

Le polymorphisme C677T de la MTHFR et le risque de gliome chez une population de l'Est Algérien

Benenemissi H.I.^(1,2) ; Sifi K.^(2,7) ; Sahli M. L.⁽³⁾ ; Boudra B.⁽⁴⁾ ; Boughrara W.⁽⁴⁾ ;
Benlatreche M.⁽²⁾ ; Amran M.H.⁽⁵⁾ ; Bouzidi M.⁽⁶⁾ ; Benmbarek K.⁽⁷⁾ ; Benlatreche C.⁽⁷⁾ ;
Abadi N.^(2,7) ; Satta D.^(1,2)

(1) Laboratoire de biologie cellulaire et moléculaire Université Constantine 1 Algérie

(2) Laboratoire de biologie et génétique moléculaire Faculté de Médecine Université Constantine 3 Algérie

(3) Service de neurochirurgie HMRUC Constantine Algérie

(4) Service d'oncologie CHU Benbadis, laboratoire de recherche prévention des maladies chroniques Université Constantine 3, Algérie

(5) Service de neurochirurgie CHU Batna Algérie

(6) Clinique Athena, Constantine, Algérie

(7) Laboratoire Central de Biochimie CHU Benbadis, Constantine, Algérie

Résumé

Introduction : Le polymorphisme C677T de la Méthylène-tetrahydrofolate réductase (MTHFR) C677T a été lié à la progression de plusieurs cancers. Le but de la présente étude est d'investiguer la possibilité d'association entre l'apparition de gliome et le polymorphisme C677T de la MTHFR.

Méthode : L'expression du gène de la MTHFR a été détectée par la PCR-RFLP (Polymorphism Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism). L'étude a concerné 36 patients atteints de gliomes et 136 sujets sains.

Résultats : Chez les patients atteints de gliomes, la distribution allélique et la distribution génotypique est différente de celle des témoins : Le génotype TT était retrouvé chez 38,9 % des cas de gliomes vs 9,6 % chez les témoins (OR = 6,02, IC 95 % : 2,5 - 14,5, $p = 0,001$), le génotype CT : 25,0 % vs 43,4 % (OR = 0,44, IC 95 % : 0,19 - 0,99, $p = 0,04$), le génotype CC : 36,1 % vs 47,1 % (OR = 0,64, IC 95 % : 0,30 - 1,36, $p = 0,24$), l'allèle T : 51,7 % vs 31,3 % (OR = 2,38, IC95 % : 1,40 - 4,04, $p = 0,001$), l'allèle C : 48,3 % vs 68,8 % (OR = 0,43, IC 95 % : 0,25 - 0,73, $p = 0,001$).

Conclusion : Nos résultats démontrent que le génotype TT du polymorphisme C677T de la MTHFR est associé avec un haut risque de survenu d'un gliome chez la population de l'Est Algérien. La présence de l'allèle T peut être un facteur de risque contribuant au développement des gliomes dans notre population d'étude. D'autres études, avec un échantillon plus important, sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Mots clés : polymorphisme C677T de la MTHFR, Gliomes.

Abstract

The MTHFR C677T polymorphism and risk of glioma in Eastern Algerian population

Introduction : The Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism has been linked to the pathogenesis and progression of human cancers. We aimed to investigate a possible association between glioma and C677T MTHFR polymorphism.

Methods : The expression of MTHFR gene was detected by Polymerase Chain Reaction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP) analysis in 36 Algerian patients with glioma and 136 Healthy controls.

Results : In glioma cases, allelic frequencies and genotypes distribution of the C677T MTHFR were different from controls : TT genotype : 38,9 % vs 9,6 %, (OR = 6,02, IC 95 % : 2,5 - 14,5, $p = 0,001$), CT : 25,0 % vs 43,4 % (OR = 0,44, IC 95 % : 0,19 - 0,99, $p = 0,04$), CC : 36,1 % vs 47,1 % (OR = 0,64, IC 95 % : 0,30 - 1,36, $p = 0,24$), MTHFR T allele : 51,7 % vs 31,3 % (OR = 2,38, IC95 % : 1,40 - 4,04, $p = 0,001$), C allele 48,3 % vs 68,8 % (OR = 0,43, IC 95 % : 0,25 - 0,73, $p = 0,001$).

Conclusion : Our data shows that MTHFR TT genotype was associated with higher glioma risk in Eastern Algerian population. The presence of T allele may be a risk factor for the development of glioma in our study popu-

Tirés à part : Benenemissi Ikram H.I. Laboratoire de biologie cellulaire et moléculaire Université Constantine 1, Algérie
E-mail : benenemissi.hanaikram@yahoo.fr

lation. Additional studies with large sample are needed to confirm this finding.

Keywords : MTHFR C677T polymorphism, Glioma.

Introduction

Les gliomes sont des tumeurs primitives du cerveau de pronostic sombre. Plus de 22 400 cas de gliomes sont diagnostiqués chaque année aux états unis dont environ 50 % sont des glioblastomes. Ces derniers ont une survie relative très faible où seulement 5,5 % des patients survivent 5 ans après le diagnostic [1].

Plusieurs évidences ont démontré le rôle crucial que jouent les facteurs génétiques dans le développement des gliomes. L'évolution de la recherche en cytogénétique et en biologie moléculaire a pu élucider en grande partie, ces dernières décennies, les mécanismes moléculaires de la gliogénèse dont l'impact est multiple : diagnostique, pronostique, mais également thérapeutique, permettant de prédire les réponses aux différentes thérapies ciblées proposées.

Le métabolisme du folate joue un rôle important dans la cancérogenèse en raison de son implication dans la méthylation de l'ADN et la synthèse des nucléotides. L'enzyme méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR) occupe une position charnière, en équilibrant l'homéostasie entre la synthèse d'ADN et la méthylation et ce, en catalysant la conversion irréversible du 5,10-méthylène tétrahydrofolate en 5-méthyl tétrahydrofolate. Le substrat de la MTHFR, le 5,10-méthylène tétrahydrofolate, est utilisé par la thymidylatesynthase dans la méthylation du dUMP en dTMP, qui est la seule source de novo de thymidine nécessaire à la synthèse et à la réparation de l'ADN [2-6].

Le gène de la MTHFR se situe sur le chromosome 1p36.3. Il est constitué de 11 exons et 10 introns et code pour une enzyme cytosolique ubiquitaire de 76,6 kDa. Plusieurs polymorphismes de la MTHFR sont bien connus. Les plus importants sont le C1298A et le C677T. Ce dernier, modifie l'acide aminé de l'alanine en valine et rend l'enzyme MTHFR moins active. Le polymorphisme C677T de la MTHFR a été lié à la progression de plusieurs cancers, mais les résultats restent peu concluants quant à son association avec les gliomes et ce, du fait de la rareté des études [6].

L'objectif principal de la présente étude est d'évaluer la possibilité de l'association entre le polymorphisme C677T de la MTHFR et les gliomes chez une population de l'Est Algérien.

Matériel et Méthodes

Sujets

Il s'agit d'une étude cas-témoins. Elle a concerné 36 patients présentant un gliome, consultant entre 2016-2017 au niveau du Centre Hospitalier Universitaire d'Ibn Badis de Constantine et 136 sujets sains appariés avec les cas de gliomes pour l'âge et le sexe. L'ensemble des témoins sélectionnés n'ont aucun antécédent personnel ou familial de cancer et n'ont aucune maladie connue pouvant être associée avec le polymorphisme du MTHFR (hypertension artérielle, maladies cardiovasculaires et maladies inflammatoires). Toutes les personnes participant à cette étude ou leurs tuteurs ont signé un consentement éclairé.

Extraction d'ADN et détermination du polymorphisme de la MTHFR :

L'ADN génomique a été extrait à partir de 10ml de sang périphérique avec la méthode du NaCl où l'ADN nucléaire est libéré dans le lysat et les protéines qui lui sont associées sont digérées et éliminées par précipitation au NaCl.

La PCR-RFLP a été effectuée afin de déterminer les polymorphismes CC, TT et CT de la MTHFR.

Les amorces utilisées pour cette étude ont été sélectionnées à partir de la banque de gènes, et les séquences sont les suivantes :

sens : Oligo F (forward primer) : 5'-TGA AGG AGA AGG TGT CTG CGG GA-3'

anti-sens : Oligo R (reverse primer) : 5'-AGG ACG GTG CGG TGA GAG TG-3'

Le mélange réactionnel de la PCR de volume final 50 µl, contient 20 pmol de chaque amorce, 25pmol de dNTP, 1X du tampon 10X, 1,5mM de MgCl₂, et 0,5 U de taqpolymérase.

L'amplification de l'ADN comprend trois étapes : dénaturation initiale pendant 5min à 94° C suivie de 30 cycles : chacun comprend : une dénaturation à 94° C pendant 30 sec, une hybridation à 65° C pendant 30 sec et une élongation à 72° C pendant 40 sec. Une étape d'élongation finale pendant 10 min à 72° C. Les produits de la PCR ont subi une digestion enzymatique avec 1U de HinfI. Les produits de la digestion donnent 3 profils : un à 175 pB pour les homozygotes, 198 pB pour les homozygotes CC et hétérozygote CT contient deux bandes 198 pB et 175 pb. Les produits de la digestion sont séparés sur un gel d'agarose 3 % et visualisés sous UV.

Statistiques

L'étude statistique a été réalisée grâce au logiciel Prism version 5,5. Le test Chi-2 permet de comparer la distribution des génotypes entre les deux groupes. L'odds ratio

(OR) et l'intervalle de confiance (IC) 95 % ont été calculés en utilisant un modèle de régression linéaire. Le P value est considéré significatif s'il est inférieur à 0,05.

Le génotype CC est retrouvé dans 36,1 % des patients atteints de gliomes et 47,1 % des contrôles ($p = 0,24$, OR : 0,64, IC 95 % : 0,3 – 1,36).

Résultats

Les caractéristiques de la population étudiée sont résumées dans le tableau I. Il n'existe pas de différence entre les cas de gliomes et les témoins selon le sexe ($p = 0,55$) ou l'âge ($p = 0,42$). L'âge moyen est similaire pour les deux populations : patients et contrôles ($44,70 \pm 3,33$ ans vs $43,44 \pm 1,16$, $p = 0,42$).

Dans la population malade, la fréquence allélique et la distribution génotypique du polymorphisme C677T de la MTHFR sont différentes de celles des contrôles (Tableau II). La fréquence du génotype TT est significativement plus grande chez les patients atteints de gliome (38,9 %) que chez les individus sains (9,6 %) ($p = 0,0001$, OR : 6,02, IC 95 % : 2,5 – 14,53). De même, la fréquence de l'allèle T est plus importante chez la population malade que chez la population saine (51,7 %, vs 31,3 % ; $p = 0,001$; OR : 2,38, IC 95 % : 1,40 – 4,04),

En outre, la fréquence de l'allèle C est significativement plus importante chez la population saine que celle malade 68,8 % vs 48,3 %, $p = 0,001$, OR : 0,43, IC 95 % : 0,25 – 0,73). Quant au génotype CT, il est retrouvé dans 25,0 % des cas de la population malade vs 43,4 % chez la population saine ($p = 0,04$ OR 0,44, IC 95 % : 0,19 – 0,99)

Discussion

Malgré les progrès considérables dans la compréhension de la pathogenèse du gliome, ce dernier reste de pronostic sombre et engendre un taux élevé de mortalité [1].

En outre, la pathogenèse du gliome n'est pas encore claire et totalement élucidée. Des preuves croissantes ont montré que les facteurs génétiques jouent également un rôle important et contribuent à la variation de la susceptibilité de l'hôte aux gliomes. Plusieurs mutations génétiques sont identifiées jusqu'à ce jour.

Par ailleurs, le métabolisme du folate joue un rôle important dans la cancérogenèse du fait de son implication dans la méthylation de l'ADN et la synthèse des nucléotides.

L'enzyme MTHFR régule le métabolisme du folate, et représente un facteur important dans la méthylation et la synthèse de l'ADN. Elle assure en effet, un équilibre de l'homéostasie entre la synthèse de l'ADN et la méthylation et ce, en catalysant la conversion irréversible du 5,10-méthylène-tetrahydrofolate (THF) en 5-méthyl THF [4, 5]. A ce jour, plusieurs mutations génétiques sont identifiées, ainsi les variants hétérozygotes et homozygotes du polymorphisme C677T de la MTHFR ont une activité enzymatique

Tableau I : Caractéristiques de la population étudiée des cas de gliomes et sujets sains (moyenne \pm SD ou %)

	Patients (%)	Controls (%)	P
Âge (ans)	44,70 3,33	43,44 1,16	0,42
Genre			
Hommes	23 (63,9 %)	94 (69,12 %)	0,55
Femmes	13 (36,1 %)	42 (30,88 %)	0,55
Fumeurs (%)			
Non-fumeurs	30 (83,33 %)	130 (95,59 %)	0,01
Fumeurs actifs	5 (13,88 %)	5 (3,68 %)	0,02
Fumeurs passifs	1 (2,77 %)	1 (0,74 %)	0,31
Histoire familiale de gliomes	7 (21,21 %)	0	0,0001

Tableau II : Distribution allélique et génotypique du polymorphisme C677T de la MTHFR chez les patients atteints de gliome et les sujets sains

	Patients N (%)	Controls N (%)	OR (95 % CL)	P
Génotype				
CC	13 (36,1)	64 (47,1)	0,64 (0,3 – 1,36)	0,24
CT	9 (25,0)	59 (43,4)	0,44 (0,19 – 0,99)	0,04
TT	14 (38,9)	13 (9,6)	6,02 (2,5 – 14,53)	0,0001
Allèle				
C	35 (48,3)	187 (68,8)	0,43 (0,25 – 0,73)	0,001
T	37 (51,7)	85 (31,3)	2,38 (1,40 – 4,04)	0,001

MTHFR réduite par rapport au génotype homozygote normal de type sauvage. La réduction de l'activité de l'enzyme MTHFR peut augmenter le pool de 5,10-méthylène-THF au détriment du pool de 5-méthyl-THF et altérer la méthylation de l'ADN. Étant donné que la méthylation de l'ADN joue un rôle essentiel dans la régulation de l'expression des gènes et le maintien de la stabilité génomique, les aberrations dans les profils de méthylation normale causées par le polymorphisme MTHFR C677CT pourraient entraîner le développement du cancer [6].

Le métabolisme des folates avec le polymorphisme C677T de la MTHFR ont été incriminés et associés aussi à plusieurs autres pathologies. Dans une méta-analyse datant de 2016, concernant 618 études, incluant 137 013 participant, le polymorphisme C677T de la MTHFR a été associé à 42 pathologies dont l'autisme, la schizophrénie, les maladies cardiovasculaires, métaboliques, endocriniennes, les malformations fœtales et le cancer [7].

Les différents cancers associés à ce polymorphisme sont les cancers : du sein, des ovaires, du poumon, du foie, du pancréas, de l'estomac, de l'œsophage et de la vessie [6-11].

Quant à l'association du polymorphisme C677T de la MTHFR et les gliomes, les preuves disponibles jusqu'à l'heure actuelle sont faibles, du fait de la rareté des études et la discordance des résultats.

Nos résultats ont démontré que la fréquence du génotype TT est significativement plus élevée chez les patients atteints de gliome que chez les individus sains ($p = 0,001$). La différence entre les deux populations n'est pas significative pour les génotypes CC ($p = 0,24$) et à la limite de la signification pour le génotype CT ($p = 0,04$). La fréquence de l'allèle T a été aussi plus importante chez la population malade que chez la population saine (0,001), alors que l'allèle C est plus fréquent chez les témoins sains que chez les malades ($p = 0,001$).

Ces résultats concordent avec certaines données de la littérature et non pas avec d'autres.

Une méta-analyse incluant 10 études avec 1786 cas et 2076 contrôles n'avait pas montré d'association évidente entre le polymorphisme MTHFR C677T et le risque de gliomes dans les cinq modèles génétiques (T vs C, OR = 1.00, 95 % CI 0.90-1.12, POR = 0.959 ; TT vs CC, OR = 1.02, 95 % CI 0.82-1.27, POR = 0.870 ; CT vs CC, OR = 1.02, 95 % CI 0.89-1.18, POR = 0.733 ; TT+CT vs CC, OR = 1.02, 95 % CI 0.90-1.16, POR = 0.781 ; TT vs CT+CC, OR = 0.99, 95 % CI 0.81-1.21, POR = 0.902) [6].

Contrairement à cette étude, d'autres équipes avaient démontré la relation existante entre le polymorphisme C677T de la MTHFR et gliome. Dans une

étude multicentrique incluant les pays Nordiques (Angleterre, Suède, Finlande, Danemark), où le génotypage de 1005 cas de gliomes et 631 méningiomes a été réalisé, la présence des deux polymorphismes du MTHFR (C 677 T et A1298C) était associée au développement de gliomes ($p = 0,02$) et méningiome ($p = 0,002$) chez ces populations [12]. Cadieux et al avaient démontré en outre que chez les patients Américains présentant un glioblastome, le variant C677T, est associé avec l'hypométhylation de l'ADN. Chez ces patients, il est enregistré un taux élevé de prolifération cellulaire [13].

Par ailleurs, Linnenbank *et al.*, avaient démontré que chez la population allemande, le variant C677T représentait un facteur de risque pour la survie de patients atteints de glioblastome. En effet, les patients porteurs du génotype TT, présentent une faible espérance de vie, puisque les patients porteurs du génotype CC avaient une espérance de vie de 12 mois \pm 2, et les patients porteurs du génotype CT avaient une espérance de vie de 11 mois \pm 1 alors que l'espérance de vie des patients porteurs du génotype TT était de 10 mois \pm 4 [14].

Par ailleurs, plusieurs études avaient démontré que la distribution du polymorphisme de la MTHFR diffère selon l'origine ethnique et selon un gradient géographique. Chez la population indienne et pakistanaise, européenne et nord américaine et chez la population asiatique de l'est, la distribution de l'allèle T suit un gradient géographique. Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer ce gradient et l'origine de cette distribution : l'histoire génétique, la sélection environnementale, spécialement les radiations aux ultraviolets ainsi que le régime alimentaire et la supplémentation en folate [15-20].

En outre, nous avons aussi retrouvé une fréquence moins élevée de l'allèle T chez la population saine (31,3 %) comparativement à celle de la population malade (51,7 %) ($p = 0,001$) ce qui pourrait témoigner que l'allèle T est l'allèle mineur chez la population Algérienne saine et de ce fait, aurait probablement un effet protecteur.

Ces résultats concordent avec une étude réalisée en 2015 portant sur des patients atteints de leucémie-myéloïde chronique au niveau de la région Ouest de l'Algérie, où l'allèle T était l'allèle mineur [21]. Ce même résultat était aussi observé dans une étude marocaine [22].

Conclusion

Le génotype TT du polymorphisme C677T de la MTHFR est associé à un risque élevé de genèse d'un gliome chez la population étudiée de l'Est algérien. La présence de l'allèle T pourrait être un facteur de risque

contribuant au développement des gliomes chez cette population. Ces résultats méritent une confirmation par la réalisation d'autres études approfondies regroupant un échantillon plus important de patients atteints de gliomes.

Remerciements : M^{me} Yasmina Dadsi, M^{me} Messaouda Bouchereb, les médecins traitants et les patients pour leurs participations à cette étude.

Financement : Laboratoire de recherche en Biologie et génétique moléculaire, Université Constantine 3.

Conflit d'intérêt : Aucun

Références

- Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report : Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009–2013. *Neuro-oncology*. 2016 ; 18(suppl_5) : v1–v75.
- Eichholzer M, Tonz O, Zimmermann R. Folic acid : a public-health challenge. *Lancet*. 2006 ; 367 : 1352–61.
- Holmes MV, Newcombe P, Hubacek JA, Sofat R, Ricketts SL, Cooper J, et al. Effect modification by population dietary folate on the association between MTHFR genotype, homocysteine, and stroke risk : a meta-analysis of genetic studies and randomised trials. *Lancet*. 2011 ; 378 : 584–94.
- Antoniades C, Shirodaria C, Leeson P, Baarholm OA, Van-Assche T, Cunnington C, et al. MTHFR 677 C>T polymorphism reveals functional importance for 5-methyltetrahydrofolate, not homocysteine, in regulation of vascular redox state and endothelial function in human atherosclerosis. *Circulation*. 2009 ; 119 : 2507–15.
- Fodinger M, Horl WH, Sunder-Plassmann G. Molecular biology of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase. *J Nephrol*. 2000 ; 13 : 20–33.
- Lu Q, Dai D, Zhao W, Wang L et al. Association between MTHFR 677C>T polymorphism and risk of gliomas : evidence from a meta-analysis. *Tumor Biology*, 2013, 34 (5) : 2801–2807
- Yanga B, Fan S, Zhi X, Xiac R et al. Geographical and ethnic distribution of MTHFR gene polymorphisms and their associations with diseases among Chinese population. *Clin Genet* 2017 ; 92 : 243–258
- Zhang J, Qiu LX, Wang ZH, Wu XH, Liu XJ, Wang BY, et al. MTHFR C677T polymorphism associated with breast cancer susceptibility : a meta-analysis involving 15,260 cases and 20,411 controls. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 ; 123 : 549–55.
- Jin F, Qu LS, Shen XZ. Association between the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and hepatocellular carcinoma risk : a meta-analysis. *Diagn Pathol*. 2009 ; 4 : 39.
- Gonzales MC, Yu P, Shiao SP MTHFR Gene Polymorphism–Mutations and Air Pollution as Risk Factors for Breast Cancer : A Meta-prediction Study. *NursRes*. 2017 ; 66(2) : 152–163.
- Xia L, Liu Y, Xu X–Z, Peng–Cheng Jiang, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms and gastric cancer susceptibility. *World J Gastroenterol* 2014 August 28 ; 20(32) : 11429–11438
- Bethke L, Webb E, Murray A, Schoemaker M, Feychting M et al. Functional Polymorphisms in Folate Metabolism Genes Influence the Risk of Meningioma and Glioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008 ; 17(5) : 1195–1202
- Cadioux B, Ching TT, Vandenberg SR, Costello JF. Genome-wide hypomethylation in human glioblastomas associated with specific copy number alteration, methylenetetrahydrofolate reductase allele status, and increased proliferation. *Cancer Res*. 2006 ; 66 : 8469–8476.
- Linnebank M, Semmler A, Moskau S, Smulders Y, Blom H, Simon M. the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) variant c.677C.T (A222V) in uences overall survival of patients with glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol*. 2008 Aug ; 10(4) : 548–552.
- Wilcken B, Bamforth F, Li Z et al. Geographical and ethnic variation of the 677C>T allele of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) : findings from over 7000 newborns from 16 areas worldwide. *J Med Genet* 2003 : 40 : 619–625.
- Pepe G, Camacho VO, Giusti B, et al. Heterogeneity in world distribution of the thermolabile C677T mutation in 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet* 1998 : 63 : 917–920.
- Saraswathy KN, Asghar M, Samtani R et al. Spectrum of MTHFR gene SNPs C677T and A1298C : a study among 23 population groups of India. *Mol Biol Rep* 2012 : 39 : 5025–5031.
- Wang YF, Pei LJ, Wang JF, Zheng XY. Is the prevalence of MTHFR C677T polymorphism associated with ultraviolet radiation in Eurasia ? *J Hum Genet* 2014 : 57 : 780–786.
- Mansoor A, Mazhar K, Ali L et al. Prevalence of the C677T single-nucleotide polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene among Pakistani ethnic groups. *Genet Test Mol Biomarkers* 2009 ; 13 : 521–526.
- Wang YF, Pei LJ, Wang JF, Zheng XY. Is the prevalence of MTHFR C677T polymorphism associated with ultraviolet radiation in Eurasia ? *J Hum Genet* 2014 : 57 : 780–786.
- Dorgham S, Aberkane M, Boughrara W et al. Association des polymorphismes du gène méthylène-tetrahydrofolate reductase avec la leucémie myéloïde chronique. *Bulletin du cancer* 2014 : 101 : 2014.
- Paluku They–They T, Hamzi K, Mazabraud A. et al. Fréquence du polymorphisme 677C>T du gène de la méthylène tetrahydrofolate réductase (MTHFR) dans les populations arabe et berbère du Maroc. *Antropo* 2009 ; 20 : 7.