016/j.lpm.2019.09.022
34. Grosse Frie K, Samoura H, Diop S, Kamate B, Traore CB, Malle B, et al. Why Do Women with Breast Cancer Get Diagnosed and Treated Late in Sub-Saharan Africa Perspectives from Women and Patients in Bamako, Mali. *Breast Care*. 2018;13(1):39-43. doi:10.1159/000481087
35. Fischer NW, Ma YHV, Gariépy J. Emerging insights into ethnic-specific *TP53* germline variants. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 9 oct 2023;115(10):1145-56. doi:10.1093/jnci/djad106
36. Galukande M, Wabinga H, Mirembe F, Karamagi C, Asea A. Molecular breast cancer subtypes prevalence in an indigenous Sub Saharan African population. *Pan Afr Med J*. 2014;17. doi:10.11604/pamj.2014.17.249.3305
37. Alawadi S, Ghabreau L, Alsaleh M, Abdulaziz Z, Rafeek M, Akil N, et al. P53 gene polymorphisms and breast cancer risk in Arab women. *Med Oncol*. 1 sept 2011;28(3):709-15. doi:10.1007/s12032-010-9505-4
38. Murphy, Maureen E et al. “A functionally significant SNP in TP53 and breast cancer risk in African-American women.” *NPJ breast cancer* vol. 3 5. 27 Feb. 2017, doi:10.1038/s41523-017-0007-9
39. Diakite B, Kassogue Y, Dolo G, Kassogue O, Keita ML, Joyce B, et al. Association of PIN3 16-bp duplication polymorphism of TP53 with breast cancer risk in Mali and a meta-analysis. *BMC Med Genet*. déc 2020;21(1):142. doi:10.1186/s12881-020-01072-4