

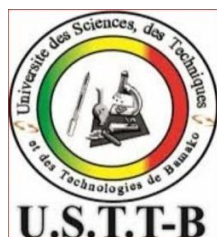
Ministère de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche
Scientifique

République du Mali

Un Peuple-Un But-Une Foi

Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako

Faculté de Pharmacie



Thèse

**DISTRIBUTION GENOTYPIQUE DES
GENES *GSTM1* ET *GSTT1* DANS LA
POPULATION GENERALE MALIENNE**

présentée et soutenue publiquement le/...../ 2019 devant

la Faculté de Pharmacie

Par M. Oumar KASSOGUE

Pour l'obtention du titre de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat)

JURY

Président

Pr Check Bougadari TRAORE

Membres

Dr Yaya KASSOGUE

Dr Bourama COULIBALY

Co-directeur

Dr Bréhima DIAKITE

Directeur

Pr Guimogo DOLO

Ce travail est financé par l'Union Européenne (N° TMA 2016-1566 SPATOMA TMA2016CDF)

**LISTE DES MEMBRES DE L'ADMINISTRATION ET DU CORPS ENSEIGNANT A
LA FACULTÉ DE PHARMACIE ANNEE UNIVERSITAIRE 2017-2018**

ADMINISTRATION

DOYEN : M. Boubacar TRAORE, Professeur

VICE-DOYEN : M. Ababacar MAIGA, Professeur

SECRÉTAIRE PRINCIPAL : M. Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

AGENT COMPTABLE : M. Famalé DIONSAN, Contrôleur des Finances.

PROFESSEURS HONORAIRES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologue
2	Mahamadou	CISSE	Biologie
3	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
4	Souleymane	DIALLO	Bactériologie - Virologie
5	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
6	Ousmane	DOUMBIA	Chimie Thérapeutique
7	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
8	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
9	Alou A.	KEÏTA	Galénique
10	Mamadou	KONE	Physiologie
11	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
12	Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
13	Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
14	Elimane	MARIKO	Pharmacologie

DER: SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mounirou	BABY	Hématologie
2	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
3	Abdoulaye	DABO	Biologie/Parasitologie
4	Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Génétique
5	Alassane	DICKO	Santé Publique
6	Amagana	DOLO	Parasitologie - Mycologie
7	Akory Ag	IKNANE	Santé Publique / Nutrition
8	Ousmane	KOITA	Biologie-Moléculaire
9	Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie

2. MAITRES DE CONFÉRENCES/MAITRES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie – Virologie

2	Abdoulaye	DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
3	Aldjouma	GUINDO	Hématologie
4	Kassoum	KAYENTAO	Santé/Bio-statistique
5	Bourèma	KOURIBA	Immunologie Chef de DER
6	Issaka	SAGARA	Bio-statistique
7	Mahamadou Soumana	SISSOKO	Bio-statistique
8	Ousmane	TOURE	Santé Publique/Santé environnement

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mohamed	AG BARAIKA	Bactériologie-virologie
2	Charles	ARAMA	Immunologie
3	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Biologie clinique
4	Djibril Mamadou	COULIBALY	Biochimie clinique
5	Seydou Sassou	COULIBALY	Biochimie clinique
6	Antoine	DARA	Biologie-Moléculaire
7	Souleymane	DAMA	Parasitologie-Mycologie
8	Djénéba Koumba	DABITAO	Biologie Moléculaire
9	Laurent	DEMBELE	Biotechnologie Microbienne
10	Klétigui Casimir	DEMBELE	Biochimie clinique
11	Seydina S.A.	DIAKITE	Immunologie
12	Yaya	GOÏTA	Biochimie clinique
13	Ibrahima	GUINDO	Bactériologie-virologie
14	Aminatou	KONE	Biologie Moléculaire
15	Birama Apho	LY	Santé publique
16	Dinkorma	OULOLOGUEM	Biologie cellulaire
17	Samba Adama	SANGARE	Bactériologie
18	Fanta	SANGHO	Santé Publique/Santé communautaire

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Djénéba	COULIBALY	Nutrition/Diététique
2	Issa	DIARRA	Immunologie
3	Fatou	DIAWARA	Epidémiologie
4	Merepen dit Agnès	GUINDO	Immunologie
5	Oumar	GUINDO	Epidémiologie
6	Falaye	KEÏTA	Santé publique/Santé Environnement
7	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Nutrition
8	Yacouba	MAÏGA	Bio-statistique
9	Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
10	Oumar	SANGHO	Epidémiologie
11	Djakaridia	TRAORE	Hématologie

DER: SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
2	Saïbou	MAÏGA	Législation
3	Rokia	SANOGO	Pharmacognosie Chef de DER

2. MAITRES DE CONFÉRENCES/MAITRES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
-	Néant	-	-

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Loséni	BENGALY	Pharmacie hospitalière
2	Bakary Moussa	CISSE	Galénique
3	Yaya	COULIBALY	Législation
4	Issa	COULIBALY	Gestion
5	Balla Fatogoma	COULIBALY	Pharmacie hospitalière
6	Mahamane	HAÏDARA	Pharmacognosie
7	Hamma Boubacar	MAÏGA	Galénique
8	Moussa	SANOGO	Gestion
9	Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Gestion pharmaceutique
2	Daouda Lassine	DEMBELE	Pharmacognosie
3	Adama	DENOU	Pharmacognosie
4	Sékou	DOUMBIA	Pharmacognosie
5	Assitan	KALOGA	Législation
6	Ahmed	MAÏGA	Législation
7	Aïchata Ben Adam	MARIKO	Galénique
8	Aboubacar	SANGHO	Législation
9	Bourama	TRAORE	Législation
10	Karim	TRAORE	Sciences pharmaceutiques
11	Sylvestre	TRAORE	Gestion pharmaceutique
12	Aminata Tiéba	TRAORE	Pharmacie hospitalière
13	Mohamed dit Sarmoye	TRAORE	Pharmacie hospitalière

DER: SCIENCES DU MÉDICAMENT

1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Benoît Yaranga	KOUMARE	Chimie Analytique
2	Ababacar I.	MAÏGA	Toxicologie

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Pharmacologie Chef de DER

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Dominique Patomo	ARAMA	Pharmacie chimique
2	Mody	CISSE	Chimie thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Chimie thérapeutique
4	Tidiane	DIALLO	Toxicologie
5	Hamadoun Abba	TOURE	Bromatologie

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
2	Dalaye Bernadette	COULIBALY	Chimie Analytique
3	Blaise	DACKOUO	Chimie Analytique
4	Fatoumata	DAOU	Pharmacologie
5	Abdourahamane	DIARA	Toxicologie
6	Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Pharmacologie
7	Madani	MARIKO	Chimie Analytique
8	Mohamed El Béchir	NACO	Chimie Analytique
9	Mahamadou	TANDIA	Chimie Analytique
10	Dougoutigui	TANGARA	Chimie Analytique

DER: SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mouctar	DIALLO	Biologie/ Chef de DER
2	Sekou F.	TRAORE	Biologie/ Entomologie
3	Mahamadou	TRAORE	Génétique

2. MAITRES DE CONFÉRENCES/MAITRES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Lassana	DOUMBIA	Chimie Appliquée

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Abdoulaye	KANTE	Anatomie
2	Boureima	KELLY	Physiologie médicale

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Chimie organique

2	Modibo	DIALLO	Génétique
3	Moussa	KONE	Chimie Organique
4	Mamadou Lamine	DIARRA	Botanique-Biologie végétale
5	Massiriba	KONE	Biologie Entomologie

CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Adourahamane	COULIBALY	Anthropologie médicale
4	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
5	Bouba	DIARRA	Bactériologie
6	Modibo	DIARRA	Nutrition
7	Moussa I	DIARRA	Biophysique
8	Babacar	DIOP	Chimie
9	Atimé	DJIMDE	Bromatologie
10	Yaya	KANE	Galénique
11	Boubacar	KANTE	Galénique
12	Aboubakary	MAÏGA	Chimie organique
13	Massambou	SACKO	SCMP/SIM
14	Modibo	SANGARE	Anglais
15	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie
16	Mme Fatoumata	SOKONA	Hygiène du milieu
17	Fana	TANGARA	Maths
18	Abdel Kader	TRAORE	Pathologies médicales
19	Djénébou	TRAORE	Sémiologie et Pathologie médicale
20	Boubacar	ZIBEÏROU	Physique

DEDICACES

Je dédie cette thèse à :

Ma mère Mèrèbara Kassogué, mère de famille infatigable, en m'amenant à accepter et à aimer les autres avec leurs différences. Tu as cultivé en moi la tolérance et l'amour du prochain. Que dieu te donne longue vie pleine de santé.

Amen !

Mon père Bourema dit Ebelou Kassogué, chef de famille exemplaire. Ce travail est le couronnement de tous les sacrifices que tu as consentis. Ton dévouement inlassable, ta bonté dans la rigueur, ta générosité et ton sens d'écoute ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Que le tout puissant nous accorde santé et longue vie.

Amen !

A mes frères et sœurs : Yaya Kassogué, Aboubacar Kassogué, Moctar Kassogué, Aïssatou Kassogué, Djèneba Kassogué, Tandou Kassogué, vous êtes et vous serez à tous les instants de la vie mes premiers compagnons. Je prie le tout puissant de fructifier davantage nos relations.

Amen !

A ma fiancée Yaourou

Ton encouragement et ton soutien m'ont permis de supporter ces moments de solitude. En témoignage de mon admiration, de mon amour surtout de ma grande affection, je te prie de trouver dans cette œuvre l'expression de mon estime et de mon sincère attachement. Puisse Dieu nous donner bonheur et prospérité.

A mes amis (es) : Daouda Djiguiba, Karim Traoré, Adama coulibaly, Modibo Djiguiba, Amadou Kassogué, Issiaka Kassogué, Makan Diallo, Armad Dembele, Jérôme Mounkoro, Cheickina Dembele. Votre bonne conduite dans la société m'a beaucoup inspiré, que le Miséricordieux nous gratifie le succès dans toutes nos démarches.

Amen !

REMERCIEMENTS

A Dieu, Le Tout Puissant, Le Clément, L'Omniscient, L'Omnipotent, Le Miséricordieux, pour m'avoir guidé, et donner la force et le courage de réaliser ce modeste travail.

Au Pr. Yéya Tiémoko Touré : Premier Directeur du MRTC, ancien coordinateur de la recherche sur le paludisme et Manager du Comité d'Entomologie Moléculaire de l'OMS à Genève, scientifique infatigable et méticuleux. Ce travail est le fruit de l'effort conjugué de toute une équipe de scientifique à laquelle vous avez su inculquer avant votre départ, l'esprit de la compétitivité dans l'honnêteté scientifique. Puisse ce travail exprimer toute notre profonde reconnaissance et notre admiration.

Aux Chercheurs du ICER-Mali : Pr. Sékou F. Traoré, Pr Seydou Doumbia, Pr Mahamadou Diakité, Dr. Mahamadou Coulibaly, Votre support n'a jamais fait défaut pour la réalisation de ce travail. Merci pour votre soutien.

A la famille **feu Seydou Kassogué** à Sabalibougou pour leur bonté et leurs encouragements qui ont beaucoup facilité mes réussites à université. Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude et de ma reconnaissance.

Au Pr Guimogo DOLO : Je suis très content d'être un de vos thésards, à travers ce travail j'ai beaucoup appris et beaucoup compris. Votre formation en plus d'être académique est aussi sociale, vous avez été toujours là pour nous les apprenants. De façon agréable, je peux vous confirmer que l'aboutissement de ce travail est le fruit de votre engagement, de votre soutien et surtout de la confiance que vous avez placée en nous. Je prie le Tout Puissant pour qu'il vous garde longtemps pour que nous et les générations futures puissent bénéficier de votre expérience.

Au Docteur Bréhima Diakité : C'est le lieu de vous signifier mes sincères remerciements pour vos précieux conseils de grand frère. Merci d'avoir guidé mes pas dans la biologie moléculaire.

A tous les informaticiens d'ICER-Mali: Sidy Soumaré, Madame Soumaré Salimata Traoré, Amadou Diallo et Mady Diarra.

A tous les étudiants de la promotion 2012-2017 de la Faculté de Pharmacie

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

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maître et Président du jury

Professeur Cheick Bougadari TRAORE

- ✓ Professeur titulaire en anatomie et cytologie pathologiques à la Faculté de Médecine et Odontostomatologie (FMOS) de l'Université des Sciences, Techniques et des Technologies de Bamako.
- ✓ Chef de Département et Recherche (DER) des Sciences fondamentales à FMOS de U.S.T.T-B.
- ✓ Chef de service du laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques au C.H.U du Point G.
- ✓ Chercheur et praticien hospitalier au C.H.U du Point G.
- ✓ Collaborateur du projet de dépistage du cancer du sein et du registre national des cancers au Mali.

Cher maître,

La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de présider ce jury malgré vos occupations, prouve votre amour pour la science. Votre cordialité, votre rigueur scientifique et votre sens de travail bien fait font de vous un maître admiré et respecté.

C'est un grand honneur pour nous de vous avoir comme président de notre jury, Que le tout puissant vous comble de toutes ses grâces.

A notre Maître et Juge

Dr Yaya KASSOGUE

- ✓ Enseignant-chercheur
- ✓ Docteur en Médecine
- ✓ PhD en Génétique et Pathologie Moléculaire
- ✓ Maître-assistant en Génétique et Pathologie Moléculaire à la FMOS
- ✓ Lauréat du Prix de thèse Pharo 2009, Marseille, France
- ✓ Investigateur principal du projet «Etude de la pharmacogénétique des ARV au Mali, Afrique de l'Ouest»

Cher Maître,

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans ce jury, malgré vos nombreuses occupations. La clarté de votre enseignement, votre simplicité et votre sens élevé du devoir ont forcé notre admiration. Recevez ici cher maître, toute l'expression de notre infinie gratitude et de notre éternelle reconnaissance ! Puisse le Tout Puissant vous combler de toutes Ses Grâces !

A notre Maître et Juge

Dr Bourama COULIBALY

- ✓ Maître-assistant en anatomie et cytologie pathologiques à la F.M.O.S
- ✓ Ancien interne des Hôpitaux de Bamako
- ✓ Praticien hospitalier au C.H.U du Point G.
- ✓ Collaborateur du registre national des cancers au Mali.

Cher Maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail malgré vos multiples occupations. Votre désir immense du bon travail fait de vous un scientifique respectable. Nous avons apprécié vos critiques et suggestions tout long de ce travail. Trouvez ici cher maître, l'expression de notre infinie gratitude.

A notre Maître et Co-directeur de thèse

Dr. Bréhima DIAKITE

- ✓ Enseignant-chercheur
- ✓ PhD en Génétique et Pathologie Moléculaire
- ✓ DU en Conseil Génétique et Diagnostic des maladies génétiques
- ✓ Membre du comité scientifique de l'organisation africaine pour la recherche et la formation sur le cancer (AORTIC)
- ✓ Lauréat de Harvard, Boston University, and University of New Mexico (HBNU)
- ✓ Lauréat 2019 *Catalyseur project of Northwestern university* de la recherche génétique et épigénétique sur le cancer du sein au Mali
- ✓ Maître-assistant en Génétique et Pathologie Moléculaire à la FMOS

Cher maître,

Toutes vos qualités ne sont plus à citer. C'est les bras grands ouverts que vous nous avez accueillis dans votre service. Et vous n'avez ménagé aucun effort pour que notre éducation humaine et intellectuelle soit parfaite, alliant à la rigueur du maître le sourire et les bras tendus d'un « grand frère » ! Vous nous comblez de joie ce jour en acceptant en dépit de vos multiples occupations de participer à ce jury.

Recevez ici cher maître, toute l'expression de notre infinie gratitude et de notre éternelle reconnaissance ! Puisse le Tout Puissant vous combler de toutes Ses Grâces !

A notre Maître et Directeur de thèse

Pr. Guimogo DOLO

- ✓ PhD en Entomologie-parasitologie médicale ;
- ✓ Responsable de l'enseignement de la génétique à la FMOS, chef de l'unité biologie moléculaire du MRTC ;
- ✓ Membre du comité sahélien des pesticides,
- ✓ Membre du comité « *Vector Control Working Group* » (VCWG) de *Roll Back Malaria*,
- ✓ Consultant du Programme Santé de «Earth Institut» de l'université de Columbia ;
- ✓ Assistant technique des PNLP en Afrique de l'ouest et du Centre et consultant du ministère de la santé du Mali ;
- ✓ Expert du paludisme avec les PNLP et les villages du millénaire en Afrique de l'ouest et du Centre.

Cher maître,

C'est pour nous un réel plaisir de mener ce travail sous votre direction. Votre sincérité, votre rigueur et votre dévouement sont autant d'atouts que nous vous envions, et sommes fiers de pouvoir bénéficier aujourd'hui de votre éclairage et de vos conseils. Recevez cher maître, l'expression de notre profonde déférence.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS.....	xv
LISTE DES TABLEAUX.....	xix
LISTE DES FIGURES.....	xx
1 Introduction.....	1
2 Objectifs.....	3
2.1 Objectif général.....	3
2.2 Objectifs spécifiques.....	3
3 Généralités.....	4
3.1 Classification.....	4
3.2 Nomenclature.....	5
3.3 Structure.....	6
3.4 Fonction des glutathion S-transférases.....	7
3.5 Rôle dans la signalisation cellulaire.....	9
3.6 Rôle dans le développement du cancer.....	10
3.7 Importance clinique.....	10
3.8 Libération des GST : indicateur de dommages aux organes.....	11
3.9 Substrats des GST.....	11
3.9.1 Inhibiteurs des GSTs.....	12
3.10 Régulation transcriptionnelle et induction des GST.....	12
3.11 Localisation tissulaire des GST.....	12
3.12 Polymorphisme des glutathion S-transférases.....	13
4 Matériel et Méthodes.....	16
4.1 Recrutement des participants.....	16
4.1.1 Critère d'inclusion :.....	16
4.1.2 Critère de non inclusion :.....	16
4.2 Prélèvement sanguin.....	16
4.3 Méthodes d'extraction :.....	17
4.3.1 Extraction de l'ADN génomique.....	17
4.3.1.1 Principe :.....	17
4.3.1.2 Protocole.....	17
4.4 Détermination de la qualité et de la concentration d'ADN.....	18
4.4.1 Evaluation de la qualité de l'ADN.....	18
4.4.2 Mesure de la quantité et de la pureté de l'ADN.....	18
4.5 Génotypage des gènes <i>GSTM1</i> et <i>GSTT1</i> par la PCR multiplexe.....	19

4.6	Principe de la PCR multiplexe	19
4.6.1	Préparation des produits de PCR	19
4.6.2	Conditions d'amplification de <i>GSTM1</i> et <i>GSTT1</i>	20
4.7	Révélation sur gel d'agarose	20
4.7.1	Interprétation des différents profils génotypiques	20
4.7.2	Saisie et analyse des données	21
5	Résultats	22
5.1	Etudes des caractéristiques sociodémographiques	22
5.2	Etude de la distribution génotypiques des gènes <i>GSTM1</i> et <i>GSTT1</i>	24
6	Commentaires et discussion	28
6.1	Caractéristiques sociodémographiques	28
6.2	Distribution génotypique des gènes <i>GSTM1</i> et <i>GSTT1</i>	28
7	Conclusion et recommandations	32
8	Bibliographie	33
	Annexes	38

LISTE DES ABREVIATIONS

‘hGSTP1-1’: Glutathion S-transferase humain de classe Pi homodimère de sous-unité 1

A313G: Changement de l’Adénine par la Guanine en position 313

ABC: Adénosine Tri Phosphate Binding Cassette

ADN: Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

ARV : Antirétroviral

BCL-2 : *B-cell lymphoma 2*

bp : Base paire

BPDE: Benzopyrène-diol-époxyde

C341T: Changement de la Cytosine par la Thymine en position 341

CDNB: 2,4-Dinitrochlorobenzene

CHU: Centre hospitalo-universitaire

CLS : *Cell Lysis Solution*

DER : Département d’étude et de recherche

dNTP : Déoxynucléosides triphosphate

DO : Densité optique

EDTA: Éthylènediaminetétraacétique

FMPOS : Faculté de Médecine de Pharmacie et Odontostomatologie

GST : Glutathion S-transferase

GSTA : Glutathion S-transferase classe Alpha

GSTK : Glutathion S-transferase classe Kappa

GSTM : Glutathion S-transferase classe Mu

*GSTM1**A: Glutathion S- Transpherase classe Mu Allele A

*GSTM1**B: Glutathion S- Transpherase classe Mu Allele B

GSTO : Glutathion S-transferase de classe Omega

GSTP : Glutathion S-transferase de classe Pi

*GSTP1**A: Glutathion S- Transpherase de classe Pi Allele A

*GSTP1**B : Glutathion S- Transpherase de classe Pi Allele B

*GSTP1**C : Glutathion S- Transpherase de classe Pi Allele C

*GSTP1**D : Glutathion S- Transpherase de classe Pi Allele D

GSTS : Glutathion S-transferase classe Sigma

GSTT : Glutathion S-transferase classe Tetha

GSTT1 B/0**: Glutathion S- Transferase classe theta, genotype heterozygote allele B/allele 0

GSTT1 B/B**: Glutathion S- Transferase classe theta, genotype homozygote allele B/allele B

*GSTT1*0*: Glutathion S- Transferase de classe theta Allele 0

*GSTT1*A/*0* Glutathion S- Transferase classe theta, genotype heterozygote allele A/allele 0

*GSTT1*A/*A* : Glutathion S- Transferase classe theta, genotype homozygote allele A/allele A

*GSTT1*A/*B*: Glutathion S- Transferase classe theta, genotype heterozygote allele A/allele B

*GSTT10*0** Glutathion S- Transferase de classe theta genotype homozygote allele 0/allele 0

GSTZ : Glutathion S-transferase classe Zeta

HAP: Hydrocarbures aromatiques polycycliques

JNK : *c-Jun N-terminal kinase*

Kb: Kilo base

kDa: Kilodalton

MAPEG : Protéine Associé aux membranes de métabolisme des Eicosanoides et de Glutathion

MAPK : *Mitogen-activated protein kinases*

mg : Milligram

MgCl₂ : Chlorure de magnésium

μl : microlitre

μm : micromètre

ml : millilitre

mM : Milli mole

MM: Masse molaire

min : Minute

MOAT : *Multispecific organic anion transport*

MRP: Multidrug resistance-associated protein

MRP1 : protéine 1 associée à la multirésistance aux médicaments

MRTC: *Malaria Research and Training Center*

mTOR: *mammalian target of rapamycin of rapamycin*

NaCl: Chlorure de sodium

NBDHEX: *6- (7-nitro-2, 1, 3-benzoxadiazol-4-ylthio) hexanol*

ng : Nanogramme

nm :Nanomettre

PCR : *Polymerase chain reaction*

PH: Potentiel d'hydrogène

PI: Point isoélectrique

PI3K: Phosphoinositide 3-kinase

PK : Protease-K

PKB ou AKT: Protéine essentielle dans la signalisation des cellules des mammifères

pM : Pico mole

PTC: Programmable thermal cycler

RBC : *Red Blood Cell*

SNP : Polymorphisme Nucléotidique Simple

Taq : *Thermus aquaticus*

T_m : Temperature

U : Unité

UV : Ultraviolet

X² : Chi carré

XRE: *Xenobiotic response element*

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification des enzymes de la glutathion S-transférase.....	4
Tableau II : Nomenclature, localisation chromosomique et caractéristiques physico-chimiques des GST humaines les plus étudiées.....	6
Tableau III: Classification des enzymes de métabolisme des xénobiotiques en fonction de leurs rôles et des types de substrats.....	9
Tableau IV: Distribution tissulaire des GST chez l'homme.....	13
Tableau V : Différentes formes alléliques des gènes <i>GSTM1</i> et <i>GSTT1</i>	15
Tableau VI : Les amorces utilisées pour le génotypage des deux gènes.....	19
Tableau VII : Conditions d'amplification des gènes.....	20
Tableau VIII : La distribution des participants selon les intervalles d'âge.....	22
Tableau IX: Répartition des participants en fonction de leurs professions.....	23
Tableau X: Description du groupe d'étude par niveau d'instruction.....	24
Tableau XI : Répartition des fréquences des différentes combinaisons génotypiques <i>GSTM1</i> et <i>GSTT1</i>	25
Tableau XII : Distribution des génotypes de <i>GSTM1</i> et <i>GSTT1</i> en fonction de l'ethnique...25	25
Tableau XIII: Prévalence des combinaisons génotypique des deux gènes.....	26
Tableau XIV: Distribution génotypique des gènes <i>GSTM1</i> et <i>GSTT1</i> en fonction du genre..26	26
Tableau XV: distribution des Combinaisons génotypiques en fonction du genre.....	27

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Représentation de la structure des GSTs.....	7
Figure 2: l'image d'un gel d'agarose de 2,5% montrant les différents profils génétiques de <i>GSTM1</i> et <i>GSTT1</i>	21
Figure 3: Répartition des participants en fonction du genre.....	22
Figure 4 : Répartition des participants selon leur ethnie.....	23
Figure 5: Distribution des génotypes du <i>GSTM1</i> et du <i>GSTT1</i> dans la population malienne.....	24

INTRODUCTION

1 Introduction

Le corps humain est constamment exposé à une large variété de substances toxiques, telles que les additifs alimentaires, les médicaments, les polluants environnementaux, les xénobiotiques endogènes et exogènes. Le métabolisme de ces substances qui sont pour la plupart cancérogènes nécessite l'implication complexe d'enzymes produites par des gènes. Ces familles de gènes sont connues sous le nom d'enzymes de métabolisme des xénobiotiques. Ces enzymes jouent un rôle incontournable dans le processus de détoxification des cellules de notre corps et contribuent ainsi à sa protection [1].

Elles interviennent à différent niveau notamment dans l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination de composés qui ont un fort pouvoir toxique pour les cellules. Une anomalie dans cette chaîne peut exposer l'organisme à l'effet toxique de ces xénobiotiques et à la longue créer les conditions pour le développement d'un cancer. Il existe trois grandes familles d'enzymes qui se relaient pour éliminer les substances toxiques de nos cellules :

- Les enzymes de la phase I représentées par le cytochrome P450 interviennent dans la biotransformation à travers leur rôle de fonctionnalisation et de catalyse des réactions d'oxydoréduction et d'hydrolyse.
- Les enzymes de la phase II représentées par les glutathion-S-transférases ou GST convertissent les métabolites pro-cancérogènes actifs des réactions de la phase I en métabolites non réactifs et en molécules hydrosolubles facilement éliminables par les cellules.
- Les enzymes de la phase III représentées par la p-glycoprotéine ou la protéine de résistance multiple aux médicaments transportent activement au travers des membranes les xénobiotiques et leurs dérivés pour leur élimination finale [2].

Toute défaillance dans le fonctionnement physiologique de ces enzymes peut être source de toxicités, de risque pour le développement de maladies multifactorielles. Ces troubles peuvent inclure les cancers, le diabète, les maladies cardiovasculaires, l'épilepsie, la maladie de Parkinson etc. [3–5] voire de résistance et de réponse inadéquate à un traitement médicamenteux donné [6].

Ces défaillances sont généralement dues à des mutations connues sous le nom de polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) au niveau des gènes codant ces différentes

enzymes, qui sont responsables de la production d'une protéine tronquée ou d'absence totale de synthèse protéique. Par conséquent, le rôle attendu ne peut être effectué correctement.

De ce fait, le profil génétique de l'individu en considérant son génotype permet de déterminer sa susceptibilité ou sa prédisposition à développer telles ou telles maladies [7].

La superfamille des glutathion-S-transférases (GST) constitue une grande famille d'enzymes ayant des rôles multiples aussi bien chez les eucaryotes que chez les procaryotes. Chez l'homme, les GST comprennent en fonction de leur localisation les GST cytotolytiques, les GST mitochondriales et enfin les GST microsomiques [8].

Chez l'homme, les GST cytotolytiques sont formés de huit familles ou classes, notamment la classe *alpha* (*GSTA*) localisé sur le chromosome 6, la classe *mu* (*GSTM*) sur le chromosome 1, la classe *thêta* (*GSTT*) localisé sur le chromosome 22, la classe *pi* (*GSTP*) situé sur le chromosome 11, la classe *zêta* (*GSTZ*) situé sur le chromosome 14, la classe *sigma* (*GSTS*) localisé sur le chromosome 4, la classe oméga (*GSTO*) situé sur le chromosome 10 et la classe kappa (*GSTK*) dont la localisation est inconnue [9].

La classe *thêta* représentée par *GSTT1* et la classe *mu* représentée par *GSTM1* constituent les classes les plus étudiées. Ainsi, dans une population donnée, les profils génotypiques de ces deux classes sont caractérisés soit par l'allèle nul (état non fonctionnel) soit par l'allèle présent (état fonctionnel) [9, 10].

En Afrique, de façon générale, très peu d'études populationnelles ont été réalisées sur les gènes *GSTT1* et *GSTM1*. À notre meilleure connaissance ces données manquent pour le Mali. De ce fait, le but de notre étude est de déterminer les fréquences génotypiques de ces deux gènes dans la population malienne. Ce qui permettra la facilitation des futures études d'association génétique au Mali impliquant ces gènes.

2 Objectifs

2.1 Objectif général

Etudier la distribution génotypique des polymorphismes de la glutathion S transférase dans la population malienne

2.2 Objectifs spécifiques

- ✓ Décrire les caractéristiques démographiques de la population d'étude,
- ✓ Déterminer la fréquence génotypique du gène *GSTM1*
- ✓ Etablir la fréquence génotypique du gène *GSTT1*,
- ✓ Comparer les fréquences des génotypes du *GSTM1* et *GSTT1* entre les différentes ethnies,
- ✓ Comparer les fréquences des génotypes du *GSTM1* et *GSTT1* à celles observées dans d'autres populations à travers le monde.

GENERALITES

3 Généralités

3.1 Classification

La superfamille des glutathion S-transférases (GST) est constituée de protéines à fonction diverse largement répartie dans la nature, présente chez les eucaryotes aussi bien que chez les procaryotes [8, 11, 12]. Chez les eucaryotes, suivant leur localisation les GST sont repartis entre trois grandes familles de protéines, qui sont les GST cytosoliques, les GST mitochondriales et les GST microsomiques [8, 12-14].

Les GST cytosoliques sont classées en fonction de leurs propriétés chimiques, physiques et structurales en plusieurs familles et sont grandement distribuées dans les différents tissus de l'organisme. La composition de la séquence et la structure des protéines constituent des critères de classifications supplémentaires. Les classes de la superfamille cytosolique ont plus de 40% d'homologie de séquence alors que les autres classes ne partagent qu'environ 25%.

Les GST mitochondriales, également nommées GST de classe *kappa*, ces enzymes solubles qui possèdent des ressemblances sur le plan structural avec les GST cytosoliques. Les GST microsomales, appelées aussi MAPEG (Protéines Associées aux Membranes dans le métabolisme des Eicosanoïdes et du Glutathion), sont des protéines stables intégrées dans les membranes. Ces GST de classe *kappa* sont constitués des sous-groupes I à IV [8]. Les GST cytosoliques partagent tous un pli commun conservé dans les GST mitochondriales.

Tableau I : Classification des enzymes de la glutathion S-transférase [15].

Classes	Enzymes	Localisation chromosomique
Cytosolique	Alpha (A1, A2, A3, A4 et A5)	6p12
	mu (M1, M2, M3, M4 et M5)	1p13.3
	pi (P1)	11q13.3
	sigma (S1)	4q21-22
	thêta (T1 et T2)	22q11.23
	zêta (Z1)	14q24.3
	oméga (O1 et O2)	10q24.3
Mitochondriale	kappa (K1)	Non déterminé
MAPEG	gp I, MGST2	4q28-31
	gp I, FLAP	13q12
	gp I, LTC4S	5q35
	gp II, MGST3	1q23
	gp IV, MGST1	22p13.1-13.2
	Gp IV, PGES1	9q34.3

3.2 Nomenclature

La nomenclature des glutathions S-transférases admise chez l'homme est fondée sur 5 critères, qui sont :

- (1) chaque sous-unité codée par un gène distinct devrait avoir sa propre désignation,
- (2) Les sous-unités devraient être regroupées en classes ou familles et être numérotées de manière séquentielle au sein de la classe, à l'aide de chiffres arabes,
- (3) les nouvelles glutathion S-transférases ne devraient être incluses dans le système de nomenclature que lorsque leurs structures primaires complètes sont connues sans ambiguïté,
- (4) la désignation d'une enzyme doit tenir compte de sa composition en sous-unités, les symboles des sous-unités d'une enzyme doivent être séparés par un trait d'union,
- (5) Les sous-unités codées par le même locus de gène doivent être désignées par le même chiffre arabe; les variants alléliques sont désignés normalement par des lettres qui permettent de les distinguer [16].

La première classification proposée en 1992, identifie l'espèce à laquelle l'isoenzyme d'intérêt appartient avec une lettre initiale en minuscule (exemple, 'h' pour l'homme) précédant l'abréviation GST. La classe d'isoenzyme est par la suite identifiée avec une lettre majuscule (à titre d'exemple, 'A' pour alpha) suivi d'un chiffre arabe qui représente la sous-famille ou la sous-unité de la classe [16].

Les GST cytosolique et mitochondriale sont des enzymes qui existent sous forme de dimères. Les hétérodimères se forment entre les membres appartenant à la même classe, le deuxième composant de la sous-famille du dimère de l'enzyme est désigné par un trait d'union, suivi d'un chiffre arabe supplémentaire. De ce fait, si une glutathion S-transférase humaine est un homodimère de la sous-famille 1 de la classe pi, son nom est écrit comme suit : 'hGSTP1-1' [8, 14, 16].

Tableau II : Nomenclature, localisation chromosomique et les caractéristiques physico-chimiques des GST humaines les plus étudiées [9, 12, 16-18].

Classes	Enzymes	Autres nomenclatures	AA	MM	PI	Gènes	Localisation chromosomique
Alpha							
hGSTA1	hGSTA1-1	GST2-type 1 ou GST ϵ	222	26,9	8.9	hGSTA1	6p12.1
hGSTA2	hGSTA2-2	GST2-type 2 ou GST γ	222	26,9	8.4	hGSTA2	6p12.1
hGSTA3	hGSTA3-3		ND	ND	ND	hGSTA3	6p12.1
hGSTA4	hGSTA4-4		222	25,7	5.8	hGSTA4	6p12.1
hGSTA5	hGSTA5-5		ND	ND	ND	hGSTA5	6p12.1
Mu							
hGSTM1	hGSTM1a-1a	GST1-type 2 ou GST μ	218	26,7	6.1	hGSTM1	1p13.3
	hGSTM1b-1b	GST1-type 1 ou GST ψ	218	26,6	5.5	hGSTM1	1p13.3
	hGSTM1a-1b	GST μ / ψ	218	26,6	5.8	hGSTM1	1p13.3
hGSTM2	hGSTM2-2	GST4	218	26,3	5.4	hGSTM2	1p13.3
hGSTM3	hGSTM3-3	GST5	225	26,5	5.2	hGSTM3	1p13.3
hGSTM4	hGSTM4-4		218	26,4	5.2	hGSTM4	1p13.3
hGSTM5	hGSTM5-5		218	26,0	ND	hGSTM5	1p13.3
Pi							
hGSTP1	hGSTP1-1	GST3 ou GST π	210	23	4.8	hGSTP1	11q13.3
Thêta							
hGSTT1	hGSTT1-1	GST θ	240	26,5	4.6	hGSTT1	22q11.2
hGSTT2	hGSTT2-2	GSTT2	244	25,1	ND	hGSTT2	22q11.2

AA = nombre d'acide aminé par sous-unité ; MM : masse moléculaire d'une sous-unité exprimée en kilodalton (kDa) ; PI : point isoélectrique ; ND = non déterminé.

3.3 Structure

Chaque sous-unité de GST possède deux domaines de fixations, l'un de type thioredoxine N terminal et l'autre alphahélique C-terminal. Le premier site de fixation est spécifique au glutathion réduit GSH, avec la présence d'un site de liaison spécifique appelé site-G situé dans le domaine analogue à la thioredoxine des GST cytosoliques et mitochondriales (**Figure 1**). Dans ce site, la chaîne latérale GSH est activée par un résidu spécifique de liaison à l'hydrogène la cystéine. Dans certaines classes, ce résidu est une tyrosine, une sérine ou une cystéine [8, 14].

Chez l'homme, la tyrosine est le résidu présent dans le domaine G des classes *alpha*, *mu*, *pi* et *sigma*, alors que dans d'autres classes ce résidu peut être une sérine ou une cystéine. Le second domaine C-terminal spécifique aux substrats est appelé site H. Certaines classes telles que GSTA et GSTP disposent un troisième site qui contribuerait soit aux transports des molécules lipophiles soit comme un site régulateur qui supprimerait souvent l'activité de l'enzyme allostérique [8, 14].

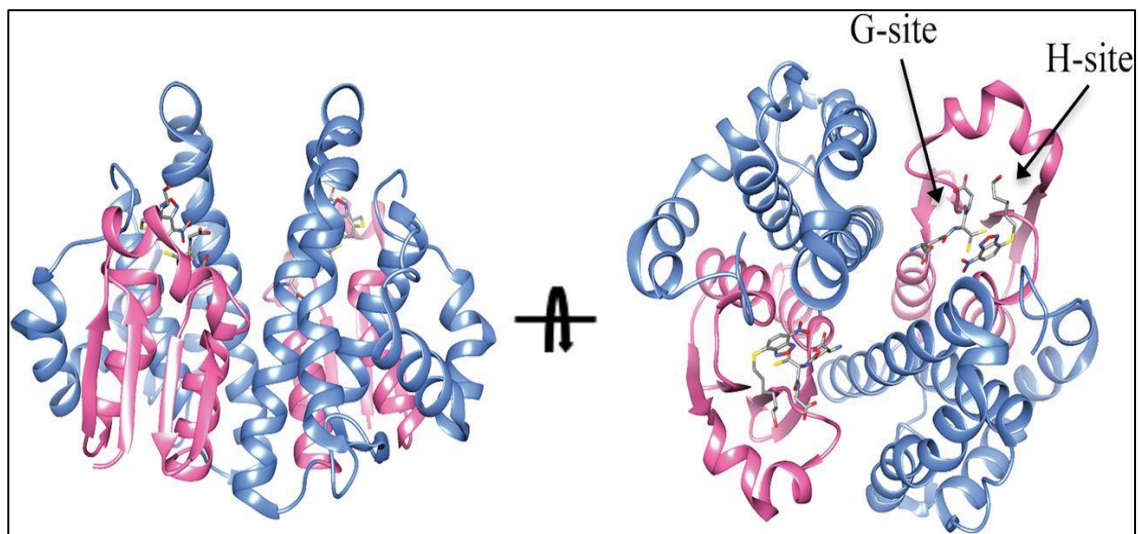


Figure 1: Représentation de la structure des GSTs.

Le domaine semblable à la thiorédoxine N-terminal est coloré en rose, tandis que le domaine C-terminal entièrement hélicoïdal est coloré en cyan. Le site G est occupé par une molécule de GSH tandis que le site H est occupé par une molécule NBDHEX. https://en.wikipedia.org/wiki/Glutathione_S-transferase

3.4 Fonction des glutathion S-transférases

Les GST catalysent la réaction générale : $\text{GSH} + \text{R-X} \longrightarrow \text{GS-R} + \text{H-X}$

L'enzyme a deux principales fonctions d'abord la GST se lie à la fois au substrat électrophile et le glutathion endogène grâce au site de fixation spécifique de la protéine pour assurer le rapprochement des réactifs (GSH+R-X) ; puis active le groupe sulfhydryle sur la GSH provoquant ainsi une attaque nucléophile de la GSH sur le substrat GSH+ RX [14, 17, 19].

Le rôle principal des GST est la détoxification des xénobiotiques en catalysant l'attaque nucléophile par le GSH sur les atomes de carbone, de soufre ou d'azote électrophiles desdits composés xénobiotiques apolaires, empêchant ainsi leur interaction avec des protéines cellulaires cruciales et des acides nucléiques [20]. De façon spécifique, les GSTs jouent deux rôles : d'abord la liaison du substrat sur le site H hydrophobe de l'enzyme et du GSH sur le site G hydrophile adjacent formant ensemble ainsi le site actif de l'enzyme, puis d'activer le groupe thiol de GSH, permettant l'attaque nucléophile sur le substrat [17].

La molécule de glutathion se fixe dans une fissure entre les domaines N et C-terminaux. Les résidus importants du point de vue catalytique résident dans le domaine N-terminal [21]. Les deux sous-unités du dimère GST contiennent un seul site de liaison non substrat, ainsi qu'un site de liaison GSH, qu'elles soient de nature hétérodimérique ou homodimérique. Dans les complexes de GST hétérodimérique tels que ceux formés par les classes cytosoliques *mu* et *alpha*, toutefois, la fente entre les deux sous-unités héberge un site de liaison xénobiotique non sous-substrat de haute affinité supplémentaire, qui peut expliquer la capacité des enzymes à former des hétérodimères [12, 22].

Les composés ciblés par les GST comprennent un large éventail de toxines environnementales ou exogènes, y compris des agents chimiothérapeutiques et d'autres médicaments, des pesticides, des herbicides, des cancérogènes et des époxydes à dérivations variables. Les réactions de détoxification comprennent les quatre premières étapes de la synthèse de l'acide mercapturique [12], la conjugaison au GSH permet d'augmenter l'hydrophilie des substrats et leur élimination de la cellule par des transporteurs tels que la protéine 1 associée à la multirésistance aux médicaments (MRP1) [14]. Après exportation, les produits de conjugaison sont convertis en acides mercapturiques et excrétés via l'urine ou la bile [20].

La plupart des isoenzymes de mammifères ont une affinité pour le substrat, le 1-chloro-2,4-dinitrobenzène, et des dosages spectrophotométriques qui utilisent ce substrat sont couramment utilisés pour rendre compte de l'activité de la GST [23]. Cependant, certains composés endogènes tels que la bilirubine, peuvent inhiber l'activité des GST. Chez les mammifères, les isoformes de la GST ont des distributions spécifiques aux cellules (par exemple, la GST *alpha* dans les hépatocytes et la GST *pi* dans les voies biliaires du foie humain) [24].

Tableau III: Classification des enzymes de métabolisme des xénobiotiques en fonction de leurs rôles et des types de substrats [25].

Réactions	Rôles	Enzymes	Réactions connues
Phase I			
Oxydation	Hydroxylation, oxydation	Cytochromes P450	Phénobarbital, aniline, phénothiazine, HAP
	Décarboxylation, désamination	Cytochromes P450	Codéine, amphétamine, histamine
	Déshydrogénation	Alcool déshydrogénase	Alcool
	Déshydrogénation des amines	Monoamine oxydase	Catécholamine
	Déhalogénéation	Cytochromes P450	Hydrocarbures dihalogénés
	Oxydation des radicaux	Su peroxyde dismutase	Oxygène singulet, radical hydroxyle
Réduction	Peroxydation	Glutathion peroxydase NAD(P)H-quinone oxydoréductase	Lipoperoxydes Quinones
Phase II			
Conjugaison	Glucuroconjugaison	UDP-glucuronosyltransférases	Phénol, alcool, amines, sulfamide, morphine
	Sulfoconjugaison	Sulfotransférases	Phénol, amines aromatiques, sulfamides
	Acétylation	O-, N-acétyltransférases	Sulfamides, procaïne
	Méthylation	O-, N-méthyltransférases	Nicotinamides
	Conjugaison au GSH	Glutathion-S-transférases	Époxydes, lipoperoxydes, quinones, carbonyles α,β -insaturés, anticancéreux
Phase III			
Protéines ABC			
MRP	Transport		Médicaments, conjugués au GSH et à l'acide glucuronique
MDR	Transport		Médicaments, conjugués au GSH et à l'acide glucuronique
MOAT	Transport		Médicaments, conjugués au GSH et à l'acide glucuronique

3.5 Rôle dans la signalisation cellulaire

En plus de leur capacité à conjuguer les xénobiotiques au GSH et à detoxifier les composés toxiques de la cellule, les GST sont aussi capables de se lier aux ligands non substrats ce qui leur permet ainsi de jouer un rôle dans la signalisation cellulaire. Les isoenzymes de la GST appartenant à différentes classes peuvent inhiber la fonction de kinase impliquée dans la voie

MAPK qui régule la prolifération cellulaire et la mort cellulaire. Ainsi, ladite kinase est bloquée dans la réalisation de son rôle, ce qui facilite la cascade de signalisation [26].

La *GSTP1-1* cytosolique est principalement exprimée dans les tissus cardiaques, pulmonaires et cérébraux; en fait, il s'agit de la GST la plus courante exprimée à l'extérieur du foie [26, 27]. À cause de sa surexpression dans la majorité des lignées cellulaires tumorales humaines et sa prévalence dans les tumeurs chimiothérapeutiques résistantes, la *GSTP1-1* est considérée comme ayant un rôle dans le développement du cancer et sa résistance potentielle au traitement médicamenteux.

Cette propriété de la GSTP est due essentiellement à sa capacité à inhiber sélectivement la phosphorylation de C-jun par JNK, empêchant ainsi l'apoptose. La *GSTM1* comme la *GSTP1* est aussi impliquée dans la régulation des voies de l'apoptose [26].

3.6 Rôle dans le développement du cancer

Il existe, plusieurs preuves qui soutiennent le rôle de la GST dans la prédisposition aux cancers et la résistance à la chimiothérapie. Il a été démontré que, le phénotype malin (tumoral) s'accompagne très souvent de niveaux élevés de GST. Cet état de fait est soutenu par le fait que le phénotype des cellules tumorales est associé à des voies de signalisation de kinases aberrantes et à une dépendance cellulaire à des protéines surexprimées [28].

3.7 Importance clinique

En plus de leur rôle dans la survenue du cancer et la résistance aux médicaments chimiothérapeutiques, les GST sont impliquées dans diverses maladies multifactorielles. Il existe des preuves de l'influence des polymorphismes de la GST des classes *alpha*, *mu*, *pi* et *thêta* sur la susceptibilité à divers types de cancer mais aussi leur implication dans certaines maladies telles que l'asthme, de l'athérosclérose, des allergies et d'autres maladies inflammatoires [12].

Le diabète est une maladie qui entraîne des lésions oxydatives et que le métabolisme du GSH se trouve être dérégulé chez les patients diabétiques, donc, les GST peuvent représenter une cible potentielle pour le traitement du diabète. De plus, l'administration d'insuline entraîne une augmentation de l'expression du gène de la GST par la voie PI3K/AKT/mTOR et une réduction du stress oxydatif intracellulaire, tandis que le glucagon diminue l'expression de ce gène [29]. La voie PI3K/AKT/mTOR est une voie de signalisation intracellulaire jouant un

rôle-clé dans l'homéostasie cellulaire par sa fonction de régulation de l'apoptose, de la croissance et du cycle cellulaire, ainsi que de l'angiogénèse.

En particulier, les gènes GST de classe *Omega* (*GSTO*), en particulier, sont associés à des maladies neurologiques telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la sclérose latérale amyotrophique. La diminution de l'expression du gène de la *GSTO*, elle-même due à un polymorphisme au niveau de la séquence du gène, entraîne une diminution de l'âge d'apparition de la maladie, essentiellement due au stress oxydatif [30].

3.8 Libération des GST : indicateur de dommages aux organes

La distribution cellulaire spécifique des GST permet de les caractériser comme des biomarqueurs qui peuvent être utilisés pour la localisation et le suivi des lésions survenant au niveau d'un tissu donné. Par exemple, les *GSTA* sont en concentrations élevées dans les hépatocytes. En conséquence, le dosage de la *GSTA* dans le sérum peut être un indicateur d'atteinte des cellules hépatiques en cas de transplantation, de toxicité et d'infections virales [31, 32].

De même, les cellules tubulaires proximales rénales chez l'homme contiennent de fortes concentrations *GSTA*, tandis que les cellules tubulaires distales contiennent la *GSTP* [33]. Cette distribution spécifique permet d'utiliser la mesure des GST urinaires pour quantifier et localiser les lésions tubulaires rénales lors d'une transplantation, de néphrotoxicité et de lésions ischémiques [34].

3.9 Substrats des GST

Une large gamme d'agents chimiques cancérigènes époxydes, servent de substrat à la GST, ainsi que l'expression variable de l'isoforme spécifique peuvent être un facteur déterminant de la réaction de l'organe cible et de l'espèce [17, 35].

Chez l'homme, la *GSTM1-1* est impliquée de manière efficace dans la désintoxification de l'époxyde cancérigène bénzo (a) pyrène BPDE, un substrat servant de marqueur spécifique pour la *GSTM1*. Les nitrobenzènes chlorés ont été utilisés pendant longtemps comme substrats standard pour la plus part des GST; ainsi, la classe *thêta* des GST n'intervient pas dans cette réaction et les activités spécifiques vis-à-vis du CDNB et du DCNB peuvent présenter de différence considérable selon les isoformes.

L'acide éthacrynique est un diurétique de l'anse utilisé comme marqueur sélectif de la classe *pi*, est aussi à la fois un bon substrat et un bon inhibiteur d'un nombre de GST, bien que

certaines autres GST aient également une activité catalytique relativement importante de la classe thêta chez l'homme la *GSTA4-4* a une haute activité pour le 4-hydroxy-2-nonenal qui provient de la peroxydation des lipides. Les GSTs jouent un rôle physiologique important dans la protection de l'organisme contre le stress oxydatif induit par les lipides endogènes peroxydés [36].

3.9.1 Inhibiteurs des GSTs

Les inhibiteurs de la GST peuvent être utilisés dans des buts thérapeutiques et cela en augmentant la sensibilité du cancer des cellules aux médicaments antitumoraux. Ce qui donne un grand intérêt pour la synthèse des inhibiteurs de la GST comme Acide éthacrynique et analogues, des analogues de GSH plus spécifiques et moins toxiques [36].

3.10 Régulation transcriptionnelle et induction des GST

La GST constitue une grande famille de gènes complexes qui code pour des protéines de désintoxication sensibles au stress. L'efficacité de la GST à garantir une protection appropriée à une variété d'agressions chimiques est due à l'individualité des gènes de la GST. Chaque GST est régulé différemment et code pour une protéine à activité catalytique spécifique [37]. L'appréciation du niveau d'activités des isoenzymes individuelles est un paramètre prédictif des conséquences biologiques de la surexpression ou de sa sous-expression de la GST.

L'induction de la GST par un agent peut se faire par l'intermédiaire d'un certain nombre d'éléments agissant en Cis, dont les ARE (E_pRE), XRE, Barbie Box, et GRE. Le peroxyde et les espèces réactives de l'oxygène sont des inducteurs mais non substrat de la GST. Ainsi le récepteur GR des glucocorticoïdes induit l'expression transcriptionnelle de hGSTA1, par sa liaison avec le GRE (élément de réponse aux glucocorticoïdes) situé sur les promoteurs du gène hGSTA1 cette interaction conduit à l'augmentation du niveau de protéine qui dépend du niveau de transcription [38, 39].

3.11 Localisation tissulaire des GST

Les GST sont présents presque dans tous les tissus, mais chez l'homme, le foie est l'organe le plus impliqué dans l'activité cytosolique. Ces principales enzymes de détoxification cellulaire sont présentes principalement dans le foie et les reins, ainsi que dans l'intestin [1].

Tableau IV: Distribution tissulaire des GST chez l'homme [1, 17, 18].

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

++ : expression forte ; + : expression moyenne ; (+) : expression faible ; - : pas d'expression.

3.12 Polymorphisme des glutathion S-transférases

Les gènes de la GST sont organisés en familles multigéniques sur les chromosomes et la plupart de ces gènes sont polymorphes caractérisés par des substitutions ou des variations d'un seul nucléotide (c'est-à-dire des SNP). Les variations génétiques peuvent être classées comme synonymes ou non synonymes selon que la variation ait ou non une conséquence sur la fonction des produits du gène. Une variation synonyme est l'altération de l'ADN qui produit une modification de l'acide aminé, due au changement de nucléotide, mais n'affecte pas la fonction. Cependant, les changements de sens erroné, de non-sens et de décalage de cadre dans la séquence de l'ADN sont des types de mutations non synonymes qui génèrent tous un changement significatif au niveau de la protéine. Au cours des dernières années, quelques

chercheurs ont suggéré que les polymorphismes mononucléotidiques (nsSNP) délétères et non synonymes des GST sont associés aux maladies [1].

Les classes hGSTM1, hGSTM3, hGSTT1 et hGSTP1 sont polymorphes dans la population humaine. Leur implication dans le processus de détoxification d'une large variété de composés chimiques potentiellement toxiques et cancérigènes ainsi que les médicaments, oriente les études scientifiques vers la recherche d'associations entre les polymorphismes de la GST et la prédisposition d'un individu au développement de divers types de cancers d'une part et d'autre part, leur influence sur la réponse au traitement.

Les estimations indiquent qu'environ 50% de la population de race blanche ont le génotype nul (délétion). Cette délétion intervient à la suite d'un appariement d'un croisement homologue inégal entre deux régions très homologues qui flanquent le gène *GSTM1*, conduisant ainsi à une délétion de 15 kb contenant le gène entier (*GSTM1*) [9, 40]. Le déficit en *GSTM1* a toujours été associé à une accentuation modérée du risque de cancer du poumon et de la vessie [41, 42].

Les études cas-témoins ont montré l'association entre le génotype nul de la *GSTM1* et de nombreux autres types de cancers [43]. Le gène *GSTM1* possède une autre variation polymorphique qui définit les allèles *GSTM1**A et *GSTM1**B. Ce polymorphisme est la transversion C-G en position 534 de l'exon 7 du gène.

Les combinaisons génotypiques possibles avec ces deux variants fonctionnent correctement et présentent une relation de codominance entre eux, mais présentent une relation de dominance avec l'allèle nul. Ainsi, les individus disposant d'un des allèles *GSTM1**A et/ou *GSTM1**B ont des activités catalytiques normales [9, 43].

Comme le polymorphisme *GSTM1*, le polymorphisme *GSTT1* se produit également à cause de la suppression d'une partie du gène correspondant à une délétion partielle de 54251 paires de bases du gène *GSTT1*, donnant trois phénotypes possibles en fonction de la présence de deux, d'un ou d'aucun allèle. Ainsi, les individus homozygotes pour l'allèle nul sont dépourvus d'activités *GSTT1-1* dans tous les tissus.

L'incidence du génotype homozygote *GSTT1**0 est très variable selon les groupes ethniques, allant de 12 à 62%. Relativement peu d'études d'épidémiologiques moléculaires de la délétion du *GSTT1* ont été effectuées en Afrique. Le génotype nul de *GSTT1* peut être associé à un risque de leucémie myéloïde chronique [43]. Deux autres allèles ont été identifiés sur le gène

GSTT1, résultant de la substitution d'une adénine (A) par une guanine (G) au niveau du nucléotide 310 (A310G), l'allèle de *GSTT1**A et l'allèle *GSTT1**B.

Le génotype homozygote *GSTT1**B est associé à l'inactivation de la protéine *GSTT1* alors que l'homozygote nul est associé à l'absence de l'enzyme de la *GSTT1*. Cependant, le phénotype non conjuguant est dû à la présence des génotypes *GSTT10**/0*, *GSTT1 B**/B* ou *GSTT1 B**/0*, le phénotype conjuguant moyen est associé à l'hétérozygote *GSTT1**A/*0 ou la *GSTT1**A/*B et le phénotype fort conjuguant est attribué à l'homozygote *GSTT1**A/*A [10, 18].

La GSTP1 possède quatre variants alléliques qui sont GSTP1*A, GSTP1*B, GSTP1*C et GSTP1*D. Ces variants sont dus à la présence de deux polymorphismes nucléotidiques au niveau de la région codante (A313G et C341T). Ces transitions nucléotidiques changent le codon ATC (isoleucine) en position 105 dans les GSTP1*A et 1*D en GTC (valine) dans les GSTP1*Bet1*C [18].

Quant au codon GCG (alanine) en position 114, initialement présent dans les GSTP1*A et 1*B, il est transformé en GTG (valine) dans les GSTP1*C et 1*D. Ces modifications ont un impact sur la structure tridimensionnelle de la protéine et sur la stéréospécificité du site catalytique [45].

Des expériences in vitro sur l'activité catalytique de la GSTP1 ont montré que l'allèle sauvage (l'allèle de référence) GSTP1*A présente une activité quatre fois supérieure à celles des variants alléliques de GSTP1*B et GSTP1*C [18, 44].

Tableau V : Différentes formes alléliques des gènes *GSTM1* et *GSTT1* [46].

Polymorphisme	Position nucléotidiques polymorphes	Acides aminés changés	Activité enzymatique
<i>GSTM1</i> *A	allèle sauvage	K172N	Normale
<i>GSTM1</i> *B	C534 G -exon 7-		Normale
<i>GSTM1</i> *0	Délétion de 15 kb du gène		Nulle
<i>GSTT1</i> *A	Allèle sauvage		Normale
<i>GSTT1</i> *B	A 310 G		Nulle
<i>GSTT1</i> *0	Délétion de 54251pb du gène		Nulle

MATERIEL ET METHODES

4 Matériel et Méthodes

Ce travail entre dans le cadre du projet pharmacogénétique des ARV financé par l'Union Européenne (*Training Mobility Action 2016 Career Development fellowship*). Le protocole a été approuvé par le comité d'éthique à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie/Faculté de Pharmacie de Bamako suivant la lettre N°2018/113/CE/FMPOS.

4.1 Recrutement des participants

Cette étude descriptive a été effectuée sur une série de 87 participants apparemment sains dont (37) Hommes et (50) Femmes. Ils ont été recrutés au service d'infectiologie au CHU du point G pendant une période allant d'octobre 2018-mars 2019.

4.1.1 Critère d'inclusion :

Nous avons retenu dans notre étude tout participant (e):

- Ayant donné son accord pour la participation
- Âgé de 18 à 75 ans
- Apparemment en bonne santé
- Ayant la capacité à donner un consentement éclairé libre et volontaire
- Ayant la capacité à donner l'échantillon biologique requis pour l'étude

4.1.2 Critère de non inclusion :

Nous n'avons pas inclus dans notre étude tout participant (e):

- Ayant refusé de donner son accord de participation
- Âgé de moins de 18 ans et plus de 75 ans
- Souffrant d'une maladie
- Ayant refusé de donner son consentement

4.2 Prélèvement sanguin

Pour chaque participant, nous avons effectué un prélèvement sanguin de 4 ml pour l'isolement du matériel génétique et la réalisation des tests génétiques. L'échantillon sanguin a été collecté dans le tube contenant de l'EDTA et conservé à -20°C avant la réalisation des techniques de biologie moléculaire.

4.3 Méthodes d'extraction :

Le Kit d'extraction *Puregene Qiagen* a été utilisé pour extraire l'ADN génomique. Le génotypage a été réalisé en utilisant la PCR multiplexe.

4.3.1 Extraction de l'ADN génomique

4.3.1.1 Principe :

L'extraction d'ADN par kit *gentra puregene* à partir du sang total comprend les étapes suivantes : la lyse des globules rouges, la lyse des globules blancs, l'élimination des protéines, l'élimination d'autre acide nucléique (ARN) et la précipitation avec l'isopropanol.

4.3.1.2 Protocole

a. La lyse des globules rouges :

- Décongeler 3 ml de sang total.
- Compléter jusqu'à 12 ml avec la solution de lyse (RBC) qui est une solution hypotonique prête à l'emploi dont la composition est la suivante : pour 1L: 10 ml de Tris Hcl PH 8,6 à 1 M + 5 ml de MgCl₂ 1M + 3 ml de NaCl 3M.
- Mélanger par inversion (10 fois)
- Laisser agir la solution de lyse pendant 5 min à la température ambiante.
- Centrifuger pendant 2 min à 2000g Tour

b. Elimination des globules blancs et des protéines:

- Éliminer le surnageant tout en gardant le culot déposé au fond du tube avec un volume de 200 µl,
- Ajouter 3 ml de la solution de lyse des globules blancs (CLS) qui est aussi une solution hypotonique contenant (Tris 1 M, EDTA 0,5 M et NaCl 5 M) et mixer vigoureusement en utilisant le vortex pendant 20 secondes
- Ajouter 1 ml de la solution de précipitation des protéines (PK) et mixer vigoureusement en utilisant le vortex pendant 20 secondes.
- Centrifuger pendant 5 min à 2000g tour

- Transférer le surnageant dans un nouveau tube Falcon de 15 ml contenant 3 ml d'isopropanol préalablement gardé au frais sans entraîner le culot au fond.
- Mélanger en inversant le tube 50 fois. L'ADN apparaît sous forme de méduse ;
- Centrifuger pendant 2 min à 2000g, l'ADN se dépose au fond sous forme de culot blanc ;
- Éliminer le surnageant en faisant attention de ne pas drainer avec vous le culot d'ADN au fond. Pour se faire utiliser un papier absorbant;
- Ajouter 3 ml d'éthanol à 70% et inverser le tube plusieurs fois pour laver l'ADN;
- Centrifuger pendant 1 min 2000g tour;
- Éliminer le surnageant sur un papier absorbant sans entraîner avec vous le culot d'ADN et laisser les tubes sécher à l'air libre pendant 5 à 10 min;
- Ajouter 300 µl d'*ADN Hydration Solution* et assurez vous que la méduse est bien au fond ;
- Incuber à 65°C au bain-marie pendant 1 heure pour dissoudre l'ADN;
- Dissoudre l'ADN à la température ambiante toute la nuit en mixant gentiment. Les échantillons peuvent être centrifugés brièvement et transférés dans les cryo-tubes pour le stockage à -20°C pour une conservation à longue durée ou à +4°C pour une utilisation très prochaine.

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

4.4.1 Evaluation de la qualité de l'ADN

La qualité de l'ADN extrait a été mesurée par électrophorèse en logeant 3 à 5 µl de la solution d'ADN de chaque échantillon sur un gel d'agarose à 2%. La migration a été faite en soumettant le gel à un courant de 100 volts pendant 20 min. Cette analyse permet, par ailleurs, d'observer une éventuelle dégradation de l'ADN survenue au cours de l'extraction.

4.4.2 Mesure de la quantité et de la pureté de l'ADN

- La concentration de l'ADN extrait a été déterminée en mesurant l'absorbance à 260 nm des solutions diluées au 1/50, sachant que 1 unité de densité optique (DO) correspond à 50 mg/ml d'ADN. Le rendement a été calculé en réalisant le rapport entre la quantité d'ADN obtenue et le volume initial de sang total utilisé.

- La pureté : La contamination de l'ADN par des protéines a été appréciée en mesurant la densité optique à 260 et 280 nm et en effectuant le rapport DO 260 /DO 280. Dans les conditions normales, ce rapport se situe entre 1,8 et 2, un rapport de DO 260/280 inférieur à 1,8 est en faveur d'une contamination par les protéines.

4.5 Génotypage des gènes *GSTM1* et *GSTT1* par la PCR multiplexe

Nous nous sommes basés sur le génotypage décrit par Kassogué et Voso [43, 47]. L'identification des polymorphismes *GSTM1* et *GSTT1* a été réalisée par la PCR multiplexe. Dans cette réaction le gène *BCL2* a été utilisé en tant que contrôle interne. Sa présence avec l'absence de *GSTT1* ou de *GSTM1* montre une double délétion des deux gènes (voir le tableau ci-dessous pour les amorces ainsi que la taille des produits PCR ou amplicons).

Tableau VI : Les amorces utilisées pour le génotypage des deux gènes

Gènes	Amorces	Tm	Amplicon size (bp)	Références
<i>GSTT1</i>	F: 5'-TTCCTTACTGGTCCTCACATCTC-3 '	61°C	480	
	R: 5'-TCACCGGATCATGGCCAGCA-3 '			
<i>GSTM1</i>	F: 5'-GAACTCCCTGAAAAGCTAAAGC-3 '		219	[43, 47]
	R: 5'-GTTGGGCTCAAATATACGGTGG-3			
<i>BCL2</i>	F : 5'-GCAATCCGCATTTAATTCATGG-3 '		154	
	R : 5'- GAAACAGGCCACGTAAAGCAAC-3 '			

4.6 Principe de la PCR multiplexe

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

4.6.1 Préparation des produits de PCR

La réaction de PCR a été réalisée dans un volume total de 25 µl. Le mélange réactionnel était 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 ultrapure.

4.6.2 Conditions d'amplification de *GSTMI* et *GSTTI*

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

Tableau VII : Conditions d'amplification des gènes

Nombre de Cycle	Température	Temps
<i>1 Cycle</i>	94°C	5 min
<i>35 Cycles</i>	94°C	1 min
	61°C	1 min
	72°C	1 min
<i>1 Cycle</i>	72°C	7 min
	4°C	+∞

4.7 Révélation sur gel d'agarose

Nos échantillons ont été logés sur un gel d'agarose de 2,5%, puis placés dans le bac à électrophorèse, puis soumis à un champ électrique de 100 volts provenant un générateur durant 45 min. La révélation en plaçant le gel sur la lampe ultraviolette (UV) sur un transilluminateur après coloration au bromure d'éthidium qui est un agent intercalant.

4.7.1 Interprétation des différents profils génotypiques

La présence du gène *GSTMI* était confirmée par l'apparition d'une bande de 219 pb et du gène *GSTTI* par l'apparition d'une bande de 480 pb. La présence du gène *BCL2* comme contrôle interne avec une taille de 154 pb en absence des gènes *GSTMI* et *GSTTI* témoigne de leur délétion signifiée par le génotype nul (Figure 2).

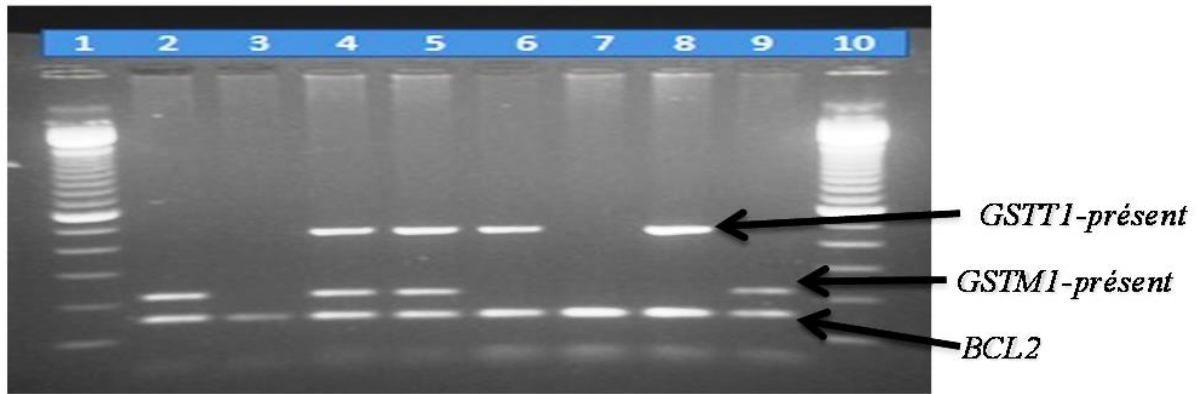


Figure 2: l'image d'un gel d'agarose de 2,5% montrant les différents profils génétiques de *GSTM1* et *GSTT1*.

Légende :

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

4.7.2 Saisie et analyse des données

Nos données préalablement récoltées sur des feuilles de paillasse ont été saisies dans le logiciel Excel 2007. Le logiciel SPSS 20.0 a été utilisé pour établir les fréquences génotypiques des différents gènes. Le test de X^2 a été utilisé pour mesurer la différence dans la distribution des profils génétiques en fonction des différentes caractéristiques sociodémographiques. Une valeur de p ($p < 0,05$) était considérée comme statistiquement significative. Le logiciel Word 2007 a été utilisé pour le traitement des textes.

RESULTATS

5 Résultats

5.1 Études des caractéristiques sociodémographiques

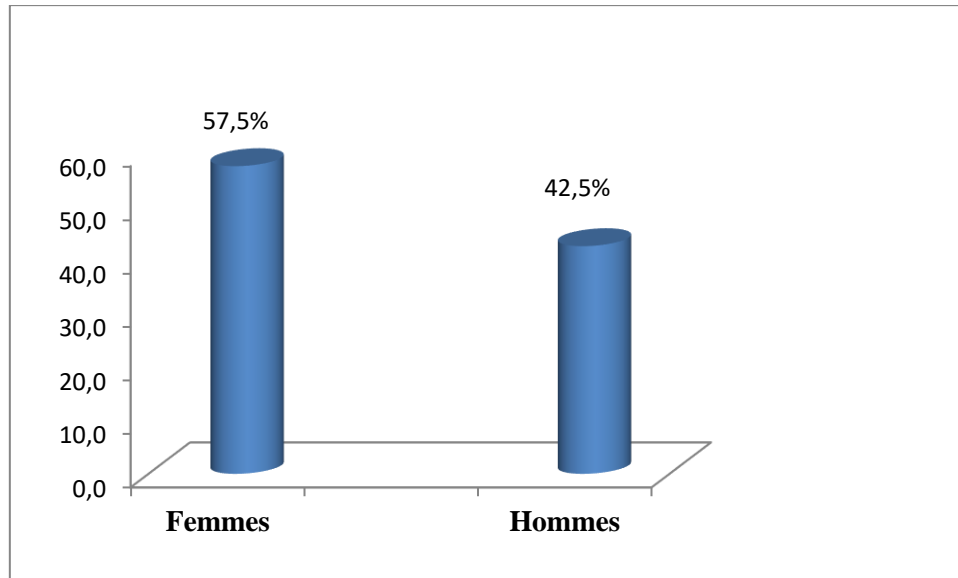


Figure 3: Répartition des participants en fonction du genre

La proportion des femmes $N = 50$ soit 57,5% était plus élevée que celle des hommes $N = 37$ soit 42,5%.

Tableau VIII: La distribution des participants selon les intervalles d'âge

Intervalle d'Age (Année)	Nombre	Fréquence (%)
18-27	39	44,8
28-37	23	26,4
38-47	16	18,4
≥48	9	10,4
Total	87	100,0

La classe d'âge 18-27 était la plus représentée avec 44,8% ($N = 39$) suivie de la classe d'âge 28-37 ($N = 23$) et celle de la classe 38-47 ($N = 16$). Nous constatons que le nombre de participants ayant un âge supérieur à 48 ans était de 9, ce qui montre que notre population d'étude est constituée en majorité par les jeunes.

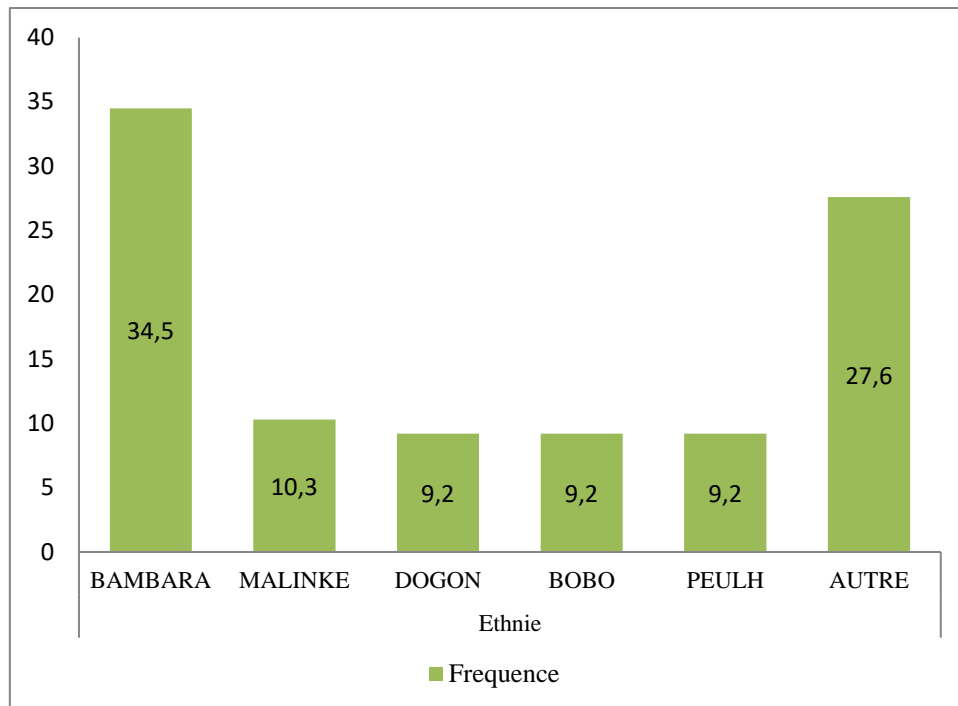


Figure 4 : Répartition des participants selon leur ethnie

À la lumière de nos résultats, nous avons trouvé que les Bambaras étaient majoritaires soit 34.5% (N = 30), suivis des Malinkés soit 10,3% (N = 9). Les ethnies Dogons, les Bobos et les peulhs étaient représentées chacune par 8 participants soit 9,2%. Les autres ethnies composées par les Miniankas, Soninkés, Senoufos, Sonrhais et les Mossis étaient représentées par 24 participants soit 27,6%.

Tableau IX : Répartition des participants en fonction de leurs professions

Professions	Nombre	Fréquence (%)
Ménagère	23	26,4
Elève	18	20,7
Commerçant	14	16,1
Autres	32	36,8
Total	87	100,0

L'analyse des professions occupées par nos participants a montré que les ménagères étaient plus nombreuses avec 26,4% (N = 23) suivies de 20,7% (N = 18) d'élève, de 16,1% (N = 14) de commerçants. Les autres professions étaient représentées par 36.8% (N = 32).

Tableau X: Description du groupe d'étude en fonction du niveau d'instruction

Niveaux d'instructions	Nombre	Fréquence(%)
Secondaire	27	31,03
Primaire	23	26,43
Non scolarisé	18	20,7
Supérieur	12	13,8
Professionnel	7	8,04
Total	87	100

Les participants avec un niveau d'instruction secondaire étaient les plus représentés avec 31,03% (N = 27), suivis du niveau primaire 26,43% (N = 23), des non scolarisés 20,7% (N = 18), du niveau supérieur 13,8% (N = 12) et enfin le niveau professionnel 8,08% (N = 7).

5.2 Etude de la distribution génotypique des gènes *GSTM1* et *GSTT1*

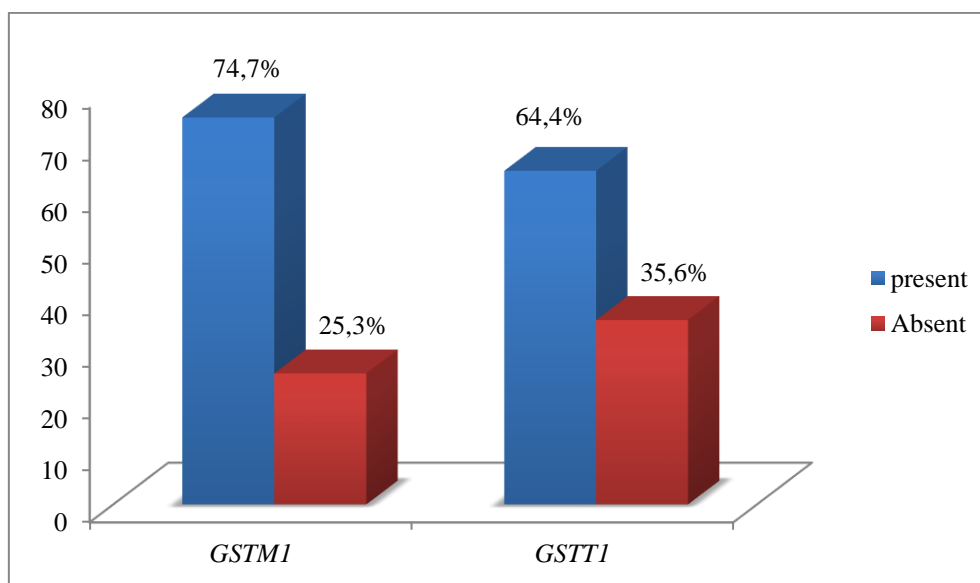


Figure 5: Distribution des génotypes du *GSTM1* et du *GSTT1* dans la population malienne

La fréquence des génotypes nuls (absents) chez les individus qui n'expriment pas le gène dans notre population pour le gène *GSTM1* était de 25,3% (N = 22) et de 35,6% pour le gène *GSTT1* (N = 31). Cependant, environ 74,7% (N = 65) de notre population d'étude sont porteurs du génotype *GSTM1* fonctionnel (présent) contre 64,4% pour le gène *GSTT1*.

Tableau XI : Répartition des fréquences des différentes combinaisons génotypiques *GSTMI* et *GSTTI*.

<i>GSTMI/GSTTI</i>	Nombre	Fréquence (%)
nul/nul	9	10,3
nul/Présent	13	15
Présent/nul	22	25,3
Présent/Présent	43	49,4
Total	87	100

Sur ce tableau, nous avons noté que le nombre d'individus portant les deux gènes à l'état fonctionnel (Présent/Présent) est de 43 soit 49,4%. Les individus ayant les deux gènes à l'état non fonctionnel (nul/nul) étaient de 10,3% (N = 9). Par ailleurs, les individus qui portent la combinaison génotypique présent/nul étaient presque le double de ceux qui portent la combinaison génotypique nul/Présent soit 25,3% (N = 22) contre 15% (N = 13).

Tableau XII : Distribution des génotypes de *GSTMI* et *GSTTI* en fonction de l'ethnie.

Ethnies	<i>GSTMI</i> N (%)		<i>GSTTI</i> (%)	
	Nul	Présent	Nul	Présent
Bambara	9 (30,0)	21 (70)	12 (40)	18 (60)
Malinké	3 (33,3)	6 (66,7)	3 (33,3)	6 (66,7)
Dogon	2 (25)	6 (75)	3 (37,5)	5 (62,5)
Peulh	2 (25)	6 (75)	3 (37,5)	5 (62,5)
Bobo	0 (0)	8 (100)	2 (25)	6 (75)
Autres	6 (25)	18 (75)	8 (33,3)	16 (66,7)
Total	22 (25,3)	65 (74,7)	31 (35,6)	56 (64,4)

$X^2 = 12,16$; $p = 0,59$ $X^2 = 10,154$; $p = 0,751$

Nous notons une variabilité dans la distribution ethnique des génotypes nuls de *GSTMI* et *GSTTI*. Les fréquences du génotype de *GSTMI* chez les Bambara ainsi chez les Malinkés étaient proches soit 30% (N = 9) contre 33,3% (N = 3). Les Dogons et les peulhs avaient une distribution égale soit 25% (N = 2). Sur l'échantillon testé la fréquence du génotype nul chez les Bobos était zéro. Les autres ethnies représentées par les Minianka, Sonrhäï, Soninké avaient une fréquence de 25% (N = 6). Cependant, la distribution du *GSTTI* était proche chez les Bambaras, Dogons et Peulhs soit 40% (N = 12), 37,5% (N = 3) et 37,5% (N = 3) respectivement. La fréquence du *GSTTI* chez les Malinkés était supérieure à celle des Bobos

soit 33,3 (N = 3) contre 25% (N = 2). Il est de constat que cette distribution génotypique interethnique n'a pas montré de différence statistiquement significative quel que soit le gène.

Tableau XIII: Prévalence des combinaisons génotypiques des deux gènes

Ethnies	Nul/Nul N (%)	Nul/Présent N (%)	Présent/Nul N (%)	Présent/Présent N (%)	Total N (%)
Bambara	3 (10)	6 (20)	9 (30)	12 (40)	30 (34,5)
Malinké	2 (22,2)	1 (11,1)	1 (11,1)	5 (55,6)	9 (10,3)
Dogon	1 (12,5)	1 (12,5)	2 (25)	4 (50)	8 (9,2)
Bobo	0 (0)	0 (0)	2 (25)	6 (75)	8 (9,2)
Peulh	0 (0)	2 (25)	3 (37,5)	3 (37,5)	8 (9,2)
Autres	3 (12,5)	3 (12,5)	5 (20,8)	13 (54,2)	24 (27,6)

Nul/Nul : *GSTMI*-nul/*GSTTI*-nul; Nul/Présent : *GSTM*- nul/*GSTTI*-présent; présent/nul : *GSTMI*-présent/*GSTTI*-nul; présent/présent: *GSTMI*-présent/*GSTTI*-présent. $X^2 = 9,142$; $p = 0,710$

La double délétion (Nul/Nul) correspondant à l'absence des deux gènes à l'état fonctionnel était plus fréquente chez les Malinkés (22,2%) suivie des Dogons (12,5%) et des Bambaras (10%) respectivement. Nous avons constaté que la fréquence de la double délétion était de zéro chez les Bobos et chez les peulhs. La combinaison génotypique *GSTMI*-nul/*GSTTI*-présent était plus fréquente chez les Bambaras (20%) suivie des Peulhs (25%), des Dogons (12,5%) et des Malinkés (11,1%). La combinaison génotypique *GSTMI*-présent/*GSTTI*-nul était plus fréquente chez les Peulhs (37,5%) suivie des Bambaras (30%); les Dogons et les Bobos avaient une fréquence similaire soit (25%). Enfin, la combinaison génotypique *GSTMI*-présent/*GSTTI*-présent était plus fréquente chez les Bobos (75%) suivie des Malinkés (55,6%) des Dogons (50%), des Bambaras (40%) et des peulhs (37,5%) respectivement. Tout compte fait, aucune différence sur le plan statistique n'a été observée concernant cette distribution interethnique.

Tableau XIV: Distribution génotypique des gènes *GSTM1* et *GSTT1* en fonction du genre

Genre	<i>GSTM1</i> N (%)		<i>GSTT1</i> N (%)	
	Nul	Présent	Nul	Présent
F	8 (16)	42 (84)	17 (34)	33 (66)
M	14 (37,8)	23 (62,2)	14 (37,8)	23 (62,2)
Total	22 (25,3)	65 (74,7)	31 (35,6)	56 (64,4)
	$X^2 = 5,36 ; p = 0,026$		$X^2 = 0,137 ; p = 0,822$	

Nous avons noté que la fréquence du génotype nul *GSTM1* chez les hommes était largement supérieure à celle des femmes avec une différence statistiquement significative ($p = 0,026$). Par contre, aucune différence statistiquement significative n'était observée dans la distribution du génotype nul *GSTT1* entre les hommes et les femmes ($p = 0,822$).

Tableau XV: Distribution des Combinaisons génotypiques en fonction du genre

Genre	Nul/Nul N (%)	Nul/Présent N (%)	Présent/Nul N (%)	Présent/Présent N (%)	Total N (%)
F	3 (6)	5 (10)	14 (28)	28 (56)	50 (42,5)
M	6 (16,2)	8 (21,6)	8 (21,6)	15 (40,5)	37 (57,5)

Nul/Nul : *GSTM1*-nul/*GSTT1*- nul; Nul/Présent : *GSTM1*-nul/*GSTT1*- présent; présent/nul : *GSTM1*-présent/*GSTT1*- nul; présent/présent: *GSTM1*-présent/*GSTT1*- présent. $X^2 = 5,43 ; p = 0,143$

La distribution des différentes combinaisons génotypiques a montré que la fréquence de la double délétion (Nul/Nul) chez les hommes était supérieure à celle des femmes 16,2% (N = 6) contre 6% (N = 3). Une tendance similaire était observée dans la distribution du Nul/Présent soit 21,6% (N = 8) contre 10% (N = 5). Cependant, la fréquence de la combinaison génotypique Présent/Nul chez les femmes était supérieure à celle des hommes soit 28% (N = 14) contre 21,6% (N = 8) ; La même tendance a été observée dans la distribution de la combinaison génotypique Présent/Présent soit 56% (N = 28) pour les femmes contre 40,5% (N = 15) pour les hommes. De façon générale, il n'y avait pas de différence statistique dans la distribution des différentes combinaisons génotypiques entre les deux sexes ($X^2 = 5,43 ; p = 0,143$).

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

6 Commentaires et discussion

6.1 Caractéristiques sociodémographiques

Les glutathion S-transférases constituent une grande famille d'enzymes qui interviennent dans la détoxification des composés hautement toxiques à l'organisme. À travers ce rôle, elles protègent les cellules contre le développement de cancer, mais aussi contre les effets des métabolites provenant du métabolisme des médicaments. Dans la présente étude, nous avons étudié la distribution des gènes *GSTM1* et *GSTT1* dans la population générale malienne. La population malienne est caractérisée par une diversité multiethnique et culturelle.

Nous avons noté dans notre échantillon que les femmes étaient plus représentées avec une fréquence de 57,5% comparée aux hommes 42,5%. Cette distribution reflète la composition de la population malienne. En effet, l'institut national de la statistique du Mali à travers le recensement général de la population et de l'habitat avait trouvé qu'environ 50,4% de la population malienne étaient des femmes [48].

La classe d'âge 18-27 était la plus représentée avec 44,8% (N = 39). Nous avons constaté que le nombre de participants ayant un âge supérieur à 48 ans était de 9, ce qui montre une forte prédominance de jeunes, ce résultat est comparable à l'étude démographique menée au Mali, qui a montré que la population malienne est principalement composée de jeunes [48].

En considérant la composition ethnique, nous avons trouvé que les Bambaras étaient les plus nombreux avec 34,5% (N = 30), suivis des Malinkés soit 10,3% (N = 9). Les Dogons, les Bobos et les peulhs, ont montré de fréquence similaire de 9,2%. Vu la taille de notre échantillon, toutes les ethnies n'étaient pas représentées.

La répartition des participants suivant les fonctions occupées a montré que les ménagères étaient les plus représentées avec 26,4%. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que les filles fréquentent moins l'école ou du moins abandonnent tôt les études. Environ, 31,03% de nos participants avaient le niveau secondaire.

6.2 Distribution génotypique des gènes *GSTM1* et *GSTT1*

Dans la présente étude, nous avons trouvé que la fréquence du génotype nul de *GSTM1* est de 25,3%, ce qui suppose que ces individus n'expriment pas ce gène. Nous avons noté que, la distribution de ce gène est beaucoup plus proche de celles qui ont été observées en Gambie (25,6%), en Zimbabwe (24%), au Cameroun (27,8%) et au Ghana (18,33%) [49-52]. Nos

résultats ne sont pas comparables à ceux obtenus en Côte d'Ivoire (36,1%), Tanzanie (33%), Éthiopie chez les Afro-Equatoriens (45%) et la Somalie (40%) [50, 53-55].

Les fréquences du génotype nul de *GSTMI* dans la population maghrébine étaient supérieures à celle de la population malienne, (40,9%) pour le Maroc, (31,25%) pour l'Égypte, (53,89%) pour la Tunisie sauf pour l'Algérie qui a une fréquence de 14,36% [43, 56-58]. Les fréquences observées dans les pays européens tels que la république Chèque (46,3%), Italie (51%), le Danemark (52,5%) et la Pologne (45,2%) [55, 59-61] étaient largement supérieures à la fréquence de la population malienne.

La fréquence observée dans la population malienne est inférieure aux fréquences observées dans la plupart des pays d'Asie tels que la Corée du Sud (54,7%) et la Chine (52,9%) [62, 63]. Cependant, la fréquence observée dans la population indienne (18,5%) [64] était inférieure à celle de la population malienne. Ces différences dans la distribution du *GSTMI* peuvent s'expliquer par la diversité ethnique de ces populations.

En effet, plusieurs études ont montré que le génotype nul du *GSTMI* était associé au risque de développement de plusieurs maladies d'une part mais aussi à la réponse au traitement médicamenteux. Donc, 25,3% de la population malienne sont plus exposées à développer des maladies multifactorielles ou encore à une réponse thérapeutique inadéquate. Par ailleurs, la distribution du *GSTMI*-nul était presque comparable entre les différentes ethnies maliennes variant entre 0% et 33,3% $p = 0,59$. Nous avons constaté que la fréquence du génotype nul du *GSTMI* chez les hommes (37,8%) était supérieure à celle des femmes (16%) $p = 0,026$.

Concernant le génotype nul du *GSTTI*, nous avons noté une fréquence de 35,6%. Cette fréquence était très proche de celle observée en Côte d'Ivoire (33,1%), légèrement supérieure aux fréquences observées en Tanzanie (25%), au Zimbabwe (26%) et au Ghana (20%) [50, 52, 53]; largement supérieure aux fréquences observées chez les Afro-Equatoriens en Éthiopie (10%) [54]. Cependant, les fréquences observées dans les pays comme la Gambie (44,9%), le Cameroun (46,8%), et la Somalie (44%) [49, 51, 55] étaient supérieures à celle de la population malienne.

À part l'Égypte 41,25%, les fréquences du génotype nul de *GSTTI* dans les autres pays du Maghreb tels que le Maroc (9,7%), l'Algérie (19,31%) et la Tunisie (27,92%) [43, 56-58] étaient inférieures à celle de la population malienne. La proportion du génotype nul de *GSTTI* dans la population malienne (35,6%) était supérieure à celles des pays européens tels que la

population de la république Chèque (17,9%), l'Italie (30%) et le Danemark (14%) [55, 59, 60]. Les fréquences observées en Corée du Sud (52,8%) et en Chine (45,2%) [62, 63] étaient supérieures à la fréquence de la population malienne (35,6%). Par contre, la fréquence du génotype nul du *GSTT1* observée en Inde (22,5%) [64] est inférieure à celle de la population malienne. Il est important de noter qu'aucune différence interethnique sur le plan statistique n'a été observée dans la distribution du *GSTT1*-nul variant de 25% à 40% dans la population malienne, $p = 0,751$.

L'influence de l'effet combiné des deux gènes est importante pour évaluer leur implication sur le plan clinique et biologique. La présence simultanée des deux polymorphismes *GSTMI*-nul/*GSTT1*-nul chez un individu augmente sa susceptibilité à développer des maladies multifactorielles. Ainsi, nous avons trouvé une fréquence de 10,3% pour la combinaison génotypique *GSTMI*-nul/*GSTT1*-nul. Cette fréquence observée dans la population malienne était comparable à celle observée dans les populations ivoirienne (14,3%), et zimbabwéenne (7%) mais supérieure à celle de la population tanzanienne (4%) [50, 53]. Cependant, la fréquence observée dans la population ghanéenne (47,6%) [52] était 4 à 5 fois plus élevée à celle de notre population. Concernant, la distribution des deux gènes à l'état fonctionnel *GSTMI*-présent/*GSTT1*-présent, nous avons noté que la fréquence observée au Mali était de (49,4%). Cette fréquence était proche de celles qui sont observées en Tanzanie (51%) et au Zimbabwe (55%) mais supérieure à celle observée au Ghana (22,5%) [50, 52].

Les fréquences de la double délétion observées dans les pays d'Afrique du Nord tels que le Maroc (5,4%), l'Algérie (7,32%) et de la Tunisie (4,19%) [43, 57, 58] étaient inférieures à celle de la population malienne 10,3% sauf pour l'Égypte (16,25%) [56]. Cependant, la proportion de la combinaison des génotypes fonctionnels *GSTMI*-présent/*GSTT1*-présent observée dans notre population (49,4%) était proche de celle de la population marocaine (54,10%), inférieure à celle des Égyptiens (83,75%), mais supérieure à celle des Tunisiens (0,01%) [43, 56, 57].

Les fréquences de la combinaison génotypique *GSTMI*-nul/*GSTT1*-nul dans les populations asiatiques telles que la Corée du Sud (35,8%), la Chine (24,8%) [62, 63] étaient supérieures à celle de notre population. Cependant, la proportion des deux gènes à l'état fonctionnel observée dans la population malienne (49,4%) était supérieure à celle de la Corée du Sud (28,3%) et de la Chine (26,7%) [62, 63]. Nous remarquons que la distribution des gènes *GSTMI* et *GSTT1* varie d'une population à l'autre et d'une ethnie à l'autre. De façon générale,

les fréquences observées au Mali sont proches de celles observées en Afrique de l'ouest sauf pour le GSTM1 en Côte d'Ivoire et le GSTT1 au Ghana.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

7 Conclusion et recommandations

Nous avons observé que les distributions des polymorphismes délétères des gènes *GSTM1* et *GSTT1* dans la population malienne, n'ont pas présenté de différence statistiquement significative pour les variables sociodémographiques à part le sexe. Notre population est comparable à certaines populations d'Afrique pour la distribution individuelle des deux gènes, il en est de même, pour la combinaison *GSTM1*-nul/ *GSTT1*-nul.

De plus nous avons observé que les fréquences des génotypes nuls pour le *GSTM1*, le *GSTT1* ainsi que pour la double délétion *GSTM1*-nul/*GSTT1*-nul étaient respectivement de 25, 3%, 35,6% et 10,3% dans la population malienne. Par conséquent, ces individus n'expriment pas ces gènes, donc, ils sont plus exposés aux polluants environnementaux et au risque de développement de maladies multifactorielles ou encore à une réponse thérapeutique inadéquate.

Nous espérons que nos données seront utiles pour mener des futures études épidémiologiques moléculaires. Ces études concernent les associations génétiques notamment la susceptibilité à la maladie mais aussi pour la pharmacogénétique des médicaments qui sont substrats des GST.

De ces résultats, nous recommandons :

- au ministère de la recherche de financer et d'encourager de telles études qui pourront avoir une contribution de taille dans la compréhension et l'individualisation de la prise en charge thérapeutique des patients.
- aux chercheurs de mener des études sur des échantillons de grande taille sur les mêmes gènes mais aussi sur d'autres gènes impliqués dans le processus de métabolisme des xénobiotiques. Ainsi, ces futures études permettront de mieux comprendre la relation entre ces gènes et le risque de survenue de certaines maladies ou encore la variabilité interindividuelle liée au traitement.
- ✓ à la population de collaborer avec les chercheurs pour la réalisation des études de génétique populationnelle, car pour mieux comprendre et caractériser les maladies génétiques, la connaissance préalable de la population est nécessaire.

BIBLIOGRAPHIE

8 Bibliographie

1. Hollman AL, Tchounwou PB, Huang H. The Association between Gene-Environment Interactions and Diseases Involving the Human GST Superfamily with SNP Variants. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2016; 13(4):379. doi: 10.3390/ijerph13040379.
2. Guéguen Y, Mouzat K, Ferrari L, Tissandie E, Paquet F, Voisin P, et al. Les cytochromes P450 : métabolisme des xénobiotiques, régulation et rôle en clinique. *Annales de biologie clinique*. 2006;64:535–48.
3. Adam PJ, Berry J, Loader JA, Tyson KL, Craggs G, Smith P, et al. Arylamine N-acetyltransferase-1 is highly expressed in breast cancers and conveys enhanced growth and resistance to etoposide in vitro. *Molecular cancer research*. 2003;1:826–35.
4. Chacko P, Joseph T, Mathew BS, Rajan B, Pillai MR. Role of xenobiotic metabolizing gene polymorphisms in breast cancer susceptibility and treatment outcome. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2005;581:153–63.
5. Habuchi T. Common genetic polymorphisms and prognosis of sporadic cancers: Prostate cancer as a model. *Future Oncology*. 2006. p. 233–45.
6. Kassogue Y, Quachouh M, Dehbi H, Quessar A, Benchekroun S, Nadifi S. Functional polymorphism of CYP2B6 G15631T is associated with hematologic and cytogenetic response in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *Medical oncology*. 2014;31:782–6.
7. Liska DJ, Ph D. The Detoxification Enzyme Systems. *Alternative Medicine Review*. 2001;3:187–98.
8. Allocati N, Masulli M, Di Ilio C, Federici L. Glutathione transferases: Substrates, inhibitors and pro-drugs in cancer and neurodegenerative diseases. *Oncogenesis*. Springer US; 2018.
9. Strange RC, Spiteri MA, Ramachandran S, Fryer AA. Glutathione-S-transferase family of enzymes. *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2001;482:21–6.
10. 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. *Biochemical Journal*. 2015;300:271–6.
11. Wu B, Dong D. Human cytosolic glutathione transferases: Structure, function, and drug discovery. *Trends in Pharmacological Sciences*. Elsevier Ltd; 2012. p. 656–68.
12. Armstrong RN, Morgenstern R, Board PG. Glutathione Transferases. *Comprehensive Toxicology: Third Edition*. 2017. p. 326–62.
13. Sheehan D, Meade G, Foley VM, Dowd CA. of an Ancient Enzyme Superfamily. *Biochemical Journal*. 2001;16:1–16.

14. Oakley A. Glutathione transferases: A structural perspective. *Drug Metabolism Reviews*. 2011. p. 138–51.
15. Nissar S, Sameer AS, Rasool R, Chowdri NA, Rashid F. Glutathione S Transferases: Biochemistry, Polymorphism and Role in Colorectal Carcinogenesis. *Journal of Carcinogenesis & Mutagenesis*. 2017;08:1–9.
16. Mannervik B, Awasthi YC, Board PG, Hayes JD, Ilio C Di, Ketterer B, et al. Nomenclature for human glutathione transferases. *Biochemical Journal*. 1992;282:305–6.
17. Eaton DL, Bammler TK. Concise review of the glutathione S-transferases and their significance to toxicology. *Toxicological Sciences*. 1999. p. 156–64.
18. Alexandrie A-K, Rannug A, Juronen E, Tasa G, Warholm M. Detection and characterization of a novel functional polymorphism in the GSTT1 gene. *Pharmacogenetics*. 2002;12:613–9.
19. Armstrong RN. Structure, catalytic mechanism, and evolution of the glutathione transferases. *Chemical Research in Toxicology*. 1997;10:2-18.
20. Josephy PD. Genetic variations in human glutathione transferase enzymes: Significance for pharmacology and toxicology. *Human Genomics and Proteomics*. 2010. p. 13;200:876940. doi: 10.4061/2010/876940.
21. Nishida M, Harada S, Noguchi S, Satow Y, Inoue H, Takahashi K. Three-dimensional structure of *Escherichia coli* glutathione S-transferase complexed with glutathione sulfonate: Catalytic roles of Cys10 and His106. *Journal of Molecular Biology*. 1998;281:135–47.
22. Vargo MA, Colman RF. Affinity labeling of rat glutathione S-transferase isozyme 1-1 by 17 β -iodoacetoxy-estradiol-3-sulfate. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276:2031–6.
23. Habig W-H, Pabst MJ, Fleischner G, Gatmaitant Z, Ariast IM, Jakoby WB. Ligandin, a Major Binding Protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1974;71:3879–82.
24. BECKETT GJ, HAYES JD. Plasma Glutathione S-Transferase Measurements and Liver Disease in Man. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2011;2:1–24.
25. Habdous M, Siest G, Herbeth B, Vincent-Viry M, Visvikis S. Glutathione S-transferases genetic polymorphisms and human diseases: overview of epidemiological studies. *Annales de biologie clinique*. 2004;62:15–24.
26. Laborde E. Glutathione transferases as mediators of signaling pathways involved in cell proliferation and cell death. *Cell Death and Differentiation*. Nature Publishing Group; 2010. p. 1373–80.
27. Adler V. Regulation of JNK signaling by GSTp. *The EMBO Journal*. 1999;18:1321–34.

28. Tew KD, Manevich Y, Grek C, Xiong Y, Uys J, Townsend DM. The role of glutathione S-transferase P in signaling pathways and S-glutathionylation in cancer. *Free Radical Biology and Medicine*. 2011. p. 299–313.
29. Franco R, Schoneveld OJ, Pappa A, Panayiotidis MI. The central role of glutathione in the pathophysiology of human diseases. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2007. p. 234–58.
30. Board PG. The omega-class glutathione transferases: Structure, function, and genetics. *Drug Metabolism Reviews*. 2011. p. 226–35.
31. Beckett GJ, Chapman BJ, Dyson EH, Hayes JD. Plasma glutathione S-transferase measurements after paracetamol overdose: Evidence for early hepatocellular damage. *Gut*. 1985;26:26–31.
32. Loguercio C, Caporaso N, Tuccillo C, Morisco F, Del Vecchio Blanco G, Del Vecchio Blanco C. Alpha-glutathione transferases in HCV-related chronic hepatitis: A new predictive index of response to interferon therapy? *Journal of Hepatology*. 1998;28:390–5.
33. Harrison DJ, Kharbanda R, Cunningham DS, Mclellan LI, Hayes JD. human kidney : basis for possible markers of renal injury. *Journal Clinical Pathology*. 1989;42:624–8.
34. Sundberg AGM, Appelkvist E-L, Bäckman L, Dallner G. Urinary π -Class Glutathione Transferase as an Indicator of Tubular Damage in the Human Kidney. *Nephron*. 1994;67:308–16.
35. Mejia-Sanchez F, Montenegro-Morales LP, Castillo-Cadena J. Enzymatic activity induction of GST-family isoenzymes from pesticide mixture used in floriculture. *Environmental Science and Pollution Research*. *Environmental Science and Pollution Research*; 2018;25:601–6.
36. Tan HM, Yee W, Id L. Rapid birth-death evolution and positive selection in detoxification-type glutathione S- transferases in mammals. *PLoS One*. 2018;13:1–15.
37. Norrgard MA, Hellman U, Mannervik B. Cys-X scanning for expansion of active-site residues and modulation of catalytic functions in a glutathione transferase. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286:16871–8.
38. Rushmore TH, Pickett CB. Glutathione S-Transferases, Structure, Regulation, and Therapeutic Implications. *Journal of Biological Chemistry*. 1993;268:11475–8.
39. Martínez-Guzmán C, Cortés-Reynosa P, Pérez-Salazar E, Elizondo G. Dexamethasone induces human glutathione S transferase alpha 1 (hGSTA1) expression through the activation of glucocorticoid receptor (hGR). *Toxicology*. Elsevier; 2017;385:59–66.
40. Xu SJ, Wang YP, Roe B, Pearson WR. Characterization of the human class Mu glutathione S-transferase gene cluster and the GSTM1 deletion. *Journal of Biological Chemistry*. 1998;273:3517–27.
41. Derrico CA, Goodrum KJ. Interleukin-12 and tumor necrosis factor alpha mediate innate

production of gamma interferon by group B streptococcus-treated splenocytes of severe combined immunodeficiency mice. *Infection and Immunity*. 1996;64:1314–20.

42. Rebbeck R. Molecular Epidemiology Genotypes of the Human Glutathione and GSTT1 in Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997;6:733–43.

43. 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;4:3–7.

44. Board PG. Biochemical genetics of glutathione-s-transferase in man. *Pathology*. 2016;13:165–6.

45. Ali-Osman F, Akande O, Antoun G, Mao J, Buolamwini J. Molecular Cloning, Characterization, and Expression in *Escherichia coli* of Full-length cDNAs of Three Human Glutathione S-Transferase Pi Gene Variants. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;272:10004–12.

46. Habdous, G.siest, B.herbeth, S.visvikis. abc Polymorphismes des glutathion S-transférases bilan des études épidémiologiques. *Annales de Biologie Clinique*. 2004;62:15–24.

47. Voso MT, Alo FD, Putzulu R, Mele L, Scardocci A, Latagliata R, et al. deletions in adult acute myeloid leukemia Negative prognostic value of glutathione S-transferase (GSTM1 and GSTT1) deletions in adult acute myeloid leukemia. 2013;100:2703–7.

48. Institut national de la statistique du Mali. Sante, emploi, sécurité alimentaire et dépenses de consommation des ménages. :Octobre-décembre 2017.

49. Kirk GD, Turner PC, Gong Y, Lesi OA, Mendy M, Goedert JJ, et al. Hepatocellular carcinoma and polymorphisms in carcinogen-metabolizing and DNA repair enzymes in a population with aflatoxin exposure and hepatitis B virus endemicity. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2005;14:373–9.

50. Dandara C, Sayi J, Masimirembwa CM, Magimba A, Kaaya S, De Sommers K, et al. Genetic polymorphism of cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) and glutathione transferases (M1, T1 and P1) among Africans. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2002;40:952–7.

51. Piacentini S, Polimanti R, Moscatelli B, Re M, Manfellotto D, Fuciarelli M. Lack of association between GSTM1, GSTP1, and GSTT1 gene polymorphisms and asthma in adult patients from Rome, central Italy. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2012;22:252–6.

52. Kuleape JA, Tagoe EA, Pupilampu P, Bonney EY, Quaye O. Homozygous deletion of both GSTM1 and GSTT1 genes is associated with higher CD4+ T cell counts in Ghanaian HIV patients. *PLoS ONE*. 2018;13:1–10.

53. Santovito A, Burgarello C, Cervella P, Delpero M. Polymorphisms of cytochrome P450 1A1, glutathione s-transferases M1 and T1 genes in Ouangolodougou (Northern Ivory Coast). *Genetics and Molecular Biology*. 2010;33:434–7.

54. Polimanti R, Carboni C, Baesso I, Piacentini S, Iorio A, Franco G, et al. Genetic variability of glutathione S-transferase enzymes in human populations : Functional inter-ethnic differences in detoxification systems. *Gene*. Elsevier B.V.; 2013;512:102–7.
55. Buchard A, Sanchez JJ, Dalhoff K, Morling N. Multiplex PCR detection of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 gene variants: Simultaneously detecting GSTM1 and GSTT1 gene copy number and the allelic status of the GSTP1 Ile105Val genetic variant. *Journal of Molecular Diagnostics*. 2007;9:612–7.
56. Ellithy HN, Yousri S, Shahin GH. Relation between glutathione S-transferase genes (GSTM1, GSTT1, and GSTP1) polymorphisms and clinical manifestations of sickle cell disease in Egyptian patients. *Hematology*. 2015;20:598–606.
57. Ghorbel R, Ben Salah G, Ghorbel R, Ben Mahmoud A, Chamkha I, Mkaouar-Rebai E, et al. Do GSTM1 and GSTT1 polymorphisms influence the risk of developing mitochondrial diseases in a Tunisian population? *Environmental Science and Pollution Research*. 2018;25:5779–87.
58. Benabdelkrim M, Djeflal O, Berredjem H. GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms and Susceptibility to Prostate Cancer: A Case-Control Study of the Algerian Population. *Asian Pacific journal of cancer prevention* . 2018;19:2853–8.
59. Hezova R, Bienertova-vasku J, Sachlova M, Brezkova V, Vasku A, Svoboda M, et al. GSTA1 and susceptibility to colorectal cancer in the Central European population. *European Journal of Medical Research* 2012;1–5.
60. Piacentini S, Polimanti R, Porreca F, Martínez-Labarga C, De Stefano GF, Fuciarelli M. GSTT1 and GSTM1 gene polymorphisms in European and African populations. *Molecular Biology Reports*. 2011;38:1225–30.
61. Klusek J, Nasierowska-Guttmejer A, Kowalik A, Wawrzycka I, Lewitowicz P, Chrapek M, et al. GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms and colorectal cancer risk in Polish nonsmokers. *Oncotarget*. 2018;9:21224–30.
62. Kim S, Yim S, Lee S, Lee B. Lack of association of glutathione s-transferase susceptibility of osteoporosis. *International journal of clinical and experimental medicine* 2018;11:6131–5.
63. Wang R, Wang Y, Wang J, Yang K. Association of glutathione S-transferase T1 and M1 gene polymorphisms with ischemic stroke risk in the Chinese Han population. *Neural Regeneration Research*. 2012;7:1420–7.
64. Nissar S, Sameer A, Rasool R, Chowdri N, Rashid F. Evaluation of deletion polymorphisms of glutathione S-transferase genes and colorectal cancer risk in ethnic Kashmiri population: A case–control study. *Indian Journal of Cancer*. 2017;53:524.

ANNEXES

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : KASSOGUE

Prénom : Oumar

Titre : Distribution génotypique des gènes *GSTM1* et *GSTT1* dans la population générale malienne.

Année de soutenance : 2018-2019

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

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

Secteur d'intérêt : Génétique de population, santé publique

Résumé :

Les gènes *GSTM1* et *GSTT1* interviennent dans le métabolisme de plusieurs composés chimiques potentiellement toxiques (cancérogènes et médicaments). Ces gènes ont été associés au risque de développement de certaines maladies ou dans l'obtention d'une réponse thérapeutique inadéquate. Afin de faciliter les futures études moléculaires, nous avons évalué la prévalence génotypique en utilisant la réaction de polymérisation en chaîne multiplexe des gènes *GSTM1* et *GSTT1* chez 87 individus âgés de 18 à 75 ans apparemment en bonne santé. Ainsi, nous avons observé que les fréquences des génotypes nuls de *GSTM1* et *GSTT1* étaient respectivement de 25,3% et 35,6%. Dans les combinaisons génotypiques, la fréquence de la double délétion était de 10,3%. La distribution génotypique des deux gènes en fonction des groupes ethniques a montré une variabilité, qui n'était pas significative sur le plan statistique avec des valeurs de $p = 0,59$ pour *GSTM1* et $p = 0,751$ pour *GSTT1*. En considérant le genre, nous avons noté une différence statistiquement significative dans la distribution du *GSTM1* chez les hommes 37,8% et chez les femmes 16% ; $p = 0,026$. À notre meilleure connaissance, ces résultats sont les premières données concernant la distribution génotypique des polymorphismes de *GSTM1* et *GSTT1* dans la population malienne de façon générale,

Mots clés : *GSTM1*, *GSTT1*, Polymorphisme, Gènes.

First name: KASSOGUE

Surname: Oumar

Title: Genotypic distribution of the *GSTM1* and *GSTT1* genes in the Malian general population.

Date: 2018-2019

City: Bamako

Country: Mali

Depository: Bookcase of Faculty of Medicine and Odonto-Stomatology/Faculty of Pharmacy

Area of interest: Population genetics, public health

Abstract

GSTM1 and *GSTT1* genes are involved in the metabolism of several potentially toxic chemical compounds (carcinogens and drugs). These genes have been associated with the risk of developing certain diseases or in obtaining an inadequate therapeutic response. To facilitate future molecular studies, we identified the genotypic frequencies of *GSTM1* and *GSTT1* genes in 87 apparently healthy individuals aged between 18 to 75 years by multiplexed polymerase chain reaction. Thus, we observed that the frequencies of the null genotypes of *GSTM1* and *GSTT1* were respectively 25.3% and 35.6%. In genotypic combinations, the frequency of double deletion was 10.3%. The genotypic distribution of the two genes according to the ethnic groups showed no variability at the statistical with p-values of 0.59 for *GSTM1* and 0.751 for *GSTT1*. When considering gender, we found a statistically significant difference in the distribution of *GSTM1* in men 37.8% and in women 16%; $p = 0.026$. To our best knowledge, these results are the first data concerning the genotypic distribution of *GSTM1* and *GSTT1* polymorphisms in the Malian population in general,

Key words: *GSTM1*, *GSTT1*, Polymorphism, Genes.

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer dans l'intérêt de la santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

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

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