

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne démocratique et populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université des Frères Mentouri Constantine

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية علوم الطبيعة والحياة

Département de Biologie Animale

قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Génétique

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

**Implication du polymorphisme C667T du gène *MTHFR* dans le cancer
du col de l'utérus : une méta-analyse**

Présenté et soutenu par :

le : 00 / 06 / 2022.

- Imene Hamel
- Rihab Ferkhi
- Salsabil Hamdi

Jury d'évaluation :

Encadrant : Bensakasli- Semmame O. (MC B- Université Frère Mentouri, Constantine 1)

Examinatrice : Chaoui- Kherouatou N. (Pr-Université Frère Mentouri, Constantine 1)

Examinatrice : Chellat- Rezgoune D. (Pr- Université Frère Mentouri, Constantine 1)

Année universitaire : 2021-2022

Remerciements

Avant tout, nous remercions Dieu le tout puissant qui nous a donné la volonté, le courage et la santé pour mener à terme ce travail.

*Nous voudrions remercier chaleureusement, notre encadrant, **Madame Ouarda Semmane**, Docteur à l'université des Frères Mentouri Constantine I, pour sa patience, sa disponibilité, ses avis, ses remarques et surtout ses judicieux conseils. Son exigence nous a grandement stimulé.*

*Nous remercions les membres du jury à savoir **Pr. Naouel Chaoui-Kherouatou** et **Pr. Djalila Chellat- Rezgoune** pour avoir accepté d'examiner et d'évaluer notre modeste travail.*

Nous remercions également tous les enseignements de la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et spécialement l'équipe pédagogique de la spécialité génétique, pour avoir partagé leurs expériences et leurs connaissances avec nous lors des cours et pour tous les efforts fournis tout au long de notre cursus universitaire.

Enfin, nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

Cet humble travail est dédié à :

Mes chers parents pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur présence, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études,

À mon cher grand frère Mohamed pour ses encouragements et son soutien moral,

À mes deux petites sœurs Mebrouka et Nihed,

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux et le fruit de votre soutien infailible,

Merci d'être toujours là pour moi.

Imene

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail

À mes très chers parents, symbole d'amour et de tendresse, qui n'ont pas cessé de m'encourager, me guider. Je vous remercie pour l'amour et le soutien inconditionnels que vous me portez et les sacrifices que vous avez faits et continuez de faire pour moi, depuis mon enfance.

À ma sœur « Samiha » et mes frères « Zinedine et Younes », je suis chanceuse de vous avoir dans ma vie.

À ma très chère belle-sœur « Rokia », ma source de positivité et de patience, qui m'a beaucoup aidé dans la réalisation de ce travail et qui a sacrifié son temps libre pour moi.

À ma très chère copine « yousra » merci pour tes encouragements, ton écoute et tous bons moments qu'on a passés ensemble.

Salsabil

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à : A mes très chers parents ; aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour dont ils ne cessent de me combler que dieu leur procure bonne santé et longue vie.

À mon frère Charaf eddine et ma sœur Abir pour ses soutiens moraux

À tous les gens qui m'aiment Sara, Maya...

Rihab

Liste des abréviations

5,10-MTHF : 5,10- Méthylène Tétrahydrofolate.

5-MTHF : 5- Méthylène Tétrahydrofolate.

AA : Acide Amine.

Arg : Arginine.

CCU : Cancer du Col de l'Utérus.

CIN: Cervical Intraepithelial Neoplasia.

DHF: Dihydrofolate.

E: Early.

ER : Réticulum Endoplasmique.

FAD : Flavine Adénine Dinucléotide.

FCU : Frottis Cervico-Uterien.

FIGO : Fédération Internationale des Gynécologues Obstétriciens.

Glu : Glutamine.

HPV: Human Papillomavirus.

HPV-BR: Human Papillomavirus de Bas Risque.

HPV-HR: Human Papillomavirus de Haut Risque.

HPV-pHR : Human Papillomavirus Potentiellement à Haut Risque.

HSIL: High-grade Squamous Intraepithelial Lesion.

INSP : Institut National de la Santé Publique.

IST: Infection Sexuellement Transmissible.

L : Late.

LAST: Lower Anogenital Terminology.

LCR: Long Control **R**egion.

LES : Lupus Erythémateux Systémique.

LSIL : Low-grade Squamous Intraepithelial **L**esion.

Lys : Lysine.

MTHFR : Méthylène Tétrahydrofolate **R**éductase.

NADPH: Nicotinamide Adenine **D**inucleotide **P**hosphate.

NF-κB: Nuclear **F**actor **K**appa-**B**.

ORF: Open **R**eadin**F**rame.

PRb-1: Activator **P**rotein-1.

SAM: S-Adenosylmethionine.

TNF: Tumor Necrosis **F**actor.

TNF: Tumor Necrosis **F**actory.

URR: Upstream **R**egulatory **R**egion.

VHS-2 : Virus de l'Herpès Simplex-2.

VIH: Virus de l'Immunodéficience **H**umaine.

VLP: Virus- Like **P**articule.

Liste des figures

Figure 01 :	Coupe frontale de l'appareil génital féminin.....	p.5
02 :	Différentes couches d'un épithélium exocervical normal.....	p.6
03 :	Cellules cylindriques d'un épithélium endocervical normal.....	p.7
04 :	Jonction pavimento-cylindrique.....	p.7
05 :	Estimation de l'incidence du cancer du col de l'utérus dans le monde.....	p.9
06 :	Structure du génome HPV.....	p.18
07 :	Cycle viral d'HPV.....	p.21
08 :	Cycle viral des HPV à haut risque dans l'épithélium du col de l'utérus.....	p.22
09 :	Localisation du gène <i>MTHFR</i> sur le chromosome 1.....	p.27
10 :	Représentation graphique des fréquences génotypiques (CC, CT et TT) des cas et des témoins des différentes études retenues.....	p.41
11 :	Représentation graphique des fréquences alléliques (C et T) des cas et des témoins des différentes études retenues dans la méta-analyse.....	p.41
12 :	Représentation graphique en forêt pour l'association du polymorphisme C677T du gène <i>MTHFR</i> et le risque de CCU.....	p.45
13 :	Représentation graphique en entonnoir pour l'association du polymorphisme C677T du gène <i>MTHFR</i> et le risque de CCU.....	p.46

Liste des tableaux

Tableau	I :	Classification du cancer du col de l'utérus selon FIGO.....	P.13
	II :	Rôle des protéines précoces E du génome de l'HPV.....	p.18
	III :	Classification des HPV Alpha selon leur potentiel oncogène.....	p.20
	IV :	Modèle de comparaison de l'effet du polymorphisme C677T.....	p.34
	V :	Présentation des résultats dans une enquête cas-témoins.....	p.35
	VI :	Recensement des études publiées sur PubMed et Google Scholar menées sur l'impact du polymorphisme C677T du gène <i>MTHFR</i>	p.38
	VII :	Caractéristiques des études retenues.....	p.39
	VIII :	Fréquences génotypiques et alléliques du gène <i>MTHFR</i> chez les patients et les témoins.....	p.40
	IX :	Effet du génotype TT et de l'allèle T du gène <i>MTHFR</i> dans la survenue du CCU.....	p.42
	X :	Résultats de l'association du polymorphisme C677T du gène <i>MTHFR</i> et le CCU.....	p.43

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction..... p.1

Partie bibliographique

Chapitre I : Cancer du col de l'utérus

1. Anatomie générale du col de l'utérus.....	p.5
1.1 Description.....	p.5
1.2 Histologie du col de l'utérus.....	p.5
1.2.1 Portion exocervicale.....	p.6
1.2.2 Portion endocervicale.....	p.6
1.2.3 Zone de jonction.....	p.7
1.3 Rôle du col de l'utérus.....	p.8
2. Définition du cancer du col de l'utérus.....	p.8
3. Épidémiologie.....	p.8
3.1 Dans le monde.....	p.8
3.2 En Algérie.....	p.9
4. Facteurs de risque.....	p.9
4.1 Virus du papillome humain (HPV).....	p.10
4.2 Critères de la vie sexuelle.....	p.10
4.3 Vie reproductive.....	p.10
4.4 Utilisation de contraceptifs oraux.....	p.10
4.5 Tabac.....	p.10
4.6 Immunodépression.....	p.11
4.7 Conditions socio-économiques.....	p.11
5. Les types du cancer du col de l'utérus.....	p.11

5.1 Carcinomes épidermoïdes.....	p.12
5.2 Adénocarcinome.....	p.12
6. Classification du CCU.....	p.12
7. Symptômes.....	p.14
8. Prévention.....	p.14
9. Dépistage.....	p.14
10. Traitement.....	p.15
10.1 Chirurgie.....	p.15
10.2 Radiothérapie.....	p.15
10.3 Chimiothérapie.....	p.15

Chapitre II : Papillomavirus humain

1. Généralité sur le papillomavirus humain.....	p.17
2. Organisation structurale et génomique du HPV.....	p.17
3. Protéines du HPV.....	p.18
4. Classification des papillomavirus humains.....	p.19
4.1 Selon la séquence génomique.....	p.19
4.2 Selon le tropisme.....	p.19
4.3 Selon le potentiel oncogène.....	p.19
5. Transmission du HPV.....	p.20
6. Physiopathologie.....	p.20
6.1 Cycle viral.....	p.20
6.1.1 Infection primaire de l'épithélium : récepteurs cellulaires, attachement et endocytose.....	p.20
6.1.2 Phase de maintenance.....	p.21
6.1.3 Phase de prolifération.....	p.21
6.1.4 Phase d'amplification.....	p.22
6.1.5 Phase d'assemblage.....	p.22
6.2 Carcinogenèse.....	p.23

Chapitre III : Gène de la *MTHFR*

1. protéine MTHFR	p.26
1.1 Structure de la protéine MTHFR.....	p.26
1.2 Fonction.....	p.26
2. Gène de la <i>MTHFR</i>	p.27
3. Polymorphismes	p.27
3.1 Polymorphisme C677T.....	p.27
3.2 Autres polymorphismes du gène <i>MTHFR</i>	p.28
4. Rôle du gène <i>MTHFR</i> dans le cancer	p.28

Partie pratique

Patients et méthodes

1. Principe de la méta-analyse	p.32
2. Méthodologie	p.33
2.1 Stratégie de recherche.....	p.33
2.2 Stratégie de sélection.....	p.33
2.3 Extraction des données.....	p.34
3. Analyse statistique	p.34
3.1 Calcul de l'Odd's Ratio.....	p.35
3.2 Intervalle de confiance.....	p.36
3.3 Valeur « <i>p value</i> ».....	p.36
3.4 Hardy Weinberg Equilibrium.....	p.36

Résultats et discussion

1. Caractéristiques des études incluses	p.38
2. Répartition des fréquences génotypiques et alléliques dans les études de la méta-analyse	p.39
3. Effet du polymorphisme C677T du gène <i>MTHFR</i> dans le CCU	p.42
4. Résultats de la méta-analyse	p.43
4.1. Biais de publication.....	p.45

5. Discussion.....	p.46
Conclusion et perspectives.....	p.48
Références bibliographiques.....	p.51
Webographie.....	p.60
Annexes	
Résumés	

Introduction

Le cancer regroupe un ensemble de maladie hautement hétérogène : on compte plus de 100 sous-types de cancer chez l'être humain, un seul organe peut être le siège de plusieurs sous-types. Il est associé à un dérèglement des processus de prolifération et d'apoptose conduisant à une croissance anormale des cellules (**Prendergast et Metz, 2010 ; Wright, 2012**). Ces dernières acquièrent de nouvelles propriétés telles que l'envahissement des tissus adjacents et les métastases à distance, ce qui augmente la morbidité et engendre la mort de l'hôte.

Le cancer du col de l'utérus (CCU) se développe au sein de la muqueuse de la partie inférieure du col de l'utérus, en contact avec le vagin, suite à un état précancéreux dit « dysplasie ». Ce processus de transformation est lié à l'exposition au papillomavirus humain (HPV) pour une durée qui dépasse les dix ans (**Hajjesmaeil et Tafvizi, 2016**). De nombreux facteurs de risque qui interviennent dans la cancérogenèse du col utérin ont pu être identifiés : l'âge précoce du premier rapport sexuel, la multiparité, l'âge précoce de la première grossesse, la multiplicité des partenaires, le tabagisme et l'utilisation de contraception orale (**Marchand et Da Costa, 2018**).

Dans le cadre des cancers gynécologiques, le CCU occupe la 2^{ème} place après le cancer du sein, en matière de fréquence, de même il constitue la 2^{ème} cause de décès des femmes au monde. Malgré l'évolution lente, la croissance incontrôlée peut attribuer à la maladie un caractère grave et mortel. Avec une incidence de 20,74 pour 100 000 femmes, le CCU présente 2,8 % du total des cancers féminin en Algérie (**Globocan, 2020**).

La méthylènetétrahydrofolate réductase (MTHFR) est une enzyme essentielle à la régulation du métabolisme des folates en méthionine. Le folate joue un rôle clé dans la synthèse, la réparation et la méthylation de l'ADN et cela forme la base des explications mécanistes pour un rôle putatif de l'acide folique dans la prévention du cancer. Le rôle de l'acide folique dans ces processus peut être modulé par le variant génétique C677T du gène de la *MTHFR*. La plupart des points preuve; que ce polymorphisme présente un effet protecteur contre les cancers colorectaux, par contre sont effets concernant le CCU reste flou.

Un nombre considérable d'études épidémiologiques de type cas-témoins (**Karimi-Zarchi et al., 2019**) au cours des dernières décennies ont évalué le rapport entre le polymorphisme *MTHFR 677C>T* et la susceptibilité au CCU, mais en raison de la petite taille des échantillons, des antécédents génétiques variés et des éventuels biais de

sélection ; les résultats de ces études paraissent inconcluants et contradictoires (**Yi *et al.*, 2016 ; Gong *et al.*, 2018**).

Notre modeste travail de recherche consiste en une méta-analyse regroupant toutes les études potentiellement éligibles faites dans le but d'obtenir un jugement bien précis de l'association du polymorphisme C677T de la *MTHFR* et le risque du CCU.

Pour cela nous sommes assignés les objectifs suivants :

- Une recherche bibliographique actualisée sur le CCU (anatomie, histologie et épidémiologie, facteurs de risque, symptômes, dépistage et traitement) et sur le papillomavirus humain (organisation et génomique du HPV, classification et physiopathologie).
- Réaliser une étude génétique de type méta-analyse visant à mieux préciser l'effet du polymorphisme C677T du gène *MTHFR* sur le développement du CCU.
- Confronter les résultats obtenus avec les données de la littérature.

Partie

Bibliographique

Chapitre I

Cancer du col de l'utérus

L'appareil génital féminin est l'ensemble des organes qui assurent la reproduction chez la femme (figure1) et se répartissent en deux unités :

- Les organes génitaux internes réunissent deux ovaires qui garantissent la fonction sécrétoire, les voies génitales formées par les trompes, l'utérus et le vagin (**Encha-Razavi et Escudier 2012 ; Faure Conter *et al.*, 2019**).
- Les organes génitaux externes : c'est la vulve (grandes et petites lèvres, ainsi que le clitoris)

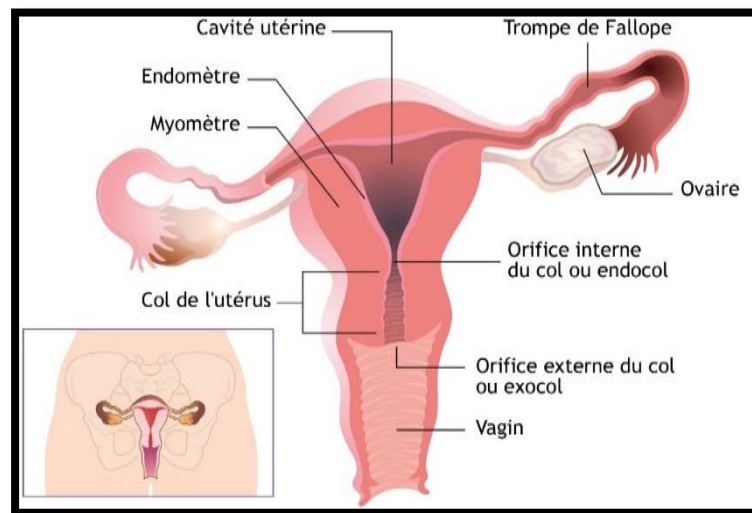


Figure 01 : Coupe frontale de l'appareil génital féminin (w 1).

1. Anatomie générale du col de l'utérus

1.1 Description

Le col de l'utérus est la partie inférieure étroite qui fait communiquer l'utérus et le vagin, de forme conique ou cylindrique ; le col mesure 3 à 4 cm de longueur et 2,5 à 3,5 cm de diamètre, ces dimensions ne sont pas fixes ainsi que sa forme, elle varie en fonction de l'âge, de la parité et du statut hormonal de la femme (**Vacher-Lavenu, 2004**).

1.2 Histologie du col de l'utérus

Histologiquement le col de l'utérus, présente :

- Une partie supérieure, appelée endocol ou canal endocervical, située du côté du corps de l'utérus.

- Une partie inférieure, appelée exocol qui s'ouvre dans le vagin, et est visualisée lors de l'examen gynécologique.
- Une zone intermédiaire jonctionnelle à la limite de l'endocol et de l'exocol, c'est le point de départ de la majorité des cancers (**Bergeron *et al.*, 2015**).

1.2.1 Portion exocervicale

Dans cette partie, le col de l'utérus est tapissé d'un épithélium malpighien, pavimenteux, stratifié et non kératinisé, composé de cinq couches cellulaires, séparé du chorion par une membrane basale (figure 2).

La régénération épithéliale est assurée par la prolifération de cellules profondes qui gagnent la surface. Par conséquent, les cellules épithéliales suivent ainsi un processus de maturation en se chargeant en glycogène avant de se détacher par le phénomène de desquamation. C'est la couche qui va être explorée par le frottis cervico-vaginal (**Yazghich *et al.*, 2018**).

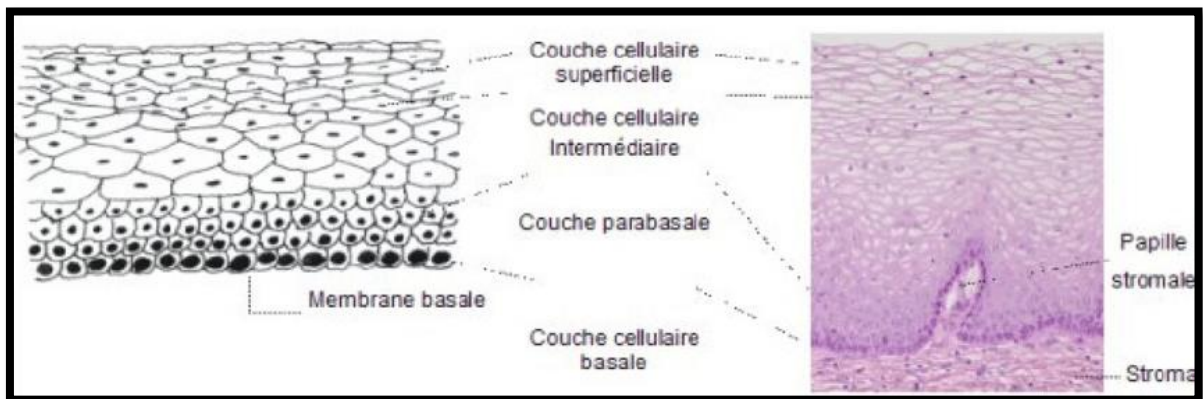


Figure 02 : Différentes couches d'un épithélium exocervical normal (w 2).

1.2.2 Portion endocervicale

Le col dans cette portion est recouvert d'un épithélium cylindrique uni stratifié muco-sécrétant. Celui-ci présente des papilles, et des cryptes glandulaires. Deux types de cellules pouvant être trouvées : les cellules ciliaires constituant la majorité et les cellules sécrétantes à mucus (**Bergeron *et al.*, 2015**).

La régénération s'effectue à partir de cellules de réserve encore indifférenciées, disposée en couche discontinue (figure3).

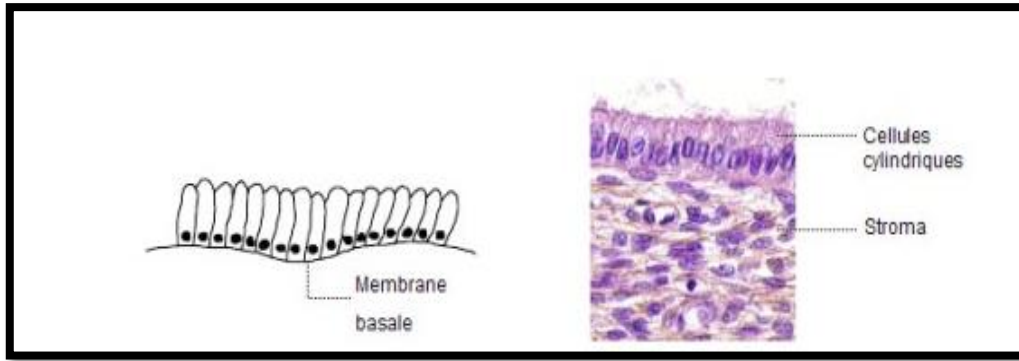


Figure 03 : Cellules cylindriques d'un épithélium endocervical normal (w 3).

1.2.3 Zone de jonction

La zone intermédiaire qui réunit ces deux épithéliums est tapissée d'un épithélium pavimento cylindrique (figure 4), en réalité, sa topographie réelle varie sous l'influence des œstrogènes. Elle se trouve habituellement à moins de cinq centimètres de l'orifice du col.

L'éversion de la muqueuse cylindrique endocanalaire la déporte vers l'exocol (l'ectropion) à chaque fois qu'il y aura une sécrétion importante d'œstrogènes (naissance, puberté, grossesse) ou un apport exogène (contraception). Il se développe alors entre les deux épithéliums une zone de transition métaplasique appelée zone de transformation, de caractère fragile, ulcérable, qui subit des remaniements mécaniques et inflammatoires de façon continue, ce qui rend cette zone le point de départ du cancer du col utérin (**Bergeron et al., 2015 ; Islami et al., 2019**). Au contraire ; lors de la ménopause, la zone de jonction a tendance à se déplacer vers le haut à l'endocol suite à la carence hormonale.

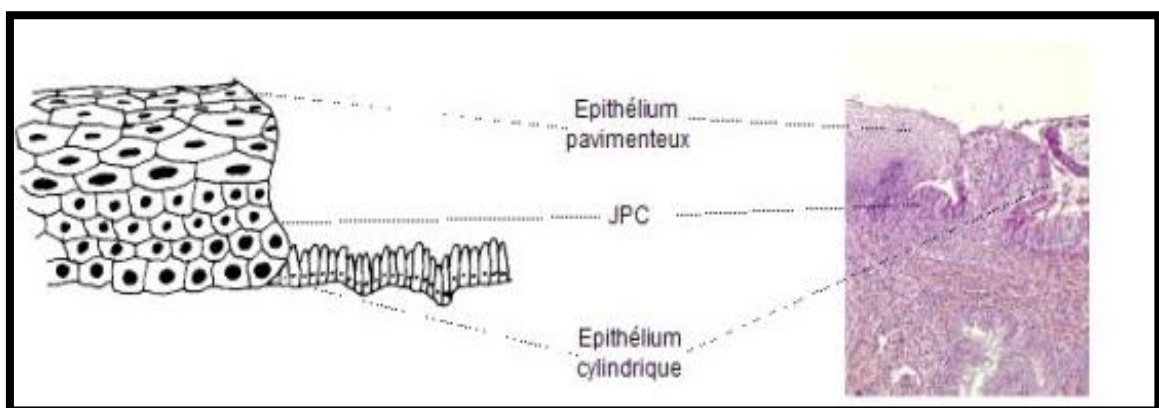


Figure 04 : Jonction pavimento cylindrique (w 4).

1.3 Rôle du col de l'utérus

Le col de l'utérus est un lieu de passage, au moment des règles, il laisse passer le sang des règles, qui s'écoule vers le vagin et l'extérieur. Après un rapport sexuel, le col laisse remonter le liquide séminal contenant les spermatozoïdes vers le corps de l'utérus puis vers les trompes et les ovaires pour éventuellement féconder un ovule. À la fin de la grossesse, le col utérin se modifie, et quand arrive le moment de l'accouchement, il s'efface complètement pour laisser passer le bébé et permettre la naissance (**Kayem et al., 2010 ; Bergeron et al., 2015**).

2. Définition du cancer du col de l'utérus

Le CCU est une tumeur maligne qui se développe au sein de la muqueuse cervicale, elle commence par une dysplasie pour donner plus de 85 % de carcinome épidermoïde et 15 % d'adénocarcinome. Le pronostic dépend étroitement du dépistage des lésions près cancéreuses en stade précoce ce qui rend le cancer un des rares cancers évitables chez l'être humain (**Petry, 2014 ; Kessler, 2017**).

3. Épidémiologie

3.1 Dans le monde

Le CCU est la deuxième cause de cancer chez la femme en termes d'incidence et touche la femme autour de ses 40 ans (figure 5). Bien que ce cancer soit hautement évitable et traitable, on compte environ 604 127 nouveaux cas par ans dans le monde dont près de la moitié d'entre elles en meurent. La survie à 5 ans pour un cancer du col diagnostiqué à un stade précoce est aux environs de 90 % (**Globocan monde, 2020**).

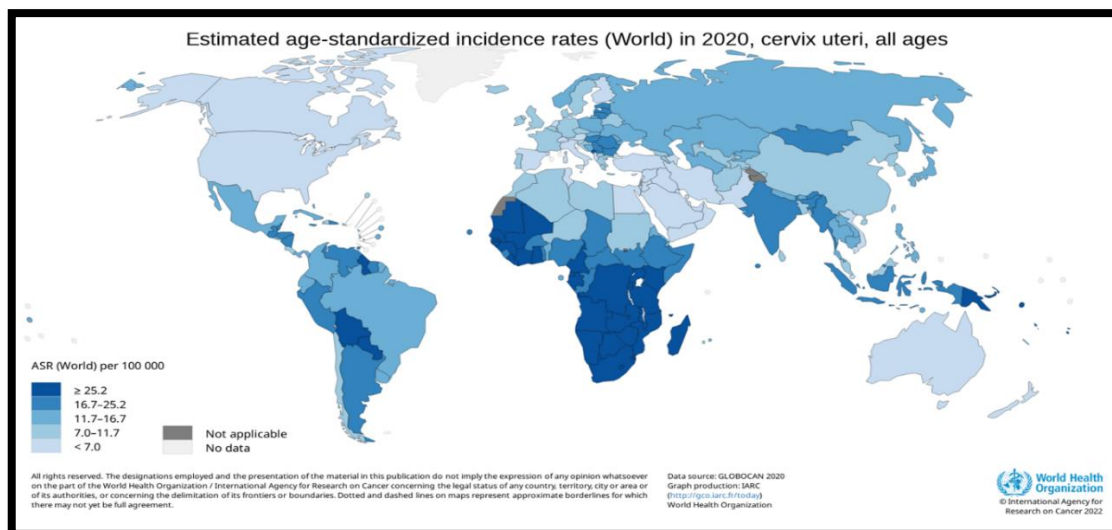


Figure 05 : Estimation de l'incidence du cancer du col de l'utérus dans le monde (w 5).

3.2 En Algérie

Avec 1663 nouveaux cas recensés par an, le CCU représente 2,8 % de l'ensemble des cancers en Algérie, ce pourcentage lui rend le 12eme cancer des plus fréquents dans notre pays. En 2020, l'Algérie a enregistré une prévalence sur 5 ans de 4499 cas et une incidence brute de 20,74 pour 100 000 femmes. La majorité des femmes algériennes découvrent leurs cancers à un stade métastatique ce qui diminue le taux de survie de 80 % (Globocan, 2020).

L'Algérie compte plus de 930 décès par ans par CCU, ce chiffre estimé important est la conséquence de plusieurs facteurs : la négligence et les conditions socio-économiques ainsi que le manque d'éducation et de sensibilisation. Tous ces facteurs conduisent le plus souvent à un dépistage trop tardif ce qui complique la prise en charge selon l'institut national de la santé publique (INSP) (Globocan, 2020).

4. Facteurs de risque

On parle de facteur de risque pour désigner un facteur qui contribue à amplifier l'effet d'un agent responsable d'une modification ou d'une maladie.

Concernant le CCU, le développement des lésions malignes est causé par l'infection à l'HPV, cependant beaucoup de femmes infectées ne développent pas de lésions précancéreuses (Castanheira *et al.*, 2021 ; Kilic, 2021). C'est lorsque l'infection persiste

plus de 2 ans que les lésions se transforment en présence de cofacteurs qui facilitent ce processus.

4.1 Virus du papillome humain (HPV)

L'infection à l'HPV constitue à l'heure actuelle la cause la plus importante de la genèse du CCU, malgré ça elle est insuffisante. Le risque semble lié à la persistance de l'infection par le virus de l'HPV. Plus de 100 génotypes d'HPV sont actuellement connus, dont 50 qui peuvent infecter l'appareil génital et au moins 30 génotypes sont incriminés dans la survenue du CCU (51, 56, 57, 64, 65, 66, 67, 69, 18,16).

Les femmes qui ont contracté en plus de l'infection par l'HPV un autre agent sexuellement transmissible (Chlamydia trachomatis ou le virus de l'herpès simplex-2 (VHS-2) par exemple) ont plus de risque de développer un CCU que les femmes qui ne sont pas co-infectées (**Fernandes *et al.*, 2022 ; Shin *et al.*, 2022**).

4.2 Critères de la vie sexuelle

Les facteurs liés à la vie sexuelle semblent être incriminés dans la genèse du CCU comme l'âge précoce du premier rapport sexuel (moins de 16 ans chez certains auteurs ou moins de 20 ans chez d'autres) et la multiplicité des partenaires au cours de la vie sexuelle qui implique la probabilité d'être infecté par de nombreuses souches de l'HPV surtout en cas de rapports sexuels non protégés (**Schweizer *et al.*, 2021**).

4.3 Vie reproductive

La vie reproductive chez la femme a un impact sur le développement de ce type de cancer génital. L'âge de la première grossesse, la multi gestation et la multiparité supérieure ou égale à 4 gestes et 4 parités augmente le risque de 2 à 6 fois et peut atteindre 8 fois pour les grandes multipares (plus de 5 enfants) (**Marchand et Da Costa, 2018 ; Ayoubi, 2021**).

4.4 Utilisation des contraceptifs oraux

L'utilisation des contraceptifs oraux à long terme (supérieur à 5 ans) surtout si elle est débutée à un âge précoce, chez les femmes ayant une infection à l'HPV, est corrélée à un risque plus élevé de CCU. Ce risque diminue à l'arrêt des contraceptifs oraux pour devenir quasiment nul 10 an après l'arrêt du traitement. Cependant leur rôle spécifique

dans le développement du CCU reste non démontré jusqu'à nos jours (**Bernichon *et al.*, 2019 ; Leroy-David, 2019**).

4.5 Tabac

Les fumeurs ont un risque deux fois supérieur aux non-fumeurs. Depuis 2004 le tabagisme actif est classé comme cancérogène pour le CCU (**Abramowitz *et al.*, 2008**).

Un rapport dose – réponse a été corrélé aux carcinomes épidermoïdes. En d'autres termes plus la femme fume plus elle aura de risque de développer un CCU, car le tabagisme entraîne une persistance virale plus longue donc un risque plus élevé de transformation. Concernant le cas du tabagisme passif, les résultats des études sont limités et ne permettent pas une conclusion sur la cancérogénicité de la fumée du tabac, aucun rapport significatif n'a été trouvé chez des personnes fumeuses et ayant un CCU (**Gadducci *et al.*, 2011 ; Arrivé *et al.*, 2012**).

4.6 Immunodépression

L'immunodépression, en particulier, lorsqu'elle est liée au VIH facilite l'infection par l'HPV et augmente le risque de six fois par rapport aux femmes non atteintes par ce problème immunitaire (**Denny *et al.*, 2012 ; Kilic, 2021**).

4.7 Conditions socio-économiques

Les facteurs diététiques (la carence en folates, en vitamine C, en vitamine E et en caroténoïdes), un accès difficile aux services de santé et une connaissance limitée des problèmes de santé et des comportements préventifs par défaut d'éducation sont des cofacteurs qui se réunissent sous l'entité des mauvaises conditions socio-économiques (**N'guessan *et al.*, 2009 ; Halbert *et al.*, 2016**).

5. Types du cancer du col de l'utérus

Il existe deux principaux types histologiques de CCU : les carcinomes épidermoïdes et les adénocarcinomes. Les carcinomes épidermoïdes représentent 85 à 90 % des cancers du col et se développent généralement à partir de l'exocol. Les adénocarcinomes représentent 10 à 15 % des carcinomes du col utérin, mais leur incidence est en hausse. Quinze pour cent des adénocarcinomes ont un développement intracervical, sans lésion visible au spéculum (**Rouzier et Legoff, 2007**). Les autres types histologiques (carcinomes adénosquameux, sarcomes ...) sont exceptionnels.

5.1. Carcinomes épidermoïdes

Le carcinome épidermoïde du col utérin a des caractéristiques voisines de celles de tous les carcinomes épidermoïdes (peau, bronche, oesophage, etc.). Il évolue en 3 phases : carcinome in situ, carcinome micro-invasif et carcinome invasif. C'est une prolifération néoplasique maligne constituée de cellules de type épidermoïde, avec rupture de la membrane basale et pénétration par les cellules néoplasiques de la sous-muqueuse (contact possible avec les structures vasculaires donc métastase possible) (**Daltein et al., 2014**).

5.2. Adénocarcinome

Le diagnostic histologique d'un adénocarcinome est beaucoup plus difficile que celui du carcinome épidermoïde (**Cribier, 2018**). L'adénocarcinome est une forme plus rare, mais plus agressive du cancer du col. Il se manifeste surtout chez la femme en début de ménopause. On peut cytologiquement évoquer un adénocarcinome sur l'aspect des cellules et leur mode de groupement. Classiquement, les cellules d'un adénocarcinome ont un noyau augmenté de volume, avec une chromatine anormale, densifiée, mais il est souvent excentré, tandis que leur cytoplasme apparaît vacuolisé, ce qui traduit leur nature glandulaire. Elles se groupent en amas tridimensionnels prenant parfois une architecture papillaire ou en placards de cellules à disposition palissadique (**Sando et al., 2014**).

6. Classification du CCU

La classification F.I.G.O (Fédération Internationale des Gynécologues Obstétriciens) des carcinomes du col utérin est la plus répondeue. Elle est basée sur l'examen clinique, l'imagerie ou l'anatomo-pathologie selon le bilan effectué. L'atteinte ganglionnaire est à préciser à part (tableau I).

Tableau I : Classification du cancer du col de l'utérus selon FIGO (**Firdouss *et al.*, 2021**).

Stades	Critères
Stade I	Tumeur limitée au col de l'utérus
IA	Carcinome invasif ne pouvant être diagnostiqué que par la microscopie (non visible cliniquement ou en imagerie), dont la profondeur d'invasion est inférieure à 5 mm
IA1	Profondeur d'invasion du stroma inférieure à 3 mm
IA2	Profondeur d'invasion du stroma supérieure ou égale à 3 et inférieure à 5 mm
IB	Lésion reconnaissable cliniquement, limitée au col ou lésion préclinique supérieure au stade IA
IB1	Profondeur d'invasion du stroma supérieure ou égale à 5 mm et plus grand diamètre tumoral inférieur à 2 cm
IB2	Plus grand diamètre tumoral supérieur ou égal à 2 cm, mais inférieur à 4 cm
IB3	Plus grand diamètre tumoral supérieur ou égal à 4 cm
Stade II	Extension au-delà du col utérin, n'atteignant pas la paroi pelvienne ni le tiers inférieur du vagin.
IIA	Envahissement des deux tiers supérieurs du vagin sans atteinte paramétriale
IIA1	Plus grand diamètre tumoral inférieur à 4 cm
IIA2	Plus grand diamètre tumoral supérieur ou égal à 4 cm
IIB	Envahissement paramétrial sans atteinte de la paroi pelvienne
Stade III	Extension jusqu'à la paroi pelvienne et/ou atteignant le tiers inférieur du vagin et/ou sténose urétérale/hydronéphrose/rein muet et/ou envahissement ganglionnaire pelvien et/ou para-aortique
IIIA	Atteinte du tiers inférieur du vagin, sans atteinte de la paroi pelvienne.
IIIB	Atteinte de la paroi pelvienne et/ou sténose urétérale/hydronéphrose/rein muet
IIIC	Métastases ganglionnaires pelviennes et/ou para-aortiques
IIIC1	Métastases ganglionnaires pelviennes
IIIC2	Métastases ganglionnaires para-aortiques

Stade IV	Extension à la vessie, au rectum ou métastases à distance
IVA	Envahissement de la muqueuse vésicale ou rectale
IVB	Métastases à distance (y compris adénopathies inguinales ou au-dessus des veines rénales)

7. Symptômes

Le CCU est généralement asymptomatique et est découvert le plus souvent suite à un dépistage habituel par frottis. Cependant, il peut parfois entraîner des symptômes qui pousseront la patiente à consulter. Ces symptômes peuvent être une métrorragie post-coïtale, une métrorragie spontanée survenant en dehors de la période des menstruations, des pertes vaginales malodorantes, une gêne au niveau du vagin et une dyspareunie. Dans les formes plus avancées, on peut observer une perte de poids, de la fatigue, une perte d'appétit ; des douleurs persistantes dans le dos, le bassin ou les jambes et une difficulté à uriner ou de faux besoins d'aller à la selle (**Isautier, 2012**).

8. Prévention

La vaccination prophylactique se fait avant le début de l'activité sexuelle, elle induit une réponse immunitaire à médiation humorale, son but est de réduire la survenue d'infection au papillomavirus humain et en particulier des HPV à haut risque oncogène (HPV-HR) (16 et 18), le plus souvent responsable des cancers du col de l'utérus, et parfois des HPV à bas risque (HPV-BR) (**Bonnez, 2016**).

9. Dépistage

Le dépistage est efficace du fait de la longue période entre l'infection à l'HPV-HR et l'apparition des lésions cervicales (**Schiffman et al., 2016**). Son objectif est la détection des lésions précancéreuses et des débuts de cancers réduisant ainsi la mortalité (**Bonnez, 2016**).

Les tests de dépistages du CCU se font par des méthodes cytologiques sur frottis cervico-utérin (FCU) avec recherche de grandes cellules anormales : les koïlocytes ou des cellules dysplasiques LAST (*Lower Anogenital Squamous Terminology*) (LSIL ou HSIL) (**Lepiller et al., 2021**).

La technique immunohistochimique permet de détecter les protéines cellulaires p16 et k : 67. Ces protéines sont induites par la surexpression des protéines oncogènes E6 et E7 dans une infection HPV-HR (**Bonnez, 2016 ; Lepiller et al., 2021**).

10. Traitement

10.1 Chirurgie

Principalement utilisé pour le traitement limité au col de l'utérus et moins de 4 centimètres. Le défi est d'enlever toute la tumeur et de limiter le risque de récurrence. La chirurgie consiste généralement à enlever l'utérus, certains tissus, organes et ganglions adjacents (OMS ;2007).

10.2 Radiothérapie

La radiothérapie utilise des rayons ou des particules à haute énergie pour détruire les cellules cancéreuses. Il est parfois utilisé pour traiter le cancer du col de l'utérus. La radiothérapie peut être administrée à tous les stades du cancer du col de l'utérus et est souvent associée à la chimiothérapie pour traiter le cancer du col de l'utérus. C'est ce qu'on appelle la chimio-radiothérapie. Les deux traitements ont été effectués au cours de la même période.

10.3 Chimiothérapie

Les stratégies de chimiothérapie sont utilisées avant la chirurgie (chimiothérapie néo adjuvant) et parfois après la chirurgie (chimiothérapie adjuvant). La chimiothérapie a montré récemment une efficacité en association concomitante avec la radiothérapie (radio chimio concomitante), qui est parfois exclusive (OMS, 2007).

Chapitre II

Papillomavirus humain

1. Généralité sur le papillomavirus humain

Le virus du papillome humain (VPH ou HPV pour *Human PapillomaVirus* en anglais) est un petit virus mesurant 55 nm, non enveloppé, appartenant à la famille des *Papillomaviridae* (Lepiller et al., 2021). L'infection au HPV est l'infection virale sexuellement transmissible (IST) la plus fréquente dans le monde. C'est aussi la principale cause du développement du cancer du col de l'utérus (Hantz, 2021). Le virus est transitoire et inoffensif, le système immunitaire l'élimine en quelques mois voire quelques années (moins de deux ans généralement) par une réponse immunitaire à médiation cellulaire (Doorbar et al., 2012 ; Bonnez, 2016). Dans le cas inverse, l'infection persistante se traduit par des lésions histologiques ou dysplasies cervicales précancéreuses, la persistance d'une infection à papillomavirus humain à haut risque oncogène (HPV-HR) dans le col utérin provoque le cancer (Schiffman et al., 2016).

2. Organisation génomique du HPV

Le génome viral des HPV est de l'ADN double brin circulaire surenroulé, enfermé dans une capsidie icosaédrique composé de 72 capsomères. Il mesure environ 8000 pb (paire de bases) et possède 8 phases ouvertes de lecture (*Open Reading Frame* ou ORF) localisées sur le même brin codant, qui sont soit des ORF précoces E (*Early*) (E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7) codant pour des protéines régulatrices et des protéines de réplication du génome virale (tableau II), soit des ORF tardifs L (*Late*) (L1 et L2) codant pour les protéines de la capsidie. Le génome des HPV contient également une région non codante appelée région de contrôle long (LCR pour *Long Control Region*) aussi appelée région de régulation en amont (URR pour *Upstream Regulatory Region*) qui se trouve entre les ORF tardifs et précoces, LCR contient l'origine de réplication (figure 06) (Mougin et al., 2008 ; Bonnez, 2016 ; Schiffman et al., 2016 ; Hantz, 2021 ; Lepiller et al., 2021).

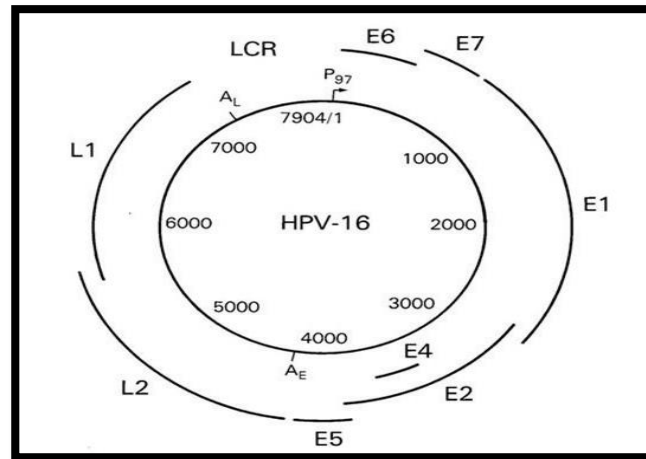


Figure 06 : Structure du génome HPV (Segondy, 2013).

3. Protéines du HPV

L1 : c'est la protéine majeure de la capside qui forme la surface icosaédrique. Elle a une capacité de s'auto-assembler en particules de type viral (VLP pour *Virus-Like Particule*) et possède une activité hémagglutinante. La protéine L1 est hautement immunogène c'est-à-dire elle induit une forte réponse d'anticorps (Buck *et al.*, 2013 ; Hantz, 2021). Le vaccin est constitué des VLP non infectieux, mais possède les mêmes propriétés antigéniques que le virus HPV (Bonnez, 2016 ; Lepiller *et al.*, 2021). L2 : c'est une protéine mineure de capside, elle a un rôle dans l'encapsidation et induit une faible réponse aux anticorps (Wang et Roden, 2013).

Tableau II : Rôle des protéines précoces E du génome de l'HPV (Mougin *et al.*, 2008 ; Bonnez, 2016).

Protéine précoce	Rôle
E1	Réplication de l'ADN viral et maintien de l'épisome.
E2	Réplication de l'ADN viral et régulation de l'expression des gènes viraux par liaison au promoteur E6 et E7 en réprimant leur activité.
E3	Fonction inconnue.
E4	Contribue à l'assemblage et à la libération des virions.
E5	Oncogène qui stimule la prolifération cellulaire.
E6	Oncogène qui dégrade la protéine suppresseur de tumeur p53.
E7	Oncogène qui inactive la protéine de susceptibilité au rétinoblastome ou protéine de poche pRB.

4. Classification des papillomavirus humains

4.1 Selon la séquence génomique

Les HPV sont classés en 5 genres : alpha (α), Beta (β), Gamma (γ), Mu (μ) et Nu (ν), en 150 génotypes (numérotés de 1 à 150), en variant et sous-variant. C'est la séquence nucléotidique du gène L1, codant pour la protéine majeure de capsid, qui sert de base à la classification des papillomavirus. Pour qu'un nouveau type d'HPV soit reconnu, il faut que le génome complet du virus ait été séquencé et que sa séquence L1 présente une divergence de plus de 10 % avec la séquence L1 du type connu le plus proche génétiquement (**Bonnez, 2016 ; Lepiller *et al.*, 2021**).

4.2 Selon le tropisme

On distingue habituellement les types HPV à tropisme cutané et ceux à tropisme muqueux. Cette distinction n'est pas toujours absolue, certains types d'HPV n'ayant pas un tropisme strict pour la peau ou les muqueuses. Les HPV à tropisme muqueux appartiennent au genre alpha-papillomavirus, alors que les HPV à tropisme cutané appartiennent essentiellement aux genres bêta papillomavirus et gamma-papillomavirus ainsi qu'aux genres mu-papillomavirus et nu-papillomavirus (**Schiffman *et al.*, 2016 ; Hantz, 2021**).

4.3 Selon le potentiel oncogène

Les HPV sont classés selon leur potentiel oncogène en : HPV HR, HPV potentiellement à haut risque (pHR) et HPV BR (tableau III). Il est à noter que cette répartition ne prend en considération que les HPV à tropisme muqueux, cette classification étant basée sur le risque de cancer du col de l'utérus associé à HPV. L'HPV 16 a une durée de persistance plus longue que les HPV-HR du fait qu'il est moins sensible à l'action du système immunitaire, il est aussi le plus oncogénique de tous suivie par l'HPV 18. Généralement les infections à HPV-BR causent des lésions bénignes, ils régressent et disparaissent spontanément, mais dans de rares cas des infections à HPV-BR persistent et progressent vers des lésions précancéreuses dites des lésions de haut grade HSIL (*High-grade Squamous Intraepithelial Lesion*) (**Lepiller *et al.*, 2021**).

Tableau III : Classification des HPV Alpha selon leur potentiel oncogène (**Bonnez, 2016 ; Hantz, 2021 ; Lepiller *et al.*, 2021**).

Potentiel d'oncogénicité	Génotypes
HPH α HR	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68
HPV α pHR	26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97
HPV α BR	6,11

5. Transmission du HPV

Les rapports sexuels sont le premier mode de transmission génitale des HPV. Cette transmission se fait le plus souvent par contact cutanéomuqueux direct même lors de rapport sexuel protégé. L'infection par HPV chez la femme augmentait avec le nombre de partenaires sexuels qu'elle a pu avoir au cours de sa vie.

La transmission mère-enfant est possible. La contamination peut avoir lieu à différents moments de la vie du fœtus, car le passage de particules virales par voie transplacentaire a été établi, de même qu'une transmission de l'infection lors de la délivrance, puis après la naissance. Le plus rarement une transmission indirecte via des objets ou des surfaces souillées (**Schiffman *et al.*, 2016 ; Hantz, 2021**).

6. Physiopathologie

6.1 Cycle viral

Le cycle viral des HPV va être lié au programme de différenciation des cellules infectées, ce qui implique une coordination entre l'expression des différents produits des gènes viraux et la progression des cellules infectées vers la surface de l'épithélium (Figure 07).

6.1.1 Infection primaire de l'épithélium : récepteurs cellulaires, attachement et endocytose

L'HPV atteint et infecte les cellules basales au niveau de l'épithélium du col de l'utérus soit grâce à des micro-blessures (brèche tissulaire) (figure 08), soit par la zone de jonction pavimento-cylindrique (**Doorbar *et al.*, 2012 ; Lepiller *et al.*, 2021**). Au niveau des cellules souches de l'épithélium malpighien, la capsid virale se fixe à la membrane cellulaire à l'aide de l'héparane sulfate, l'entrée cellulaire est réalisée par endocytose et est

favorisée par une intégrine, un clivage de la protéine L2 par la furine est nécessaire (Schiffman *et al.*, 2016). Une fois à l'intérieur il y aura une décapsidation par acidification qui libèrera le génome viral de l'HPV, ce dernier est transporté vers le noyau par un réseau trans-golgien (Bonnez 2016 ; Schiffman *et al.*, 2016 ; Lepiller *et al.*, 2021).

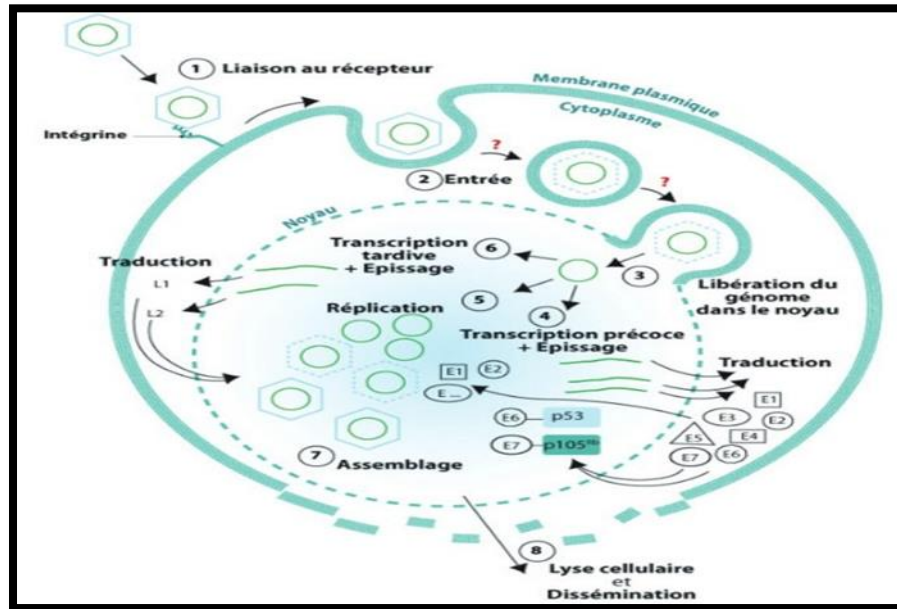


Figure 07 : Cycle viral d'HPV (Rouquouille, 2009).

6.1.2 Phase de maintenance

Suite à l'infection, le virus maintient son génome dans les cellules basales par un faible nombre de copies épisomales. Il est considéré que dans ces cellules le nombre de copies virales s'établit entre 10 et 200 copies. Les génomes d'HPV nouvellement synthétisés se répartissent, comme l'ADN cellulaire, dans chaque cellule fille. La protéine E2 joue un rôle essentiel dans la ségrégation des génomes viraux au cours de la division cellulaire (Bonnez, 2016 ; Hantz, 2021).

6.1.3 Phase de prolifération

Lors de la phase S, les protéines E1 et E2 activent la réplication sous forme d'épisome, la protéine E2 réprime l'expression des protéines E6 et E7 (Schiffman *et al.*, 2016). Le renouvellement de l'épithélium du col utérin est assuré par la multiplication et la différenciation des cellules basales qui sont repoussées vers la surface de l'épithélium, cette migration cellulaire prend deux à trois semaines, le génome viral s'amplifie au cours de la différenciation cellulaire et plus précisément dans les couches parabasales (Crosbie *et al.*, 2013 ; Lepiller *et al.*, 2021).

6.1.4 Phase d'amplification

L'activation des promoteurs dépendants de la différenciation conduit à une expression accrue des protéines virales nécessaires à la réplication, c'est-à-dire E1 à E5. En effet, bien que les protéines E1 et E2 jouent un rôle essentiel, les protéines E4 et E5 sont également importantes. Cette phase est étroitement dépendante du processus de différenciation des cellules épithéliales, elle ne se déroule que dans les couches les plus superficielles de l'épithélium (**Bonnez, 2016 ; Hantz, 2021**).

6.1.5 Phase d'assemblage

La dernière phase du cycle viral va consister en l'assemblage de particules virales et à leur libération à la surface de l'épithélium. Les deux protéines de structure L1 et L2 sont exprimées uniquement dans les cellules exprimant E4. L'expression de ces protéines abouties à la formation de nouveaux virions et à leurs libérations dans la lumière du col de l'utérus. Les virions matures et infectieux sont alors libérés au cours du processus de desquamation et les risques de transmission à un partenaire sont possibles (**Bonnez, 2016 ; Doorbar et al., 2012**).

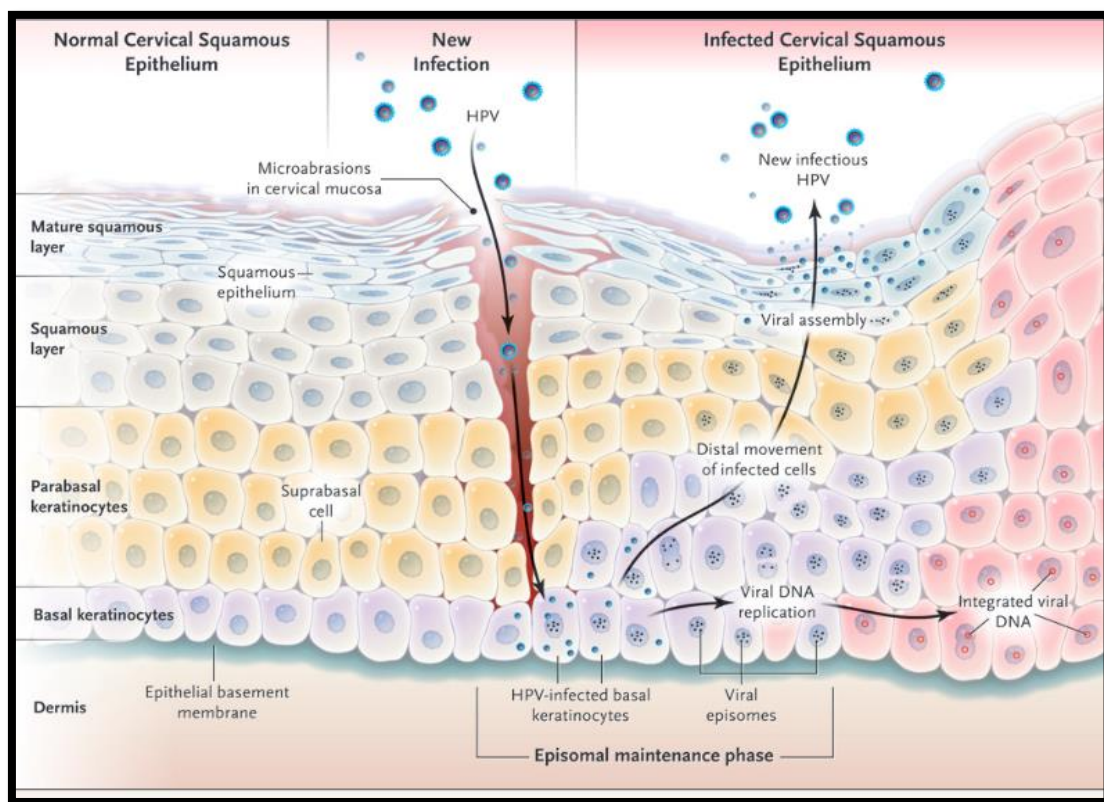


Figure 08 : Cycle viral des HPV à haut risque dans l'épithélium du col de l'utérus (**Kahn, 2009**).

6.2 Carcinogénèse

Le mécanisme de carcinogénèse du CCU n'est pas encore entièrement connu. Il y a plusieurs facteurs à l'origine de ce cancer, tels que l'infection par l'HPV, le mode de vie et les facteurs génétiques (**Hajiesmaeil et al., 2016 ; Yi et al., 2016**). L'accumulation d'altérations dans la cellule hôte en raison de modifications génétiques et/ou épigénétiques suite à la persistance des protéines E6 et E7 engendre une prolifération cellulaire incontrôlée et la formation de tumeurs (**Khan et al., 2021**). De nombreuses protéines cellulaires impliquées dans la régulation épigénétique telle que la méthylation de l'ADN, l'acétylation des histones et l'inactivation des gènes par les ARNnc (non codant), sont modifiées par les oncogènes E6 et E7 causant ainsi des altérations au niveau de la machinerie transcriptionnelle par une modification quantitative d'expression soit une augmentation soit une diminution anormale de l'expression génique (**Da Silva et al., 2021 ; Khan et al., 2021**). Les HPV oncogènes peuvent accidentellement intégrer leur génome à celui de la cellule épithéliale, cette intégration conduit à un arrêt de production de la protéine E2, cette protéine est responsable de la régulation négative des protéines E6 et E7 en se liant au site E2BS situé dans la région de contrôle LCR, ce site possède des îlots CpG. La méthylation de ces îlots CpG du site E2BS empêche la liaison de la protéine E2 à sa séquence cible, perdant ainsi son rôle régulateur (**Da Silva et al., 2021**). En conséquence la perte de E2 conduit à la surexpression des protéines E6 et E7 (**Doorbar et al., 2012 ; Hantz, 2021**). La liaison du facteur de transcription de la cellule hôte AP-1 (*Activator Protein -1*) au niveau de l'URR du HPV cause l'expression constitutive des deux oncogènes E6 et E7. Ces derniers sont responsables de la transformation cellulaire et le maintien du phénotype tumoral par une inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs par une hyperméthylation des îlots CpG (**Da Silva et al., 2021 ; Khan et al., 2021**). E6 dégrade le gène p53, ce dernier est surnommé le gardien du génome, il est impliqué dans le contrôle du cycle cellulaire, la sénescence, le maintien de l'intégralité du génome, l'apoptose, etc. au niveau de la région cytosolique. La protéine E6 se lie et interagit avec la p53, elle recrute la E6AP ubiquitine ligase qui dégrade la p53. De même E7 se lie aux protéines de poche : pRb (protéine rétinoblastome), p107, p130, et recrute la culline 2 ubiquitine ligase qui dégrade la pRb. La concentration des gènes suppresseurs de tumeurs pRb et p53 deviennent faible causant de multiples anomalies génétiques dont l'activation des télomères, la perturbation du cycle cellulaire engendrant l'immortalisation des cellules et la multiplication anarchique (**Khan et al., 2021**). La protéine E5 affecte les voies des

caspases et inhibent le ligand TNF (pour *tumor necrosis factors*) ce qui cause une inactivation de l'apoptose, elle supprime aussi l'expression de l'HLA de classe 1 à la surface cellulaire, cela permet au HPV d'échapper aux cellules T cytotoxiques et stimulant ainsi la prolifération cellulaire. L'accumulation d'altérations dans la cellule suite à la persistance des protéines E6 et E7 engendre le CCU (**Doorbar *et al.*, 2012 ; Schiffman *et al.*, 2016 ; Lepiller *et al.*, 2021**).

Chapitre III

Gène de la *MTHFR*

1. Protéine MTHFR

1.1 Structure de la protéine MTHFR

La MTHFR est une enzyme primordiale dans la régulation du métabolisme des folates. Elle appartient à la famille des flavoprotéines (**Diakite *et al.*, 2012 ; Lak *et al.*, 2021**). Chez l'être humain, cette protéine cytoplasmique de poids moléculaire de 150 kDa est constituée de 656AA et présente deux isoformes. L'un de poids moléculaire de 77 kDa et l'autre de 70 kDa ; cette dernière a été découverte exclusivement dans le foie chez l'adulte ainsi que dans le foie et les reins fœtaux. La protéine de 77 kDa s'exprime fortement dans les testicules, modérément dans le cerveau et les reins et faiblement dans les autres tissus (**Maruti *et al.*, 2009 ; Diakite *et al.*, 2012**).

La MTHFR est un homodimère, chaque monomère contient deux domaines. L'extrémité N-terminale représente le domaine catalytique, de 40 kDa de poids moléculaire, site de liaison au cofacteur FAD (flavine adénine di-nucléotide), au NADPH (donneur d'électrons), et au 5,10 -MTHF (5, 10-méthylènetétrahydrofolate). L'extrémité C-terminale constitue le domaine de régulation, de poids moléculaire de 37 kDa qui interfère avec la S-adénosyl méthionine (SAM), facteur capital de l'inhibition allostérique de cette enzyme. L'intervalle entre ces deux domaines renferme une région hautement hydrophobe dont la séquence d'acides aminés Lys-Arg-Arg-Glu-Glu représente un site de clivage par la trypsine (**Petrone *et al.*, 2021 ; Raghubeer et Matsha, 2021**).

1.2 Fonction

La MTHFR catalyse la conversion de 5-10 MTHF (5,10 -CH₂-FH₄) en 5-méthyltétrahydrofolate (5 - MTHF : 5 -CH₃-FH₄), en utilisant comme réducteur le NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate). Cette conversion est très importante pour la biosynthèse des nucléosides, la méthylation de l'ADN, garantie un pool adéquat en folates circulants et empêche la concentration de l'homocystéine de s'élever.

La régulation différentielle des deux isoformes de la MTHFR implique la responsabilité de deux promoteurs (**Leclerc et Rozen, 2007 ; Su *et al.*, 2020**). La MTHFR peut être régulée par le NF- κ B, un médiateur essentiel à la survie cellulaire, dont l'effet est médié, au moins en partie, en se liant à son promoteur en aval (**Igari *et al.*, 2011 ; Froese *et al.*, 2018**).

La régulation de la signalisation de la *MTHFR* dépend de plusieurs activateurs et inhibiteurs dont la SAM, un inhibiteur allostérique et le FAD un coenzyme (Su *et al.*, 2020 ; Weile *et al.*, 2021).

2. Gène de la *MTHFR*

Le gène de la *MTHFR* est localisé sur le bras court du chromosome 1 (1p.36.3) (Figure 09), plus précisément dans la région des paires de bases 11 769 246 jusqu'à 11 788 568 du chromosome 1, au niveau duquel des polymorphismes de substitution ont été décrits (Saffroy *et al.*, 2005). Le gène de la *MTHFR* comprend 11 exons rangés selon leur taille de 102 pb à 432 pb. Les tailles des introns sont rangées de 250 paires de bases jusqu'à 1,5 kb avec une exception d'un intron de 4,2 kb.

La transcription du gène *MTHFR* produit 4 variantes du transcrite de ce dernier, qui diffèrent par leur région 5'. La diversité de ces transcrits (ARNm) du gène est due à l'épissage alternatif au moment de la transcription primaire ou au courant de l'épissage des 3 premiers exons. Trois polypeptides de 657, 698 et 680 acides aminés sont traduits à partir de ces trois variants (Goyette *et al.*, 1998 ; Homberger *et al.*, 2000).

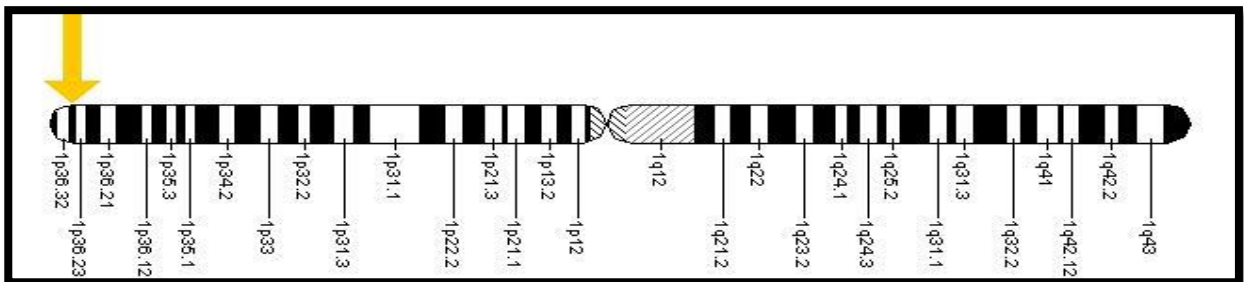


Figure 09 : Localisation du gène *MTHFR* sur le chromosome 1 (w7)

3. Polymorphismes

Plusieurs polymorphismes ont été identifiés dans ce gène jusqu'ici, parmi lesquels 2 cas sont présentés pour être d'une grande importance dans la littérature : le polymorphisme C677T, dans l'exon 4 est A1298C dans l'exon 7.

3.1 Polymorphisme C677T

Le polymorphisme C677T a été identifié de manière paradoxale en examinant un patient souffrant d'une altération sévère de *MTHFR*. De fait, ce polymorphisme se retrouve autant dans les groupes témoins que chez les patients homocystinuriques. Ce

polymorphisme correspond à une conversion d'une cytosine en une thymine au niveau de l'exon 4 du gène *MTHFR*, transmis de façon autosomique récessive. Cette mutation se traduit par une substitution d'une alanine en une valine en position 222 de la protéine *MTHFR* et se situe dans le domaine catalytique de l'enzyme au niveau du site de liaison avec le cofacteur FAD. La substitution 677 C → T met en jeu une enzyme thermolabile possédant une activité moindre, c'est pourquoi le génotype mutant homozygote (677 TT) est associé à une légère hyperhomocystéinémie (**Safroy *et al.*, 2005**).

3.2 Autres polymorphismes du gène *MTHFR*

Un défaut d'activité de la protéine 5,10 *MTHFR* avec une activité résiduelle est dû à plusieurs autres polymorphismes. La majorité d'entre eux sont découverts chez seulement une ou deux familles, il s'agit des polymorphismes T1317C, G1793A, T1081C, G1027T, T1084C et T1711C. Certains de ces polymorphismes ont été décrits en association avec le polymorphisme C677T et ceci diminue l'activité enzymatique de la protéine *MTHFR* de façon remarquable, alors que d'autres n'altèrent pas la séquence des acides aminés et leur rôle n'est pas bien décrit (**Paluku *et al.*, 2009**).

4. Rôle du gène *MTHFR* dans le cancer

Comme nous l'avons déjà vu le CCU est engendré par plusieurs facteurs, parmi lesquels les facteurs génétiques. Ces derniers jouent un rôle important dans la persistance du virus HPV et la transformation maligne des cellules épithéliales du col de l'utérus (**Hajiesmaeil *et al.*, 2016 ; Yi *et al.*, 2016**). Le gène *MTHFR* est impliqué dans divers cancers tels que le col de l'utérus, l'utérus, le pancréas, le poumon, la prostate, le sein, etc., du fait qu'il est crucial dans la voie métabolique des folates ; ces derniers sont essentiels au bon fonctionnement cellulaire (**Gong *et al.*, 2018**). L'enzyme *MTHFR* détermine la proportion du coenzyme folate pour la synthèse, la réparation et la méthylation de l'ADN, le risque de cancer peut être augmenté par une carence en acide folique. Une défiance dans l'activité de l'enzyme *MTHFR* conduit à sa diminution et par conséquent, la quantité de 5-MTHF diminue. Cette expression génique anormale augmente les dommages de l'ADN, par une diminution de sa réparation et donc un risque accru de cancer (**Hajiesmaeil *et al.*, 2016**).

Les polymorphismes du gène *MTHFR* peuvent rendre les cellules hôtes plus sensibles à l'infection de l'HPV et augmenter ainsi le risque du CCU, prenons le cas du

génotype A1298C qui augmente le risque d'infection au HPV 16 et 18. Ou à l'inverse, ils peuvent réduire le risque de l'infection à l'HPV. Par exemple, le génotype C677T réduit le risque d'une infection au HPV 16 et 18. En outre les facteurs génétiques jouent un rôle crucial dans la sensibilité au CCU (**Hajiesmaeil *et al.*, 2016**).

Partie pratique

Patients et méthodes

1. Principe de la méta-analyse

La méta analyse est l'ensemble des étapes statistiques permettant la synthèse quantitative des résultats venant de différentes études qui visent une question de recherche bien définie de la façon la plus rigoureuse. Si l'utilisation de cette démarche est adéquate, on aura un jugement plus objectif de la littérature comparativement à la revue narrative traditionnelle. En effet, la méta-analyse aide à obtenir des conclusions significatives à partir des études publiées ce qui amplifie la puissance statistique, car le nombre de sujets considérés est important, elle permet aussi d'expliquer la variabilité des résultats entre les différentes études.

Avant que les données soient combinées d'une façon quantitative, certaines exigences doivent être assurées, sans lesquelles l'estimation de l'effet combiné sera détournée ce qui rend les conclusions extraites inexactes.

Les biais les plus rencontrés sont :

- **Biais de publication** : lorsque les résultats sont non significatifs de point de vue statistique, ils sont enclins à ne pas être publiés.
- **Biais de sélection** : les conditions de sélection ne sont pas accomplies.
- **Biais de détection** : la recherche des études est menée de façon incomplète.
- **Biais d'estimation** : toutes les études exécutées ne sont pas publiées.

La méta-analyse s'élabore en différentes étapes :

- Définir d'une manière claire l'objectif.
- Préciser les critères d'inclusion et d'exclusion des études de la méta-analyse.
- Tirer et extraire de la littérature, les publications concernant a priori la méta-analyse.
- Apprécier la présence de biais dans les études (de sélection, d'extraction des données...) et éliminer celle dont les résultats sont nettement biaisés.
- Faire l'analyse statistique pour estimer l'effet recherché.
- Tester l'homogénéité.
- Tester la robustesse des résultats (sensibilité +++).

2. Méthodologie

2.1 Stratégie de recherche

Notre travail de recherche consiste en une méta-analyse, les études collectées sont tirées de la littérature électronique à l'aide des bases de données PubMed et Google Scholar. Nous avons pris les résultats de diverses études liées à l'association entre le polymorphisme C677T du gène *MTHFR* et le risque du CCU, en utilisant les mots-clefs suivant : *cervical cancer, MTHFR gene, polymorphism C677T*.

2.2 Stratégie de sélection

Les études ainsi trouvées sur les bases de données PubMed et Google Scholar ont été sélectionnées sur les critères suivants :

- **Les critères d'inclusions** : les études qui ont été incluses sont :
 - Les études portant sur l'association du polymorphisme C677T du gène *MTHFR* et le risque de développer un CCU.
 - Les études de type cas-témoins établis avec génotypage des deux cohortes : des individus avec et sans cancer du col de l'utérus.
 - Les études avec des fréquences génotypiques (TT, CC et CT) et alléliques (C et T) rapportées chez les patients et les témoins pour estimer l'Odds Ratio (OR) avec l'intervalle de confiance à 95 % (IC à 95 %) et calculer la valeur *p*.

- **Les critères d'exclusions** : les études exclues sont :
 - Les études sur le CCU prospectant l'effet de polymorphismes autres que celui de notre étude.
 - Les études prospectant l'effet du polymorphisme C677T du gène *MTHFR* dans la réponse à une thérapeutique particulière du CCU.
 - Les études dont la distribution des génotypes n'est pas conforme à l'équilibre de Hardy-Weinberg (HWE : *Hardy-Weinberg Equilibrium*).
 - Les études datant de moins de 2010.
 - Les études dont les données étaient insuffisantes.

2.3 Extraction des données

Dans notre méta-analyse nous avons extrait de chaque étude les informations suivantes : nom du premier auteur, année de publication, pays d'études, ethnie de la population d'étude, nombre de patients et de témoins, la source des cohortes, moyenne d'âge des cohortes et la fréquence des génotypes et des allèles des patients et des témoins. Les fréquences non mentionnées seront calculées à partir de l'effectif brut en rapport avec l'effectif de chaque cohorte.

3. Analyse statistique

La force de l'association entre le polymorphisme C677T du gène *MTHFR* et le risque d'apparition du CCU a été calculée statistiquement par l'OR avec intervalle de confiance (IC à 95 %) et la valeur p , en comparant : l'allèle muté avec l'allèle sauvage (allèle T vs allèle C), les homozygotes (CC Vs TT), les hétérozygotes (CC Vs CT), le modèle dominant (CC Vs CT+TT) et le modèle récessif (CC+CT Vs TT) (tableau IV), afin de déterminer le nombre de fois où l'allèle muté est présent chez les témoins par rapport au nombre de fois où il est présent chez les patients. Le test chi deux a été utilisé pour déterminer HWE, pour une valeur p inférieure à 0,05 représentative de signification statistique.

Pour calculer l'OR, l'IC et la valeur p nous avons utilisé le site https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php (annexe 01) et pour calculer le khi carré le site https://www.aly-abbara.com/utilitaires/statistiques/khi_carre_rr_odds_ratio_ic.html (annexe 03).

Tableau IV : Modèle de comparaison de l'effet du polymorphisme C677T.

Effet \ Polymorphisme	C677T
Effet dominant	CC Vs CT +TT
Effet récessif	CC + CT vs TT
Effet allélique	C vs. T

3.1 Calcul de l'Odds Ratio

L'OR est une mesure statistique de l'association entre une exposition et un résultat, il est utilisé pour déterminer si une exposition particulière est un facteur de risque pour un résultat particulier et pour comparer divers facteurs de risque pour ce même résultat. L'OR représente la probabilité qu'un résultat se produise étant donné la présence d'une exposition spécifique, par rapport à la probabilité que le résultat se produise sans cette exposition (Szumilas, 2010). L'OR est utilisé dans les études cas-témoins, mais aussi dans les études transversales et de cohorte (Szumilas, 2010).

Tableau V : Présentation des résultats dans une enquête cas-témoins.

	Cas	Témoins
Critère présent (exposé)	a	b
Critère absent (non exposé)	c	d
Total	a + c	b + d

$$OR = \frac{\text{Probabilité d'être exposé (cas)}}{\text{Probabilité de ne pas être exposé (témoin)}}$$

Soit :
$$OR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{a*d}{b*c}$$

Interprétation du résultat :

OR=1 signifie que l'exposition est aussi fréquente dans les deux cohortes autrement dit elle n'affecte pas les probabilités du résultat.

OR>1 signifie que l'exposition est associée à une probabilité plus élevée de résultat, c'est-à-dire que l'exposition est plus fréquente dans un groupe que dans l'autre.

OR<1 signifie que l'exposition est associée à une probabilité de résultat plus faible.

3.2 Intervalle de confiance

L'IC de 95 % est utilisé pour estimer la précision de l'OR. Un petit IC indique une grande précision de l'OR, tandis qu'un IC important indique un faible niveau de précision de l'OR. On peut le calculer selon deux méthodes : la méthode de Woolf et la méthode de Miettinen.

Méthode de Woolf (méthode des logits) pour probabilité $\alpha = 0,05$ et $(e) = 2,718\ 281\ 828\ 459\ 04$.

Intervalle de confiance Odds Ratio = $(e) \text{ LN (OR)} \pm 1,96 (1/A+1/B+1/C+1/D) 1/2$

3.3 Valeur « *p value* »

Une valeur p supérieure au niveau nominal de 0,05 indiquerait un manque d'hétérogénéité entre les études, à l'inverse si la valeur p est inférieure au seuil de 0,05 on considère les résultats comme statistiquement significatifs, c'est-à-dire qu'il existe un effet probable de l'implication de l'allèle muté dans l'apparition de la maladie.

3.4 Hardy Weinberg Equilibrium

HWE est l'état de la fréquence génotypique de deux allèles (dominant p et récessif q) dans un locus, où les unions se font au hasard et où le taux de mutations est constant, les proportions des différents génotypes restent constantes d'une génération à l'autre $p + q = 1$.

Soit : $\boxed{\text{HWE} = p^2 + 2 pq + q^2}$

Résultats et discussion

1. Caractéristique des études incluses

Au total nous avons recensés 12 400 études portant sur l'association du polymorphisme C677T du gène *MTHFR* et les cancers dont 165 études sur l'apparition des cancers du tractus génital féminin. Grâce à la recherche et aux critères de sélection, 26 articles ont été retenus, ils ont été identifiés comme des études potentiellement pertinentes. Ces articles ont documenté l'association entre le polymorphisme C677T du gène *MTHFR* et le risque du CCU. 18 articles ont été exclus selon nos critères d'exclusion déjà cités. Enfin, un total de sept études cas-témoins répondaient aux critères d'inclusion sont pris en considération dans cette méta-analyse (tableau VI).

Tableau VI : Recensement des études publiées sur PubMed et Google Scholar menées sur l'impact du polymorphisme C677T du gène *MTHFR*

Polymorphisme C677T du gène <i>MTHFR</i> et l'apparition des cancers	12 400
Polymorphisme C677T du gène <i>MTHFR</i> et l'apparition des cancers du tractus génital féminin	165
Polymorphisme C677T du gène <i>MTHFR</i> et l'apparition du cancer du col de l'utérus	26
Nombre d'études retenues	7

La taille des échantillons des études retenues dans la méta-analyse variait de 96 à 714. Les principales caractéristiques des études sélectionnées sont présentées dans le tableau ci-dessous (tableau VII). Il y avait deux études portant sur des sujets d'origine caucasiens et six études sur des sujets d'origine asiatique. Les études ont été réalisées en Chine, Corée du Sud, Inde, Allemagne, Iran et Pologne et elles ont été publiées à partir de 2010 jusqu'à 2022. Enfin, l'effectif de notre population d'étude pour cette méta-analyse est de 2414 réparti entre 1050 patients et 1364 témoins. Les études cas-témoins sont issues soit

du milieu hospitalier soit basé sur la population générale. Tous les échantillons de contrôle des études incluses étaient en HWE.

Tableau VII : Caractéristiques des études retenues.

Auteur/Année	Pays	Ethnie	patients	Témoins	HWE	Source des cohortes	Moyenne d'âge	
							cas	témoins
Kohaar, 2010	Inde	Asiatique	164	231	0,97	Milieu hospitalier	49,4	48,2
Tong, 2011	Corée du Sud	Asiatique	146	427	1	Milieu hospitalier	50,8	45,7
Keyserling, 2011	Allemagne	Caucasien	386	328	0,98	population	37	38
Prasad, 2011	Inde	Asiatique	62	125	0,98	population	NM	
Mostowska, 2011	Pologne	Caucasien	124	168	1	Milieu hospitalier	54,6	53,3
Hajiesmaeil, 2016	Iran	Asiatique	22	74	1	Milieu hospitalier	35,09	33,37
Gong, 2018	Chine	Asiatique	146	110	0,98	Milieu hospitalier	41,4	40,6
Total			1050	1364				

NM : non mentionné.

2. Répartition des fréquences génotypiques et alléliques dans les études de la méta-analyse

Le tableau VIII montre la répartition des fréquences génotypiques (CC, TT et CT) et alléliques (C et T) du gène *MTHFR* des sept études retenues pour notre méta-analyse.

Tableau VIII : Fréquences génotypiques et alléliques du gène *MTHFR* chez les patients et les témoins.

Auteur/Année	Génotypes des cas n (%)			Génotypes des Témoins n (%)			Allèles pour les cas n (%)		Allèles pour les témoins n (%)	
	CC	CT	TT	CC	CT	TT	C	T	C	T
Kohaar, 2010	113 (68,9)	47 (28,6)	4 (2,4)	161 (69,6)	65 (28,1)	5 (2,1)	273 (83,2)	55 (16,7)	387 (83,7)	75 (16,2)
Tong, 2011	52 (32,7)	82 (51,5)	25 (15,7)	152 (35,5)	198 (46,3)	77 (18)	186 (58,4)	132 (41,5)	502 (58,7)	352 (41,2)
Keyserling, 2011	164 (42,4)	188 (48,7)	34 (8,8)	165 (50,3)	136 (41,4)	27 (8,2)	516 (66,8)	265 (33,1)	466 (71)	190 (28,9)
Prasad, 2011	57 (91,9)	5 (8)	0 (0)	116 (92,8)	8 (6,4)	1 (0,8)	119 (95,9)	5 (4)	240 (96)	10 (4)
Mostowska, 2011	56 (45,1)	59 (47,5)	9 (7,2)	69 (41)	81 (48,2)	18 (10,7)	194 (71,5)	77 (28,4)	219 (65,1)	117 (34,8)
Hajiesmaeil, 2016	13 (59)	7 (31,8)	2 (9)	34 (45,9)	36 (48,6)	4 (5,4)	21 (65,6)	11 (34,3)	104 (70,2)	44 (29,7)
Gong, 2018	34 (23,2)	70 (47,9)	42 (28,7)	20 (18,18)	52 (47,2)	38 (34,5)	138 (47,2)	154 (52,7)	92 (41,8)	128 (58,1)
Total	489	458	116	717	576	170	1447	699	2010	916

Des variations de l'expression des trois formes génotypiques chez les patients et les témoins ont été observées dans les résultats des études incluses dans la méta-analyse. Dans toutes les études cas-témoin de la méta-analyse, les cohortes des témoins et des patients atteints d'un CCU présentent des fréquences génotypiques plus élevées pour les deux génotypes CC et CT par rapport au génotype TT. On observe aussi que les fréquences de l'allèle sauvage C sont plus élevées par rapport à l'allèle muté T chez les deux populations patients et témoins dans toutes les études sauf pour l'étude de (**Gong *et al.*, 2018**) où les

résultats sont inversés, c'est-à-dire, il y a une prédominance de l'allèle T plutôt que l'allèle C.

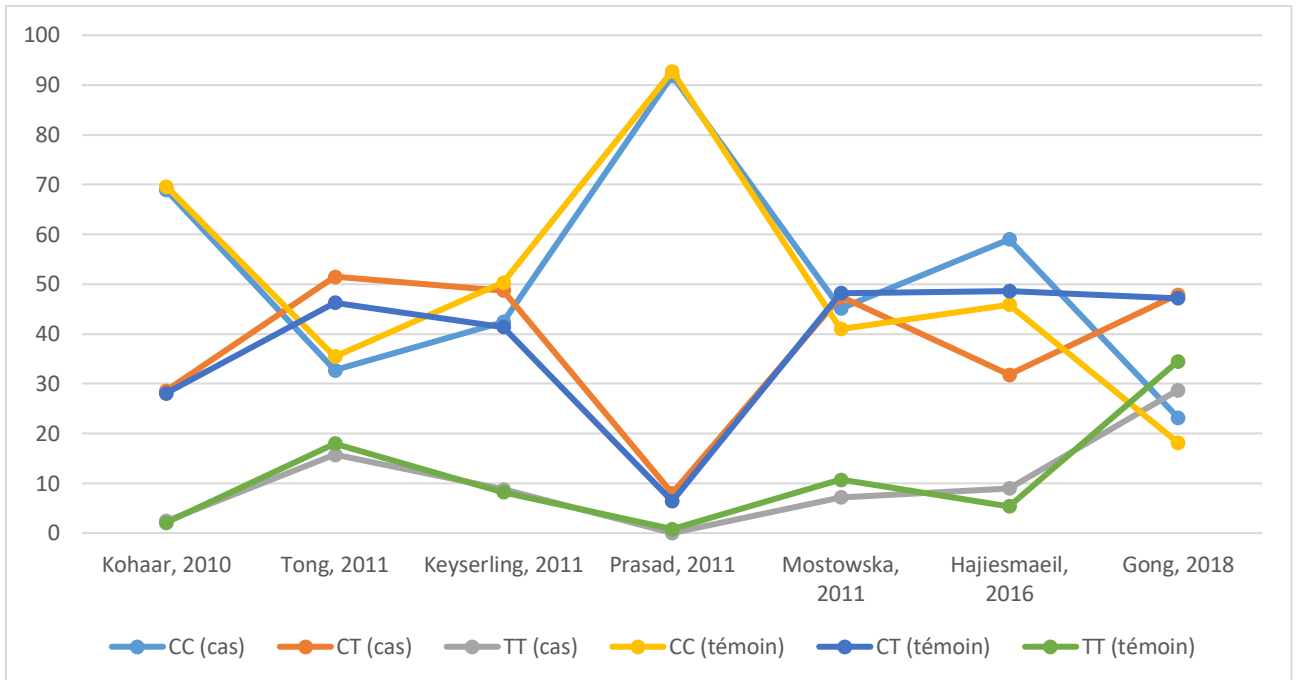


Figure 10 : Représentation graphique des fréquences génotypiques (CC, CT et TT) des cas et des témoins des différentes études retenues.

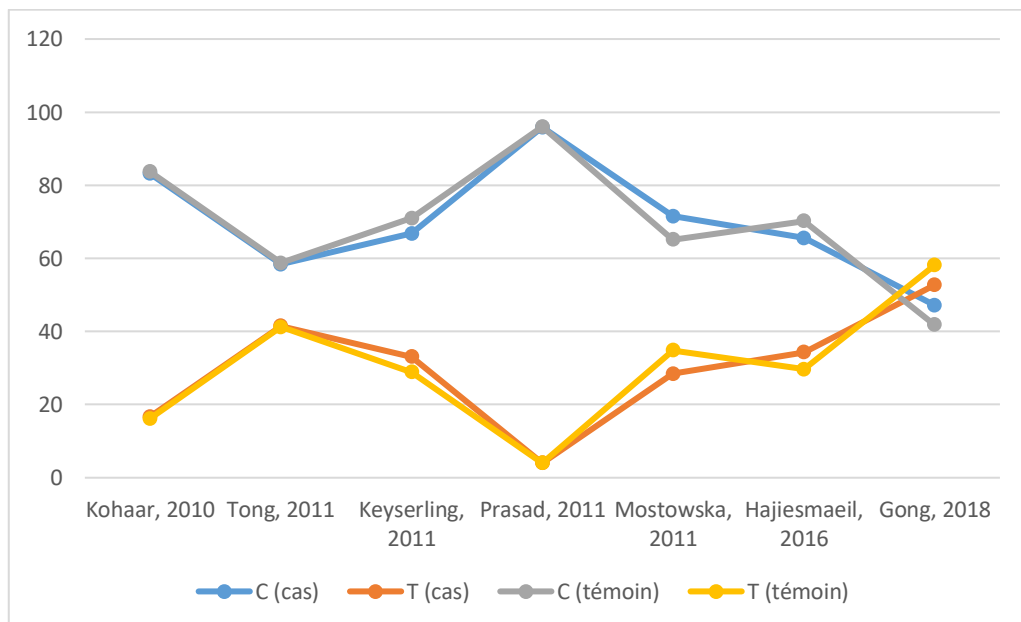


Figure 11 : Représentation graphique des fréquences alléliques (C et T) des cas et des témoins des différentes études retenues dans la méta-analyse.

3. Effet du polymorphisme C677T du gène *MTHFR* dans le CCU

Le tableau IX a été réalisé pour évaluer l'influence du polymorphisme C677T de chaque étude dans le risque d'apparition du CCU par l'OR, l'IC 95 % et la valeur *p* du génotype muté TT et de l'allèle muté T.

Tableau IX : Effet du génotype TT et de l'allèle T du gène *MTHFR* dans la survenue du CCU.

Auteur/Année	Génotype TT			Allèle T		
	OR	IC 95 %	Valeur <i>P</i>	OR	IC 95 %	Valeur <i>P</i>
Kohaar, 2010	1,13	0,29-4,33	0,84	1,03	0,71-1,52	0,84
Tong, 2011	0,94	0,54-1,64	0,85	1,01	0,77-1,31	0,92
Keyserling, 2011	1,26	0,73-2,19	0,39	1,25	1,00-1, 57	0,04*
Prasad, 2011	0,67	0,02-16,83	0,81	1,00	0,33-3,01	0,98
Mostowska, 2011	0,61	0,25-1,47	0,27	0,74	0,52-1,05	0,09
Hajiesmaeil, 2016	1,30	0,21-8,02	0,77	1,23	0,55-2,78	0,60
Gong, 2018	0,65	0,32-1,31	0,23	0,80	0,56-1,14	0,22

* $p < 0,05$, TT vs CC.

D'après le tableau IX, une hétérogénéité est observée parmi les études. Les résultats de six études cas-témoins incluses dans notre méta-analyse n'ont montré aucune association entre le polymorphisme C677T du gène *MTHFR* et le risque d'apparition du CCU. En effet le calcul des OR et des IC à 95 % de ces études n'a permis d'observer aucune différence statistique entre les patients et les témoins, toutes les valeurs *p* sont supérieures à 0,05 et donc non significatives. Cependant l'étude de **Keyserling *et al.* (2011)** montre que l'allèle T est statistiquement lié à la sensibilité du CCU avec une valeur *p* de 0,04 et un OR= 1,25. De plus l'IC est de 1-1,57, c'est le plus important des sept études, rappelons qu'un IC important indique un faible niveau de précision de l'OR. **Keyserling *et al.* (2011)** soutiennent l'association entre le CCU et le tabagisme d'une part

et les grossesses multiples d'autre part et les décrivent comme étant des facteurs à risque important.

4. Résultat de la méta-analyse

Certaines études antérieures ont rapporté des résultats contradictoires liés au risque du développement du CCU, c'est pourquoi nous avons regroupé les sept études sous cinq modèles génétiques. De plus nous avons effectué des analyses de sous-groupes par origine ethnique pour évaluer la source potentielle d'hétérogénéité entre les études.

Tableau X : Résultats de l'association du polymorphisme C677T du gène *MTHFR* et CCU.

	Total			Asiatiques			Caucasiens		
	OR (IC95 %)	<i>p</i>	χ^2	OR (IC95 %)	<i>p</i>	χ^2	OR (IC95 %)	<i>p</i>	χ^2
C vs T	1,06 (0,94-1,19)	0,33	0,92	1,05 (0,89-1,23)	0,51	0,42	1,07 (0,89-1,29)	0,44	0,57
CC vs TT	1 (0,76-1,30)	0,99	0	1,04 (0,75-1,45)	0,77	0,08	1,01 (0,64-1,60)	0,94	0
CC vs CT	1,16 (0,98-1,37)	0,07	3,2	1,05 (0,84-1,3)	0,64	0,22	1,21 (0,93-1,56)	0,14	2,09
CC vs CT+TT	1,12 (0,96-1,32)	0,13	2,23	1,05 (0,85-1,29)	0,62	0,24	1,17 (0,91-1,50)	0,19	1,66
CC+CT vs TT	0,93 (0,72-1,19)	0,57	0,31	1,02 (0,75-1,39)	0,87	0,02	0,92 (0,59-1,42)	0,71	0,13

χ^2 : chi deux

Les données regroupées des sept études cas-témoin ont révélé que le polymorphisme C677T du gène *MTHFR* n'est pas significativement associé à un risque d'apparition du CCU dans les cinq modèles génétiques. En effet toutes les valeurs *p* sont supérieures à 0,05 (T vs C : OR= 1,06, IC 95 %= 0,94-1,19, χ^2 = 0,92 ; CC vs TT : OR = 1, IC 95 %= 0,76-1,3, χ^2 = 0 ; CC vs CT : OR=1,16, IC 95 %= 0,98-1,37, χ^2 = 3,2 ; CC vs CT+TT : OR= 1,12, IC 95 %=0,96-1,32, χ^2 = 2,23 ; CC+CT vs TT : OR=0,93, IC 95 %= 0,72-1,19, χ^2 = 0,57).

L'analyse stratifiée par origine ethnique a montré que le polymorphisme C677T du gène *MTHFR* n'est pas associé avec un risque accru du CCU chez les Asiatiques selon les

cinq modèles génétiques, les allèles C vs T (OR= 1,05, IC 95 %= 0,89-1,23, la valeur $p=0,51$), le modèle homozygote CC vs TT (OR= 1,04, IC 95 %= 0,75-1,45, la valeur $p=0,77$), le modèle hétérozygote CC vs CT (OR=1,05, IC 95 %= 0,84-1,3, la valeur $p=0,62$) et le modèle dominant CC vs CT+TT (OR= 1,05, IC 95 % = 0,85-1,29, la valeur $p=0,65$) et le modèle récessif CC + CT vs TT (OR= 1,02, IC95%=0,75-1,39, la valeur $p=0,87$). De même chez les Caucasiens, on constate qu'il n'y a pas d'association statistiquement significative, toutes les valeurs P sont supérieures à 0,05 dans les cinq modèles génétiques : l'allèle C vs T (OR= 1,07, IC 95 %= 0,89-1,29, la valeur $p=0,44$), le modèle homozygote CC vs TT (OR= 1,1, IC 95 %= 0,64-1,60, la valeur $p=0,94$), le modèle hétérozygote CC vs CT (OR= 1,21, IC95%=0,93-1,56, la valeur $p=0,14$), le modèle dominant CC vs CT+TT (OR=1,17, IC95%=0,91-1,50, la valeur $p=0,19$), le modèle récessif CC+CT vs TT (OR=0,92, IC 95 %=0,59-1,42, la valeur $p=0,71$). Les résultats de l'analyse des sous-groupes ont montré que l'ethnicité ne pourrait pas être une cause d'hétérogénéité entre les études de notre méta-analyse.

La figure 12 représente un graphique en forêt qui permet de comparer les résultats issus des différentes études traitant l'effet du polymorphisme C677T de la *MTHFR* et le CCU sélectionnées dans notre méta-analyse. Selon ce graphique les intervalles de confiance de 6 études croisent l'absence d'effet, cela signifie qu'il n'y a pas de différence entre les deux groupes considérés. Il en est de même pour le résultat de la méta-analyse. Effectivement l'étude de **Keyserling *et al.* (2011)** croise la ligne d'absence d'effet et prouve une association significative, en revanche la méta-analyse elle-même n'a pas trouvé d'effet significatif de la variable étudiée.

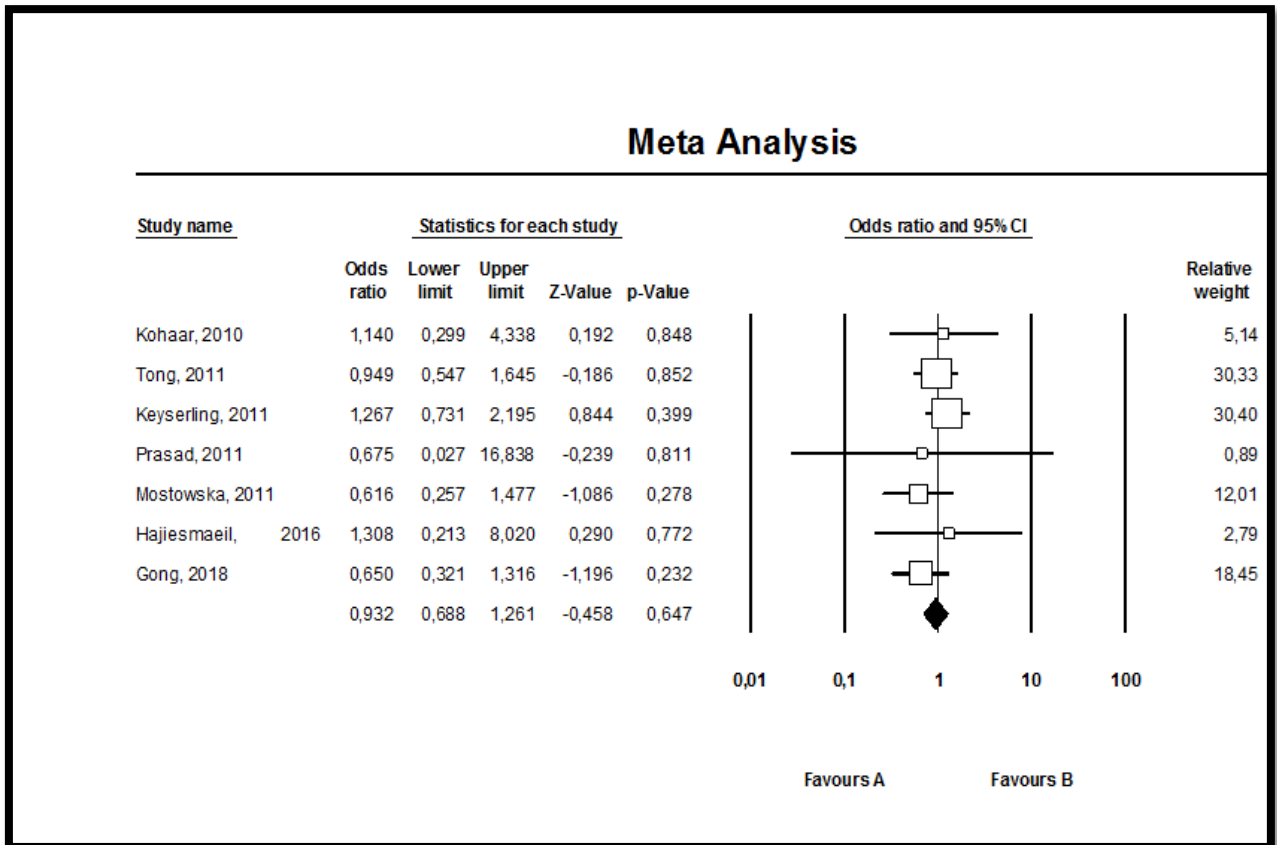


Figure 12 : Représentation graphique en forêt pour l’association du polymorphisme C677T du gène *MTHFR* et le risque de CCU.

4.1. Biais de publication

Le test de Begg a été utilisé pour examiner le biais de publication potentiel dans l’évaluation de l’association du polymorphisme *MTHFR* 677C>T avec le risque de CCU dans tous les modèles génétiques. Aucune asymétrie n’a été observée parmi les études retenues dans la méta-analyse. La figure 13 représentant la forme du diagramme en entonnoir pour l’association entre le polymorphisme *MTHFR* 677C>T et le risque de CCU n’a montré aucune preuve statistique de biais de publication parmi les études de la présente méta-analyse.

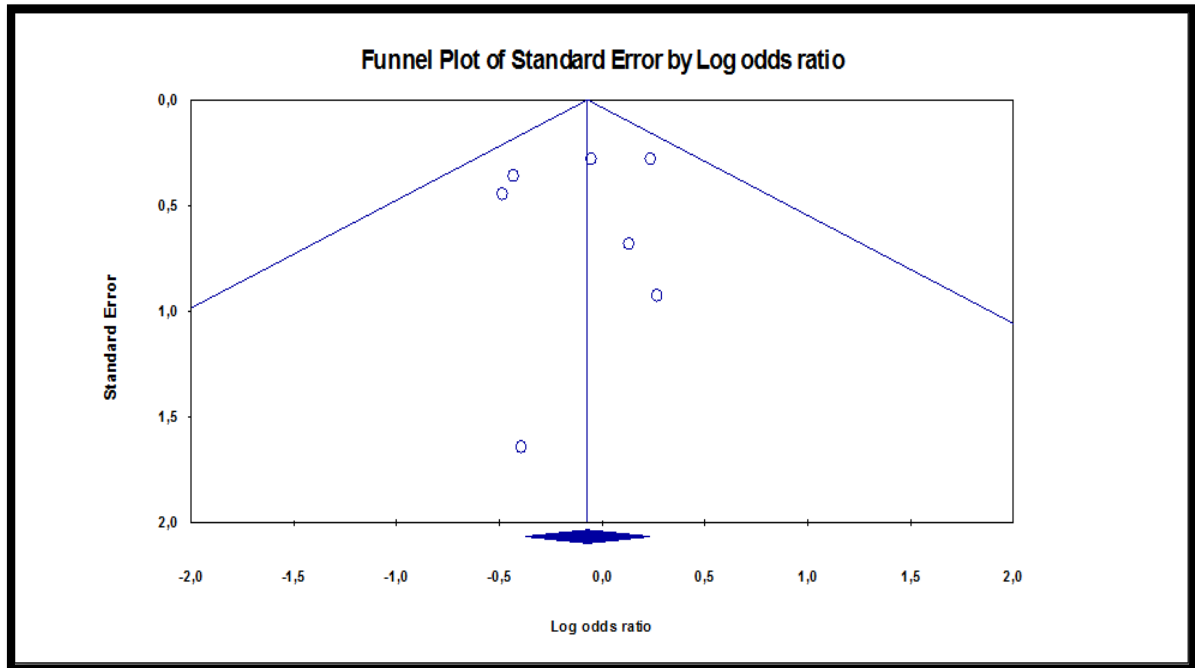


Figure 13 : Représentation graphique en entonnoir pour l'association entre le polymorphisme C677T du gène *MTHFR* et le risque de CCU.

5. Discussion

La présente méta-analyse suggère que le polymorphisme C677T du gène *MTHFR* n'est pas statistiquement associé au risque du développement du CCU. Ceci est en accord avec les résultats des méta-analyses de **Xu, et al. (2013)**, **Yi et al., (2016)** et **Karimi-Zarchi et al., (2019)**, qui n'ont pas pu démontrer l'existence de l'association entre l'allèle T du gène *MTHFR* et la susceptibilité au CCU. De plus, **Karimi-Zarchi et al. (2019)** ont réalisé une méta-analyse sur 16 études cas-témoins avec 4990 patients et 7730 témoins, ils suggèrent qu'il n'y a pas de risque d'apparition de CCU selon l'origine ethnique.

Par ailleurs, les résultats des méta-analyses de **Zhuo et al., (2012)**, **Zhu et al. (2013)**, et **Wu et al., (2013)** soutiennent l'idée que l'allèle T du gène *MTHFR* pourrait diminuer la susceptibilité du risque d'apparition de CCU chez les Caucasiennes, à l'inverse il serait associé à un risque accru de CCU chez les asiatiques. La méta-analyse de **(Wu et al., 2013)** suggère que le polymorphisme C677T du gène *MTHFR* constituerait un risque dépendant de l'ethnie pour l'apparition du CCU.

Cependant nos résultats sont contradictoires avec les résultats de certaines méta-analyses qui ont confirmé l'existence d'une association entre le polymorphisme C677T du gène *MTHFR* et le CCU. Prenons le cas de **Yu et al., (2013)** qui évoquent cette association

dans le modèle récessif TT vs CT+CC (OR = 1,23, IC 95 % = 1,02–1,49) uniquement chez les Asiatiques. Par ailleurs, **Mei *et al.*, (2012)** ont constaté que cette association pourrait avoir un effet spécifique selon la race. La méta-analyse de **Chen et Zhu (2013)** suggèrent que le polymorphisme C677T du gène *MTHFR* peut augmenter le risque de CCU dans le modèle dominant, toutefois les auteurs admettent que l'association n'est pas robuste en raison de la taille relativement faible de l'échantillon.

Il est possible que cette contradiction dans les résultats rapportés par les différentes méta-analyses puisse être liée à plusieurs facteurs tels que la taille des échantillons, l'origine ethnique, la source des contrôles (milieu hospitalier ou de la population), les méthodes de génotypage, le mode de vie des participants, le régime alimentaire et l'environnement dans les différents pays.

Notre méta-analyse comporte certaines limites qui doivent être décrites et dont il faut tenir compte lors de l'interprétation des résultats. Premièrement, le petit nombre d'études et la taille relativement faible d'échantillon des études référencées diminuent la puissance statistique, ce qui pourrait affaiblir les résultats de la méta-analyse pris ensemble. Deuxièmement, notre méta-analyse a concerné seulement les populations caucasiennes et asiatiques, nous n'avons pas trouvé des études portées sur d'autres ethnies telles que les populations africaines, Latinos et mixtes. Troisièmement, il peut y avoir un biais de publication, car seules les études publiées ont été incluses. Finalement, l'impact des interactions gène-gène et gène-environnement qui peut affecter le polymorphisme C677T du gène *MTHFR* n'a pas fait l'objet de notre enquête.

En l'occurrence, d'autres recherches concernant d'autres ethnies, comme les Africains, les Latinos et les populations mixtes avec des échantillons plus importants sont nécessaires. En plus des recherches tenant compte des interactions gène-gène et gène-environnement sur d'autres polymorphismes potentiellement impliqués peuvent être utiles pour clarifier l'étiologie du CCU.

Conclusion
et
perspectives

Conclusion

Le CCU constitue un problème majeur de santé publique surtout dans les pays en voie de développement. En effet, l'infection par les HPV est nécessaire, mais pas suffisante à l'apparition de cancer, et de nombreux facteurs étiologiques interviennent, tels que la multiparité, le statut social et l'activité sexuelle. L'incidence de ce cancer est également fortement corrélée à l'accès aux méthodes de dépistage et aux soins des populations à risques. Les mécanismes de carcinogenèse sont principalement mis en place suite à l'expression de deux protéines virales, E6 et E7, capable de déréguler le cycle cellulaire.

La MTHFR joue un rôle important dans la détermination des proportions de coenzymes du folate utiliser pour la synthèse des purines et la méthylation de l'ADN. Les folates, ainsi que les enzymes modulant leur métabolisme ont été liés à de nombreux processus pathologiques, y compris le cancer. Le polymorphisme C677T du gène *MTHFR* entraîne une hypométhylation globale de l'ADN, ce qui induit probablement à l'activation de proto-oncogène et des désordres conduisant à un processus tumoral.

La présente méta-analyse a pour objectif d'évaluer l'effet du polymorphisme C677T du gène *MTHFR* et le risque de CCU. Pour cela nous avons regroupé toutes les études cas-témoins datant de 2010 jusqu'à 2022 qui ont traité cette association. Sept études pertinentes ont été retenues, deux d'entre elles sont d'origine caucasienne et cinq d'origine asiatique pour un total de 1050 patients et 1364 témoins. Nos résultats n'ont pas montré une corrélation significative avec le risque de CCU dans la population totale et cela dans tous les modèles génétiques (l'allèle muté avec l'allèle sauvage T vs C : OR= 1,06, IC 95 %= 0,94-1,19, $\chi^2= 0,92$, $p = 0,33$; l'homozygote CC vs TT : OR = 1, IC 95 %= 0,76-1,3, $\chi^2= 0$, $p = 0,99$; l'hétérozygote CC vs CT : OR=1.16, IC 95%= 0,98-1.37, $\chi^2= 3,2$, $P = 0,07$; le modèle dominant CC vs CT+TT : OR= 1,12, IC 95 %=0,96-1,32, $\chi^2= 2,23$, $p= 0,13$ et le modèle récessif CC+CT vs TT : OR=0.93, IC 95 %= 0,72-1,19, $\chi^2= 0,57$, $p = 0,57$). De même, l'analyse de sous-groupes stratifiés par origine ethnique n'a montré aucune association significative dans chaque modèle génétique chez les populations asiatiques ou caucasiennes. Toutes les valeurs p sont supérieures à 0,05 dans les différents modèles génétiques.

En conclusion, notre méta-analyse suggère que le polymorphisme C677 T du gène de la *MTHFR* est peu susceptible d'être corrélé avec le CCU dans la population générale,

en outre l'ethnicité n'était pas une source d'hétérogénéité des résultats. Toutefois notre méta-analyse comporte certaines limites, la taille relativement restreinte des cohortes utilisées pour ces études ne permet pas de mettre en évidence l'effet réel de ce polymorphisme sur l'origine ethnique de cette pathologie en effet la majorité des études était d'origine asiatique et la taille des échantillons dans les études d'origine caucasienne était faible. De plus ce polymorphisme peut être affecté par les interactions gène-gène et gène-environnement dont nous n'avons pas étudié en raison du manque de données disponibles dans les études incluses.

À la suite de ce travail, nous envisageons les perspectives suivantes :

- Inclure des études avec des échantillons plus importants pour augmenter la puissance statistique.
- Inclure des études de grande envergure incluant différentes ethnies telles que les Africains, les Latinos et les mixtes afin de mieux comprendre cette association possible.
- Étudier les interactions gène-gène et gène-environnement entre ce polymorphisme et le risque de CCU.
- Établir les diverses corrélations génotype-phénotype ainsi que l'implication de facteur de risque environnemental de susceptibilité au CCU et également identifier les sujets à haut risque.

Références bibliographiques

1. **Abramowitz L., Geagea A., Artru P. et Iledo G.,** 2008. Du journalfaxé d'Hépatogastro-entérologie. *Acta Endoscopica*, 38 (4), 414-416.
2. **Arrivé E., Ligier K., Trouillet M., Harouna A.M. et al.,** 2012. Revue systématique des facteurs de risque modifiables des cancers de la muqueuse buccale. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*, 18 (1), 25-37.
3. **Ayoubi J. M.,** 2021. Transplantation utérine. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 205 (9), 1137-1145.
4. **Bergeron C., Ronco G., Reuschenbach M., Wentzensen N. et al.,** 2015. The Clinical Impact of Using P16INK4a Immunocytochemistry in Cervical Histopathology and Cytology: An Update of Recent Developments. *International Journal of Cancer*, 136 (12), 2741-2751.
5. **Bernichon E., Espenel S., Méry B., Trone J.C. et al.,** 2019. Le papillomavirus : implications carcinologiques et mesures préventives. *La Presse Médicale*, 48 (7-8), 756-766.
6. **Bonnez W.,** 2016. Papillomavirus. *In Clinical Virology*, 625-678.
7. **Buck C.B., Day P.M. et Trus B.L.,** 2013. The Papillomavirus Major Capsid Protein L1. *Virology*, 445 (1-2): 169-174.
8. **Castanheira C.P., Sallas M.L., Nunes R.A.L., Lorenzi N.P.C. et al.,** 2021. Microbiome and Cervical Cancer. *Pathobiology*, 88 (2), 187-197.
9. **Chen H. et Zhu J.,** 2013. C677T Polymorphism of Methylenetetrahydrofolate Reductase May Contribute to Cervical Cancer Risk in Complete Over-Dominant Model. *Medical Hypotheses*, 80 (5), 679-683.
10. **Cribier B.,** 2018. Les difficultés du diagnostic : du carcinome basocellulaire aux tumeurs trichoblastiques. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 145, VS3-VS11.
11. **Culp T. D., et Christensen N.D.,** 2004. Kinetics of in Vitro Adsorption and Entry of Papillomavirus Virions. *Virology*, 319 (1), 152-161.

12. **Da Silva M.L.R., De Albuquerque B.H.D., Allyrio T.A.D.M.F., De Almeida V.D. et al.**, 2021. The role of HPV-induced epigenetic changes in cervical carcinogenesis (Review). *Biomedical Reports*, 15 (1), 1-20.
13. **Dalstein V., Charlier B., Botokeky J., Mereb E. et al.**, 2014. Évaluation intermédiaire de start-HPV, programme pilote de dépistage primaire par test HPV des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin dans le département des ardennes, France, 2012-2013. *Bull Epidemiol Hebd*, 13 (14), 254-259.
14. **Denny L.A., Franceschi S., de Sanjosé S., Heard I. et al.**, 2012. Human Papillomavirus, Human Immunodeficiency Virus and Immunosuppression. *Vaccine, Comprehensive Control of HPV Infections and Related Diseases*, 30, 168-174.
15. **Diawara M.K.O.**, 2019. Connaissances attitudes et pratiques des femmes face au dépistage du cancer du col de l'utérus.
16. **Doorbar J., Quint W., Banks L., Bravo I.G., et al.**, 2012. The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses. *Vaccine*, 30, F55-70.
17. **Faure Conter C., Brindusa Gorduzza D., Mure P.Y., Pracros J.P. et al.**, 2019. Atypie du développement génital et risque tumoral : synthèse de la réunion scientifique du 25 mai 2018 organisée par le "Centre de référence des maladies rares du développement génital du fœtus à l'adulte". *Bulletin du Cancer*, 106 (5), 461-467.
18. **Fernandes A., Viveros-Carreño D., Hoegl J., Ávila M. et al.**, 2022. Human Papillomavirus-Independent Cervical Cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 32 (1).
19. **Firdaouss M., Jalaguier-Coudray A. et Villard-Mahjoub R.**, 2021. Cancer du col utérin : nouvelle classification de la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique. *Uterine cervical cancer: The new FIGO classification*.
20. **Froese D.S., Kopec J., Rembeza E., Bezerra G.A. et al.**, 2018. Structural Basis for the Regulation of Human 5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase by Phosphorylation and S-Adenosylmethionine Inhibition. *Nature Communications*, 9 (1),2261.

21. **Frosst P., Blom H.J., Milos R., et al.,** 1995. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet*, 10, 111-113.
22. **Gadducci A., Barsotti C., Cosio S., Domenici L., et al.,** 2011. Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literature. *Gynecological Endocrinology*, 27 (8),597-604.
23. **Globocan** <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/12-algeria-factsheets.pdf>
24. **Gong J.M., Shen Y., Shan W.W., et He Y.X.,** 2018. The Association between MTHFR Polymorphism and Cervical Cancer. *Scientific Reports*, 8 (1), 7244.
25. **Goyette P., Pai A., Milos R., Frosst P. et al.,** 1998. Gene structure of human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Mammalian Genome*.
26. **Hajiesmaeil M., Tafvizi F., et Sarmadi S.,** 2016.The Effect of Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphisms on Susceptibility to Human Papilloma Virus Infection and Cervical Cancer. *Infection, Genetics and Evolution*, 46 (12), 1-6.
27. **Halbert N., Ruelle Y., Hélène-Pelage J. et Carrère P.,** 2016. Dépistage du cancer du col de l’utérus aux Antilles françaises. *La revue francophone de médecine générale*, 27 (123), 4-9.
28. **Hall W.S., Goto-Mandeville R., Shih H.A., Shank P.R. et al.,** 1997. Molecular Analysis of Episomal Human Papillomavirus Type 16 DNA in a Cervical Carcinoma Cell Line. *Virus Research*, 51 (2), 183-195.
29. **Hantz S.,** 2021. Papillomavirus humains : dépistage et prévention. *Revue Francophone des Laboratoires*, (530), 60-70.
30. **Ho G.Y.F., Bierman R., Beardsley L., Chang C.J. et al.,** 1998. Natural History of Cervicovaginal Papillomavirus Infection in Young Women. *New England Journal of Medicine*, 338 (7), 423-428.
31. **Homberger A., Linnebank M., Winter C., Willenbring H., et al.,** 2000. Genomic structure and transcript variants of the human methylenetetrahydrofolate reductase gene. *European journal of human genetics*, 8, 725-729.

32. **Igari S., Ohtaki A., Yamanaka Y., Sato Y. et al.**, 2011. Properties and Crystal Structure of Methylenetetrahydrofolate Reductase from *Thermus Thermophilus* HB8. *PLOS ONE*, 6 (8), e23716.
33. **Isautier S.**, 2012. Place de la vaccination antipapillomavirus dans la prévention du cancer du col de l'utérus-situation à l'île de la réunion, pour l'obtention du diplôme d'État de Docteur en pharmacie, *Université de Lorraine*, 74, 99.
34. **Islami F., Fedewa S.A, et Jemal A.**, 2019. Trends in Cervical Cancer Incidence Rates by Age, Race/Ethnicity, Histological Subtype, and Stage at Diagnosis in the United States. *Preventive Medicine*, 123, 316-323.
35. **Jacques P.F., Bostom A.G., Williams R.R. et al.**, 1996. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation*, 93, 7-9.
36. **Kahn J.A.**, 2009. HPV Vaccination for the Prevention of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *New England Journal of Medicine*, 361 (3): 271-278.
37. **Kamissoko M.J.**, 2018. Cancer du col de l'utérus à Bamako: à propos d'un suivi de 37 cas.
38. **Karimi-Zarchi M., Moghimi M., Abbasi H., Hadadan A. et al.**, 2019. Association of MTHFR 677C>T Polymorphism with Susceptibility to Ovarian and Cervical Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention : APJCP*, 20 (9), 2569-2577.
39. **Kessler T. A.**, 2017. Cervical Cancer: Prevention and Early Detection. *Seminars in Oncology Nursing, Cancer Screening and Early Detection*, 33 (2), 172-183.
40. **Keyserling H, Bergmann T, Schuetz M, Schiller U et al.**, 2011. Analysis of 4 single-nucleotide polymorphisms in relation to cervical dysplasia and cancer development using a high-throughput ligation-detection reaction procedure. *Int J Gynecol Cancer*, 21 (9), 1664–1671.
41. **Kilic C.**, 2022. Association of Human Papillomavirus and Chlamydia Trachomatis Coinfection with Cervical Intraepithelial Lesions and Cervical Cancer. *Current Obstetrics and Gynecology Reports*, 11 (1), 44-47.
42. **Kohaar I., Kumar J., Thakur N., Hussain S. et al.**, 2010. Homocysteine levels are associated with cervical cancer independent of methylene tetrahydrofolate

- reductase gene (MTHFR) polymorphisms in Indian population. *Biomarkers*, 15 (1), 61-68.
43. **Lak R., Kazemi E., Aavani P., Alaei F., et al.**, 2021. Association Analysis of C677T and A1298C Polymorphisms in MTHFR Gene in Patients with Colorectal Cancer Susceptibility. *Central Asian Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences Innovation*, 1 (2).
44. **Leclerc D. et Rozen R.**, 2007. Génétique moléculaire de MTHFR - Les polymorphismes ne sont pas tous bénins. *Médecine/sciences*, 23 (3), 297-302.
45. **Lepiller, Q., Puget L., Debernardi A., et Prétet J.L.**, 2021. Infections à papillomavirus humains et lésions associées. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 34 (3), 122-129.
46. **Leroy-David C.**, 2019. Délivrance du dispositif intra-utérin et de l'implant contraceptif. *Actualités Pharmaceutiques*, 58 (591), 14-17.
47. **Marchand M. et Da Costa S.**, 2018. Anti-HPV vaccination: an overview. *Médecine thérapeutique/ pédiatrique*, 21 (2), 96-100.
48. **Maruti S.S., Ulrich C.M., Jupe E.R. et White E.**, 2009. MTHFR C677T and postmenopausal breast cancer risk by intakes of one-carbon metabolism nutrients: a nested case-control study. *Breast Cancer Research*, 11 (6), R91.
49. **Mei Q., Zhou D., Gao J., Shen S. et al.**, 2012. The Association between MTHFR 677C>T Polymorphism and Cervical Cancer: Evidence from a Meta-Analysis. *BMC Cancer*, 12 (1), 467.
50. **Monsonogo J.**, (2006). Infections à papillomavirus. État des connaissances, pratiques et prévention vaccinale. *Éditions Springer, Paris*, 195 p.
51. **Mostowska A., Myka M., Lianeri M., Roszak A. et al.**, 2011. Folate and choline metabolism gene variants and development of uterine cervical carcinoma. *Clin Biochem*, 44 (8-9), 596-600.
52. **Mougin C., Nicolier M., et Decrion-Barthod A.Z.**, 2008. HPV et cancers : mécanismes de l'oncogénèse. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2008 (405), 35-42.

53. **Muñoz N., Bosch F.X., de Sanjosé S., Herrero R. et al.**, 2003. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*, 348 (6), 518-527.
54. **N'guessan K., Kouakou F., Loué V., Angoi V., et al.**, 2009. Le cancer du col de l'utérus : aspects épidémiologiques et prise en charge en milieu africain. *Mali méd*, 24 (3), 27-30.
55. **OMS 2007**, la lutte contre le cancer du col de l'utérus Guide des pratiques essentielles. Organisation mondiale de santé. Suisse, Genève. P 149-284 <http://www.em-consulte.com/article/237428/traitement-du-cancer-du-col-uterinc-indications-et>
56. **Paluku T.T., Hamzi T.K., Mazabraud A., Nadifi S.**, 2009. Fréquence du polymorphisme 677C>T du gène du méthylène tetrahydrofolate réductase (MTHFR) dans les populations arabe et berbère du Maroc. *Pathologie vasculaire et troubles circulatoires. Collège Français des Pathologistes (CoPath)*, 20 (7).
57. **Petrone I., Bernardo P.S., dos Santos E.C. et Abdelhay E.**, 2021. MTHFR C677T and A1298C Polymorphisms in Breast Cancer, Gliomas and Gastric Cancer: A Review. *Genes*, 12 (4), 587.
58. **Petry K.U.**, 2014. HPV and cervical cancer. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 74 (244), 59-62.
59. **Prasad V.V. et Wilkhoo H.**, 2011. Association of the functional polymorphism C677T in the methylenetetrahydrofolate reductase gene with colorectal, thyroid, breast, ovarian, and cervical cancers. *Onkologie*, 34 (8–9), 422–426.
60. **Prendergast G.C., Metz R. et Muller A.**, 2010. Towards a genetic definition of cancer-associated inflammation: role of the IDO pathway. *The American journal of pathology*, 176 (5), 2082-2087.
61. **Raghubeer S. et Matsha T.E.**, 2021. Methylenetetrahydrofolate (MTHFR), the One-Carbon Cycle, and Cardiovascular Risks. *Nutrients*, 13 (12), 4562.
62. **Riethmuller D., Gay C., Bertrand X., Bettinger D., et al.**, 1999. Genital Human Papillomavirus Infection among Women Recruited for Routine Cervical Cancer Screening or for Colposcopy Determined by Hybrid Capture II and Polymerase Chain Reaction. *Diagnostic Molecular Pathology*, 8 (3), 157-164.

63. **Ronco G., Giorgi-Rossi P., Carozzi F., Dalla Palma P. et al.**, 2006. Human Papillomavirus Testing and Liquid-Based Cytology in Primary Screening of Women Younger than 35 Years: Results at Recruitment for a Randomised Controlled Trial. *The Lancet Oncology*, 7 (7), 547-555.
64. **Ronco G., Segnan N., Giorgi-Rossi P., Zappa M. et al.**, 2006. Human Papillomavirus Testing and Liquid-Based Cytology: Results at Recruitment From the New Technologies for Cervical Cancer Randomized Controlled Trial. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 98 (11), 765-774.
65. **Rouquille N.**, 2009. Papillomavirus et cancer associés : données actualisées sur le dépistage, les recommandations et la prophylaxie vaccinale. Université Joseph Fourier, Faculté de pharmacie de Grenoble, Grenoble, France.
66. **Rouzier R., Legoff S.**, 2007. Cancer du col de l'utérus. *Traité de Médecine Akos*, 3 (1250), 1-5.
67. **Saffroy R., Lemoine A. & Debuire B.**, 2005. MTHFR (5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*.
68. **Schiffman M., Doorbar J., Wentzensen N., de Sanjosé S. et al.**, 2016. Carcinogenic Human Papillomavirus Infection. *Nature Reviews Disease Primers*, 2 (1),16086.
69. **Schweizer A., Toffel K. et Braizaz M.**, 2021. L'abord de la sexualité par les professionnel·le·s de santé en oncologie : une revue de la littérature. *Psychologie Française*, 66 (4), 413-428.
70. **Segondy M.**, 2013. Papillomavirus et cancer. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2013 (456), 57-66.
71. **Shin H., Jeon S., Cho I. et Park H.**, 2022. Factors Affecting Human Papillomavirus Vaccination in Men: Systematic Review. *JMIR Public Health and Surveillance*, 8 (4), e34070.
72. **Sondo Z., Fouogue J.T., Fouelifack F.Y., Fouedjio J.H. et al.**, 2014. Profil des cancers gynécologiques et mammaires à Yaoundé – Cameroun. *Pan African Medical Journal*, 17 (28), 34-47.

73. **Su A., Ling F., Vaganay C., Sodaro G. et al.**, 2020. The Folate Cycle Enzyme MTHFR Is a Critical Regulator of Cell Response to MYC-Targeting Therapies. *Cancer Discovery*, 10 (12), 1894-1911.
74. **Szumilas M.**, 2010. Explaining Odds Ratios. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 19 (3), 227-229.
75. **Tong S.Y., Kim M.K., Lee K.J., Lee J.M. et al.**, 2011. Common Polymorphisms in Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Are Associated with Risks of Cervical Intraepithelial Neoplasia and Cervical Cancer in Women with Low Serum Folate and Vitamin B12. *Cancer Causes & Control*, 22 (1), 63-72.
76. **Vacher-Lavenue M.C.**, 2004. Aspects anatomiques et anatomo-pathologiques du col utérin. *Journal de Radiologie*, 85 (9), 1365.
77. **Wahlström C., Iftner T., Dillner J. et Dillner L.**, 2007. Population-Based Study of Screening Test Performance Indices of Three Human Papillomavirus DNA Tests. *Journal of Medical Virology*, 79 (8), 1169-1175.
78. **Weile J., Kishore N., Sun S., Maaieh R. et al.**, 2021. Shifting Landscapes of Human MTHFR Missense-Variant Effects. *The American Journal of Human Genetics*, 108 (7), 1283-1300.
79. **Wright Jr. J.R.**, 2012. Albert C. Broders' Paradigm Shifts Involving the Prognostication and Definition of Cancer. *Archives of pathology & laboratory*, 136 (11), 1437-1446.
80. **Wu C.Y., Yang M., Lin M., Li L.P. et al.**, 2013. MTHFR C677T Polymorphism Was an Ethnicity-Dependent Risk Factor for Cervical Cancer Development: Evidence Based on a Meta-Analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 288 (3), 595-605.
81. **Xu X.J., Zou L.W. et Wang D.B.**, 2013. Cervical Cancer with Polymorphism in MTHFR C677T Gene: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Molecular Biology Reports*, 40 (1), 255-262.
82. **Yazghich I., Baya M., El Madani H., et Berraho M.**, 2018. Étude du profil microbiologique, histologique et épidémiologique des lésions précancéreuses du

- col de l'utérus au Maroc. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 66, S152-153.
83. **Yi K., Yang L.Y., Lan Z. et Xi M.R.**, 2016. The Association between MTHFR Polymorphisms and Cervical Cancer Risk: A System Review and Meta-Analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 294 (3), 579-588.
84. **Yu L., Chang K., Han J., Deng S. et al.**, 2013. Association between Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism and Susceptibility to Cervical Cancer: A Meta-Analysis. *Édité par Natarajan Kannan. PLoS ONE*, 8 (2), e55835.
85. **Zhu J., Wu L., Kohlmeier M., Ye F. et al.**, 2013. Association between MTHFR C677T, MTHFR A1298C and MS A2756G Polymorphisms and Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia II/III and Cervical Cancer: A Meta-Analysis. *Molecular Medicine Reports*, 8 (3), 919-927.
86. **Zhuo W.L., Zhang L., Ling J.J., Zhu Y. et al.**, 2012. MTHFR C677T and A1298C Polymorphisms and Cervical Carcinoma Susceptibility: Meta-Analyses Based on 4421 Individuals. *Molecular Biology Reports*, 39 (9), 8723-8732.

Webographie

W1: <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/cancer/cancers-feminins/cancer-col-uterus/>

W2: <https://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=2>

W3: <https://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=2>

W4: <https://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=2>

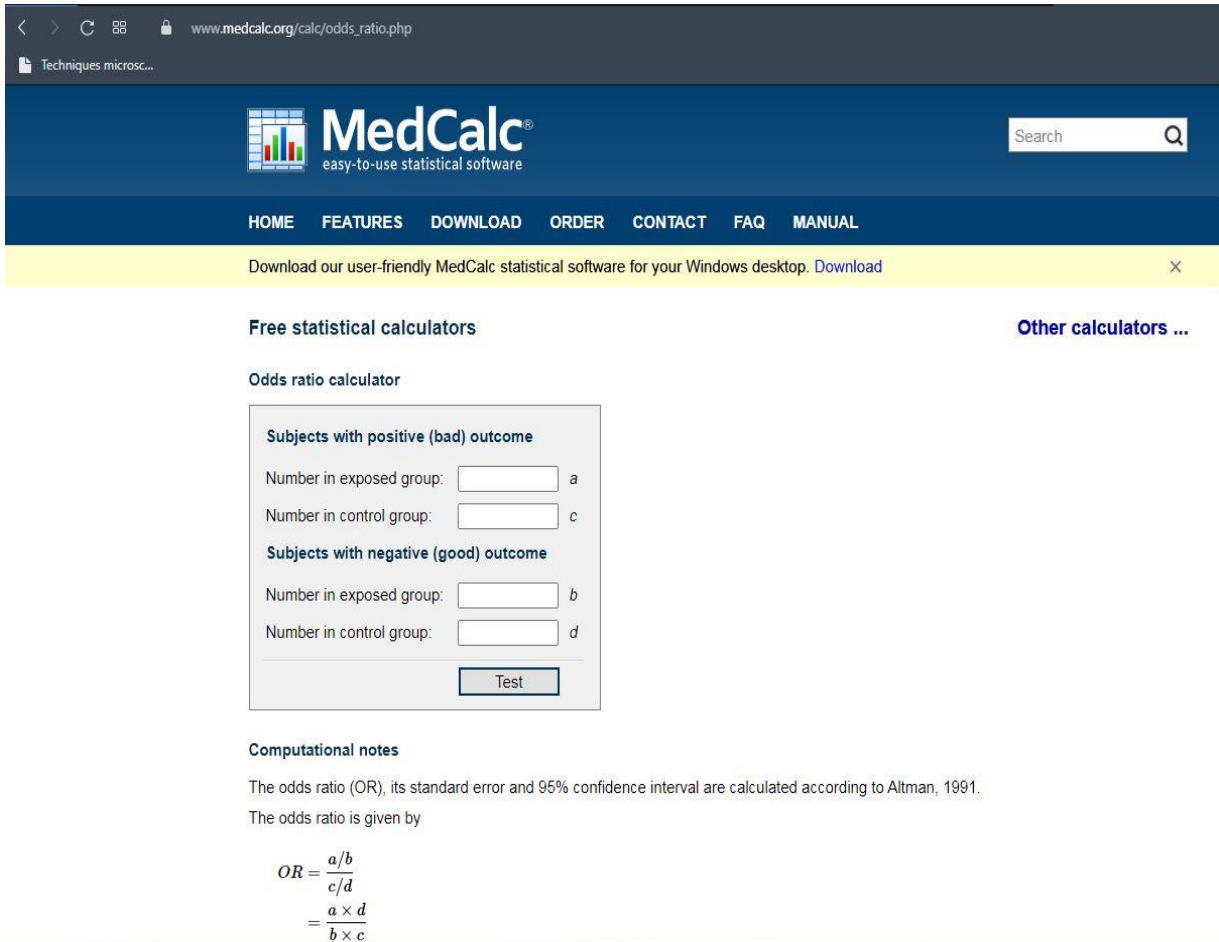
W5: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>

W6 : <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/cervical/treatment/radiation-therapy#:~:text=La%20radioth%C3%A9rapie%20peut%20%C3%AAtre%20administr%C3%A9e,traitements%20pendant%20la%20m%C3%Aame%20p%C3%A9riode>

W7: <https://geniticeducation.co.in/genetics-of-mthfr-gene-mutations-variants-inheritance-and-testing/>

Annexes

Annexe 01 : Capture d'écran du site de calcul en ligne de l'Odd's Ratio, Intervalle de confiance et de la valeur p .



The screenshot shows a web browser window with the URL `www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php`. The page header includes the MedCalc logo and navigation links: HOME, FEATURES, DOWNLOAD, ORDER, CONTACT, FAQ, MANUAL. A search bar is located in the top right corner. A yellow banner below the header promotes downloading the user-friendly MedCalc statistical software for Windows desktop. The main content area is titled "Free statistical calculators" and includes a link for "Other calculators ...". The "Odds ratio calculator" section contains a form with the following fields:

- Subjects with positive (bad) outcome**
 - Number in exposed group: a
 - Number in control group: c
- Subjects with negative (good) outcome**
 - Number in exposed group: b
 - Number in control group: d

A "Test" button is located at the bottom of the form. Below the form, the "Computational notes" section states: "The odds ratio (OR), its standard error and 95% confidence interval are calculated according to Altman, 1991. The odds ratio is given by"

$$OR = \frac{a/b}{c/d} = \frac{a \times d}{b \times c}$$

Annexe 02 : Capture d'écran du site de calcul en ligne de khi carré (χ^2).

Techniques microsc...

www.aly-abbara.com/utilitaires/statistiques/khi_carre_rr_odds_ratio_ich.html

Statistiques médicales et épidémiologiques

Outil de calcul médico-statistique permettant l'évaluation des indicateurs de risque et la liaison entre un facteur d'exposition et une maladie

	Malades (Cas dans les enquêtes cas/témoins)	Non malades (Témoins dans les enquêtes cas/témoins)
Exposés	A <input type="text"/>	B <input type="text"/>
Non exposés	C <input type="text"/>	D <input type="text"/>

χ^2 (Khi carré ou chi carré) : test de liaison permettant de vérifier s'il existe une relation entre le risque d'exposition et la maladie
 Ecart-réduit (loi normale) : [interprétation](#)
 Coefficient Q de Yule : [interprétation](#) (il mesure l'intensité de la liaison entre les deux variables (maladie/risque dû à l'exposition))
 % Taux de la maladie chez les individus exposés = $T(ex) = (A/A+B)$
 % Taux de la maladie chez les individus non exposés = $T(nex) = (C/C+D)$
 % Taux de la maladie chez l'ensemble des individus étudiés = $Tt = (A+C/A+B+C+D)$. Selon l'enquête ce taux peut la prévalence ou l'incidence
 % - Intervalle de confiance à 95 % pour le taux de la maladie chez l'ensemble des individus étudiés : borne inférieure
 % - Intervalle de confiance à 95 % pour le taux de la maladie chez l'ensemble des individus étudiés : borne supérieure
 % Taux d'exposition au facteur de risque étudié chez les individus malades = $(A/A+C)$
 % Taux d'exposition au facteur de risque étudié chez les individus non malades = $(B/B+D)$
 % Risque attribuable (RA) ou (en excès) : c'est la différence entre les taux de la maladie chez les individus exposés et non exposés = $T(ex) - T(nex)$
 Risque relatif (RR) = Le rapport des taux de la maladie chez les individus exposés et non exposés = $T(ex)/T(nex) = (A/A+B)/(C/C+D)$
 Odds Ratio (Rapport des cotes) = $(A \cdot D / B \cdot C)$: [interprétation](#)
 - Intervalle de confiance pour Odds Ratio (Méthode Woolf) : [borne inférieure](#)
 - Intervalle de confiance pour Odds Ratio (Méthode Woolf) : [borne supérieure](#)
 - Intervalle de confiance pour Odds Ratio (Méthode Miettinen) : [borne inférieure](#)
 - Intervalle de confiance pour Odds Ratio (Méthode Miettinen) : [borne supérieure](#)

Calculer Effacer Création : Dr Aly Abbara

- Consultez aussi
 - [Lexique de termes utilisés en épidémiologie et en statistiques médicales](#)
 - [Outil de calcul médico-statistique pour l'évaluation d'une valeur prédictive d'un test de diagnostic](#)
 - [Outil de calcul de \$\chi^2\$ \(khi carré\) pour les données d'enquête épidémiologique distribuée sur un tableau de \(2 x 2\) à \(5 x 5\)](#)

Annexe 03 : Capture d'écran du site de calcul en ligne de Hardy Weinberg Equilibrium (HWE).

The screenshot shows a web browser window with the URL `wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/`. The page is titled "Calculator of Hardy-Weinberg equilibrium". On the left, there is a sidebar menu with various calculation tools, including "Equilibrium Hardy-Weinberg" which is currently selected. The main content area contains the following fields and controls:

- Common Homozygotes:
- Heterozygotes:
- Rare Homozygotes:
- Buttons: **Calculate** (green) and **Reset** (black)
- Chi-squared (χ^2):
- Common Homozygotes (Genotype):
 - Expected (CH):
 - Observed (CH):
- Heterozygotes (Genotype):
 - Expected (H):
 - Observed (H):
- Rare Homozygotes (Genotype):
 - Expected (RH):
 - Observed (RH):
- Frequency Range:

Résumés

Implication of the C667T polymorphism of the MTHFR gene in cervical cancer: a meta-analysis

Abstract:

Cervical cancer is a worldwide public health problem, with new cases and deaths reported annually, and it is the second most common cancer in women in Algeria. The MTHFR seems to interact with folate in the determination of cancer risk. In this sense, the objective of this work is to establish a meta-analysis to evaluate the effect of the C677T polymorphism of the MTHFR gene and the risk of cervical cancer.

A total of 7 relevant case-control studies published from 2010 to 2022 were included in our meta-analysis (1050 cases and 1364 controls). The extracted data were statistically analyzed, and odds ratios with 95% confidence intervals were used to estimate the strength of the association.

The results of our study show a non-significant association between the studied polymorphism and CC in all models (mutated allele with wild-type allele T vs. C. OR= 1.06, 95% CI= 0.94-1.19, $p = 0.33$; homozygous CC vs. TT: OR = 1, 95% CI= 0.76-1.3, $p = 0.99$; heterozygous CC vs CT: OR=1.16, 95% CI= 0.98-1.37, $p = 0.07$; dominant CC vs CT+TT: OR= 1.12, 95% CI=0.96-1.32, $p = 0.13$ and recessive CC+CT vs TT: OR=0.93, 95% CI= 0.72-1.19, $p = 0.57$). Similarly, subgroup analysis stratified by ethnicity showed no significant association in each genetic model in Asian or Caucasian populations.

In conclusion, our study suggests that this polymorphism may not play a role in UCC. Further studies with larger sample sizes are needed in the future.

Keywords: MTHFR gene, HPV, CC, Meta-analysis, C677T polymorphism.

ملخص:

يعد سرطان عنق الرحم مشكلة صحية عامة عالمية، حيث يتم تسجيل حالات ووفيات جديدة سنويًا، كما أنه يحتل المرتبة الثانية بين السرطانات النسائية في الجزائر.

يبدو أن المورثة MTHFR تتفاعل مع حمض الفوليك في تحديد مخاطر الإصابة بالسرطان. بهذا المعنى، فإن الهدف من هذا العمل هو إنشاء دراسة لتقييم تأثير تعدد الأشكال C677T للمورثة MTHFR وخطر الإصابة بسرطان عنق الرحم.

تم تضمين ما مجموعه 7 دراسات حالات وشواهد ذات صلة نُشرت من 2010 حتى 2022 في الدراسة التحليلية الخاص بنا (1050 حالة و1364 شهود). تم تحليل البيانات المستخلصة إحصائياً، واستخدمت نسب ترجيحية بفواصل ثقة 95% لتقدير قوة الارتباط.

تظهر نتائج دراستنا ارتباطاً غير مهم بين تعدد الأشكال المدروس ووحدة التحكم المركزية وهذا في جميع النماذج (الأليل المتحور مع النوع البري T مقابل أليل CT. $OR = 1.06$ ، $95\% CI = 0.94-1.19$ ، $p = 0.33$. CT مقابل TT : $OR = 1.12$ ، $95\% CI = 0.96-1.32$ ، $p = 0.13$ + 0.93 ، $95\% CI = 0.72-1.19$ ، $p = 0.57$). وبالمثل، أظهر تحليل المجموعات الفرعية المصنفة حسب العرق عدم وجود ارتباط كبير في النمط الوراثي بين السكان الآسيويين أو القوقازيين.

في الختام، تشير دراستنا إلى أن تعدد الأشكال هذا قد لا يلعب دوراً في سرطان عنق الرحم كما ان هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات ذات أحجام أكبر للعينات في المستقبل.

الكلمات المفتاحية: سرطان عنق الرحم، المورثة MTHFR، تعدد الأشكال C677T، الدراسة التحليلية.

<p>Année universitaire : 2021-2022</p>	<p>Présenté par : Imene Hamel. Rihab Ferkhi Salsabil Hamdi</p>
<p>Implication du polymorphisme C667T du gène <i>MTHFR</i> dans le cancer du col de l'utérus : une méta-analyse</p>	
<p>Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique</p>	
<p>Le cancer du col de l'utérus est un problème de santé publique mondiale, de nouveaux cas et décès sont recensés annuellement, par ailleurs il occupe la deuxième place des cancers féminins en Algérie. La <i>MTHFR</i> semble interagir avec le folate dans la détermination du risque de cancer. Dans ce sens, l'objectif de ce travail est d'établir une méta-analyse pour évaluer l'effet du polymorphisme C677T du gène <i>MTHFR</i> et le risque du cancer du col de l'utérus.</p> <p>Un total de 7 études cas-témoins pertinentes publiées de 2010 jusqu'à 2022 ont été incluses dans notre méta-analyse (1050 cas et 1364 témoins). Les données extraites ont été analysées statistiquement, et des odds ratios avec des intervalles de confiance à 95 % ont été utilisés pour estimer la force de l'association.</p> <p>Les résultats de notre étude montrent une association non significative entre le polymorphisme étudié et le CCU et cela dans tous les modèles (l'allèle muté avec l'allèle sauvage T vs C : OR= 1,06, IC 95 %= 0,94-1,19, $p = 0,33$; l'homozygote CC vs TT : OR = 1, IC 95 %= 0,76-1,3, $p = 0,99$; l'hétérozygote CC vs CT : OR=1.16, IC 95 %= 0,98-1,37, $p = 0,07$; le modèle dominant CC vs CT+TT : OR= 1,12, IC 95 %=0,96-1,32, $p = 0,13$ et le modèle récessif CC+CT vs TT : OR=0.93, IC 95 %= 0,72-1,19, $p = 0,57$). De même, l'analyse de sous-groupes stratifiés par origine ethnique n'a montré aucune association significative dans chaque modèle génétique chez les populations asiatiques ou caucasiennes.</p> <p>En conclusion, notre étude suggère que ce polymorphisme pourrait ne pas jouer un rôle dans le CCU. D'autres études avec des échantillons de plus grande taille sont nécessaires à l'avenir.</p>	
<p>Mots clés : gène <i>MTHFR</i>, HPV, CCU, méta-analyse, polymorphisme C677T.</p>	
<p>Jury d'évaluation :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Encadreur : Ouarda Bensakesli-Semmame • Examinatrice : Chellat- Rezgoune D. • Examinatrice : Chaoui- Kherouatou N. 	