

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

REPUBLIQUE DU MALI

UN PEUPLE-UN BUT-UNE FOI

UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE
BAMAKO

FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE



Année universitaire 2025-2026

N°.....

MEMOIRE

Distribution du polymorphisme p.Arg72Pro du gène *TP53* dans la population malienne

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

par : **Mme Salimata KANTE**

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

JURY

Président : M. Guimogo DOLO, Professeur Honoraire

Directeur : M. Yaya KASSOGUE, Maître de Conférences

Membre : M. Bakarou KAMATE, Professeur Titulaire

Dédicace

Je dédie ce travail

À mon père, Tidiani Kanté, pour la bonne éducation qu'il m'a inculquée, pour sa présence constante, ses conseils et son soutien malgré mes décisions. Ce travail est le tien. Qu'Allah t'accorde une longue vie ainsi qu'une bonne santé afin que tu puisses profiter des fruits de tes efforts et de tes sacrifices.

À ma mère, feu Djélika Traoré, j'aurais tant souhaité ta présence à mes côtés en ce jour si spécial afin de partager la joie de ma réussite, mais Dieu en a décidé autrement. Qu'Allah te fasse miséricorde, illumine ta tombe et t'accorde le repos éternel. Tu resteras à jamais gravée dans ma mémoire.

À ma tante Fatoumata Konaté, celle qui m'a considérée comme sa propre fille et n'a jamais fait de différence entre moi et ses enfants. Tu m'as constamment comblée d'amour et d'affection. Je te serai reconnaissante toute ma vie. Qu'Allah te prête une longue vie.

Remerciements

J'adresse mes sincères remerciements

À la famille Kanté et à la famille Traoré, pour vos conseils, vos encouragements ainsi que votre accompagnement moral et financier qui n'ont jamais fait défaut. Merci pour tout l'amour que vous me portez. Qu'Allah vous prête une longue vie et vous permette de bénéficier des fruits de ma réussite.

Au Pr Mahamadou Diakité, vous m'avez accueillie à bras ouverts dans votre unité malgré vos multiples préoccupations. Vous avez toujours été présent pour les apprenants à chaque fois que le besoin se faisait sentir afin de leur apporter votre aide. Merci pour votre humanisme, votre disponibilité et vos encouragements. Puisse Dieu vous protéger et vous accorder la longévité.

Aux Pr Guimogo Dolo, Pr Bakarou Kamaté, Pr Yaya Kassogué, Pr Bréhima Diakité et Dr Modibo Diallo, pour vos conseils, votre encadrement et vos encouragements tout au long de ce travail. Votre disponibilité et votre rigueur ont grandement contribué à ma formation ainsi qu'à la réalisation de ce mémoire. Que Dieu vous prête longue vie afin que nous puissions continuer à bénéficier de votre immense savoir.

Aux Pr Seidina A.S. Diakité, Dr Drissa Konaté et Dr Saidou Balam, pour votre générosité, votre disponibilité, vos conseils ainsi que votre soutien indéfectible. Votre encadrement m'a permis d'être à la hauteur des attentes. Grâce à vous, j'ai pu suivre cette formation de master. Vous m'avez transmis une véritable passion pour la recherche. Je prie Dieu qu'il vous accorde tout ce que vous désirez et qu'il vous comble de bénédictions.

Au feu Dr Ibrahim Sanogo, vos conseils et vos encouragements tout au long de ce master m'ont été d'un grand soutien. Malheureusement, vous n'êtes plus parmi nous. Ce travail est aussi le vôtre. Qu'Allah vous fasse miséricorde et vous accorde le paradis.

Au Dr Abdouramane Traoré, pour vos conseils, vos encouragements et votre soutien précieux et constant.

Au Dr Moussa Djimdé, pour votre disponibilité et votre accompagnement durant ce travail.

Au Dr Oumar Kassogu  , merci pour votre aide précieuse dans la réalisation de ce mémoire.

Aux Pr Sory I. Diawara, Pr Karim Traoré, Pr Modibo Sangaré, Dr Agnès Merepen Guindo, Dr Bourama Keita, Dr Fatoumata Kass  , Dr Larissa H. Denou, Dr Kathrino Mouhamedou, Dr Karamoko Tangara, Dr Issoufi Y. Maïga, Dr Aboubacar Fomba, Dr Salim Kanté et Dr Mohamed Traoré, merci pour votre disponibilité, vos conseils et votre gentillesse.

   tous mes ami(e)s

   tous mes camarades de la 1  re cohorte du Master en Génétique et Pathologies Moléculaires.

   tout le personnel de l'IDMERTC et du CREFPAM.

   tous les enseignants du programme de master, de la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie ainsi que de la Faculté de Pharmacie.

Et à toutes celles et à tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire.

Listes des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
Arg	Arginine
ATM	Ataxie télangiectasie mutée (<i>Ataxia Telangiectasia Mutated</i>)
ATR	Ataxie télangiectasie et apparentée à Rad3 (<i>ATM and Rad3-related</i>)
BAX	Protéine X associée à BCL2 (<i>BCL2-associated X protein</i>)
CDKI	Inhibiteur des kinases dépendantes des cyclines
Chk	Kinases de point de contrôle (<i>Checkpoint kinase</i>)
CREFPAM	Centre de recherche et de formation sur les pathologies moléculaires
CRF	Formulaire de rapport des cas (<i>Case report form</i>)
CTD	Domaine C-terminal
DBD	Domaine de liaison à l'ADN (<i>DNA-binding domain</i>)
dNTP	Désoxyribonucléoside triphosphate
DO	Densité optique
EDTA	Acide Éthylène Diamine Tétra-Acétique
GOF	Gain de fonction (<i>Gain of function</i>)
Hcl	Chlorure d'hydrogène
	Centre de recherche et de formation sur l'entomologie médicale et des
IDMERTC	maladies infectieuses
kb	kilobase
kDa	kiloDalton
LOH	Perte d'hétérozygotie (<i>Loss of heterozygosity</i>)
MDM2	Double minute 2 murine (<i>Murine double minute 2</i>)
Mgcl2	Chlorure de magnésium
Nacl	Chlorure de sodium
OD	Domaine d'oligomérisation
<i>p38MAPK</i>	Protéine Kinase Activée par les Mitogènes p38
PCR	Réaction en chaîne par polymérase
Pro	Proline
	Modulateur de l'apoptose régulé à la hausse par p53 (<i>p53 Upregulated</i>
PUMA	<i>Modulator of Apoptosis</i>)
Rb	rétinoblastome
RBC	Globule rouge (<i>Red Blood Cells</i>)

RFLP	Polymorphisme de Longueur des Fragments de Restriction après Amplification
SNP	Polymorphisme nucléotidique simple (<i>Single nucleotide polymorphism</i>)
TAD	Domaine de Transactivation (<i>Transactivation domain</i>)
<i>TP53</i>	Protéine tumorale 53 (<i>Tumor protein p53</i>)
USTTB	Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako

Liste des tableaux

Tableau 1 : amorces utilisées	26
Tableau 2 : répartition des participants selon les classes d'âge	31
Tableau 3 : répartition des participants en fonction du statut matrimonial	34
Tableau 4 : répartition des participants en fonction du niveau d'instruction ...	35
Tableau 5 : distribution génotypique du polymorphisme p.Arg72Pro du gène <i>TP53</i> dans la population malienne.....	36
Tableau 6 : fréquences alléliques du polymorphisme p.Arg72Pro du gène <i>TP53</i>	37
Tableau 7 : distribution des génotypes <i>Arg/Arg</i> , <i>Arg/Pro</i> , <i>Pro/Pro</i> selon le sexe	38
Tableau 8 : distribution des génotypes <i>Arg/Arg</i> , <i>Arg/Pro</i> , <i>Pro/Pro</i> en fonction des classes d'âge.....	39
Tableau 9 : distribution des génotypes <i>Arg/Arg</i> , <i>Arg/Pro</i> , <i>Pro/Pro</i> en fonction de l'ethnie.....	40

Liste des figures

Figure 1 : structure du gène <i>TP53</i>	15
Figure 2 : structure de la protéine p53	16
Figure 3 : régulation des niveaux et de l'activité de la protéine p53 dans des cellules non stressées et stressées	19
Figure 4 : différents génotypes sont représentés sur le gel d'agarose obtenu par PCR-RFLP	28
Figure 5 : répartition des participants selon le sexe	30
Figure 6 : répartition des participants selon la profession	32
Figure 7 : répartition des participants selon l'ethnie	33

Table des matières

1. INTRODUCTION	12
2. OBJECTIFS	14
2.1. Objectif général	14
2.2. Objectifs spécifiques	14
3. REVUE DE LA LITTERATURE	15
3.1. Le gène <i>TP53</i>	15
3.1.1. Historique	15
3.1.2. Structure du gène	15
3.1.3. La protéine p53	15
3.1.4. Les fonctions de la protéine p53	17
3.1.5. Régulation de l'activité de p53	18
3.2. Mutation du gène <i>TP53</i> et cancer	20
3.3. Le polymorphisme p.Arg72Pro du gène <i>TP53</i>	21
4. METHODE ET MATERIELS	23
4.1 Cadre d'étude	23
4.2 Site d'étude	23
4.3 Type d'étude	23
4.4 Population d'étude et échantillonnage	23
4.4.1 Critères d'inclusion	23
4.4.2 Critères de non-inclusion	23
4.5 Prélèvement sanguin	23
4.6 Extraction d'ADN	23
4.7 Contrôle de la qualité et de la quantité de l'ADN	25
4.7.1 Évaluation de la qualité de l'ADN	25
4.7.2 Mesure de la quantité et de la pureté de l'ADN	26
4.8 Génotypage du polymorphisme p.Arg72Pro du gène <i>TP53</i>	26

4.8.1 Principe de la PCR-RFLP	26
4.8.2 Préparation des produits de PCR.....	27
4.8.3 Les conditions d'amplification du gène <i>TP53</i>	27
4.8.4 Digestion par l'enzyme de restriction	27
4.8.5 Révélation sur gel d'agarose	28
4.8.6 Interprétation des profils RFLP	28
4.9 Gestion et analyse des données	29
4.10 Considérations éthiques	29
5. RESULTATS.....	30
5.1 Caractéristiques socio-démographiques.....	30
5.2 Génotype du polymorphisme <i>p.Arg72Pro</i>	36
5.3 Fréquence allélique Arginine et Proline du polymorphisme	37
5.4 Distribution du polymorphisme selon les caractéristiques socio-démographiques des participants.....	38
6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION	41
7. CONCLUSION	44
8. RECOMMANDATIONS.....	45
9. REFERENCES.....	46
10. ANNEXES.....	51

Résumé

Le gène *TP53* est un suppresseur de tumeur majeur, souvent qualifié de « gardien du génome » en raison de son rôle central dans le maintien de l'intégrité et de la stabilité du génome. De nombreux polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) ont été identifiés dans le gène *TP53* et sont susceptibles d'influencer l'activité biologique de la protéine. Parmi eux, le polymorphisme p.Arg72Pro (rs1042522) est l'un des plus importants. Cette étude avait pour objectif d'étudier la distribution du polymorphisme p.Arg72Pro du gène *TP53* dans la population malienne.

Il s'agit d'une étude transversale menée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) du Point G à Bamako au Mali. Le recrutement de 91 participants en bonne santé a été effectué au service des maladies infectieuses et tropicales et le génotypage a été réalisé au CREFPAM par la technique PCR-RFLP. Le test du χ^2 (Chi carré) de Pearson et le test exact de Fisher ont été utilisés pour comparer les proportions avec un seuil de signification fixé à 5 %.

Le génotype homozygote sauvage *Arg/Arg* a été identifié chez 40,6 % et 39,6 % présentaient le génotype hétérozygote *Arg/Pro*, tandis que le génotype homozygote muté *Pro/Pro* n'était présent que chez 19,8 % des participants. La fréquence de l'allèle *Arg* était de 60,4 % contre 39,6 % pour l'allèle *Pro*. La distribution des génotypes du polymorphisme p.Arg72Pro du gène *TP53* ne variait pas selon le sexe ($p = 0,3$) ni selon les classes d'âge ($p = 0,1$). En revanche, une variation significative a été observée en fonction des groupes ethniques ($p = 0,01$).

Cette étude a permis de déterminer la distribution du polymorphisme p.Arg72Pro du gène *TP53* dans la population malienne. Ces résultats constituent une base de données préliminaire pouvant servir de référence pour de futures études en génétique moléculaire au Mali.

Mots-clés : polymorphisme p.Arg72Pro, gène *TP53*, PCR-RFLP, population malienne

Abstract

TP53 gene is a major tumor suppressor, often referred to as the “guardian of the genome” due to its central role in maintaining the integrity and stability of the genome. Numerous single nucleotide polymorphism (SNPs) has been identified in the *TP53* gene and are likely to influence the biological activity of the protein. Among these, the p.Arg72Pro (rs1042522) polymorphism is one of the most significant. The objective of this study was to investigate the distribution of the p.Arg72Pro polymorphism of the *TP53* gene in the Malian population.

This is a cross-sectional study conducted at Point G University Hospital in Bamako, Mali. A total of 91 healthy participants were recruited from the Department of Infectious and Tropical Diseases, and genotyping was performed at the CREFPAM using the PCR-RFLP technique. Pearson's χ^2 (Chi-Square) Test and Fisher's exact test were used to compare proportions, with a significance level set at 5 %.

The *Arg/Arg* homozygous wild-type genotype was identified in 40.6 % of participants, while 39.6 % had the *Arg/Pro* heterozygous genotype; the *Pro/Pro* homozygous mutant genotype was present in only 19.8 % of participants. The frequency of the Arg allele was 60.4 % compared to 39.6 % for the Pro allele. The distribution of genotype for the p.Arg72Pro polymorphism of the *TP53* gene did not vary by sex ($p = 0.3$) or by age group ($p = 0.1$). However, a significant variation was observed across ethnic groups ($p = 0.01$).

This study determined the distribution of the p.Arg72Pro polymorphism in the *TP53* gene within the Malian population. These results constitute a preliminary database that can serve as a reference for future molecular genetics studies in Mali.

Keywords: p.Arg72Pro polymorphism, *TP53* gene, PCR-RFLP, Malian population

1. INTRODUCTION

Le gène *TP53* est un suppresseur de tumeur majeur, souvent qualifié de « gardien du génome » en raison de son rôle central dans le maintien de l'intégrité et de la stabilité du génome. Il est localisé sur le chromosome 17p13.1 et est composé de 11 exons, codant pour le facteur de transcription p53, une protéine de 53 kDa impliquée dans la régulation du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN en réponse à divers stress cellulaires, ainsi que dans l'induction de l'apoptose [1, 2].

En cas d'altération, ce gène est souvent inactivé par un mécanisme à deux événements tel que le modèle de Knudson impliquant la mutation d'un allèle et la perte d'hétérozygotie (LOH) de l'autre, avec pour conséquences la perte de fonction et, dans certains cas, l'acquisition de propriétés transformantes favorisant le développement de maladies telles que les cancers. En effet, les mutations du gène *TP53* sont présentes dans plus de 50 % des cancers humains, ce qui en fait le gène le plus fréquemment retrouvé dans les tumeurs malignes humaines [3-5]. Parmi ces altérations, les mutations faux-sens représentent environ 70 % des cas et entraînent généralement la substitution d'un seul acide aminé [6].

De nombreux polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) ont été identifiés dans le gène *TP53* et sont susceptibles d'influencer l'activité biologique de la protéine. Parmi eux, le polymorphisme p.Arg72Pro (rs1042522) est l'un des plus importants et des plus étudiés. Il résulte d'une substitution nucléotidique c.215G>C située dans l'exon 4 du gène *TP53* qui provoque le remplacement d'une arginine (CGC) par une proline (CCC) au niveau du codon 72 conduisant à un acide aminé non-synonyme. Cette variation est susceptible de modifier la structure primaire de la protéine p53 et peut altérer sa capacité à réguler l'expression de ses gènes cibles [7]. La présence de deux allèles possibles à ce codon conduit à trois génotypes distincts : *Arg/Arg*, *Arg/Pro* et *Pro/Pro* [8].

De plus, des études fonctionnelles ont mis en évidence que ces variants présentent des différences biologiques significatives. Le variant Arg72 est plus efficace dans l'induction de l'apoptose ; en revanche, le variant Pro72 serait davantage impliqué dans l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1 et dans la réparation de l'ADN [9, 10]. L'association entre le polymorphisme p.Arg72Pro et une susceptibilité accrue à certains cancers, notamment ceux du sein, de l'estomac et du foie, a été rapportée

dans les études antérieures [11-13]. La distribution génotypique et allélique de ce polymorphisme varie selon les populations (européennes, asiatiques et africaines) et les groupes ethniques [14, 15].

Selon les données de la base dbSNP du NCBI (rs1042522), l'allèle Arg est majoritaire dans les populations européennes (73,6 %), tandis que l'allèle Pro prédomine dans les populations africaines (65,9 %). Les populations asiatiques présentent des fréquences intermédiaires (58,51 %) pour l'allèle Arg et 41,49 % pour l'allèle Pro [16].

À notre connaissance, les données disponibles au Mali concernant la distribution du polymorphisme p.Arg72Pro du gène *TP53* restent limitées. La présente étude a donc été entreprise afin d'en déterminer la distribution dans la population malienne. Les résultats issus de ce travail nous permettront de fournir des données de base préliminaires pour de futures études génétiques au Mali.

2. OBJECTIFS

2.1. Objectif général

Étudier la distribution du polymorphisme p.Arg72Pro du gène *TP53* dans la population malienne.

2.2. Objectifs spécifiques

- Décrire les caractéristiques socio-démographiques des participants de l'étude.
- Identifier les différents génotypes du polymorphisme p.Arg72Pro du gène *TP53*.
- Déterminer les fréquences alléliques Arg et Pro du polymorphisme p.Arg72Pro du gène *TP53*.
- Déterminer la distribution génotypique du polymorphisme p.Arg72Pro selon les caractéristiques socio-démographiques des participants.

3. REVUE DE LA LITTERATURE

3.1. Le gène *TP53*

3.1.1. Historique

Le gène *TP53* a été mis en évidence en 1979 par différentes équipes de chercheurs et en raison de sa forte présence dans les cellules tumorales, il a d'abord été considéré comme un oncogène. Ce n'est qu'à la fin des années 1980 que sa véritable fonction a été élucidée, lorsque plusieurs études ont démontré que la forme sauvage de p53 inhibe la transformation cellulaire : il s'agit en réalité du gène suppresseur de tumeur le plus important par son rôle dans l'intégrité du génome, d'où le nom de « gardien du génome » [17].

3.1.2. Structure du gène

Le gène *TP53* s'étend sur environ 20 kb, est localisé sur le bras court du chromosome 17 humain (17p13.1) et comprend 11 exons et 10 introns. Il code pour la protéine p53.

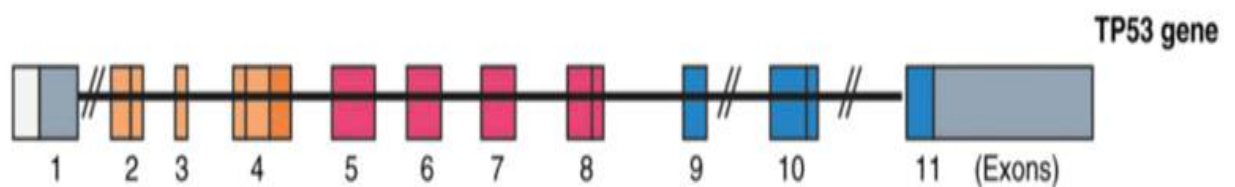


Figure 1 : structure du gène *TP53* [18]

3.1.3. La protéine p53

La protéine p53 est un facteur de transcription composé de 393 acides aminés. Elle est généralement subdivisée en six domaines fonctionnels :

- les domaines de transactivation (TAD1 et TAD2) activent et amplifient la transcription des gènes cibles par interaction avec des cofacteurs ;
- le domaine riche en proline (PD), qui assure l'exportation nucléaire et la stabilisation de p53 ;
- le domaine de liaison à l'ADN (DBD), qui détermine les propriétés de liaison de p53 à l'ADN ;

- le domaine d'oligomérisation (OD), qui facilite la formation de tétramères de p53, nécessaire à son activité transcriptionnelle maximale ;
- et le domaine C-terminal (CTD), impliqué dans la régulation de l'activité de p53 et de sa capacité à se lier à l'ADN.

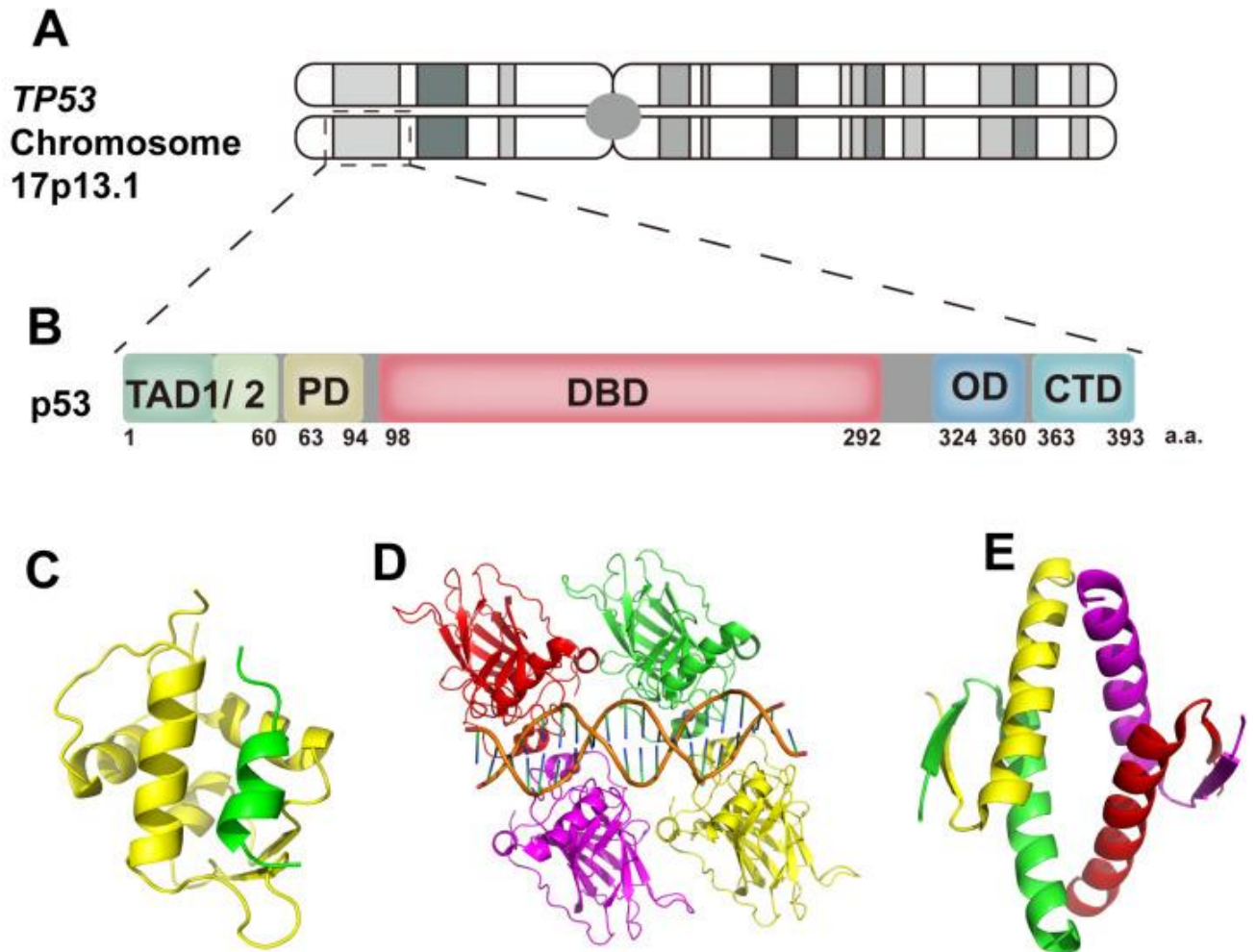


Figure 2 : structure de la protéine p53 [19]

A : localisation du gène *TP53* sur le chromosome 17

B : les domaines fonctionnels de la protéine p53

C : interaction entre le domaine de transactivation (TAD) de p53 (vert) et MDM2 (jaune)

D : liaison du tétramère de p53 à l'ADN via son domaine DBD

E : formation d'un complexe tétramérique composé de quatre monomères de p53 interagissant par l'intermédiaire de leurs domaines d'oligomérisation (DO).

3.1.4. Les fonctions de la protéine p53

La protéine p53 est activée en réponse à divers stress, tels que les lésions de l'ADN, l'activation d'oncogènes, le stress oxydatif et l'hypoxie [20]. Elle peut intervenir dans plusieurs processus comme le contrôle du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN et l'induction de l'apoptose [21].

➤ Arrêt du cycle cellulaire

En réponse à des dommages de l'ADN, p53 activée induit l'expression de p21, un inhibiteur des kinases dépendantes des cyclines (CDKI). Cette protéine bloque l'activité des complexes CDK4/6–cycline D et CDK2–cycline E, empêchant ainsi la phosphorylation de la protéine *RB*. En conséquence, RB demeure associée au facteur de transcription E2F, ce qui en inhibe l'activité de ce dernier [22]. Ce mécanisme conduit à un arrêt du cycle cellulaire en cas de lésions de l'ADN, empêchant la cellule de progresser vers la phase suivante et lui laissant le temps nécessaire pour réparer les erreurs [23].

➤ Réparation de l'ADN

La protéine p53 occupe une place centrale dans les mécanismes de réparation de l'ADN, et son aptitude à déterminer le devenir de la cellule (survie ou mort) est liée à la gravité des dommages [24].

La protéine p53 coordonne les signaux émis par différents détecteurs de dommages de l'ADN ainsi que par les voies de réparation. Parmi ces détecteurs figurent ATM (ataxie télangiectasie mutée) et ATR (ataxie télangiectasie et apparentée à Rad3), qui reconnaissent les altérations de l'ADN et déclenchent des cascades de signalisation conduisant à l'activation de p53.

Par exemple, de faibles lésions de l'ADN peuvent entraîner une activation modérée de la protéine p53, conduisant à un arrêt temporaire du cycle cellulaire afin de permettre la réparation de l'ADN. En revanche, lorsque les altérations de l'ADN sont sévères ou impossibles à corriger, l'activation de p53 devient plus intense, pouvant déclencher l'apoptose afin d'éliminer à temps les risques de cancer [25].

➤ Apoptose

Quand les dommages de l'ADN sont irréparables, p53 influence la perméabilité de la membrane mitochondriale en activant des gènes pro-apoptotiques tels que *BAX*, *NOXA* et *PUMA*, tout en réprimant des gènes anti-apoptotiques comme *BCL-2*. Ces actions conduisent à la libération du cytochrome C et à l'activation des caspases, déclenchant ainsi le processus apoptotique [26, 27]. De plus, p53 favorise l'expression de Fas et renforce l'activité de la voie de signalisation associée à ce récepteur, rendant les cellules plus sensibles à l'apoptose médiée par Fas [28].

3.1.5. Régulation de l'activité de p53

La protéine p53 est exprimée en quantité très faible avec une conformation instable et une demi-vie courte dans les cellules normales, cela est dû à sa dégradation par le protéasome via l'ubiquitine-ligase E3 MDM2 avec la participation de MDMX.

Dans les conditions physiologiques, p53 existe sous forme de dimère cytoplasmique avec une faible capacité de liaison à l'ADN. En revanche, lorsque la cellule est soumise à un stress (par exemple une lésion de l'ADN, une hypoxie ou l'activation d'un oncogène), diverses voies de signalisation détériorent l'interaction entre MDM2 et p53, ce qui conduit à une accumulation de cette dernière. La protéine adopte une forme tétramérique, présentant une forte activité de liaison à l'ADN, et se localise dans le noyau. Après son activation, p53 déclenche la transcription pour réguler les mécanismes cellulaires de réponse au stress [29, 30].

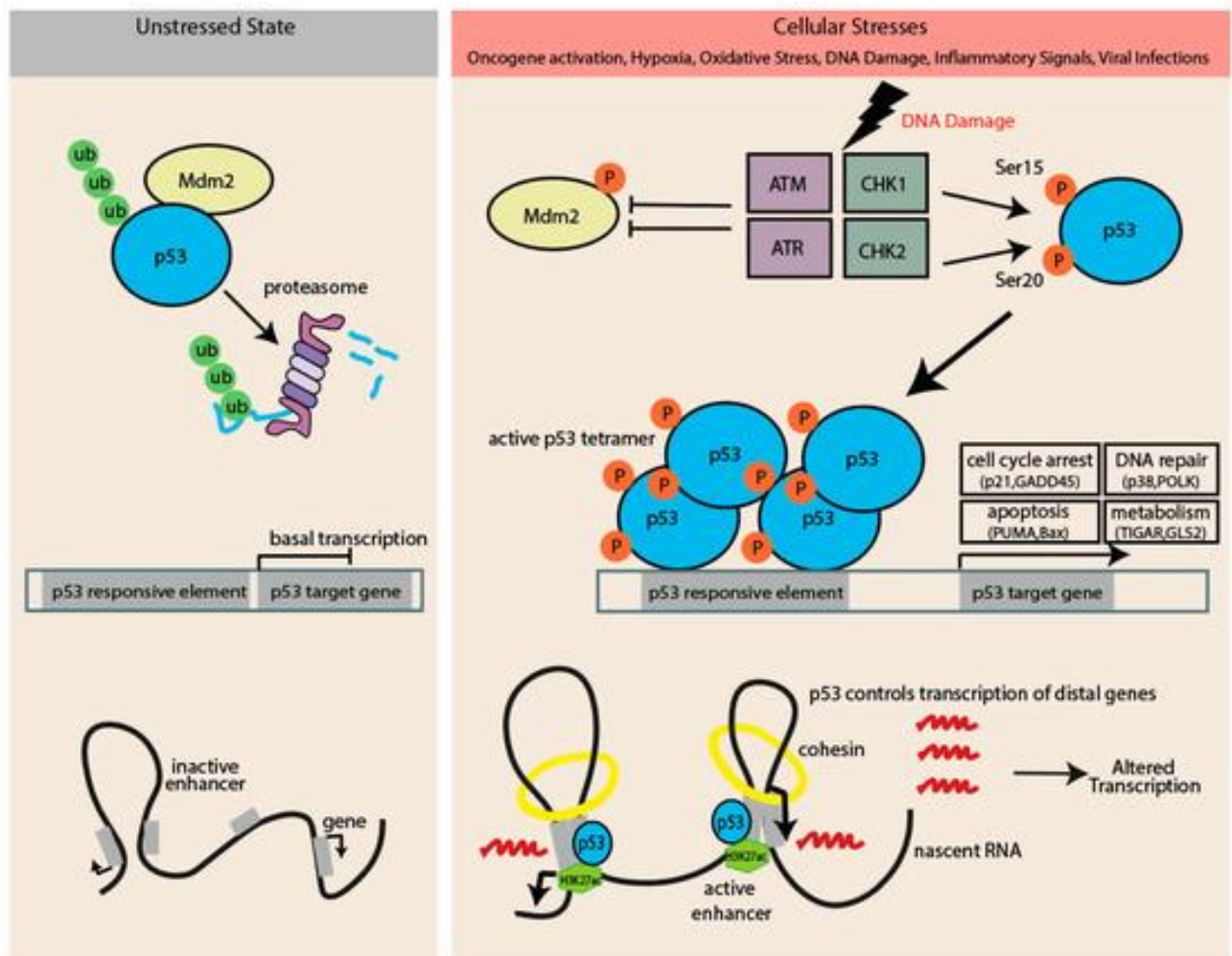


Figure 3 : régulation des niveaux et de l'activité de la protéine p53 dans des cellules non stressées et stressées [4]

Les modifications post-traductionnelles jouent un rôle essentiel dans la stabilité, la localisation et l'activité transcriptionnelle de p53 lorsqu'une cellule subit un stress.

➤ La phosphorylation

Les protéines ATM et ATR sont les principaux transducteurs des signaux de dommages à l'ADN. L'ATM est principalement activée par les cassures à double brin de l'ADN dues à l'exposition aux rayonnements ionisants ; cette kinase phosphoryle p53 et stimule également d'autres kinases, telles que Chk1 et Chk2, qui phosphorylent p53 ainsi que MDM2. En cas d'exposition aux UV, ce sont notamment ATR, p38MAPK et le complexe CK2/FACT qui sont activés, entraînant la phosphorylation de p53 en empêchant sa dégradation par le MDM2, favorisant ainsi son activation [31, 32].

➤ **Acétylation**

L'acétylation par les histones acétyltransférases comme p300/CBP renforce sa capacité à lier l'ADN et stimule l'expression des gènes impliqués dans l'arrêt du cycle cellulaire et l'induction de l'apoptose.

➤ **Ubiquitination**

Dans les conditions normales, MDM2 agit comme une enzyme qui ubiquitine la protéine p53, ce qui conduit à sa dégradation par le protéasome.

3.2. Mutation du gène *TP53* et cancer

La majorité des mutations de *TP53* sont des mutations faux-sens conduisant à la production des protéines p53 mutantes. Ces altérations entraînent une perte de fonction de p53 et peuvent conférer à la protéine mutée de nouvelles propriétés biologiques favorisant la tumorigénèse [30, 33]. Dans plus de 90 % des tumeurs présentant une mutation du gène *TP53*, le second allèle est également inactivé par mutation, délétion chromosomique ou perte d'hétérozygotie, validant ainsi le modèle classique des deux "coups" (Knudson) [34]. Ces anomalies sont notamment associées à une augmentation de la prolifération, à des altérations métaboliques, à un potentiel métastatique accru, à une modification du microenvironnement tumoral, ainsi qu'à une résistance aux traitements tels que la chimiothérapie et la radiothérapie [35].

Les mutations germinales du gène *TP53* sont responsables du syndrome de Li-Fraumeni, une affection héréditaire qui prédispose à la survenue précoce de plusieurs cancers, notamment les carcinomes du sein, les sarcomes, les tumeurs cérébrales et les carcinomes corticosurrénaux [36].

Les mutations somatiques du gène *TP53* conduisent à des tumeurs sporadiques telles que les cancers de l'ovaire, du sein, du côlon-rectum, de la tête et du cou, et du poumon [37-39]. Une étude a rapporté une association entre les mutations somatiques du gène *TP53* et des mutations héréditaires des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* dans les tumeurs de l'ovaire [40].

3.3. Le polymorphisme p.Arg72Pro du gène *TP53*

Le polymorphisme est une variation de la séquence d'ADN présente dans une population avec une fréquence de 1 % ou plus, contrairement à la mutation qui est généralement rare et présente chez moins de 1 % de la population [41].

Les polymorphismes peuvent aussi consister en une ou plusieurs variations de nucléotides. Le SNP (polymorphisme nucléotidique simple) représente le type de variation génétique le plus fréquent dans le génome humain.

Plusieurs polymorphismes ont été étudiés au niveau du gène *TP53*, parmi lesquels le polymorphisme p.Arg72Pro est le plus largement étudié. Ce polymorphisme p.Arg72Pro (rs1042522) du gène *TP53*, correspond à une substitution d'une arginine par une proline au codon 72 de la protéine p53. Il est situé dans l'exon 4 au sein du domaine riche en proline qui joue un rôle crucial dans l'activation et la stabilité de p53.

Chaque individu possède l'un des trois (3) génotypes possibles du gène *TP53* au codon 72 : homozygote pour l'arginine (*Arg/Arg*) ou hétérozygote (*Arg/Pro*) ou homozygote pour la proline (*Pro/Pro*).

Il a été démontré que deux variants polymorphes de la protéine p53 de type sauvage présentent des propriétés biochimiques et biologiques différentes.

Le variant 72Arg de *TP53* présente une capacité accrue à se localiser dans les mitochondries, à libérer le cytochrome c et à déclencher l'apoptose. En revanche, le variant 72Pro est plus efficace pour induire l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1 [9, 42].

De plus, le variant 72Pro active plus efficacement les gènes impliqués dans la réparation de l'ADN dépendante de *TP53* dans divers tests cellulaires. Par ailleurs, les cellules exprimant ce variant présentent une diminution de la formation de micronoyaux, suggérant qu'elle contribue à une meilleure stabilité du génome [10].

Ces différences fonctionnelles pourraient influencer la susceptibilité au cancer, en particulier au cancer du col de l'utérus associé à l'infection par les papillomavirus humains (HPV) à haut risque. En effet, l'oncoprotéine virale E6 se lie préférentiellement à la forme Arg72 de p53, facilitant sa dégradation via la voie

ubiquitine-protéasome, ce qui conduit à une inhibition de l'apoptose et favorise l'échappement tumoral [43].

Cependant, les résultats sont contradictoires : certaines méta-analyses ont mis en évidence une association entre le polymorphisme p.Arg72Pro et un risque accru de cancer [11, 12, 44], tandis que d'autres n'ont trouvé aucune association significative [45, 46]. Plusieurs facteurs pourraient expliquer ces divergences, notamment des différences ethniques, les variations géographiques et l'influence des facteurs environnementaux.

En effet, la distribution des allèles Arg et Pro varie selon les populations géographiquement distinctes. Des études ont rapporté que l'allèle Arg est généralement plus fréquent dans les populations européennes, tandis que l'allèle Pro présente une fréquence plus élevée dans les populations africaines [15, 47].

Par ailleurs, certaines études avancent aussi que la distribution du polymorphisme p.Arg72Pro du gène *TP53* pourrait être influencée par des gradients géographiques, notamment la latitude et les conditions climatiques. L'allèle Arg (Arginine) serait soumis à une sélection positive dans les régions à climat froid et aux hautes latitudes, tandis que l'allèle Pro (proline) prédominerait dans les populations vivant à proximité de l'équateur (Afrique subsaharienne) [48].

4. METHODE ET MATERIELS

4.1 Cadre d'étude

Ce travail s'inscrit dans le cadre de mon mémoire de Master de Génétique et Pathologies Moléculaires. Les données sont issues d'un projet de recherche sur la pharmacogénétique des antirétroviraux (ARV) au Mali réalisé en 2018 dont les participants ont été recrutés au service des maladies infectieuses et tropicales. Les analyses génétiques ont été réalisées au Centre de Recherche et de Formation sur les Pathologies Moléculaires (CREFPAM).

4.2 Site d'étude

L'étude a été menée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) du Point G à Bamako.

4.3 Type d'étude

Il s'agissait d'une étude transversale.

4.4 Population d'étude et échantillonnage

L'étude a concerné des personnes en bonne santé. Un échantillonnage exhaustif a permis d'inclure 91 participants âgés de 18 ans et plus.

4.4.1 Critères d'inclusion

- Donner son consentement libre et éclairé
- Être âgé(e) de 18 ans ou plus
- Être une personne en bonne santé
- Accepter le prélèvement sanguin

4.4.2 Critères de non-inclusion

Nous n'avons pas inclus dans notre étude toute personne présentant une pathologie chronique connue.

4.5 Prélèvement sanguin

Un prélèvement sanguin de 5 ml a été effectué chez chaque participant dans un tube contenant de l'acide éthylène diamine tétra-acétique (EDTA). Les échantillons ont été stockés à -20 °C jusqu'à la réalisation des analyses génétiques.

4.6 Extraction d'ADN

L'ADN génomique de nos échantillons a été extrait à l'aide du kit de Qiagen

 **Principe** : le principe repose sur trois étapes clés :

La lyse (destruction des membranes cellulaires et nucléaires pour libérer l'ADN)

La purification (élimination des protéines et autres débris cellulaires)

Et l'élution de l'ADN

 **Procédure** :

Décongeler les échantillons avant de commencer l'extraction

- **Lyse cellulaire**

- Prélever 3 ml de sang total

- Ajouter 9 ml de solution de lyse des globules rouges (RBC), qui est une solution hypotonique prête à l'emploi. Sa composition est :

Pour un litre (1 L)

10 ml de Tris HCl (pH 8,6 à 1 M)

5 ml de MgCl₂ (1M)

3 ml de NaCl (3M)

- Mélanger par inversion (minimum 10 fois) ;

- Incuber pendant 5 minutes à température ambiante

- Centrifuger pendant 2 minutes à 2000 g tour

- Éliminer soigneusement le surnageant tout en gardant le culot déposé au fond du tube avec un volume de 200 µl

- Ajouter 3 ml de la solution de lyse des globules blancs (CLS), qui est également une solution hypotonique contenant du Tris (1 M), de l'EDTA (0,5 M) et du NaCl (5 M). Mixer vigoureusement au vortex durant 20 secondes.

- **Purification**

- Ajouter 1 ml de la solution de précipitation des protéines (PK) et mixer vigoureusement à l'aide du vortex pendant 20 secondes

- Centrifuger pendant 5 minutes à 2000 g tour

- Transférer le surnageant dans un nouveau tube falcon de 15 ml contenant 3 ml d'isopropanol préalablement refroidi, en veillant à ne pas entraîner le culot
- Mélanger en inversant délicatement le tube jusqu'à ce que l'ADN apparaisse sous forme de filaments
- Centrifuger pendant 2 minutes à 2000 g tour, l'ADN se dépose au fond sous forme de culot blanc
- Éliminer soigneusement le surnageant et égoutter le tube en l'inversant sur un morceau propre de papier absorbant, en veillant à ce que le culot d'ADN reste au fond
- Ajouter 3 ml d'éthanol à 70 % et inverser le tube plusieurs fois pour laver l'ADN
- Centrifuger pendant 1 minute à 2000 g tour
- Éliminer le surnageant et égoutter le tube sur un morceau propre de papier absorbant, en veillant à ce que le culot d'ADN reste dans le tube. Laisser les tubes sécher à l'air libre pendant 5 à 10 minutes.

- **Élution de l'ADN**

- Ajouter 300 µl de la solution d'hydratation de l'ADN en s'assurant que le culot est bien au fond
- Incuber à 65 °C au bain-marie pendant 1 minute pour dissoudre l'ADN
- Compléter la dissolution de l'ADN à température ambiante toute la nuit avec une légère agitation
- Centrifuger brièvement les échantillons et transférer dans les cryotubes pour le stockage à -20 °C pour une conservation à longue durée ou à +4 °C pour une utilisation très prochaine.

4.7 Contrôle de la qualité et de la quantité de l'ADN

4.7.1 Évaluation de la qualité de l'ADN

La qualité de l'ADN extrait a été évaluée par électrophorèse sur le gel d'agarose à 1 % en chargeant 2 µl de la solution d'ADN de chaque échantillon. La migration électrophorétique a été réalisée sous une tension de 100 volts pendant 20 minutes. Après la migration, le gel a été placé dans une chambre à ultra-violet (UV) afin de

visualiser les bandes. Cette méthode permet aussi de détecter toute éventuelle dégradation de l'ADN survenue au cours du processus d'extraction.

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

La concentration de l'ADN extrait a été déterminée par spectrophotométrie à 260 nm à partir de solutions diluées au 1/50. Il a été établi qu'une unité de densité optique (DO) équivaut à 50 µg/ml d'ADN. Le rendement correspond au rapport entre la quantité d'ADN obtenue et le volume initial de sang total utilisé.

La pureté de l'ADN a été évaluée par la mesure des absorbances à 260 et à 280 nm, puis en calculant le rapport DO 260/DO 280. En conditions normales, ce rapport doit être compris entre 1,8 et 2,0. Une valeur inférieure à 1,8 indique une éventuelle contamination par des protéines ou des lipides, tandis qu'une valeur supérieure à 2 peut indiquer une contamination par de l'ARN.

4.8 Génotypage du polymorphisme p.Arg72Pro du gène *TP53*

La technique PCR-RFLP (polymorphisme de longueur des fragments de restriction) a été utilisée pour déterminer les génotypes du polymorphisme p.Arg72Pro du gène *TP53*.

Les séquences des amorces utilisées pour l'amplification sont présentées ci-dessous :

Tableau 1 : amorces utilisées [49]

Sens des amorces	Séquences nucléotidiques
<i>Forward</i> (sens)	5'-TTGCCGTCCCAAGCAATGGATGA-3'
<i>Reverse</i> (antisens)	5'-TCTGGGAAGGGACAGAAGATGAC-3'

4.8.1 Principe de la PCR-RFLP

La PCR-RFLP (*Polymerase Chain Reaction - Restriction Fragment Length Polymorphism*) est une technique de biologie moléculaire combinant l'amplification par PCR (*Polymerase Chain Reaction*) d'une séquence d'ADN spécifique et sa digestion par des enzymes de restriction. Elle permet de détecter des variations de séquence

(polymorphismes) en analysant les différences de taille des fragments d'ADN après coupure révélées par électrophorèse.

4.8.2 Préparation des produits de PCR

Un volume total de 25 µl a été utilisé pour la réaction de PCR. Le mélange réactionnel est composé de :

100 ng d'ADN génomique

1X Buffer

1,5 mM de MgCl₂

0,2 mM de chaque dNTP

10 pM de chaque amorce

0,5 U de la Taq polymérase

Ce mélange est ajusté à un volume total de 25 µl avec de l'eau ultrapure.

4.8.3 Les conditions d'amplification du gène *TP53*

Les conditions des cycles d'amplification sont :

la dénaturation initiale à 95 °C pendant 5 min, suivie de 35 cycles de dénaturation à 95 °C pendant 30 s, d'hybridation à 64 °C pendant 1 min, d'élongation à 72 °C pendant 1 min et d'une élongation finale de 7 min à 72 °C.

L'amplification a été réalisée à l'aide d'un thermocycleur.

4.8.4 Digestion par l'enzyme de restriction

L'enzyme de restriction BstUI (ou son isoschizomère Bsh1236I) a été utilisée pour la digestion des produits de la PCR. Elle est une endonucléase de type II qui reconnaît la séquence palindromique 5'-CG[^]CG-3' et coupe l'ADN au niveau du site de clivage CG/CG, générant des extrémités franches.

Pour un volume total de 50 µl, le mélange réactionnel dans un tube de 0,5 ml était composé de :

1 µg de l'ADN

1 µl de l'enzyme de restriction

Et compléter à 50 µl avec de l'eau sans nucléase

À noter que l'enzyme doit toujours être ajoutée en dernier

Mixer brièvement la réaction avec la pipette de haut en bas

Puis incuber à 60 °C pendant 1 heure.

4.8.5 Révélation sur le gel d'agarose

Leur taille et leur pureté des produits PCR ont été vérifiées par électrophorèse sur le gel d'agarose à 3 % et visualisées sous lumière ultra-violette (UV) à l'aide d'un transilluminateur.

4.8.6 Interprétation des profils RFLP

Le fragment de 199 pb est resté intact en présence de l'allèle C (Pro). En revanche, il a été digéré en deux fragments de 113 pb et 86 pb en présence de l'allèle G (Arg).

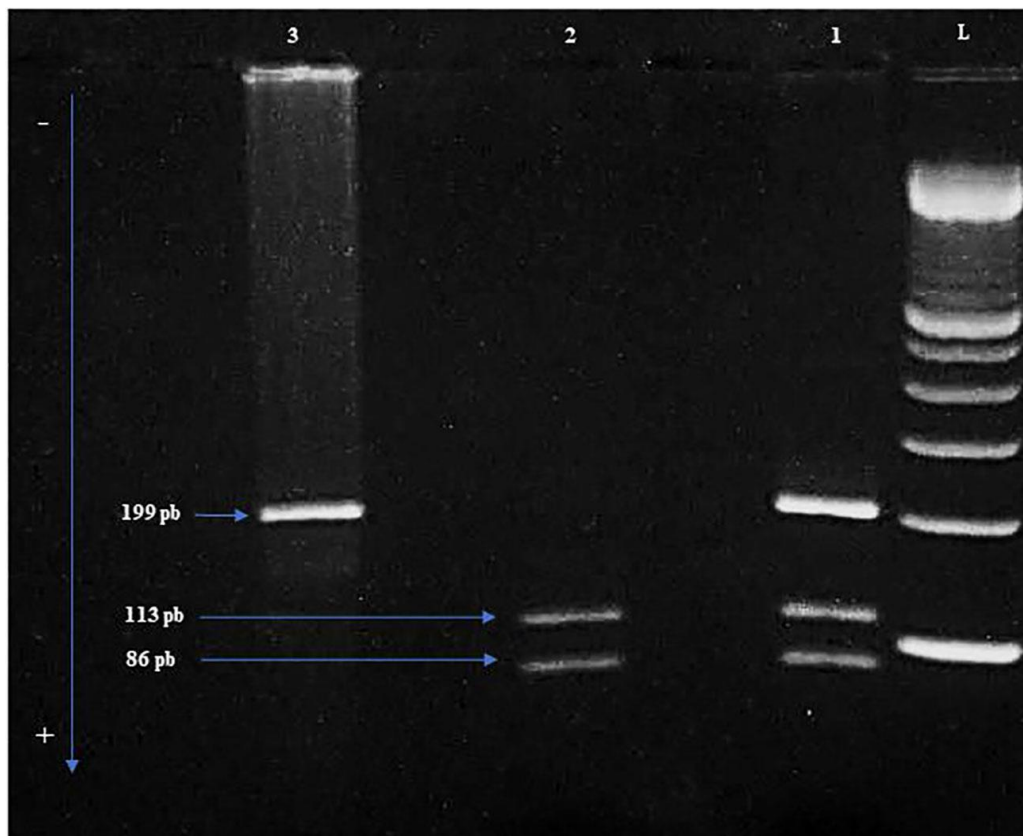


Figure 4 : différents génotypes sont représentés sur le gel d'agarose obtenu par PCR-RFLP

1 : le génotype homozygote sauvage (GG) correspond à la présence de deux fragments de 113 pb et 86 pb

2 : le génotype homozygote muté (CC) correspond à la présence du fragment de 199 pb

3 : le génotype hétérozygote (GC) correspond à l'apparition des trois fragments (199 pb, 113 pb et 86 pb).

La ligne L : correspond au marqueur de poids moléculaire, permettant d'estimer la taille des fragments d'ADN.

4.9 Gestion et analyse des données

Les données ont été collectées sur un formulaire de rapport des cas (CRF). La saisie a été effectuée dans le logiciel Microsoft Excel et les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS.

Le test du chi-carré (χ^2) de Pearson et le test exact de Fisher ont été utilisés pour comparer les proportions avec un seuil de signification fixé à 5 %.

4.10 Considérations éthiques

Le projet de recherche a été approuvé par le comité d'éthique de l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako sous le numéro N°2018/113/CE/FMPOS.

Un numéro d'identifiant unique a été attribué à chaque participant afin de garantir la confidentialité des données et seuls les investigateurs avaient accès à la base de données.

5. RESULTATS

5.1 Caractéristiques socio-démographiques

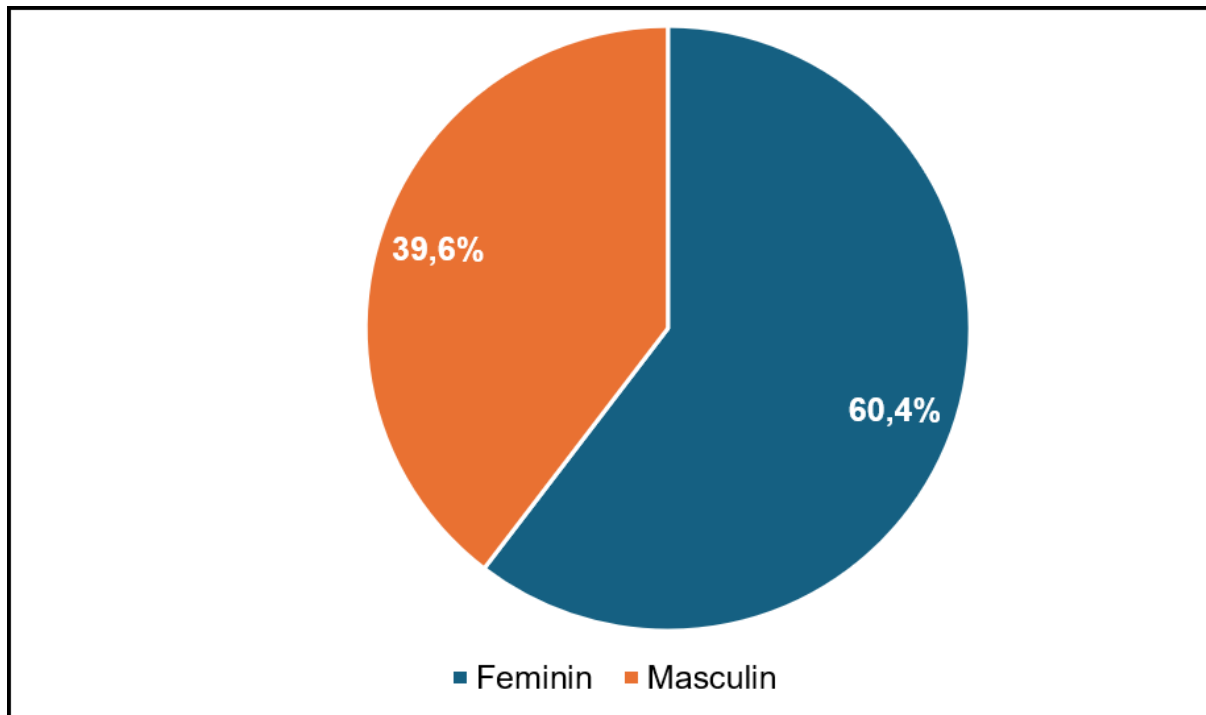


Figure 5 : répartition des participants selon le sexe

Dans notre étude, le sexe féminin était majoritaire avec 60,4 % avec un sex-ratio de 0,65 (36/55).

Tableau 2 : répartition des participants selon les classes d'âge

Classe d'âge	Effectifs	Pourcentage
18-29 ans	53	58,2
30-39 ans	21	23,1
≥ 40 ans	17	18,7
Total	91	100

La classe d'âge de 18-29 ans était majoritaire avec 58,2 %.

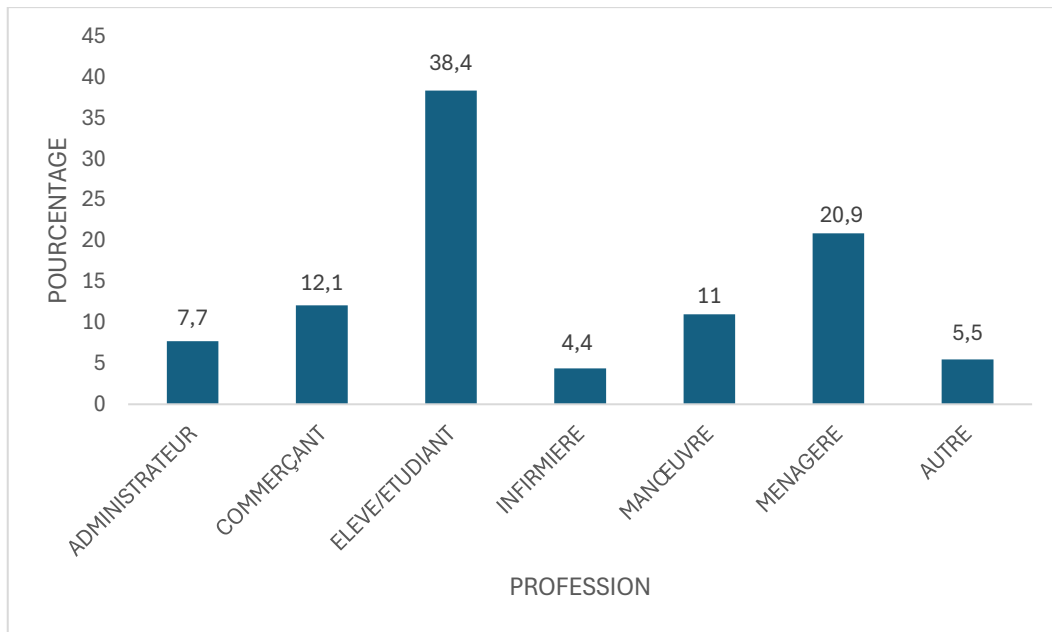


Figure 6 : répartition des participants selon la profession

Autres : étaient les enseignants, chauffeur et photographe

Les étudiants et les élèves représentaient 38,4 % suivis des ménagères et des commerçants avec 20,9 % et 12,1 % respectivement.

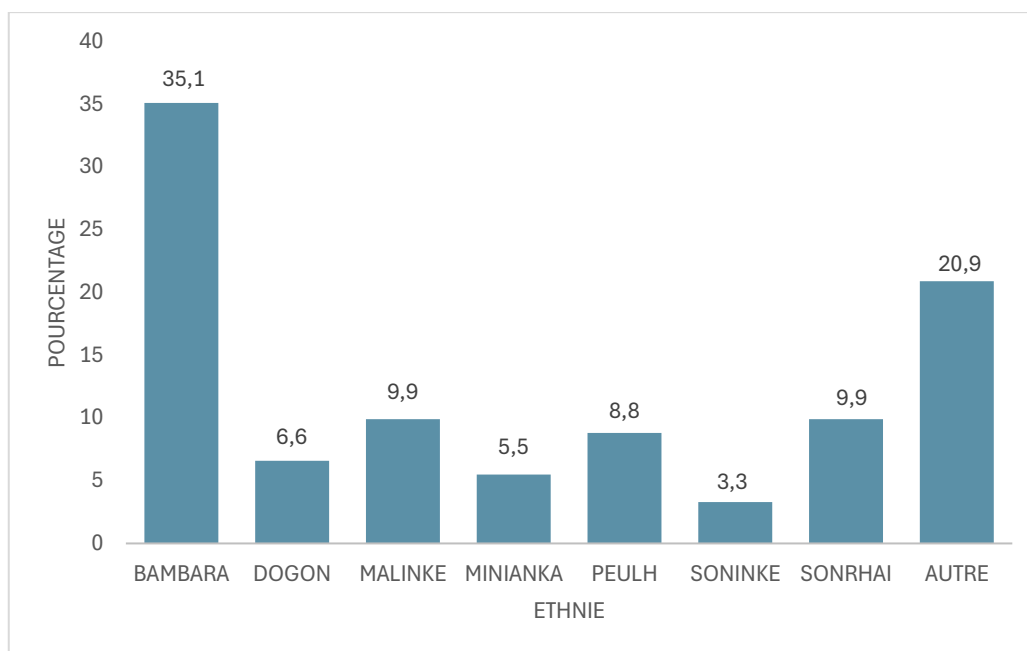


Figure 7 : répartition des participants selon l'ethnie

Les autres ethnies étaient composées notamment de Bobo, Dafi, Diawando, Kassonké, Mossi, Samoko, Sénoufo avec 20,9 %.

Les bambaras étaient le groupe ethnique le plus représenté avec 35,1 % suivis des malinkés, des sonrhais, des peulhs avec respectivement 9,9 %, 9,9 % et 8,8 %.

Tableau 3 : répartition des participants en fonction du statut matrimonial

Statut matrimonial	Effectifs	Pourcentage
Célibataire	36	39,6
Marié	53	58,2
Veuve	2	2,2
Total	91	100

La majorité de nos participants étaient mariés (58,2 %) suivis des célibataires (39,6 %) et des veuves (2,2 %).

Tableau 4 : répartition des participants en fonction du niveau d’instruction

Niveau d’instruction	Effectifs	Pourcentage
Non scolarisé	16	17,6
Primaire	26	28,6
Secondaire	28	30,7
Professionnel	10	11,0
Supérieur	11	12,1
Total	91	100

Le niveau d’instruction des participants était secondaire chez 30,7 % et primaire chez 28,6 %.

5.2 Génotype du polymorphisme *p.Arg72Pro*

Tableau 5 : distribution génotypique du polymorphisme *p.Arg72Pro* du gène *TP53* dans la population malienne

Génotypes	Effectifs	Pourcentage
<i>Arg/Arg</i>	37	40,6
<i>Arg/Pro</i>	36	39,6
<i>Pro/Pro</i>	18	19,8
Total	91	100

Le génotype homozygote sauvage *Arg/Arg* a été identifié chez 40,6 % des participants et 39,6 % présentaient le génotype hétérozygote *Arg/Pro*, tandis que le génotype homozygote muté *Pro/Pro* n'était présent que chez 19,8 % des participants.

5.3 Fréquence allélique Arginine et Proline du polymorphisme

Tableau 6 : fréquences alléliques du polymorphisme p.Arg72Pro du gène *TP53*

Allèle	Effectifs	Pourcentage
Arg	110	60,4
Pro	72	39,6

La fréquence de l'allèle Arg était de 60,4 % contre 39,6 % pour l'allèle Pro.

5.4 Distribution du polymorphisme selon les caractéristiques socio-démographiques des participants

Tableau 7 : distribution des génotypes *Arg/Arg*, *Arg/Pro*, *Pro/Pro* selon le sexe

Sexe	Génotypes			Total n (%)	p
	<i>Arg/Arg</i>	<i>Arg/Pro</i>	<i>Pro/Pro</i>		
	n (%)	n (%)	n (%)		
Féminin	24 (43,6)	23 (41,8)	8 (14,6)	55 (100)	0,3
Masculin	13 (36,1)	13 (36,1)	10 (27,8)	36 (100)	

La fréquence du génotype homozygote sauvage *Arg/Arg* était de 43,6 % chez les féminins vs 36,1 % chez les masculins ; elle était de 41,8 % vs 36,1 % pour le génotype hétérozygote *Arg/Pro* et 14,6 % vs 27,8 % pour le génotype homozygote muté *Pro/Pro*. Globalement, la fréquence de ces génotypes ne variait pas selon le sexe ($p = 0,3$).

Tableau 8 : distribution des génotypes *Arg/Arg*, *Arg/Pro*, *Pro/Pro* en fonction des classes d'âge

Classe d'âge	Génotypes			Total n (%)	p
	<i>Arg/Arg</i> n (%)	<i>Arg/Pro</i> n (%)	<i>Pro/Pro</i> n (%)		
18-29 ans	23 (43,4)	20 (37,7)	10 (18,9)	53 (100)	
30-39 ans	10 (47,6)	5 (23,8)	6 (28,6)	21 (100)	
≥ 40 ans	4 (23,5)	11 (64,7)	2 (11,8)	17 (100)	0,1

Le génotype homozygote sauvage *Arg/Arg* était plus fréquent chez les sujets de 18-29 ans (43,4 %) et de 30-39 ans (47,6 %) tandis que chez les sujets âgés de 40 ans et plus, le génotype hétérozygote *Arg/Pro* prédominait (64,7 %). Cependant, cette variation n'était pas statistiquement significative selon les classes d'âge ($p = 0,1$).

Tableau 9 : distribution des génotypes *Arg/Arg*, *Arg/Pro*, *Pro/Pro* en fonction de l'ethnie

Ethnie	Génotype			Total n (%)	p
	<i>Arg/Arg</i> n (%)	<i>Arg/Pro</i> n (%)	<i>Pro/Pro</i> n (%)		
Bambara	17 (53,1)	10 (31,3)	5 (15,6)	32 (100)	0,01
Dogon	1 (16,7)	4 (66,6)	1 (16,7)	6 (100)	
Malinké	3 (33,3)	6 (66,7)	0 (0,0)	9 (100)	
Minianka	2 (40,0)	1 (20,0)	2 (40,0)	5 (100)	
Peulh	5 (62,5)	1 (12,5)	2 (25,0)	8 (100)	
Soninké	1 (33,3)	0 (0,0)	2 (66,7)	3 (100)	
Sonrhais	1 (11,1)	3 (33,3)	5 (55,6)	9 (100)	
Autres	7 (36,8)	11 (57,9)	1 (5,3)	19 (100)	

Le génotype homozygote sauvage *Arg/Arg* était plus fréquent chez les bambaras (53,1 %) et les peulhs (62,5 %) tandis que le génotype hétérozygote *Arg/Pro* était prédominant chez les dogons (66,6 %), malinkés (66,7 %) et dans le groupe autres (57,9 %). Le génotype homozygote muté *Pro/Pro* était majoritaire chez les sonrhais (55,6 %) et les soninkés (66,7 %) et était absent chez les malinkés. Ces résultats montrent une variation statistiquement significative de la fréquence de ces génotypes selon les ethnies ($p = 0,01$).

6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

À notre connaissance, il s'agit d'une toute première étude pilote ayant évalué la distribution du polymorphisme p.Arg72Pro du gène *TP53* dans la population malienne.

Au total, 91 participants ont été inclus dans cette étude, avec une prédominance du sexe féminin (**figure 5**). La majorité de nos participants était bambara, suivie des malinkés (**figure 7**). Ce résultat est en accord avec les données du dernier rapport de l'Enquête Démographique et de Santé au Mali (EDSM VII 2023-2024) qui indique que les Bambaras constituent le groupe ethnique le plus représenté au Mali [50].

Le génotype homozygote sauvage *Arg/Arg* était présent chez 40,6 % des participants et 39,6 % présentaient le génotype hétérozygote *Arg/Pro*, tandis que le génotype homozygote muté *Pro/Pro* était le moins fréquent (19,8 %, **tableau 5**). Ces résultats sont similaires à ceux rapportés par Aamir Allam Khan et *al.* en Inde en 2015 avec des fréquences respectives de 42,1 %, 39,2 % et 17,7 % pour les génotypes *Arg/Arg*, *Arg/Pro* et *Pro/Pro* [51]. Les mêmes tendances ont été rapportées par Arijana Zorić et *al.* en Croatie en 2012, où les fréquences génotypiques étaient respectivement de 54,34 %, 38,71 %, et 6,95 % [52]. Même si les tendances sont les mêmes, la variabilité dans la fréquence pourrait être due aux différences ethniques et géographiques entre les populations étudiées.

Par ailleurs, la distribution génotypique observée dans notre étude avec ($\chi^2 = 2,68$; ddl = 1; $p > 0,05$) suggérant que la population malienne est à l'équilibre d'Hardy-Weinberg. Cela pourrait s'expliquer par l'absence de pression de sélection naturelle.

En Afrique, la distribution du polymorphisme p.Arg72Pro du gène *TP53* est très variable. Dans notre étude, la fréquence de l'allèle Arg était de 60,4 % contre 39,6 % pour l'allèle Pro montrant une prédominance de l'allèle Arg (**tableau 6**). Cette distribution est concordante avec les résultats rapportés par Jyoti Bhardwaj et *al.* en 2023 dans la même zone, qui avaient observé une fréquence de 51,8 % pour l'allèle Arg [53]. Des résultats similaires ont également été rapportés dans des études récentes africaines menées en Algérie [54], en Tunisie [55] et au Gabon [56].

Cependant, des études menées en Afrique ont rapporté une prédominance de l'allèle Pro dans ces populations, contrairement aux populations européennes où l'allèle arginine est généralement plus fréquent [47, 57]. Selon la littérature, la fréquence de l'allèle Arg varierait considérablement en fonction de la latitude et des conditions

climatiques. Il a été supposé que les populations vivant à proximité de l'équateur présenteraient une fréquence plus élevée de l'allèle Pro, tandis que la fréquence de l'allèle Arg augmenterait progressivement dans les populations plus éloignées de l'équateur [58]. Ce phénomène pourrait être attribué à la sélection naturelle. D'autres travaux ont également montré une distribution équilibrée des deux allèles suggérant l'absence d'une dominance constante d'un allèle [59]. Ces différences, observées entre les études, pourraient s'expliquer par l'hétérogénéité génétique des populations africaines et la taille des échantillons étudiés.

La distribution des génotypes du polymorphisme p.Arg72Pro du gène *TP53* ne variait pas selon le sexe ($p = 0,3$) et les classes d'âge ($p = 0,1$) respectivement (**tableaux 7 et 8**). Nos résultats sont en accord avec plusieurs études, notamment celle menée par Jakob B Kodal et *al.* au Danemark en 2017 dans la population générale, qui n'avait observé aucune différence significative entre ce polymorphisme, le sexe et l'âge [60]. L'absence de ces différences pourrait être due au caractère autosomique du polymorphisme p.Arg72Pro du gène *TP53* ainsi qu'à la taille relativement limitée de notre échantillon.

En revanche, la distribution du polymorphisme p.Arg72Pro variait significativement en fonction des groupes ethniques ($p = 0,01$). Le génotype homozygote sauvage *Arg/Arg* était plus fréquent chez les bambaras et les peulhs tandis que le génotype hétérozygote *Arg/Pro* prédominait chez les dogons et les malinkés. Le génotype homozygote muté *Pro/Pro* était majoritaire chez les sonrhais et les soninkés (**tableau 9**).

Cette hétérogénéité est cohérente avec les données de la littérature, qui montrent une variabilité de la distribution du polymorphisme p.Arg72Pro selon l'origine ethnique et géographique des populations [47]. Elle pourrait s'expliquer par la diversité génétique des populations africaines, ainsi que par certains facteurs démographiques comme l'endogamie, les migrations.

Par ailleurs, certaines études suggèrent que ce polymorphisme pourrait être influencé par des pressions de sélection naturelle liées à l'environnement, notamment les infections virales et les conditions climatiques [48, 61].

D'un point de vue fonctionnel, le polymorphisme p.Arg72Pro présente une importance biologique majeure. Le variant Arg possède une capacité plus élevée à induire

l'apoptose, tandis que le variant Pro est davantage impliqué dans l'arrêt du cycle cellulaire et la réparation de l'ADN. Ces différences fonctionnelles pourraient moduler la réponse cellulaire aux dommages de l'ADN et influencer la susceptibilité à certaines pathologies, notamment les cancers.

Cette étude a permis de déterminer la distribution du polymorphisme p.Arg72Pro du gène *TP53* dans la population malienne, pour laquelle les données génétiques demeurent limitées. Les résultats obtenus contribuent ainsi à constituer une base de données préliminaire pouvant servir de référence pour de futures études de génétique moléculaire au Mali.

Toutefois, la présente étude présente certaines limites. La taille de l'échantillon était relativement faible, ce qui pourrait limiter la généralisation des résultats.

Perspectives

Réaliser des études multicentriques afin d'évaluer l'association entre le polymorphisme p.Arg72Pro du gène *TP53* et le risque de survenue de cancers dans la population malienne.

7. CONCLUSION

Nos résultats ont montré une prédominance du génotype homozygote sauvage *Arg/Arg*, suivi du génotype hétérozygote *Arg/Pro* tandis que le génotype homozygote muté *Pro/Pro* était le moins fréquent. L'allèle Arg était globalement plus fréquent que l'allèle Pro.

Par ailleurs, la distribution du polymorphisme p.Arg72Pro du gène *TP53* variait significativement selon les groupes ethniques.

8. RECOMMANDATIONS

Aux autorités sanitaires et politiques

- Renforcer le financement de la recherche en génétique au Mali afin de disposer de davantage de données génétiques sur la population malienne

Aux chercheurs

- Mener d'autres études sur des échantillons représentatifs afin de confirmer les résultats obtenus sur la distribution du polymorphisme Arg72Pro du gène *TP53* dans la population malienne.

9. REFERENCES

1. Dridi, W., et al., *[Dominant negative activity of mutated p53 proteins]*. Med Sci (Paris), 2006. **22**(3): p. 301-7.
2. Saeed, W.H., A.A. Eissa, and A.A. Al-Doski, *Impact Of TP53 Gene Promoter Methylation On Chronic Lymphocytic Leukemia Pathogenesis And Progression*. J Blood Med, 2019. **10**: p. 399-404.
3. Levine, A.J., *Spontaneous and inherited TP53 genetic alterations*. Oncogene, 2021. **40**(41): p. 5975-5983.
4. Hertel, A. and Z. Storchová, *The Role of p53 Mutations in Early and Late Response to Mitotic Aberrations*. Biomolecules, 2025. **15**(2): p. 244.
5. Voskarides, K. and N. Giannopoulou, *The Role of TP53 in Adaptation and Evolution*. Cells, 2023. **12**(3): p. 512.
6. Lozano, G., C. Prives, and K. Sabapathy, *Mutant p53 Gain of Function: Why Many See It, Why Some Do Not*. Cancer Discov, 2025. **15**(6): p. 1099-1104.
7. Thomas, M., et al., *Two polymorphic variants of wild-type p53 differ biochemically and biologically*. Mol Cell Biol, 1999. **19**(2): p. 1092-100.
8. Jafrin, S., et al., *Association of TP53 Codon 72 Arg>Pro Polymorphism with Breast and Lung Cancer Risk in the South Asian Population: A Meta-Analysis*. Asian Pac J Cancer Prev, 2020. **21**(6): p. 1511-1519.
9. Dumont, P., et al., *The codon 72 polymorphic variants of p53 have markedly different apoptotic potential*. Nat Genet, 2003. **33**(3): p. 357-65.
10. Siddique, M. and K. Sabapathy, *Trp53-dependent DNA-repair is affected by the codon 72 polymorphism*. Oncogene, 2006. **25**(25): p. 3489-500.
11. Diakite, B., et al., *p.Arg72Pro polymorphism of P53 and breast cancer risk: a meta-analysis of case-control studies*. BMC Med Genet, 2020. **21**(1): p. 206.
12. Zhou, Y., et al., *P53 codon 72 polymorphism and gastric cancer: a meta-analysis of the literature*. Int J Cancer, 2007. **121**(7): p. 1481-6.
13. Kholili, U., et al., *Association of p53 Pro72Arg Polymorphism with Hepatocellular Carcinoma Risk in Hepatitis B Across Multiethnic Populations*. Cancers (Basel), 2026. **18**(3): p. 380.
14. Sucheston, L., et al., *Natural selection and functional genetic variation in the p53 pathway*. Hum Mol Genet, 2011. **20**(8): p. 1502-8.

15. Thurow, H.S., et al., *TP53 gene polymorphism: importance to cancer, ethnicity and birth weight in a Brazilian cohort*. J Biosci, 2011. **36**(5): p. 823-31.
16. Information, N.C.f.B. *dbSNP rs1042522 (TP53 Arg72Pro)*. 2024; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1042522> consulté le 12 juin 2026.
17. Weinberg, R.A., *How TP53 (almost) became an oncogene*. J Mol Cell Biol, 2019. **11**(7): p. 531-533.
18. Flores-López, L.A., et al., *Pancreatic β -cell apoptosis in type 2 diabetes is related to post-translational modifications of p53 (Review)*. Mol Med Rep, 2024. **30**(5): p. 193.
19. Zhang, H., et al., *Unraveling the Guardian: p53's Multifaceted Role in the DNA Damage Response and Tumor Treatment Strategies*. Int J Mol Sci, 2024. **25**(23): p. 12928.
20. Horn, H.F. and K.H. Vousden, *Coping with stress: multiple ways to activate p53*. Oncogene, 2007. **26**(9): p. 1306-16.
21. Capuozzo, M., et al., *p53: From Fundamental Biology to Clinical Applications in Cancer*. Biology (Basel), 2022. **11**(9): p. 1325.
22. D. Chopin, D.C., F. Fradvanyi, B. Gattegno, *Le Gène p53*. Progrès en Urologie 2005. **15**, **Supp. N°1**, : p. 1338-1343.
23. Liu, Y., O. Tavana, and W. Gu, *p53 modifications: exquisite decorations of the powerful guardian*. J Mol Cell Biol, 2019. **11**(7): p. 564-577.
24. Williams, A.B. and B. Schumacher, *p53 in the DNA-Damage-Repair Process*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2016. **6**(5): p. a026070.
25. Chen, J., *The Cell-Cycle Arrest and Apoptotic Functions of p53 in Tumor Initiation and Progression*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2016. **6**(3): p. a026104.
26. Chipuk, J.E., et al., *Direct activation of Bax by p53 mediates mitochondrial membrane permeabilization and apoptosis*. Science, 2004. **303**(5660): p. 1010-4.
27. Wang, J., et al., *Puma, noxa, p53, and p63 differentially mediate stress pathway induced apoptosis*. Cell Death Dis, 2021. **12**(7): p. 659.
28. Bennett, M., et al., *Cell surface trafficking of Fas: a rapid mechanism of p53-mediated apoptosis*. Science, 1998. **282**(5387): p. 290-3.
29. Liu, Y., et al., *Understanding the complexity of p53 in a new era of tumor suppression*. Cancer Cell, 2024. **42**(6): p. 946-967.

30. Tornesello, M.L., *TP53 mutations in cancer: Molecular features and therapeutic opportunities (Review)*. Int J Mol Med, 2025. **55**(1): p. 7.
31. Appella, E. and C.W. Anderson, *Post-translational modifications and activation of p53 by genotoxic stresses*. Eur J Biochem, 2001. **268**(10): p. 2764-72.
32. Kruse, J.P. and W. Gu, *Modes of p53 regulation*. Cell, 2009. **137**(4): p. 609-22.
33. Vaddavalli, P.L. and B. Schumacher, *The p53 network: cellular and systemic DNA damage responses in cancer and aging*. Trends Genet, 2022. **38**(6): p. 598-612.
34. Donehower, L.A., et al., *Integrated Analysis of TP53 Gene and Pathway Alterations in The Cancer Genome Atlas*. Cell Rep, 2019. **28**(5): p. 1370-1384.e5.
35. Zhu, G., et al., *Mutant p53 in Cancer Progression and Targeted Therapies*. Front Oncol, 2020. **10**: p. 595187.
36. Guha, T. and D. Malkin, *Inherited TP53 Mutations and the Li-Fraumeni Syndrome*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2017. **7**(4): p. a026187.
37. Silwal-Pandit, L., A. Langerød, and A.L. Børresen-Dale, *TP53 Mutations in Breast and Ovarian Cancer*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2017. **7**(1): p. a026252.
38. Shajani-Yi, Z., et al., *Frequency of Somatic TP53 Mutations in Combination with Known Pathogenic Mutations in Colon Adenocarcinoma, Non-Small Cell Lung Carcinoma, and Gliomas as Identified by Next-Generation Sequencing*. Neoplasia, 2018. **20**(3): p. 256-262.
39. Nathan, C.A., et al., *TP53 mutations in head and neck cancer*. Mol Carcinog, 2022. **61**(4): p. 385-391.
40. Ramus, S.J., et al., *Increased frequency of TP53 mutations in BRCA1 and BRCA2 ovarian tumours*. Genes Chromosomes Cancer, 1999. **25**(2): p. 91-6.
41. Karki, R., et al., *Defining "mutation" and "polymorphism" in the era of personal genomics*. BMC Med Genomics, 2015. **8**: p. 37.
42. Pim, D. and L. Banks, *p53 polymorphic variants at codon 72 exert different effects on cell cycle progression*. Int J Cancer, 2004. **108**(2): p. 196-9.
43. Katiyar, S., et al., *Polymorphism of the p53 codon 72 Arg/Pro and the risk of HPV type 16/18-associated cervical and oral cancer in India*. Mol Cell Biochem, 2003. **252**(1-2): p. 117-24.

44. Francisco, G., et al., *Arg72Pro TP53 polymorphism and cancer susceptibility: a comprehensive meta-analysis of 302 case-control studies*. Int J Cancer, 2011. **129**(4): p. 920-30.
45. Yagublu, V., et al., *TP53 Codon 72 Polymorphism and the Risk of Colorectal Cancer in an Azerbaijani Population*. Turk J Gastroenterol, 2022. **33**(6): p. 485-490.
46. Han, P.Z., et al., *Association between TP53 gene codon72 polymorphism and prostate cancer risk: A systematic review and meta-analysis*. Medicine (Baltimore), 2019. **98**(25): p. e16135.
47. Beckman, G., et al., *Is p53 polymorphism maintained by natural selection?* Hum Hered, 1994. **44**(5): p. 266-70.
48. Shi, H., et al., *Winter temperature and UV are tightly linked to genetic changes in the p53 tumor suppressor pathway in Eastern Asia*. Am J Hum Genet, 2009. **84**(4): p. 534-41.
49. Ounalli, A., et al., *TP53 Gene 72 Arg/Pro (rs1042522) single nucleotide polymorphism increases the risk and the severity of chronic lymphocytic leukemia*. Front Oncol, 2023. **13**: p. 1272876.
50. INSTAT/CPS/SS-DS-PF/ICF. *Enquête Démographique et de Santé du Mali* 2024; Available from: https://www.instat-mali.org/laravel-filemanager/files/shares/pub/eds7-24-ind-cle_pub.pdf consulté le 13 mai 2026.
51. Khan AA, P.A., Wani AA, Malik NK, Shah ZA *Significant Association of Proline Allele in Tp53 Gene, Arg72pro Polymorphism in Brain Tumors and its Prognostic Value*. Journal of Cancer Science & Therapy, 2015. **7**(7): p. 236-241.
52. Arijana Zorić, A.H., Melita Balijsa, and Neda Slade, *The Arg72Pro Polymorphism of TP53 in Croatian Population*. CROATICA CHEMICA ACTA, 2012. **85** (2) p. 239–243.
53. Bhardwaj, J., et al., *Neither the African-Centric S47 Nor P72 Variant of TP53 Is Associated With Reduced Risk of Febrile Malaria in a Malian Cohort Study*. J Infect Dis, 2023. **228**(2): p. 202-211.
54. Abderrahmane R, B.K., Louhibi L, Zohra Moghtit F, Boubekeur A, et al *Basal Cell Carcinoma Risk and TP53 Arg72Pro Polymorphism: An Algerian Population Study*. Int J Cancer Manag, 2018. **11**(4): p. e11351.

55. Mabrouk, I., et al., *No evidence of correlation between p53 codon 72 polymorphism and risk of bladder or breast carcinoma in Tunisian patients*. Ann N Y Acad Sci, 2003. **1010**: p. 764-70.
56. Assoumou, S.Z., et al., *The preliminary study of p53 codon 72 polymorphism and risk of cervical carcinoma in Gabonese women*. Med Oncol, 2015. **32**(1): p. 281.
57. Gai, P.P., et al., *No association of the p53 codon 72 polymorphism with malaria in Ghanaian primiparae and Rwandan children*. Am J Trop Med Hyg, 2014. **90**(6): p. 1133-4.
58. Kung, C.P., Q. Liu, and M.E. Murphy, *The codon 72 polymorphism of p53 influences cell fate following nutrient deprivation*. Cancer Biol Ther, 2017. **18**(7): p. 484-491.
59. Jessy Abraham, D.M., Pratishta Agrawal and Mary Jovita James, *Association of p53 codon 72 polymorphism with weight and metabolic diseases in a Central Indian population*. Egyptian Journal of Medical Human Genetics
2024. **25**:6: p. 9.
60. Kodali, J.B., et al., *TP53 Arg72Pro, mortality after cancer, and all-cause mortality in 105,200 individuals*. Sci Rep, 2017. **7**(1): p. 336.
61. Loeb, K.R., et al., *Analysis of Tp53 codon 72 polymorphisms, Tp53 mutations, and HPV infection in cutaneous squamous cell carcinomas*. PLoS One, 2012. **7**(4): p. e34422.

10. ANNEXES

FICHE D'EXPLOITATION SPATOMA TMA2016CDF-1566

TEMOIN (PERSONNE EN BONNE SANTE)

Date de recrutement :

Service :

Numéro de dossier :/...../.....(1^{er} espace correspond aux initiales du participant (Nom et Prénom), le 2^{ème} au numéro de série du participant et le 3^{ème} à T comme témoin).

Nom du recruteur :

Renseignements personnels

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Sexe : /...../ **1. Féminin** **2. Masculin**

Adresse :

Profession :

Téléphone :

Origine ethnique :

Statut matrimonial : /...../ **1.** Célibataire **2.** Marié 3. Divorcé **4.** Veuf(ve)

5. Autres

Régime matrimonial : /...../ **1.** Monogamie **2.** Polygamie

Niveau d'instruction : /...../ **1.** Non scolarisé **2.** Primaire **3.** Secondaire

4. Professionnel **5.** Supérieur

CONSENTEMENT ECLAIRE POUR PARTICIPER A L'ETUDE PHARMACOGENETIQUE

Je, soussigné(e), M./Mme.....confirme que :

- J'ai reçu une explication détaillée sur le projet d'étude intitulé « Etude de la pharmacogénétique des antirétroviraux au Mali, Afrique de l'Ouest » envisagé par le Dr..... comme indiqué dans la fiche d'information datée.
- J'ai eu l'opportunité de poser des questions sur le projet et sur ma participation.
- J'accepte volontairement de participer au projet.
- Je comprends que ma participation exige :
 - Un prélèvement sanguin
 - Un questionnaire à remplir
- Je comprends que je peux me retirer à tout moment sans donner de raisons et que je ne serai pas pénalisé pour mon retrait et je ne serai pas interrogé sur les raisons pour lesquelles je me suis retiré.
- Je déclare avoir été pleinement informé de la nature des études à effectuer sur mon sang.
- J'autorise la collecte, la saisie et le traitement des données contenues dans mes dossiers médicaux dans le strict respect du secret médical.
- L'utilisation des données de la recherche à travers les publications, le partage et l'archivage m'a été bien expliquée.
- Je comprends que les autres chercheurs n'auront accès à ces données que s'ils acceptent de préserver la confidentialité des données et s'ils acceptent les termes que j'ai spécifiés dans ce formulaire.
- J'ai reçu un duplicata signé de ce formulaire de consentement que je garderai.
- J'accepte volontairement de participer à cette étude en signant ce consentement en tant que :

A. TEMOIN (PERSONNE EN BONNE SANTE)

B. PATIENT

.....		/...../.....
Nom du participant	Signature	Date

.....		/...../.....
Nom de l'investigateur	Signature	Date