

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
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : *Génétique*

N° d'ordre :
N° de série :

Intitulé :

**Étude du polymorphisme ID du gène de l'enzyme
de conversion de l'angiotensine dans le cancer colorectal**

Présenté et soutenu par : BOUAMAMA Hadjer
HEZIL Khouloud

Le 09/07/2019

Jury d'évaluation :

Président: CHELLAT djalila. MC A. Université des Frères Mentouri, Constantine 1.
Encadreur: SEMMAME Ouarda. MC B. Université des Frères Mentouri, Constantine 1.
Examineur: REZGOUNE Mohamed Larbi. MC A. Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

**Année universitaire
2018 - 2019**

Remerciement

*« Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le
tout puissant et miséricordieux de nous avoir
donné la force et la patience pour mener à bien ce
modeste travail. »*

*Nous remercions chaleureusement notre encadreur, **Mme SEMMAME O.** pour la confiance qu'elle nous avons accordée, pour sa grande disponibilité et ses judicieux conseils, pour sa patience, ses encouragements, sa sympathie, ses commentaires et ses corrections à tout moment nous sommes absolument heureux de connaître sa modeste personnalité, son bon esprit et son beau rire.*

*Nos remerciements s'étendent également aux membres du jury **Monsieur Rezgoune.ML**, qui a eu la bonté d'être président de ce jury Assuré de l'intérêt que vous portez à ce travail, nous restons convaincue que votre présence nous assurerons de la valorisation et de la teneur de notre travail. Veuillez croire en nos éternels respects et nos sincères gratitude.*

*Nous tenons à remercier très sincèrement **Mme ZIADA-BOUCHAR Hadia**, qui nous a fait le très grand honneur d'accepter d'examiner ce travail et de participer à ce jury*

*Nous remercions **Mme SATTI** chef de notre filière pour tous les efforts qu'elle a déployé pour réussir et mener à bien notre formation de génétique avec toute l'équipe de nos enseignants. Nous remercions également **M. Abadi** pour son accueil au sein de laboratoire de Biologie et génétique moléculaire, **Mme Yasmina** pour son aide dans notre partie pratique.*

Nous remercions tous ce qui nous ont aidés à réaliser notre partie pratique au laboratoire de biologie moléculaire à l'université des frères Mentouri

DÉDICACES

« Je remercie Allah le tout puissant, qui grâce à sa puissance et sa Majesté, m'a donné le courage, la force, et la santé nécessaires tout au long de mon parcours pour accomplir ce travail ».

J'ai l'honneur de dédier ce modeste travail :

À Mon Adorable Maman « **Meriem** » & à Mon cher papa « **Abed al hamide** » qu'Allah vous protège et vous donne une longue vie.

Ils ont été à mes côtés et partager avec moi mes rêves, mes joies, et mes espérances, que Dieu les garde.

Merci papa, merci maman pour vos sacrifices et votre éducation, pour votre soutien moral et matériel pendant toute ma vie.

Mes Sœurs « **Radja** » et « **Nourhane** » et à l'unique frère que j'ai au monde « **Housseem Aldine** », que dieu vous protège tous.

Je dédie ce mémoire également :

À TOUTE LA FAMILLE HEZIL & DJERIDI

La mémoire de mon cher grand parent « **Hezil Ahmed** » vous accorde toute sa miséricorde.

À mon cher grand parent « **haje saad** »

À Mes chères grandes mères « **Fatima Zohra et Laanasse** »

Particulièrement à tous mes oncles et tantes, cousins et cousines.

À mes amies proches « **Amira & Lamis** » je dois vous dire que vous êtes un vrai exemple d'une bonne sœur

À mon binôme « **Bouamama Hadjer** »

À mon encadreur « **Dr Sammam Warda** »

À mes chères amies « **Saoussen, Meriem, Maroua, Ahlem, Anwar** »

Et enfin à tous les étudiants de master 2 **GENETIQUE** En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

Khouloud

Je dédie ce mémoire à :

MON ADORABLE MAMAN <<RABIAA>>

Aucun mot au monde ne décrit mon amour et ma gratitude envers toi. Tu as su être pour moi la mère, la sœur et l'amie Tu es toujours à mes coté dans chaque étape de ma vie jusqu'à aujourd'hui avec tes conseils, votre soutien, votre sentiment encouragement tu es tout simplement la plus belle femme au monde et mérite tout ce qui beaux je t'aime maman et merci beaucoup. je te souhaite un longue et heureuse vie.

Mon cher papa <<AHMED>> Qu'allah vous protéger et vous donne une longue vie.

*Mon cher frère saber qui m'a beaucoup soutenu, m'a encouragé, il était pour moi plus qu'un père. je te souhaite un avenir plein de joie et de santé mon unique frère. Je t'aime, ainsi sa femme **Fatima** et la princesse **Loudjeïne** qu'Allah la protège*

Mon cher frère Sofiane Que j'aime, je n'oublierai pas votre soutien et vos encouragements vous êtes le meilleur Que Dieu le tout puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

*très spécialement Mon fiancé **Boukhantite youcef** qui m'a beaucoup aidé et encouragé, tes conseils m'ont permis de surmonter les moments les plus difficiles.*

Je dédie également ce travail à :

*la mémoire de mes grand-père : **Boutabsou Lakhider, Bouamama Rabah:** Que Dieu tout puissant vous accorde toute sa miséricorde.*

*la mémoire de mes chères grands-mères : **Fatima, masouda, Nawara:** Que Dieu tout puissant vous accorde toute sa miséricorde
Toute ma famille cousins, cousines oncles, tantes. Est à la meilleure amie et sœur **hanen** et son petit merveilleux **Mohammed.***

❖ *ma chère copine et binôme : **khouloud hezil***

❖ *mes belles copines **Hadjer, Nousseiba, Amira, Ahlem, khaoula, Moïssoune, Anwar.***

Hadjer

Liste des abréviations

ACE : Antigène carcino-embryonnaire

ADK : Adénocarcinome

AJCC : American joint committee on cancer

APC : Adenomatous polyposis colis

ATCDF : Antécédents familiaux

BAX : Bcl-2-associated X

BBP : bleu de bromophénol

BET : Bromure d'éthidium

BER : Base excision repair

CCR : Cancer colorectal

CHUC : Centre hospitalier universitaire de Constantine

CIN : Chromosomal Instability

CpG : Cytosine-phosphate-guanine

DCP1 : Dipeptidyl carboxypeptidase

ECA : Enzyme de conversion de l'angiotensine

HNPCC : Hereditary non-polyposis colorectal cancer

I/D : Insertion /Deletion

LOH : Loss of heterozygosity

MAP : MUTYH associated polyposis

MMR : Mismatch repair

MLH1 : MutL homolog 1

MSH2 : MutS homolog 2

MSI : Microsatellite instability

NCBI : National center for biotechnology information

OR : Odds Ratio

PAF : Polypose adénomateuse familiale

PCR : Polymerase chain reaction

PM : Poids moléculaire

P TNM : Pathology tumor node metastasis

SDS : Sodium Dodécyle Sulfate

SKK : Système kallikréine-kinine

SRA : Système rénine-angiotensine

RER+ : Replication error

SL : Syndrome de Lynch

SMAD : SMA and MAD-related protein

SNP : Single nucleotide polymorphism

TBE : Tris Borate EDTA

TGFBR2 : Transforming growth factor, beta receptor 2

Tp53 : Tumor protein 53

UICC : Union internationale contre le cancer

Liste des tableaux

Tableau 01 : Classification du cancer colorectal selon TNM.....	09
Tableau 02 : Classification par stade.....	10
Tableau 03 : Composants du milieu réactionnel de la PCR.....	23
Tableau 04 : Conditions d'amplification de la PCR.....	24
Tableau 05 : Tableau de contingence pour le calcul de l'Odds ratio.....	26
Tableau 06 : Comparaison des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme I/D du gène de l'ECA chez les patients et les témoins.....	37

Liste des figures

Figure 01 : Anatomie du gros intestin.....	04
Figure 02 : Les différentes couches histologiques de la paroi du colon.....	05
Figure 03 : Représentation schématique des différents stades du cancer colorectal.....	10
Figure 04 : Localisation et structure du gène de l'ECA.....	19
Figure 05 : Profil électrophorétique des fragments amplifiés par PCR du gène de l'ECA sur gel d'agarose à 2 %.....	25
Figure 06 : Répartition des témoins selon l'âge et le sexe.....	27
Figure 07 : Répartition des patients selon le sexe.....	28
Figure 08 : Répartition des patients atteints du cancer colorectal selon l'âge.....	29
Figure 09 : Histogramme représentant la répartition des patients fumeurs et non-fumeurs selon le sexe.....	30
Figure 10 : Répartition des patients selon les antécédents familiaux.....	32
Figure 11 : Répartition des patients selon la localisation de la tumeur.....	33
Figure 12 : Répartition des patients selon la différenciation de l'ADK.....	34
Figure 13 : Répartition des différents aspects macroscopiques.....	34
Figure 14 : Répartition des sujets malades selon le stade TNM.....	35
Figure 15 : Répartition selon l'absence ou la présence des métastases synchrones.....	36
Figure 16 : Répartition des fréquences génotypiques.....	36

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction 01

La partie théorique

Rappel sur le colon et le rectum

1. Anatomie du colon et du rectum.....	03
1.1 Colon.....	03
1.2 Rectum.....	03
1.3 Anus.....	03
2. Histologie du colon et du rectum.....	04
3. Fonctions du colon et du rectum.....	05

Cancer colorectal

1. Le cancer colorectal.....	06
2. Épidémiologie.....	07
3. Les facteurs de risques.....	07
3.1. Âge et sexe.....	07
3.2. Facteurs alimentaires et environnementaux.....	07
3.2.1. Alimentation.....	07
3.2.2. Alcool.....	07
3.2.3. Tabac.....	07
3.3. Maladies inflammatoires.....	07
3.4. Facteurs héréditaires et génétiques.....	08
4. Stadification.....	08
5. Anatomopathologie des cancers colorectaux.....	11
5.1. Les formes histologiques du CCR.....	11
5.1.1. Les adénocarcinomes (ADK).....	11
5.1.1.1. Aspect macroscopique.....	11

5.1.1.2. Aspect microscopique.....	11
5.2. Les formes histologiques particulières.....	12
5.2.1. L'adénocarcinome muscineux.....	12
5.2.2. Carcinome à cellules indépendantes.....	12
5.2.3. Adénocarcinome à cellules claires	12
5.2.4. Adénocarcinome adénosquameux.....	12
6. Symptômes.....	13
7. Diagnostic.....	13
8. Traitement.....	13
8.1. La chirurgie.....	13
8.2. La chimiothérapie	14
8.3. Radiothérapie.....	14

La génétique de cancer colorectale

1. Mécanismes de la cancérogenèse colorectale.....	15
1.1. Mécanismes moléculaires de la cancérogenèse colorectale.....	15
1.1.1. Instabilité chromosomique.....	15
1.1.2. Instabilité microsatellite.....	15
1.1.3. Altérations épigénétiques.....	16
2. Formes du CCR.....	16
2.1. Formes sporadiques.....	16
2.2. Formes héréditaires.....	17
2.2.1. Formes polyposiques.....	17
2.2.2. Formes non polyposiques.....	17

Enzyme de conversion de l'angiotensine

1. l'enzyme de conversion de l'angiotensine.....	18
1.1. Structure de l'ECA.....	18
1.2. Fonction de l'ECA.....	18
2. Gène de l'ECA.....	19

2.1. Polymorphisme génétique de l'ECA.....	19
3. Association de l'ECA aux cancers	20

La partie pratique
Patients et Méthodes

1. Population d'étude	21
1.1. Population des patients.....	21
1.2. Population des témoins.....	21
2. Méthodes.....	21
2.1. Recueil des données	21
2.2. Prélèvement sanguin.....	21
3. Étude moléculaire.....	22
3.1. Extraction de l'ADN	22
3.1.1. Principe de l'extraction d'ADN.....	22
3.2. Recherche du Polymorphisme I/D de l'ECA	22
3.2.1. La PCR (Polymérase Chaîne Réaction).....	23
3.2.2. Contrôle des produits de la PCR.....	24
4. Étude statistique.....	26
4.1. Calcul de l'Odds Ratio (OR).....	26
4.2. Choix de la « p value ».....	26
Résultats et discussion.....	27
Conclusion et perspectives.....	39
Références bibliographiques.....	41
Webographie.....	50

Annexes

Résumés

Introduction

Introduction

Le cancer colorectale (CCR) constitue un problème majeur de santé publique par sa fréquence et sa gravité dans les pays développés à population vieillissante (Mohamed S et *al.*, 2018). C'est le deuxième cancer dans le monde chez l'homme et le troisième chez les femmes (Heike P et *al.*, 2017). Le CCR représente la troisième cause de mortalité liée au cancer avec un million de nouveaux cas diagnostiqués chaque année (Masood G et *al.*, 2014). À l'échelle mondiale, les taux d'incidence du CCR sont très variés, cette différence démontre que le CCR dépend de plusieurs facteurs environnementaux tels que le tabagisme, l'alcool, le surpoids et l'alimentation riche en viande rouge (Heike P et *al.*, 2017).

En Algérie le (CCR) est le deuxième cancer le plus fréquent après le cancer du sein, et le cancer du poumon chez les hommes (Abid L, 2016).

L'Enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est une métallopeptidase à base de zinc (Zhang K et *al.*, 2014). Il a été identifié pour la première fois en tant que composant clé du système rénine-angiotensine, dont la fonction principale est de convertir l'angiotensine I en angiotensine II et de dégrader la bradykinine (Christoph R et *al.*, 2007).

Le polymorphisme d'insertion /délétion (I/D) du gène de l'enzyme ECA est situé sur l'intron 16 est caractérisé par la présence (I) ou l'absence (D) d'un fragment de 287 Pb, séquence répétitive Alu et qui donne 3 génotypes : II, DD et ID (Yonggang Z et *al.*, 2011).

Ce polymorphisme a récemment été lié à la pathogenèse et à la progression des cancers humains notamment le CCR (MinXue L et *al.*, 2015). L'explication de cette association peut être mise en évidence par le fait que l'angiotensine II, le principal substrat de l'ECA est le régulateur majeur de la tension artérielle et de l'homéostasie cardiovasculaire soit impliqué dans la régulation de la prolifération cellulaire, de l'angiogenèse, de l'inflammation et du remodelage des tissus, ce qui suggère que ce peptide pourrait également jouer un rôle dans les cancers (MinXue L et *al.*, 2015).

Bien qu'une association entre ce polymorphisme et le CCR soit biologiquement plausible, en Algérie, à notre connaissance il n'y a aucune étude rapportant cette relation. À cet effet, nous avons assigné comme objectifs de démontrer une possible association entre un nouveau marqueur génétique qui est le polymorphisme I/D de l'ECA et le cancer colorectal.

Introduction

Notre mémoire est réparti en :

- une partie théorique : le côlon et le rectum (anatomie et physiologie), le cancer colorectal, ainsi que l'association du polymorphisme I/D de L'ECA et le CCR.
- une partie pratique : une étude cas/témoin, portant sur 48 sujets, dans le but d'explorer les différents facteurs de risque du CCR, d'étudier l'aspect clinique du CCR dans notre population et de déterminer les fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme I/D de L'ECA.

La partie théorique

Rappel sur le colon et le rectum

1. Anatomie du colon et du rectum

Le côlon et le rectum sont des segments du gros intestin, ils mesurent environ 2 mètres (6 pieds) de long, ils commencent au niveau de la portion iléo-caecale et se termine à l'anus (Figure 01) (Alain R et *al.*, 2007).

1.1. Colon

Le colon comprend plusieurs segments distincts:

- **Cæcum** c'est la portion initiale du côlon, il est placé dans la fosse iliaque droite, où sont éclos l'intestin grêle et l'appendice.
- **Côlon ascendant** situé à droite dans la cavité abdominale, il monte verticalement jusqu'au côlon transverse pour former l'angle colique droit (angle hépatique).
- **Côlon transverse** qui s'étend entre l'angle colique droit et l'angle colique gauche, et se continue avec le colon descendant pour former l'angle colique gauche (angle splénique).
- **Côlon descendant** situé dans le flanc gauche, il descend verticalement jusqu'au côlon sigmoïde.
- **Côlon sigmoïde** dernière portion du colon, il est mobile et relie le colon descendant au rectum (Chin I et *al.*, 2008 ; Michel L, 2015).

1.2. Rectum

C'est la partie terminale du gros intestin qui fait suite au côlon sigmoïde, il est composé de deux parties ; une partie supérieure, l'ampoule rectale et une partie inférieure, le canal anal (Martini F et *al.*, 2012 ; Michel L, 2015).

1.3. Anus

L'anus, situé à l'extrémité inférieure du rectum, est formé d'un sphincter anal interne à motricité involontaire et d'un anneau externe à motricité volontaire (Alain R et *al.*, 2007).

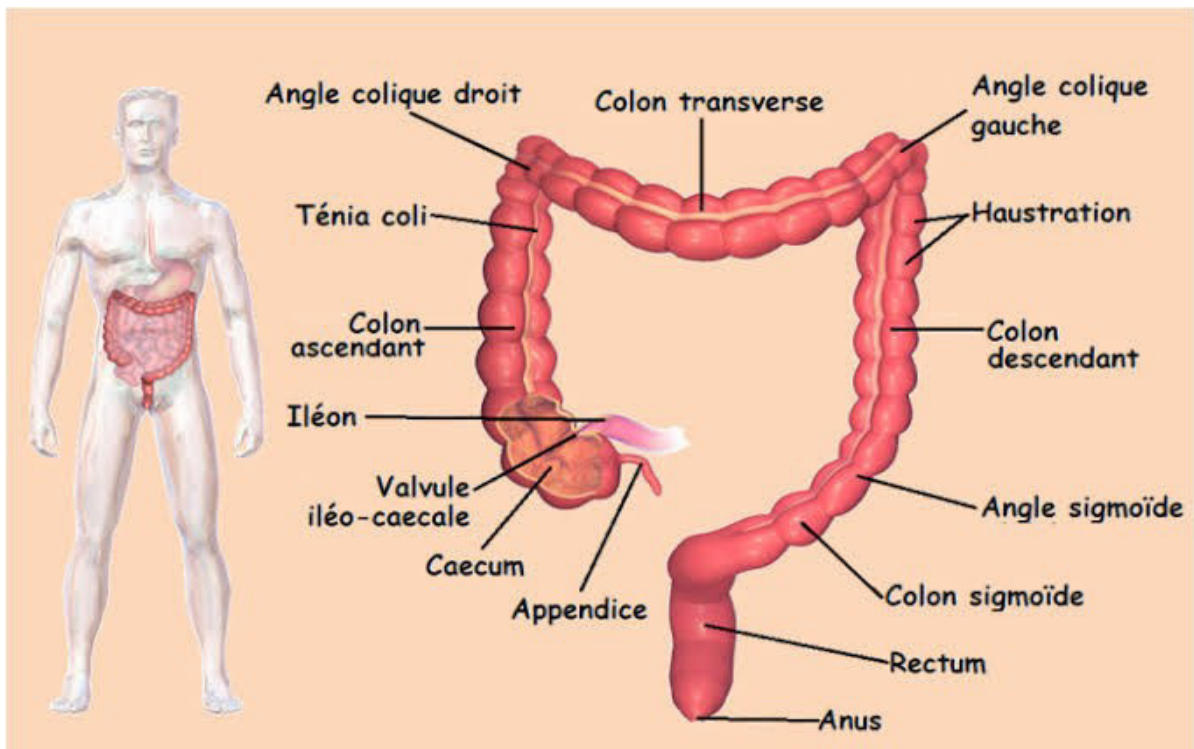


Figure 01 : Anatomie du gros intestin (W1)

2. Histologie du colon et du rectum

Le tissu colique et le tissu rectal sont identiques et constitués de l'extérieur vers l'intérieur de quatre couches (Figure 02).

- **la muqueuse** contient des glandes tubulaires rectilignes plus longues que les glandes de l'intestin grêle (Abraham L, 2002). Elle est constituée d'une:
 - couche mince appelée épithélium ou lame épithéliale
 - couche de tissu conjonctif appelée le chorion ou lamina propria
 - couche mince de muscle appelée musculaire muqueuse (Martini F et *al.*, 2012).
- **la sous-muqueuse** constituée de tissu conjonctif, contenant des nerfs, des vaisseaux sanguins et lymphatiques (Martini F et *al.*, 2012).
- **la musculaire** c'est une couche épaisse de muscle. Elle est constituée d'un anneau circulaire interne de fibres musculaires et d'un anneau externe fait de longues fibres musculaires (Martini F et *al.*, 2012).

- **la sous-séreuse ou le méso rectum** est la couche tissulaire conjonctive la plus externe du gros intestin, et qui n'existe pas sur la plus grande partie du rectum (Martini F et *al.*, 2012).

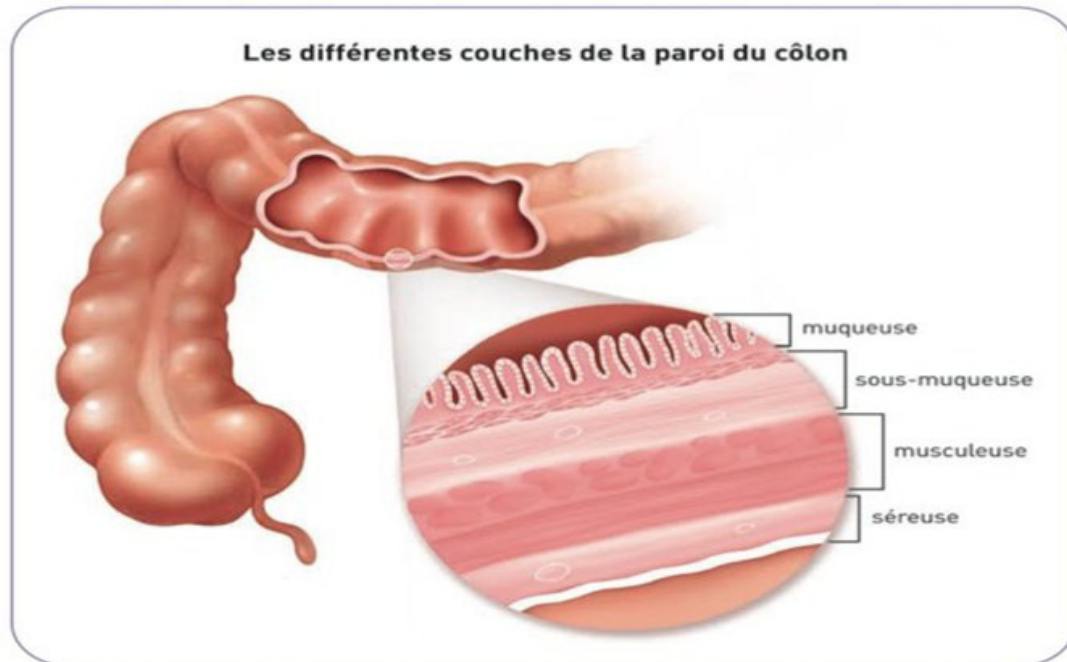


Figure 02 : Les différentes couches histologiques de la paroi du colon (W2)

3. Fonctions du colon et du rectum

Les principales fonctions du colon sont l'absorption de l'eau et certains éléments nutritifs, et l'évacuation des selles et des gaz (déchets) hors du corps. La muqueuse produit un mucus qui aide à déplacer facilement les selles dans le colon et le rectum. Des mouvements péristaltiques du colon font avancer ces selles jusqu'au rectum (Chin I et al., 2008).

Le cancer colorectal

1. Le cancer colorectal

Le cancer colorectal (CCR) apparaît le plus souvent dans les cellules glandulaires qui tapissent la paroi du colon et du rectum. La tumeur se développe premièrement dans la paroi de l'intestin puis migre dans les ganglions lymphatiques et ensuite se propage dans tout le corps pour former des métastases (Libutti S et *al.*, 2011 ; Aimery G et *al.*, 2018).

2. Épidémiologie

Le CCR est l'une des maladies les plus répandues dans le monde. Il existe des différences significatives entre les régions et les pays. Le taux d'incidence du CCR est plus élevé en Europe, en Australie et en Amérique du Nord, environ 10 fois plus que les taux d'Afrique, d'Inde ou d'Amérique centrale (Heike P et *al.*, 2017).

Dans les pays occidentaux développés, le CCR est le deuxième type de cancer le plus répandu chez les hommes et le troisième type de cancer le plus répandu chez les femmes (Heike P et *al.*, 2017). On estime que, 1 million des cancers colorectaux sont détectés chaque année dans le monde (Masood G et *al.*, 2014).

En 2012, environ 614 000 femmes soit 9,2% de tous les nouveaux cas de cancer et 746 000 hommes soit 10,0% des nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués d'un CCR (Ernst J et *al.*, 2016).

En 2013, environ 771 000 personnes sont décédées du cancer colorectal dans le monde, entre 1990 et 2013, la mortalité du colorectal a augmenté d'environ 57% (Ernst J. et *al.*, 2016).

L'Algérie reste jusqu'à présent un pays à faible risque avec un taux de réponse annuel inférieur à 20, voire des taux voisins de 10 dans les wilayas disposant d'un registre. Le nombre d'incidents annuels augmente régulièrement d'année en année (0.5% par an). La majorité des cas surviennent chez des personnes âgées de plus de 50 ans, mais 23% d'entre elles surviennent avant l'âge de 40 ans. Le sex-ratio est égal à 1 au niveau du colon et égal à 1.2 au niveau du rectum (Abid L, 2016).

En Algérie, le CCR représenté 50% des cancers digestifs (Abid et *al.*, 2009). Il est classé comme le deuxième type du cancer le plus répandu après le cancer du sein chez les femmes et le cancer du poumon chez les hommes (Abid L, 2016).

3. Les facteurs de risque

La cause principale du CCR implique l'environnement, le mode de vie et la génétique.

3.1. Âge et sexe

La majorité des nouveaux cas de CCR surviennent chez les personnes à l'âge de 50 ans et plus, les taux d'incidence sont faibles et proches entre les deux sexes puis augmentent avec l'âge, plus rapidement chez l'homme que chez la femme (Manceau G et *al.*, 2014).

3.2. Facteurs alimentaires et environnementaux

3.2.1. Alimentation

Le CCR est la maladie la plus influencée par l'alimentation. Le CCR est stimulé par une alimentation riche en viande rouge et en graisse animale. En revanche, les aliments riches en fibre végétale et en calcium présentent un rôle protecteur avéré (DaLY-Schweitzer N et *al.*, 1998 ; Chan A et *al.*, 2010).

3.2.2. Alcool

L'alcool est un facteur d'apparition précoce. Sa consommation chronique est associée à un risque accru de CCR (Fatima A et *al.*, 2009).

3.2.3. Tabac

Le risque du CCR est augmenté surtout lorsqu'il est important et dure depuis longtemps (Libutti S et *al.*, 2011).

3.3. Maladies inflammatoires

Les maladies inflammatoires chroniques peuvent augmenter le risque de développer un CCR, parmi lesquelles la maladie de Crohn qui provoque une inflammation de toute l'épaisseur de la paroi du tube digestif et la rectocolite hémorragique (colite ulcéreuse) qui provoque une inflammation de la muqueuse du colon et du rectum (Fatima A et *al.*, 2009).

3.4. Facteurs héréditaires et génétiques

Les CCR sont sporadiques dans 80% des cas, surviennent dans 15% des cas dans un contexte familial. Les facteurs génétiques sont évoqués dans la Polypose Adénomateuse familiale (PAF) qui représente 1% des cas de CCR, le syndrome de cancer colique héréditaire sans polypose ou syndrome de Lynch (SL) où il représente 3 à 5% des cas de CCR. 5% des cas sont liés à une prédisposition génétique et un antécédent familial de CCR sporadique (avec au moins un parent du premier degré atteint par un CCR) (Manceau G et *al.*, 2014).

4. Stadification

La stadification classe un cancer en fonction de l'étendue du cancer et de son emplacement lors du diagnostic. Le stade comprend la taille de la tumeur, les parties de l'organe atteintes, la propagation du cancer (métastases) et l'endroit où s'est propagé (Bosman F et *al.*, 2013). La première classification a été proposée par Cuthbert Dukes en 1932, cette classification a été modifiée à plusieurs fois, la version la plus largement utilisée est la modification Astler-Coller (Stanley B et *al.*, 1999) Depuis janvier 2010, il est recommandé d'utiliser la classification la plus fréquemment utilisée aujourd'hui pour le CCR. La classification TNM proposée par l'union internationale contre le cancer (UICC) et l'*American joint committee on cancer* (AJCC). Elle est régulièrement mise à jour et la dernière édition TNM 8ème édition (8ème édition, 2017). La classification TNM étant divisée en : (Lecomte T et *al.*, 2019).

T pour la tumeur primitive (la taille de la tumeur primitive)

N pour les adénopathies (Nodes) (le nombre de ganglions lymphatiques)

M pour les métastases (la propagation du cancer)

Tableau 01 : classification du cancer colorectal selon TNM (8e édition, 2017) (Lecomte T et al., 2019).

Tumeur primitive (T)	
Tis	Carcinome intraépithélial ou intra muqueux (carcinome in situ, adénocarcinome intra muqueux envahissant le chorion ou la musculaire muqueuse).
T1	Tumeur envahissant la sous-muqueuse
T2	Tumeur envahissant la musculature
T3	Tumeur envahissant la sous-séreuse
T4	Tumeur pénétrant le péritoine viscéral et /ou envahissant au moins une structure ou organe de voisinage T4a : pénétration du péritoine viscéral* T4b : envahissement d'une structure de voisinage**
Ganglions lymphatiques régionaux (N.)	
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	Métastase dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux*** N1a : métastase dans 1 ganglion lymphatique régional N1b : métastases dans 2-3 ganglions lymphatiques régionaux N1c : dépôts tumoraux « satellites » dans la sous-séreuse, ou dans le tissu péri-colique ou péri-rectal non péritonisé, en l'absence de ganglion métastatique***
N2	Métastase ≥ 4 ganglions lymphatiques régionaux N2a : métastase dans 4-6 ganglions lymphatiques régionaux N2b : métastase dans ≥ 7 ganglions lymphatiques régionaux
Métastases à distance (M)	
M0	Pas de métastase à distance
M1	M1a : métastase à distance confinée à un organe sans atteinte péritonéale : foie, poumon, ovaire, ganglions non régionaux.... M1b : métastases atteignant plus d'un site métastatique M1c : métastases péritonéales avec ou sans autre organe atteint

La classification pathologique est clairement indiquée par l'ajout de la lettre p devant le T, le N, ou le M. le pTNM correspond aux catégories de la classification TNM (Figure 03)

Tableau 02 : Classification par stade (Lecomte T et al., 2019).

Stade 0	pTis N0 M0
Stade I	pT1-2 N0 M0
Stade IIA	pT3 N0 M0
Stade IIB	pT4a N0 M0
Stade IIC	pT4b N0 M0
Stade IIIA	pT1-T2 N1/N1c M0 et Pt1 N2a M0
Stade IIIB	pT3-T4a N1N1c M0 et pT1 N2a M0, pT1-T2 N2b M0
Stade IIIC	pT4a N2a M0, pT3-T4a N2b M0 ; pT4b N1-N2 M0
Stade IVA	Tout T, tout N, M1a
Stade IVB	Tout T, tout N, M1b
Stade IVC	Tout T, tout N, M1c

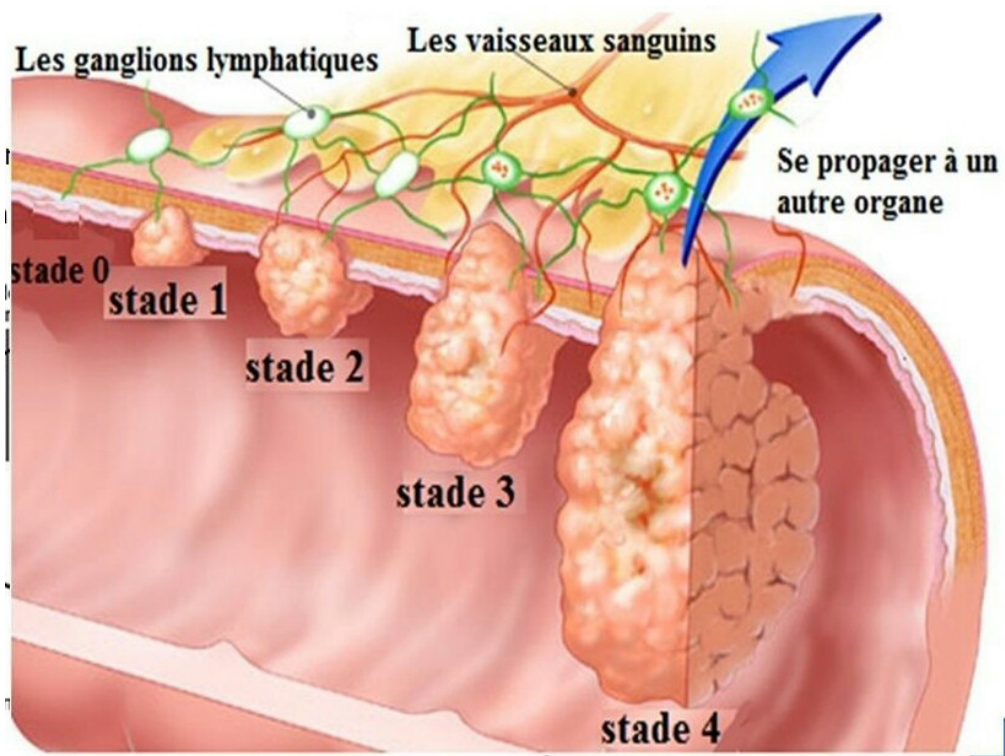


Figure 03 : Représentation schématique des différents stades du cancer colorectal (W3)

5. Anatomopathologie des cancers colorectaux

5.1. Les formes histologiques du CCR

5.1.1. Les adénocarcinomes (ADK)

Ce sont des tumeurs malignes les plus fréquents et qui représentent 95% des cancers colorectaux (Mallem D, 2010)

5.1.1.1. Aspect macroscopique

Les aspects microscopiques sont influencés par l'histoire naturelle des tumeurs au moment de la découverte, ces cancers peuvent être exophytique, ulcératifs et infiltrant (Hamilton S et *al.*, 2000).

- **La forme ulcéro-infiltrant** : la plus fréquente (65%) touche surtout le colon gauche, elle est faite d'une ulcération avec versant interne carcinomateux et avec versant externe recouvert de muqueuse normale (Mallem D, 2010).
- **La forme végétant** : représente 25 % des aspects macroscopique. Il s'agit d'une masse exophytique sessile irrégulière et friable qui apparaît dans la lumière colique, elle réalise aussi un bourgeon, mais peu ulcérée (Mallem D, 2010).
- **La forme infiltrant** : présente le plus souvent au niveau du rectum. Elle crucifie et épaissit la paroi colique (Mallem D, 2010).

5.1.1.2. Aspect microscopique

La forme histologique la plus courante est l'adénocarcinome lieberkuniens (Mohamed S, 2018) réparti en trois groupes selon les caractères d'organisation et selon le degré de mucosecretion (Mallem D, 2010).

- **Adénocarcinome bien différencié**

Caractérisé par une structure glandulaire formée de cellules cylindriques, basophiles et pluristratifiées, la sécrétion est conservée ou diminuée, le stroma est fibrovasculaire, en quantité équilibrée avec la prolifération tumorale.

- **Adénocarcinome moyennement différencié**

Il est caractérisé par des tubes glandulaires légèrement irréguliers, riches en mitoses. On note également des massifs cellulaires pleins creusés de cavités cribriiformes, polarité cellulaire peu nette ou absente.

- **Adénocarcinome peu différencié**

C'est un type histologique rare forme des cordons, des travées ou des massifs cellulaires dans lesquelles on individualise rarement des lumières glandulaires (Ghalek M, 2010 ; Mallem D, 2010).

5.2. Les formes histologiques particulières

5.2.1. Adénocarcinome mucinal

Il représente environ 10% à 15% des adénocarcinomes. Cette description est utilisée si plus de 50 % des lésions sont composées de mucine. Il se caractérise par de larges plages de mucus parsemés de cellules tumorales indépendantes, l'aspect macroscopique est gélatineux colloïde. Sur le plan histologique, les cellules tumorales forment soit des tubes glandulaires distendus plus au moins fréquents parfois rompus dans les larges plages de mucus soit des amas, soit des travées. (Hamilton S et *al.*, 2000 ; Mallem D, 2010).

5.2.2. Carcinome à cellules indépendantes

Très rare, représente environ 4% des adénocarcinomes. Plus de 50 % des cellules tumorales sont des cellules indépendantes avec une gouttelette de mucus intracytoplasmique. Cette forme histologique est caractéristique des limites plastiques primitives. Ils infiltrent toute la paroi sous forme de cellules en bague à chaton et/ou de cellules indifférenciées, épargnant relativement la muqueuse ce qui rend compte de la négativité fréquente des biopsies. Elle est donc découverte à un stade souvent avancé (Hamilton S et *al.*, 2000 ; Mallem D, 2010).

5.2.3. Adénocarcinome à cellules claires

Les cellules néoplasiques contiennent du glycogène. Elles expriment souvent l'antigène carcinoembryonnaire ACE. Le nombre de cas décrits est trop peu important pour permettre une évaluation pronostique (Hamilton S et *al.*, 2000 ; Mallem D , 2010).

5.2.4. Adénocarcinome adénosquameux

Cette tumeur inhabituelle présente des caractéristiques de carcinome épidermoïde et d'adénocarcinome et composée de plusieurs foyers malpighiens. Pour classer une lésion comme adénosquameuse, il devrait y avoir plus que deux petits foyers occasionnels de carcinome épidermoïde pur (Hamilton S et *al.*, 2000 ; Mallem D ,2010).

6. Symptômes

Il y a plusieurs symptômes du CCR parmi lesquels :

- diarrhée ou constipation
- apparition de sang ou mucus dans les selles
- perte d'appétit et de poids
- douleurs au rectum
- anémie, qui peut conduire à la fatigue et la faiblesse
- nausées et vomissements
- infection urinaire fréquente
- accumulation de liquide dans l'abdomen
- difficulté lors de défécation
- troubles respiratoires (Custem E et *al.*, 2014)

7. Diagnostic

Le CCR est diagnostiqué chez les personnes présentant certains symptômes ou après les résultats de dépistage. La coloscopie est considérée comme un test de diagnostic, c'est la méthode choisie chez les patients présentant des symptômes, mais d'autres méthodes endoscopiques sont disponibles ou en cours de développement. La coloscopie permet de détecter un cancer du côlon qui apparaît sous forme de lésion ulcérée polypoïde exophytique. Elle a une haute précision de diagnostic et peut détecter l'emplacement de la tumeur, c'est la seule technique qui procure à la fois un effet diagnostique et thérapeutique (Ernst J et *al.*, 2016 ; Heike P et *al.*, 2017).

8. Traitement

Le but du traitement du CCR est de ralentir la tumeur primaire et réduire les récurrences. Il existe trois traitements pour le cancer colorectal (Elodie G, 2013).

8.1. Chirurgie

C'est le principal traitement de la majorité des cancers colorectaux. Si le cancer se développe au niveau des parois intestinales, le médecin procède à l'ablation partielle du côlon (colectomie partielle) en retirant une partie du gros intestin ou rectum, puis le chirurgien reconnecte les parties restantes du tube digestif (Aimery G et *al.*, 2012 ; Libutti S et *al.*, 2015 ; Wilkes G et *al.*, 2016).

Selon la localisation et le stade de la tumeur, le patient peut subir l'un des types de chirurgie suivant:

- la résection locale : permet surtout d'éliminer un polype ou une tumeur de stade précoce à la surface de colon ou de la muqueuse rectale.
- la résection intestinale : le type le plus fréquent permet d'éliminer une partie de l'intestin et les ganglions lymphatiques voisins (Libutti S et *al.*, 2015 ; Wilkes G et *al.*, 2016).

8.2. Chimiothérapie

La chimiothérapie est l'un des traitements les plus courants du CCR. Elle implique l'utilisation des médicaments pour détruire les cellules cancéreuses. Ce traitement souvent pratiqué après la chirurgie du cancer du côlon de stades 2 ou 3 (Aimery G et *al.*, 2012 ; Libutti S et *al.*, 2015 ; Wilkes G et *al.*, 2016).

8.3. Radiothérapie

En général, la radiothérapie est utilisée pour traiter le cancer du rectum à l'aide des rayons très énergétiques qui consistent à détruire les cellules tumorales.

La radiothérapie peut être utilisée avant la chirurgie pour diminuer les symptômes et détruire un grand nombre des cellules cancéreuses ou après la chirurgie d'un cancer de côlon de stade 3 pour aider à prévenir la réapparition ou récurrence du cancer (Aimery G et *al.*, 2012 ; Libutti S et *al.*, 2015 ; Wilkes G et *al.*, 2016) malgré que, la radiothérapie réduit les récurrences locales des cancers du rectum, son utilisation n'est pas courante chez les patients âgés (Aparicio T, 2005).

La génétique du cancer colorectal

1. Mécanismes de la cancérogenèse colorectale

1.1. Mécanismes moléculaires de la cancérogenèse colorectale

Les cancers colorectaux sont produits suite à l'apparition progressive d'altérations génétiques et épigénétiques, conduisant à la transformation d'une cellule colique normale en cellule d'adénocarcinome du côlon (cancéreuse) (Grady W, 2004). Les modifications des gènes associés au CCR sont impliquées par trois mécanismes principaux : l'instabilité chromosomique, l'instabilité des microsatellites et les altérations épigénétiques. La compréhension de ces mécanismes a permis de progresser dans la caractérisation des tumeurs colorectales quant à leur voie de progression, leur pronostic et leur réponse potentielle au traitement (Karoui M et *al.*, 2007).

1.1.1. Instabilité chromosomique

Elle correspond aux CIN pour *chromosomal instability*, ou aux cancers LOH pour *loss of heterozygosity*, c'est le mécanisme le plus répandu dans le CCR, où représente environ 80% des tumeurs sporadiques. Elle provoque des anomalies de nombre des chromosomes et des pertes alléliques fréquentes sur les chromosomes 5q, 8p, 17p, 18q et 22q. Ces altérations contribuent à des mutations (gain ou perte de matériel génétique) dans les gènes suppresseurs de tumeurs TP53, APC, SMAD2 et SMAD4. Cette voie est représentée chez les personnes atteintes de la PAF. Les gènes responsables de la CIN ne sont pas encore connus, mais il pourrait s'agir du gène APC, dont la protéine joue un rôle dans la séparation des chromosomes au cours de la mitose (Jais P et *al.*, 1998 ; Laurent-puig P et *al.*, 2010).

1.1.2. Instabilité des microsatellites

L'instabilité microsatellite MSI survient dans environ 15% de tous les CCR, environ 3% associés au SL et les autres 12% dans les cancers sporadiques (Boland C R et *al.*, 2010). Le MIS résulte de l'inactivation du système de réparation du déséquilibre de mutation (MMR) par l'apparition des mutations du gène MMR ou par hyper méthylation du promoteur MLH1.

Le MSI stimule l'apparition des tumeurs par la production des mutations dans les gènes qui possèdent des répétitions microsatellites codantes telles que TGFBR2 et BAX, ce qui entraîne l'instabilité génétique. Cette instabilité microsatellite aboutissant à un

phénotype dit MSI (*microsatellite instability*) ou RER (*Replication Error*) (Grady W, 2004).

1.1.3. Altérations épigénétiques

Les altérations épigénétiques sont des modifications de l'expression des gènes, mais ne provoquent pas de modification de la séquence de l'ADN et pouvant être transférées au cours de la mitose et la méiose (Wollfe A et *al.*, 1999) Il a été démontré que les altérations épigénétiques de la chromatine, ou bien les composants de la chromatine dans les régions promotrices des suppresseurs de tumeurs et des oncogènes jouent un rôle majeur dans la pathogénèse des CCR (Bardhan K et *al.*, 2013) On retrouve dans les CCR sporadique l'hyperméthylation de l'îlot 5' CpG de hMLH1, cette méthylation conduit à une perte d'expression de la protéine hMLH1. (James G et *al.*, 1998).

2. Les formes du CCR

2.1. Formes sporadiques

Le cancer colorectal suit un processus multi étapes. La séquence adénome-cancer a été décrite comme un processus linéaire (Fearon E et *al.*, 1990).

Les cancers sporadiques sont les plus fréquents, ils représentent 70 à 80 % des cas de CCR (Karoui M, 2007). Leur développement est affecté par des facteurs environnementaux, de plus des polymorphismes responsables d'une sensibilité plus ou moins grande à ces facteurs environnementaux (Bonaiti-Pellié C, 2005).

Ces cancers résultent d'un nombre important de mutations exclusivement somatiques dans différents gènes impliqués dans le processus de cancérisation (Calvert P et *al.*, 2002).

2.2. Formes héréditaires

Les formes héréditaires de cancers colorectaux peuvent être classées en deux formes :

2.2.1. Formes polyposiques

❖ PAF

Dans tous les cancers colorectaux, environ 1% des cas sont causés par la PAF, qui présente une transmission autosomique dominante. La PAF est associée à des mutations constitutionnelles dans le gène suppresseur de tumeur APC localisé sur le bras long du chromosome 5. La PAF est caractérisée par un taux de risque très élevé de développer un cancer colorectal, environ 100% se produisent à un âge plus jeune que pour les patients ayant une tumeur sporadique (Scotté F et *al.*, 2002 ; Ferron M et *al.*, 2005 ; Fatima A et *al.*, 2009).

❖ MAP (*MUTYH* associated polyposis)

C'est une affection à transmission autosomique récessive liée à une mutation germinale d'un gène appelé *MUTYH* localisé sur le chromosome 1 entre les bandes p34.3 et p32.1. La polypose associée à *MUTYH* est le plus souvent de type atténué : la majorité des patients porteurs de mutation bi-allélique du gène *MUTYH* ont un nombre de polypes colorectaux compris entre 15 et 100 (Bruno B, 2011).

Le gène *MUTYH* code pour une protéine du type ADN glycosylase du système de réparation par excision des bases qui sont le BER (Base Excision Repair) (Slupska et *al.*, 1996 ; Tsai W et *al.*, 2000 ; Cheadle J et *al.*, 2007).

2.2.2. Formes non polyposiques (Syndrome de lynche HNPCC)

Le SL est le syndrome héréditaire de CCR le plus commun, il représente environ 3 à 5 % de tous les CCR, de transmission autosomique dominante. Il est associé à une mutation constitutionnelle du MMR (MLH1 et MSH2) et représente une instabilité des microsatellites MSI (Ferron M et *al.*, 2005). Pour les personnes présentant des mutations liées au HNPCC, le risque du CCR peut atteindre 70 à 80% (Fatima A et *al.*, 2009).

Les mutations MLH1 et MSH2 présentent également un risque accru d'autres cancers comme les cancers de l'estomac, de l'utérus, de l'intestin grêle, du rein, du pancréas et de l'uretère (Fatima A et *al.*, 2009)

Enzyme de conversion
de l'angiotensine

1. Enzyme de conversion de l'angiotensine

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est un peptidyl dipeptide hydrolase de la famille des métallopeptidase à base de zinc, de distribution large, qui agit comme une dipeptidyl carboxypeptidase (DCP1). On lui connaît de nombreux substrats : angiotensine I, bradykinine et enképhaline (Domnita C et *al.*, 2000). L'ECA existe sous trois formes: une forme membranaire pourvue de peptide d'ancrage, de poids moléculaire 160 kDa; une forme circulante soluble légèrement plus petite, de PM 140 kDa, et une forme testiculaire de PM 90 kDa. Ces 2 types sont différents en ce que l'ECA somatique a 2 sites actifs, alors que l'ECA germinale a un seul site actif analogue à la partie C-terminale d'ECA (Sayed T et *al.*, 2006).

1.1. Structure de l'ECA

L'ECA a une structure protéique à chaîne unique contenant quatre domaines distincts : un court domaine intracellulaire carboxy-terminal de 24 acides aminés; un domaine transmembranaire hydrophobe de 20 acides aminés qui ancre la protéine dans la membrane cellulaire; deux domaines extracellulaires, ayant entre eux une forte homologie (60 %) et possédant chacun un site actif pouvant lier le zinc (Peter A et *al.*, 1994 ; Laraqui A, 2006)

1.2. Fonction de l'ECA

L'ECA enzyme clé du système rénine-angiotensine (SRA) permet de convertir l'angiotensine I en angiotensine II vasoconstrictrice par clivage des dipeptides C-terminaux des substrats oligopeptidase avec un C-terminal (vasodilatatrice). L'ECA intervient également dans le système Kallikréine-Kinine (SKK) en inactivant la bradykinine (Christoph R et *al.*, 2007).

L'ECA joue un rôle majeur dans la régulation de l'homéostasie circulatoire et dans le tonus et la perméabilité vasculaire par la formation d'angiotensine II, vasoconstrictrice, et par la dégradation des kinines qui est vasodilatatrice, et le contrôle de la pression artérielle, et du débit sanguin local ainsi que de l'équilibre entre l'eau et le sel (Johnston C, 1990).

2. Gène de l'ECA

Le gène de l'ECA, localisé sur le bras long du chromosome 17q23, mesurant environ 21 kb est constitué de 26 exons sa longueur est estimée entre 88pb à 481 pb et 25 introns (Christine H et *al.*, 1991 ; soujataya D et *al.*, 2012). Chez l'homme, il existe deux types d'ECA : l'ECA somatique et l'ECA germinale qui est codée par le même gène qui comprend 26 exons.

L'ECA somatique la plus longue est transcrite en ARNm (4.3 Kb de long) de l'exon 1 à l'exon 26 sauf l'exon 13 à partir d'un promoteur situé dans la région adjacente en 5' du premier exon, tandis que l'ECA germinale la plus courte est transcrite de l'exon 13 jusqu'à l'exon 26 à partir du promoteur situé dans l'intron 12 (Cuie G et *al.*, 2012).

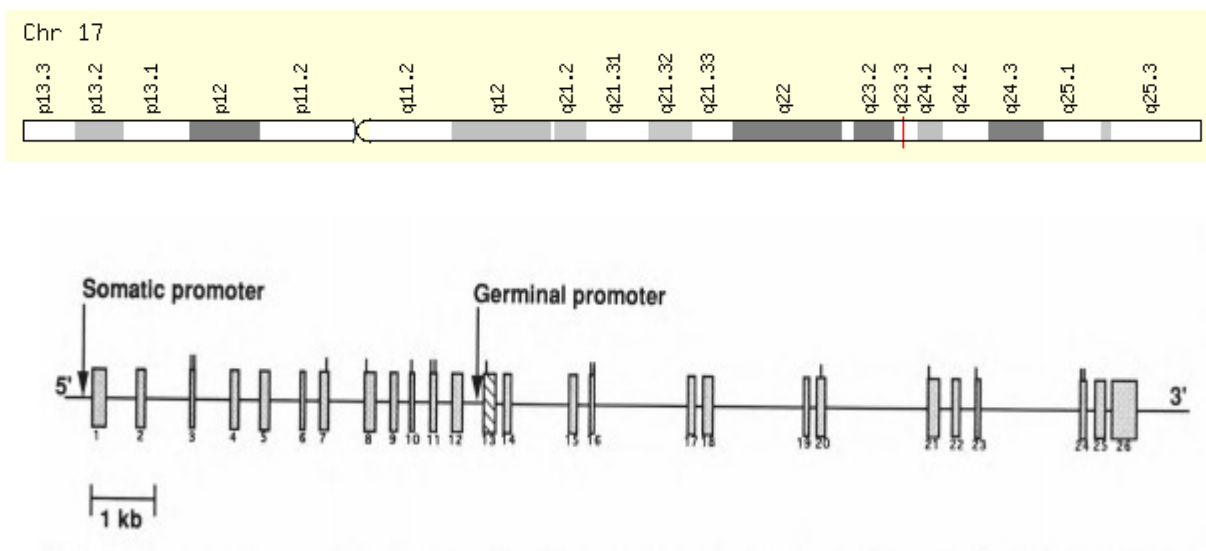


Figure 04 : Localisation et structure du gène de l'ECA (Lefebvre J, 2008)

2.1. Polymorphisme I/D du gène de l'ECA

The *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) enregistre plus de 160 polymorphismes génétiques sur le gène de l'ECA. La plupart des formes sont des polymorphismes mononucléotidique (SNP), dont seulement 34 sont présentes dans les zones codantes et 18 d'entre eux sont des mutations faux-sens (Sayed T et *al.*, 2006).

Le clonage de l'ADNc du gène de l'ECA a démontré le polymorphisme I/D basé sur la présence (insertion I) ou sur l'absence (délétion D) d'un domaine d'ADN non-sens de 287 pb, de type Alu dans l'intron 16, menant à trois génotypes : II (homozygote), DI

(hétérozygote) et DD (homozygote). L'homozygote II peut offrir jusqu'à la moitié du taux plasmatique de l'ECA par rapport à l'homozygote DD, alors que l'hétérozygote DI a un niveau moyen (Costerousse O et *al.*, 1998 ; Yonggang Z et *al.*, 2011).

3. Association de l'ECA aux cancers

Le polymorphisme I/D de l'ECA a été étudié dans différents types de cancer et il a été considéré comme un facteur de risque dans le développement de divers types de cancer, comme le cancer du poumon, le cancer du sein, le cancer de la prostate, le cancer de l'estomac et le cancer de la bouche. Les variantes génétiques de l'ECA, en particulier le génotype DD, peuvent augmenter le risque de tumorigenèse dans plusieurs tumeurs malignes en affectant la prolifération et la migration des cellules cancéreuses, l'angiogenèse et le comportement métastatique (Yonggang Z et *al.*, 2011 ; Finger R et *al.*, 2013). Les études épidémiologiques ont démontré que les inhibiteurs de l'ECA peuvent réduire le risque et le taux de mortalité par cancer (Christoph R, 2007).

La partie pratique

Patients et Méthodes

Notre étude est une étude de type cas-témoin, effectuée durant un mois et a porté sur 2 populations. La population témoin et la population des patients avec un CCR. Notre volet pratique de PCR a été réalisé au sein du service oncologie et au niveau du laboratoire de biologie moléculaire (Université 1).

1. Population d'étude

1.1. Population des patients

La population étudiée est constituée de 10 patients (5 femmes et 5 hommes) présentant un cancer colorectal et dont l'âge varie entre 35 et 87, sélectionnés parmi les patients admis au sein du service d'oncologie au niveau CHUC selon les critères de sélection suivants

a- Critères d'inclusion

- tous les patients admis au service d'oncologie, atteint d'un cancer colorectal en cours de traitement (chimiothérapie) et diagnostiqués par des médecins spécialistes comprenant les deux sexes et touchant toutes les tranches d'âge.

b- Critères d'exclusion

- sujets refusant le prélèvement.
- sujets aux veines fragilisées par la chimiothérapie.

1.2. Population témoin

Il s'agit d'une population composée de 20 sujets sains des 2 sexes âgés de 20 à 56 ans habitants à Constantine.

2. Méthodes

2.1. Recueil des données

Toutes les informations nécessaires des patients sont recueillies dans un questionnaire (Annexe 01) établi pour notre étude. Les renseignements sont pris après avoir consulté le dossier médical du patient et l'avoir interrogé nous-mêmes.

2.2. Prélèvement sanguin

Le prélèvement sanguin s'effectue selon certains critères :

- le prélèvement se fait lors de l'hospitalisation d'un patient.
- le prélèvement se fait par des professionnels de la santé (infirmier(e)s).

- chaque tube porte une étiquette avec le nom et prénom du sujet.
- le prélèvement se fait dans deux tubes EDTA en quantité de 5 à 10 ml, après consentement du patient.

Les tubes EDTA sont préservés pour l'extraction de l'ADN; au sein du laboratoire de biochimie CHUC, en vue de l'étude moléculaire.

3. Étude moléculaire

3.1. Extraction d'ADN

Les études génétiques ciblent le génome humain, origine de l'information génétique (ADN), contenue dans les globules blancs (leucocytes) à partir de prélèvement sanguin, ou par autres techniques comme la biopsie (une partie de l'organe ou tissu).

La technique d'extraction des acides nucléiques doit être adaptée à l'échantillon, à la nature du génome et à la méthode de biologie moléculaire. La méthode utilisée dans notre étude est la méthode utilisant un solvant inorganique, le Na Cl (Annexe 03).

3.1.1. Principe de l'extraction d'ADN

L'ADN des patients est extrait à partir des leucocytes de sang périphériques recueillis sur tube EDTA qui sont isolé de sang total par une lyse hypotonique des globules rouges et traiter par un détergent, sodium dodécyle sulfate (SDS) et une protéinase K. L'ADN nucléaire est libère dans le milieu et les protéines qui lui sont associées sont digérées et éliminées par précipitation au Na Cl. Le surnagent ainsi récupéré est traité par de l'éthanol dans lequel une pelote de l'ADN se forme par précipitation.

3.2. Recherche du Polymorphisme I/D de l'ECA

Le polymorphisme de l'ECA est défini par la présence d'insertion (I)/délétion (D) d'un fragment de 287 pb au niveau de l'intron 16 du gène de l'ECA. Ce polymorphisme a été identifié selon une amplification par PCR suivie d'un contrôle de PCR sur gel d'agarose.

3.2.1. La PCR (Polymerase Chain Reaction)

La PCR (Polymérase Chain Reaction ou réaction de polymérase en chaîne) est une technique de la biologie moléculaire, permet d'amplifier un fragment d'ADN pour obtenir un très grand nombre de copies d'une séquence d'ADN spécifique. Chaque cycle de PCR est constitué de 3 étapes : une dénaturation de l'ADN suivie d'une hybridation des amorces aux extrémités de la séquence recherchée, puis une élongation grâce à l'action d'une ADN polymérase, Taq-polymérase. Ce cycle est répété de 30 à 40 fois pour obtenir une multiplication exponentielle de la séquence d'ADN cible.

➤ Préparation du milieu réactionnel de la PCR

Pour préparer un milieu réactionnel de la PCR ou un mix de PCR, nous avons besoin d'un volume final de 25µl. Le mix comprend des désoxyribonucléotides triphosphates, une enzyme d'amplification (la Taq polymérase), un environnement réactionnel (tampon, MgCl₂, H₂O) et deux amorces oligonucléotidiques (Tableau 03).

Les amorces utilisées sont :

- ECA 1F (Forward): 5' CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT 3'

- ECA 1R (Reverse): 5' GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T 3'

Tableau 03 : Composants du milieu réactionnel de la PCR.

Mix de PCR	Quantité en µl
Tampon 10X	2.5
Mix de dNTP (2 mM)	2
MgCl ₂ (50 mM)	2
ECA 1F (20 pmol/l)	0.5
ECA 1R (20 pmol/l)	0.5
1 U Taq polymérase (bioline)	0.2
H ₂ O	16.3
ADN	1
Volume total	25

Après la préparation du mix de la PCR selon le nombre d'échantillons, nous avons pris 24 µl de ce mix mélangé avec 1 µl d'ADN dans chaque microtube de PCR pour chaque sujet.

➤ **Déroulement des cycles de la PCR**

Le déroulement des cycles de la PCR a été assuré par un thermocycleur (Eppendorf) selon les conditions d'amplification suivant : une dénaturation initiale à 94°C pendant 1 minute, suivie de 30 cycles de PCR, comprenant chacun une dénaturation à 94°C pendant 30 secondes, une hybridation à 65.8°C pendant 30 secondes et une élongation à 72°C pendant 1 minute et enfin une élongation finale à 72°C pendant 8 minutes.

Tableau 04 : Conditions d'amplification de la PCR.

Nombre de cycles	Étapes	Température (°C)	Durée
X1	Dénaturation initiale	94	1Min
X30	Dénaturation	94	30s
	Hybridation	65.8	30s
	Élongation	72	1Min
X1	Élongation finale	72	8Min

3.2.2. Contrôle des produits de la PCR

➤ **Préparation du gel d'agarose à 2 %**

Le contrôle de la PCR s'effectue sur un gel d'agarose à 2 %. Le gel est préparé en mélangeant 2 g d'agarose et 100 ml du TBE 1X (Tris Borate EDTA) (Annexe 04) additionnés de 10 µl du BET (Bromure d'éthidium) qui est un agent intercalant qui sert à émettre une fluorescence pendant le contrôle de la PCR. Le gel est déposé sur une plaque d'une cuve horizontale ou on a déposé un peigne. On laisse le gel se polymériser à l'air libre.

➤ **Migration électrophorétique et révélation de la PCR**

Le Contrôle de la taille des fragments amplifiés s'effectue par une électrophorèse horizontale sur un gel d'agarose à 2 %. Dans chaque puits du gel, nous déposons 10 µl du produit d'amplification en présence de 2 µl d'un tampon de charge (DNA Loading Buffer) ou un bleu de bromophénol (BBP) qui permet d'alourdir les fragments et de suivre le front

de migration. Un échantillon sans ADN (blanc : témoin négatif), est inclus dans la série à amplifier et sert de contrôle négatif. La migration se fait en parallèle avec un marqueur de taille (100 Pb LADDER) qui déposé dans le dernier puits pour déterminer approximativement la taille des fragments. Le dépôt se fait du côté cathode (-) soumis sous un courant de 100 volts pendant 30 à 45 minutes.

Après la migration, le gel est soumis au rayon UV dans un Transilluminateur. Les molécules de BET fixées à l'ADN émettent une lumière visible (fluorescence) et photographiable et permettent de visualiser les fragments amplifiés sous forme de bandes fluorescentes. Ce contrôle permet aussi de confirmer l'amplification de notre ADN et d'exclure toute contamination d'ADN survenue au cours de la PCR grâce au puits contenant le blanc.

➤ **Profil électrophorétique**

La visualisation des fragments amplifiés correspondant aux différents génotypes sous forme des bandes fluorescentes : le génotype homozygote inséré II (Insertion/Insertion) est représenté par une seule bande de 490 pb, le génotype homozygote déléte DD (Délétion/ Délétion) est caractérisé par une bande de 190 pb et le génotype hétérozygote ID (Insertion/Délétion) est représenté par 2 bandes de 190 et 490 pb (Figure 05).

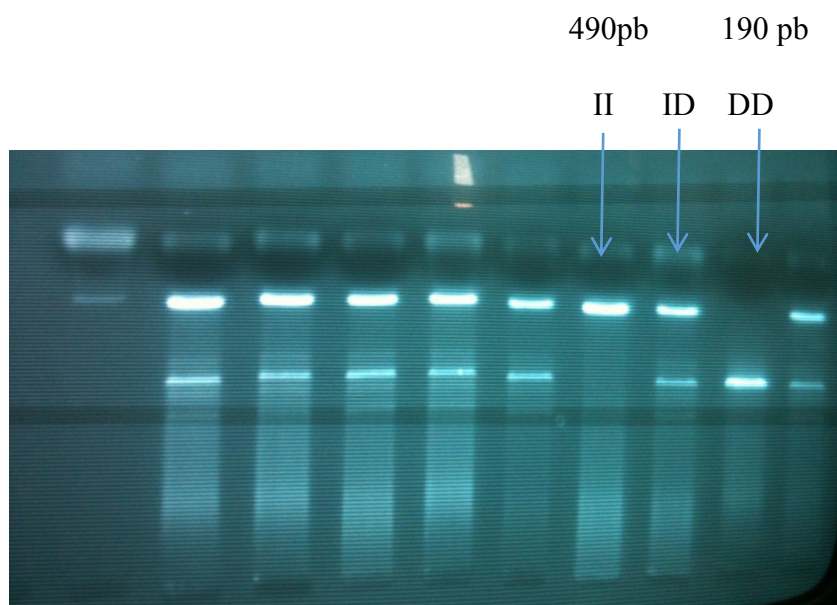


Figure 05 : Profil électrophorétique des fragments amplifiés par PCR du gène de l'ECA sur gel d'agarose à 2 %.

4. Étude statistique

Notre enquête de type cas témoins consiste à comparer la fréquence d'exposition antérieure à un ou plusieurs facteurs(s) de risque dans un groupe de « cas » atteints de la maladie étudiée, et dans un groupe de « témoins » indemnes de celle-ci. Toutes les données de notre étude ont été traitées à l'aide de logiciel Microsoft Excel 2007 et par feuille de calcul des Odds ratio.

4.1. Calcul de l'Odds Ratio (OR)

L'OR représente une mesure d'association épidémiologique entre un facteur et une maladie, en particulier lorsque la maladie est rare parmi la population.

Pour calculer l'OR nous avons établi un tableau de contingence : il est sous forme de tableau croisé 2x2. Le statut malade /non malade des sujets de l'étude est présenté en colonne et le caractère exposé/non expose en ligne.

Tableau 05 : Tableau de contingence pour le calcul de l'Odds ratio.

	Malades	Témoins
Exposé	A	C
Non exposé	B	D

L'intensité de l'association entre le polymorphisme et la maladie est calculée comme

Suit: $OR = \frac{A \times D}{B \times C}$

4.2. Choix de la « p value »

Le seuil critique a priori est de 0.05 (risque α). Si la valeur de p calculée a posteriori est inférieure à ce seuil, la différence entre les paramètres est déclarée statistiquement significative. L'usage a retenu de manière consensuelle l'ensemble des seuils (0.05, 0.01, 0.001) qui représentent des risques raisonnables pour prendre une décision.

Résultats et discussion

Notre étude est de type cas- témoins, elle concerne une population de patients atteints du CCR, corrélés à un groupe des témoins supposés sains. Plusieurs paramètres individuels et cliniques ont été pris en considération.

1. Répartition des témoins selon le sexe et l'âge

La population témoin est composée de 20 sujets répartis entre 13 personnes de sexe masculin soit 65 % et 7 personnes de sexe féminin soit 35 %. Ces témoins sont classés en tranches d'âge de 10 ans sauf pour les plus de 50 ans qui sont classés en une seule tranche.

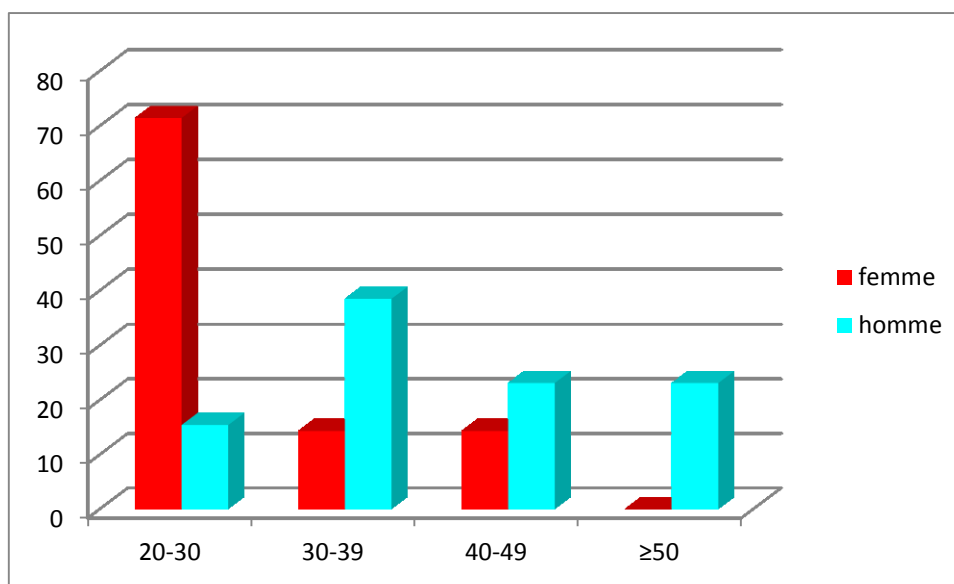


Figure 06 : Répartition des témoins selon l'âge et le sexe

2. Répartition des patients selon le sexe et l'âge

2.1. Répartition selon le sexe

La population des patients atteints de tumeurs colorectales regroupe 10 sujets répartis entre 5 sujets de sexe masculin soit 50% et 5 du sexe féminin soit 50% (Figure 07).

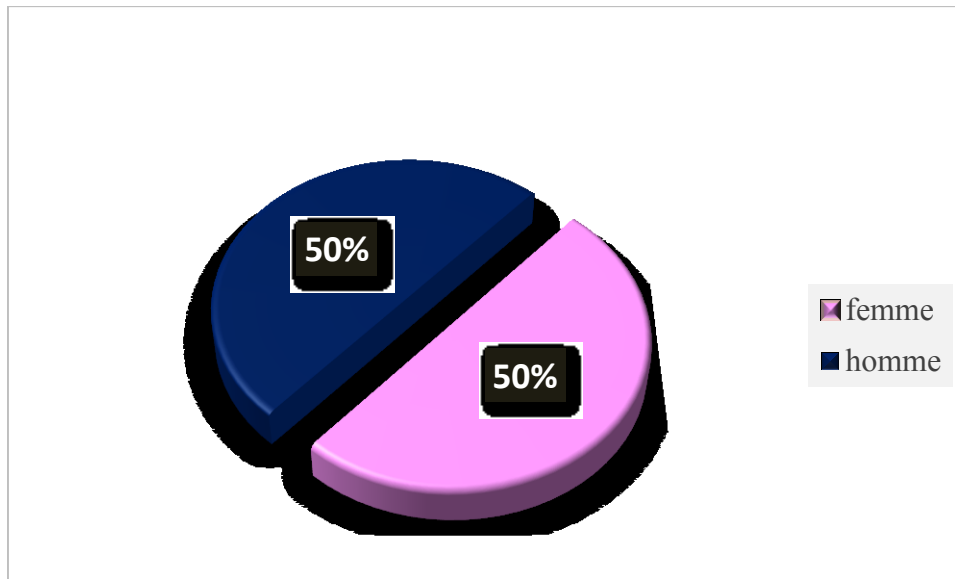


Figure 07 : Répartition des patients selon le sexe.

La répartition des patients selon le sexe ne présente aucune différence entre l'incidence de la maladie et le sexe. La littérature montre une légère prédominance masculine. La non-concordance de nos résultats avec ces études peut être expliquée par le nombre de la population d'étude qui est limité en raison de la courte durée de notre stage.

L'incidence du cancer colorectal est plus fréquente chez l'homme. Ce résultat peut être expliqué par la consommation d'alcool et de tabac chez les hommes qui multiplie le risque par deux ou trois (Meddah D et *al.*, 2009 ; Mohamed S et *al.*, 2018).

2.2. Répartition selon l'âge

Nous avons classé nos sujets en tranches d'âge de 10 ans sauf pour les individus âgés de moins de 29 ans qui sont classés en une seule tranche, parce que nous n'avons pas trouvé de patients dans cette tranche d'âge

L'âge de la population de notre étude se situe entre 35 et 89 ans avec une moyenne de 54,90. Nos résultats sont représentés sur l'histogramme ci-dessous (Figure 08).

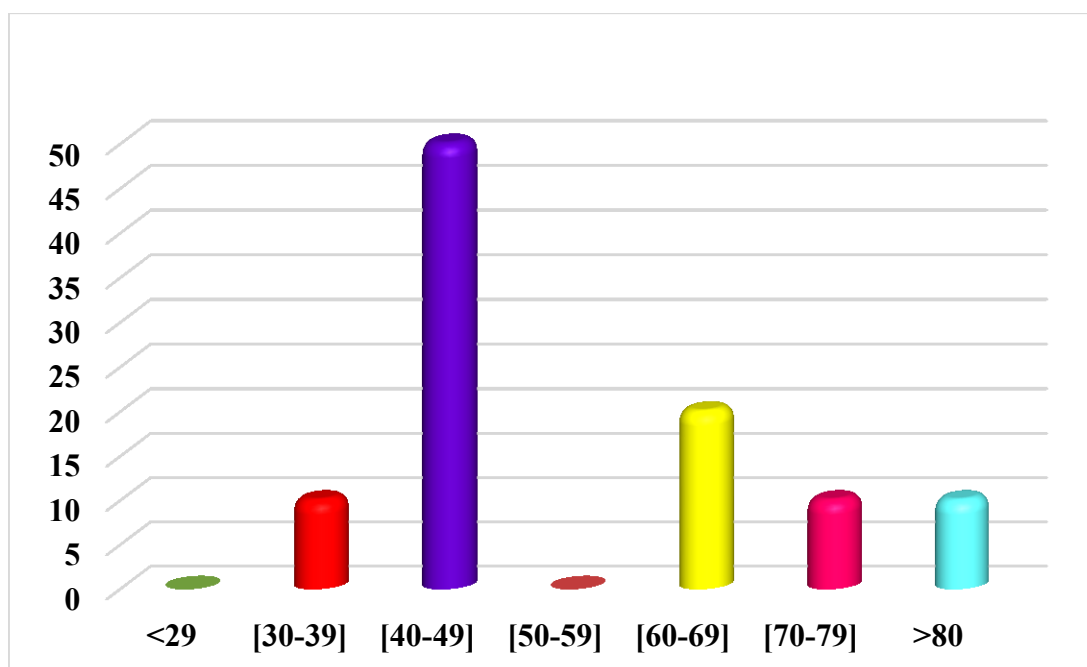


Figure 08 : Répartition des patients atteints du cancer colorectal selon l'âge.

D'après nos résultats, l'incidence du cancer colorectal augmente avec l'âge et la tranche d'âge la plus touchée semble être entre 40 et 49 ans, avec un pourcentage de 50%, suivi de la tranche d'âge de 60 à 69 ans soit de 20% et elle diminue pour les autres âges (10%).

Nos résultats sont en parfaite concordance avec les résultats de (Kalmogho D, 2001) qui a observé augmentation plus marquée dans la tranche d'âge [40-49]. L'apparition d'un cancer colorectal augmente avec l'âge quel que soit le sexe et la tranche d'âge la plus touchée semble être 40-69ans (Meddah D et *al.*, 2009), ces résultats sont similaires aux nôtres.

3. Étude des facteurs de risque

3.1. Le tabagisme

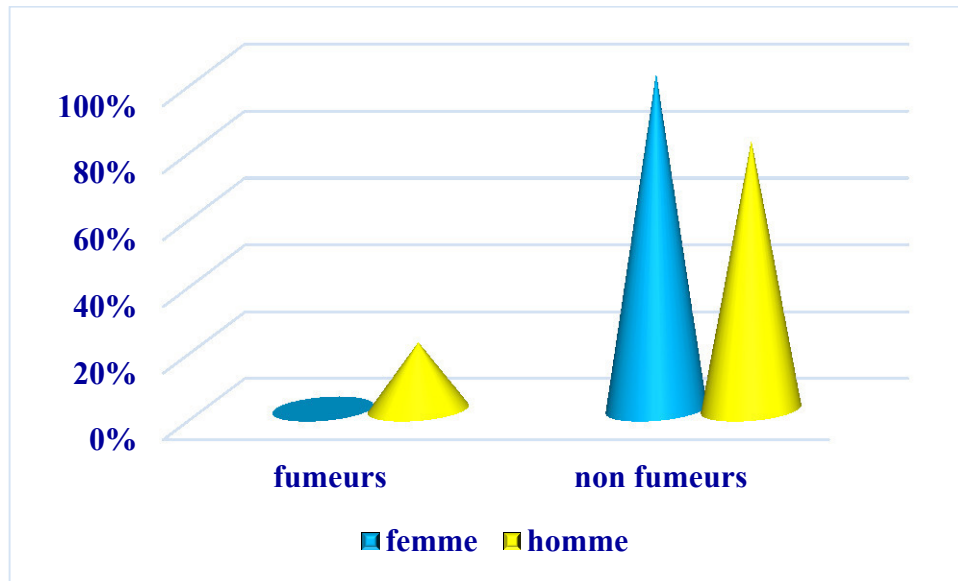


Figure 09 : Histogramme représentant la répartition des patients fumeurs et non-fumeurs selon le sexe.

Nous constatons que les patients fumeurs sont exclusivement de sexe masculin ce qui fait la particularité de notre population. Toutes les femmes sont des non-fumeuses, alors que le tabac est considéré comme un facteur de risque de CCR (Fatima A et *al.*, 2009).

Les hommes fumeurs représentent un faible taux (20%). Néanmoins, parmi les 80% des hommes non-fumeurs on retrouve un grand pourcentage d'ex-fumeurs.

La plupart des études confirment que le risque du cancer colorectal est augmenté en fonction de la consommation de tabac (Josiane S et *al.*, 2007). Le tabagisme est intervenu dans la formation et le taux de croissance des polypes adénomateux (Fatima A et *al.*, 2009).

3.2. Les boissons alcoolisées

Tous nos patients ne prennent pas de boissons alcoolisées. En revanche plusieurs études montrent que la consommation d'alcool est associée à une augmentation du risque de CCR (Josiane S et *al.*, 2007 ; Boris H, 2012 ; Eunyoung Ch et *al.*, 2012).

Cette corrélation avec le CCR est expliquée par l'intervention des métabolites réactifs de l'alcool, comme l'acétaldéhyde, qui peuvent être cancérogènes. Donc la consommation d'alcool est un facteur dans le début du CCR à un plus jeune âge (Fatima A

et *al.*, 2009). D'après l'étude de (Boris H, 2012), les patients ayant des antécédents familiaux de CCR pourraient être les plus à risque de développer un cancer colique favorisé par l'alcool.

Cependant, d'autres études expliquent qu'il n'y ait pas d'augmentation des risques pour une consommation légère d'alcool, on a constaté une augmentation de 21% pour une consommation modérée (12,5-49,9 g d'alcool par jour) et de 52% pour une consommation forte ≥ 50 g/j (Anca S et *al.*, 2012).

3.3. Le diabète et les maladies inflammatoires

100% des sujets de notre population ne présentent aucun terrain pathologique que ce soit un diabète ou une maladie inflammatoire. Cependant la plupart des études montrent que les maladies inflammatoires de l'intestin sont associées à un risque accru de CCR (Xavier D et *al.*, 2008 ; Nicolas W et *al.*, 2013) cela est expliqué aussi par l'étude de (Fatima A et *al.*, 2009) qui indique que le risque relatif de CCR chez les sujets avec des maladies inflammatoires de l'intestin est estimé entre 4 et 20 fois parce que la maladie de colite ulcéreuse provoque une inflammation de la muqueuse du colon et du rectum alors que la maladie de Crohn provoque une inflammation de toute l'épaisseur de la paroi intestinale et peut toucher n'importe quelle partie du tube digestif, ces conditions augmentent le risque de CCR.

Bien que le résultat de (Karim G et *al.*, 2010) montre que le diabète augmente le risque de survenue de plusieurs types de cancers notamment le cancer colorectal. Encore les résultats de (He J et *al.*, 2010) confirment l'hypothèse qui dit que le diabète est un facteur de risque du cancer colorectal.

3.4. Les antécédents familiaux

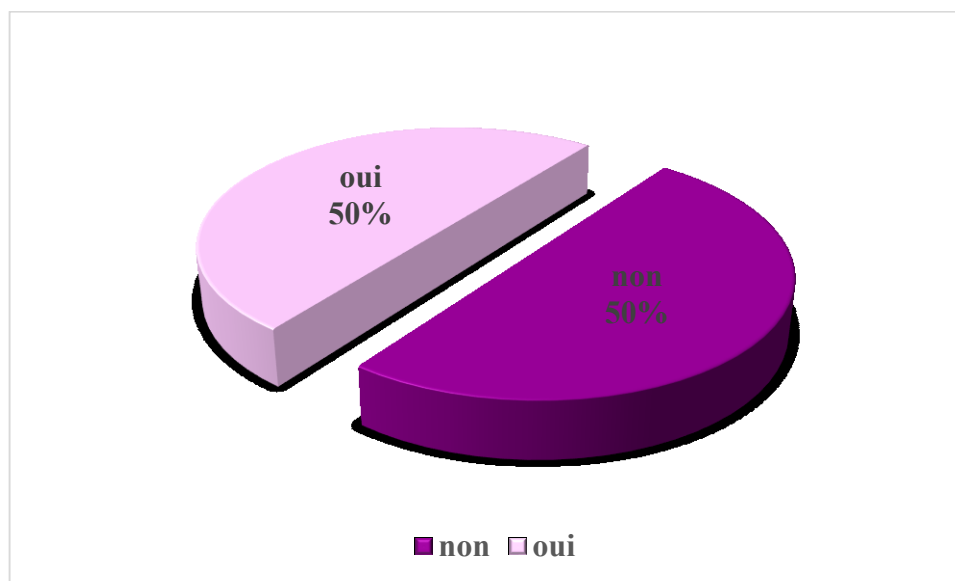


Figure 10 : Répartition des patients selon les antécédents familiaux.

D'après nos résultats, on a trouvé que les malades ayant des ATCDF, représentent 50% de la population. Selon l'institut national de cancer (INDC), environ 10 à 15% des CCR se manifestent chez des personnes ayant des antécédents familiaux de cancer colorectal.

Le risque d'être atteint de ce type de cancer est deux à deux fois et demie plus élevé lorsqu'un membre de la famille au premier degré (parent, frère, sœur ou enfant) a déjà eu un cancer colorectal (INDC 2018).

La raison de cette augmentation du risque n'est pas claire, mais dans certaines hypothèses, elle est attribuée à la présence d'un risque génétique non encore identifié (INDC 2018).

4. Étude des caractéristiques cliniques de la tumeur

4.1. Localisation de la tumeur

La figure 11 montre la distribution des individus cancéreux selon la localisation de la tumeur.

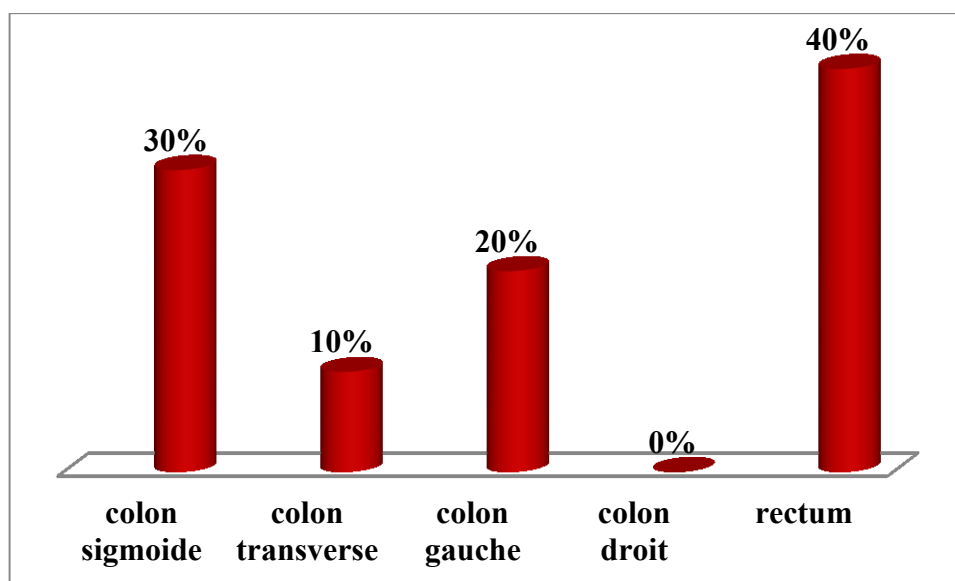


Figure 11 : Répartition des patients selon la localisation de la tumeur.

Dans notre série, le rectum est le site tumoral le plus fréquent (40%), suivi par le sigmoïde (30%), le côlon gauche (20%), puis le côlon transverse (10%), aucune tumeur n'est localisée dans le colon droit. Ces résultats montrent que le cancer rectal prédomine le cancer colique.

Nos résultats sont semblables avec les travaux de (Dendane A et *al.*, 2014 ; Sedkaoui C, 2015 ; Bouchouk M et *al.*, 2017) qui ont également trouvé que le cancer rectal est plus dominant que le cancer colique. En revanche, ces mêmes résultats sont en désaccord avec les travaux de (Arfa N et *al.*, 2006) qui a trouvé que le cancer colique est prédominant.

4.2. Degré de différenciation de l'adénocarcinome

Notre étude révèle que l'adénocarcinome bien différencié est l'aspect histologique le plus fréquent avec un pourcentage de 70%, suivie de la forme moyennement différenciée avec une fréquence de 30%. L'adénocarcinome peu différencié n'est pas retrouvé chez nos patients (Figure 12).

Résultats et discussion

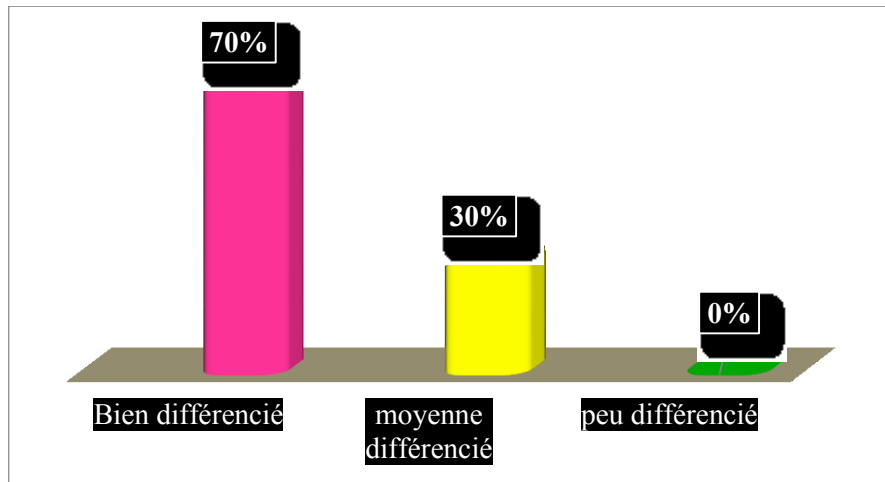


Figure 12 : Répartition des patients selon la différenciation de l'ADK.

Nos résultats concernant le degré de différenciation de l'adénocarcinome sont conformes avec les résultats de plusieurs études antérieures qui ont trouvé que l'adénocarcinome bien différencié est l'aspect le plus fréquent parmi les trois types (Mallem D, 2010 ; Tebibel S et *al*, 2014 ; Mohamed S et *al*, 2018).

4.3. L'aspect macroscopique

La répartition des patients selon l'aspect macroscopique montre que l'aspect bourgeonnement et infiltrant sont en parallèle avec une fréquence de 50% et l'aspect plan avec une fréquence de 0% (Figure13).

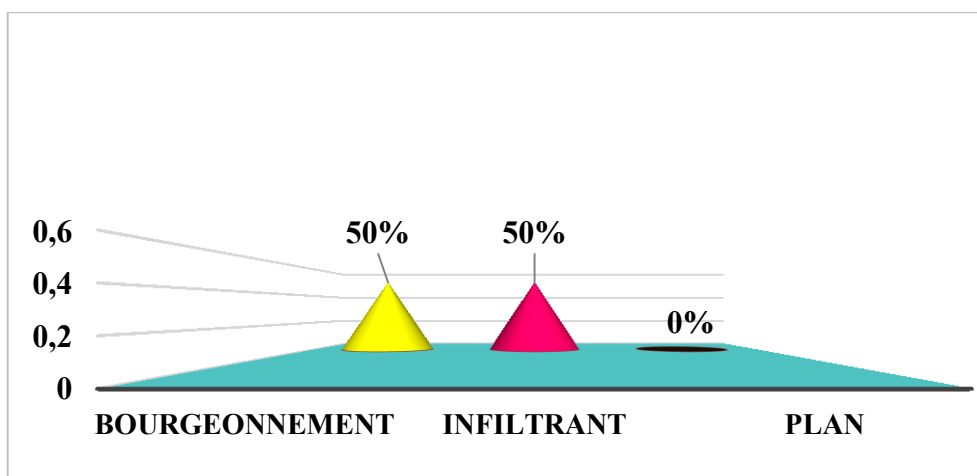


Figure 13 : Répartition des différents aspects macroscopiques.

Nos résultats sont proches de la littérature. L'étude de (Bouchouk M et *al.*, 2017) trouve que l'aspect macroscopique ulcéro-bourgeonnant est le plus fréquent, par ailleurs

Résultats et discussion

Mallem montre que la forme ulcéro-infiltrante est la plus fréquente des formes macroscopiques avec un pourcentage de 65% (Mallem D, 2010).

4.4. Le stade TNM

La figure14 présentée ci-dessous illustre la classification TNM du CCR

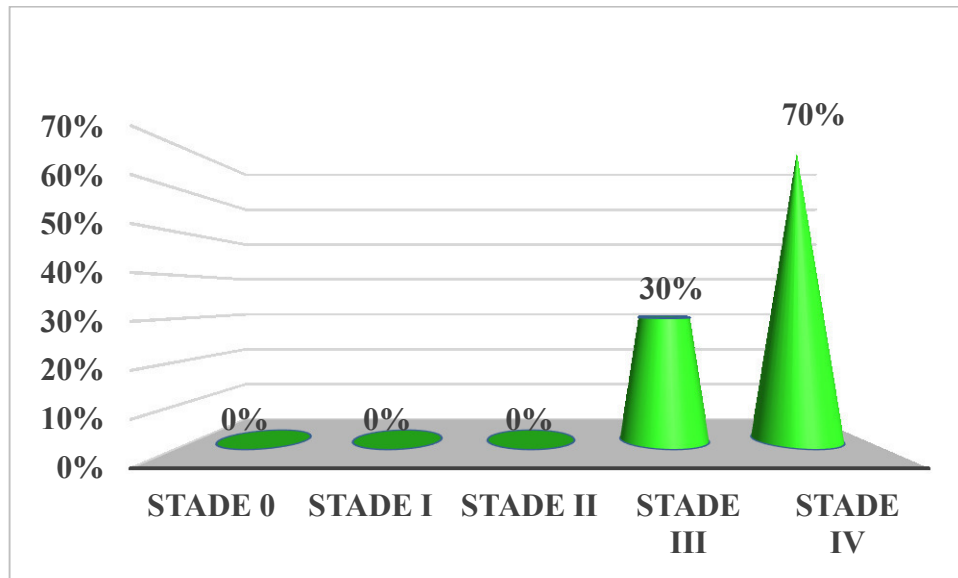


Figure 14 : Répartition des sujets malades selon le stade TNM

Les résultats montrent que le stade IV est le plus fréquent dans notre étude avec un pourcentage très élevé 70% suivi du stade III avec 30%, on note qu'aucun de nos patients étudiés n'appartient aux stades 0, I et II.

Le statut clinique de nos résultats ne concorde pas avec les études de littérature où ces derniers montrant que la somme des malades de stade III et IV est moins fréquente que celle du stade I et II (Mohamed S et *al.*, 2018), cela peut être expliqué par le résultat d'un diagnostic tardif soit par négligence des malades ou des médecins qui passe à côté d'un tel diagnostic devant des signes digestifs jugés banals.

4.5. La métastase synchrone

Nos résultats ont montré que 9 patients présentent la métastase synchrone parmi les 10 sujets.

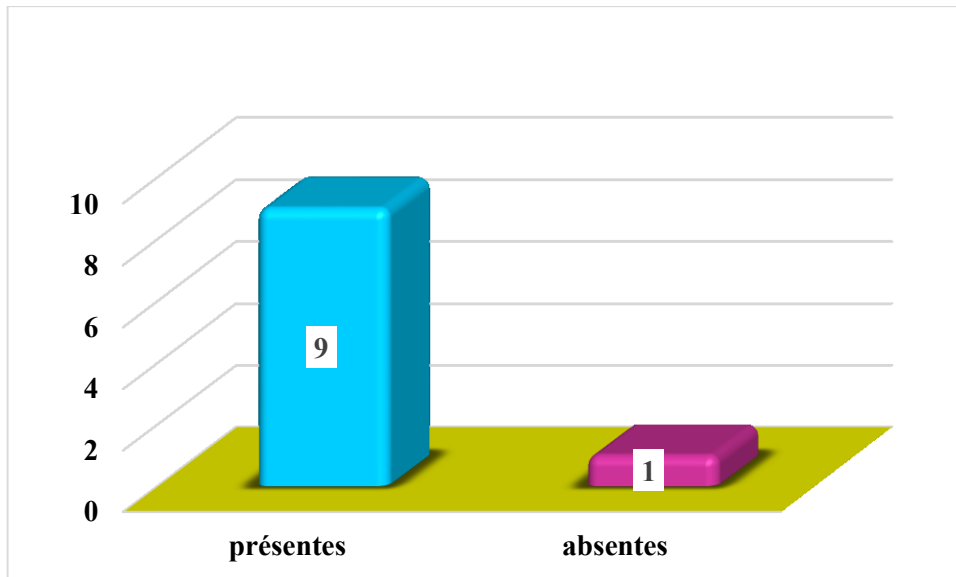


Figure 15 : Répartition selon l'absence ou la présence des métastases synchrones.

Après l'apparition du CCR, des métastases sont observées dans 40 à 60% des cas. Des métastases synchrones, c'est-à-dire présentes lors de la découverte du cancer colorectal, sont trouvées dans 15 à 20% des cas (Maximiliano G et *al.*, 2014).

5. Étude moléculaire

5.1. Répartition des fréquences génotypiques du gène ECA

La comparaison des fréquences génotypiques entre les témoins et les malades atteints de CCR est montrée dans l'histogramme ci-dessous.

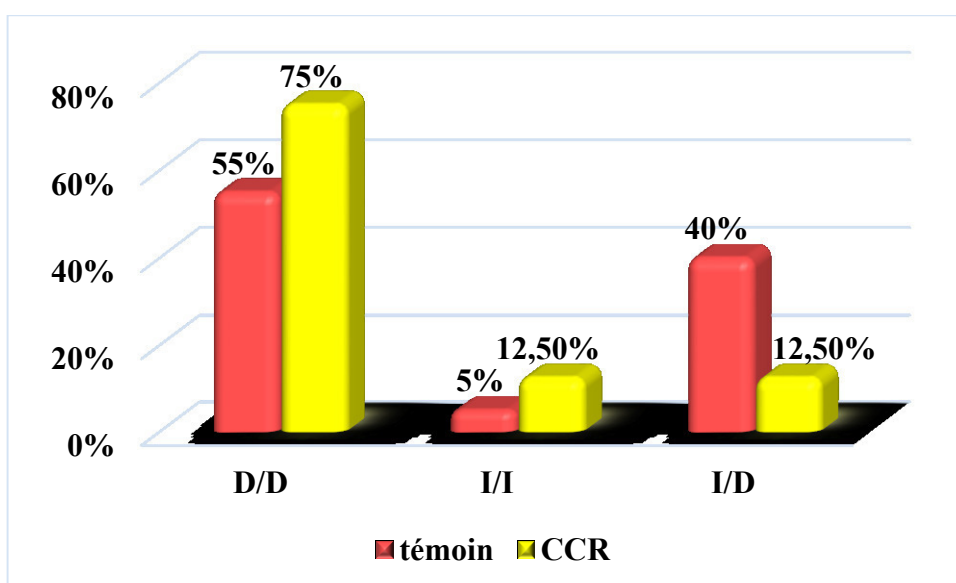


Figure 16 : Répartition des fréquences génotypiques

Résultats et discussion

Dans notre étude, on note que le génotype DD présente un taux élevé de 75% chez les cas CCR et 55% chez les témoins par contre le génotype ID est plus fréquent chez les témoins (40%) par rapport à 12.50% chez les patients. Enfin le génotype II est le moins fréquent par rapport aux autres génotypes en termes des patients ou des témoins.

Tableau 06 : Comparaison des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme I/D du gène de l'ECA chez les patients et les témoins.

	Patients (n %)		Témoins (n %)		OR (IC 95 %)	P
ID	1	12.5%	8	40%	-	-
DD	6	75%	11	55%	4.36 (0.43 – 43.72)	0.21
II	1	12.5 %	1	5 %	8 (0,25-255,76)	0.23
D	13	81.25 %	30	75 %	1.44 (0.34 – 6.1276)	0.61
I	3	18.75 %	10	25 %	-	-

D : délétion ; I : insertion ; OR (CI95%) : Odds ratio (intervalle de confiance à 95 %) ; * : $p < 0.05$

Nous constatons que la fréquence du génotype DD est élevée chez les sujets avec CCR par rapport aux sujets témoins. Le calcul des OR (tableau 06) indique qu'il n'y a pas de différence significative ($p > 0.05$) des fréquences du génotype DD entre les sujets témoins et les sujets avec CCR (respectivement 75% et 55%). Encore les fréquences des allèles D et I sont respectivement 75% et 25% chez les témoins alors que les fréquences alléliques chez les sujets avec CCR sont respectivement 81.25% et 18.75% ($p > 0.05$). Ceci indique qu'il n'y a pas d'association entre le génotype DD et le CCR dans notre population. Les résultats de notre étude concordent avec certaines études alors qu'ils discordent avec d'autres.

Nos résultats cohobèrent avec les résultats de la population du Kashmiri où il n'y avait aucune association significative entre le génotype DD de l'ECA et l'un des caractères clinico-pathologiques connus concluant ainsi que le polymorphisme ACE I/D n'est pas un facteur de risque significatif dans la carcinogenèse des CCR (Syed S et al., 2011). Encore, les résultats d'une méta analyse regroupant 11 études publiées entre 2000 et 2014 ont démontré que le polymorphisme ACE I / D n'est pas un facteur génétique du risque de CCR (Zhou et al., 2015).

Résultats et discussion

Par ailleurs, seuls le génotype DD et l'allèle D étaient associés à la susceptibilité au CCR ($P = 0,038$, OR = 2,158, IC 95% = 1,039– 4,480; $p = 0,026$, OR = 1,501, IC 95% = 1,048-2,150) (Xiao Z , 2017). Dans l'étude de Liu et *al.*, les patients porteurs de l'allèle D étaient associés à un risque accru du cancer colorectal et de métastases peu différenciés par rapport à ceux porteurs de l'allèle I (OR = 1,54, IC95%, 1,02-2,28; OR = 1,56, IC95%, 1,08 -2,26, respectivement), bien qu'aucune association significative n'ait été observée entre les cas et les témoins dans l'analyse globale. Ces résultats indiquent que le polymorphisme ACE I / D est susceptible de jouer un rôle dans la progression du CCR (Liu S et *al.*, 2011).

D'autre part, dans une étude Romaine réalisée sur 108 personnes atteintes du CCR et 150 personnes saines, le génotype II a été déterminé comme étant le facteur du risque du CCR (Toma M et *al.*, 2009).

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Le cancer colorectal est une cause principale de la mortalité et de la morbidité du cancer. En Algérie ce type de cancer représente un réel problème de santé dont la fréquence est en croissance progressive. Les risques de cette pathologie sont associés à des facteurs familiaux et héréditaires ainsi que des facteurs environnementaux tels que : l'alimentation, le tabagisme et la consommation d'alcool.

Notre travail repose sur une étude cas-témoins comprenant 18 cas CCR et 20 témoins, dans le but de déterminer une possible association du polymorphisme I/D et le CCR.

Nos résultats montrent que l'incidence du cancer colorectal augmente avec l'âge, elle diminue au-delà de 70 ans. L'âge moyen de notre population est de 54,90 ans, avec des extrêmes allant de 35 à 89 ans. Il n'y a aucune différence entre l'incidence de la maladie et le sexe. Concernant le siège de la tumeur, une fréquence plus élevée au niveau du rectum par rapport aux autres parties du colon ; une prédominance de stade IV par rapport aux autres stades ; ceci peut être expliqué par un diagnostic qui est souvent tardif d'où le taux si élevé des stades avancés confirmé par la présence de métastase synchrone dans 90% des cas. La part de l'hérédité est estimée par les ATCDF, qui représentent 50% de la population.

La réalisation de notre travail nous a permis de déterminer les fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme I/D du gène de l'ECA chez les patients respectivement (DD 75%, ID 12,50% et II 12,50%) et (D 81,25%, I 18,75%) ainsi que chez les témoins respectivement (DD 55%, ID 40%, II 5%) et (D 75%, I 25%). Nos résultats nous ont également permis d'observer une prédominance du génotype DD (75%) pour les cas de CCR par rapport aux témoins, alors que les tests statistiques ne montrent aucune différence significative ce qui explique qu'il n'existe pas d'association entre le polymorphisme de l'ECA et la survenue du CCR dans notre population étudiée.

Notre étude a été confrontée à plusieurs limites parmi lesquelles la taille réduite de notre échantillon, le manque de données épidémiologiques pour plusieurs sujets, les difficultés rencontrées lors de la réalisation de la PCR ainsi que le temps réservé à la réalisation de cette partie. Néanmoins, l'étude de nouveaux marqueurs génétiques, tels que le polymorphisme de délétion/insertion du gène de l'ECA, ouvre des perspectives en matière de détection, de prévention et de traitement des cancers.

Conclusion et perspectives

À la lumière de notre travail nous émettons comme perspectives :

- de reprendre les travaux sur un échantillon encore plus large afin de mieux identifier, et évaluer l'association de ce polymorphisme.
- un dépistage précoce du cancer colorectal doit être réalisé tous les deux ans peut permettre d'identifier la présence d'un cancer à un stade très précoce de son développement, ce qui implique des traitements moins lourds et augmente les chances de guérison.
- une détection des polypes ou adénomes permet de les retirer avant qu'ils n'évoluent en cancer.
- Il faut se pencher sur ce problème en préconisant une bonne hygiène de vie, une alimentation saine, éviter la sédentarité, exercer une activité physique, consulter son médecin en cas de malaises abdominaux ou de présence de sang dans les selles, car tous ces facteurs constituent des facteurs de prévention contre le cancer colorectal
- enfin, il faut procéder à la mise en place de campagnes de prévention des CCR, en ciblant les FDR, les contrôler est impératif dans notre population.

Références bibliographiques

« A »

Abid L, Berkane S. Epidemiologie Des Cancers Digestif, 2009.

Abid L. Epidémiologie des cancers digestifs en Algérie, Hôpital Bologhine, Alger Cours intensif de cancérologie Digestive FFCD-SAHGEED, 2016.

Abraham L, Kierszenbaum. Histology et biologie cellulaire, une introduction à l'anatomie pathologique, (1er édition), 2002.

Aimery G, Martin H, Bernard N, Philippe R. Le cancer colorectal en questions, (2ème Edition), 2012.

Aimery G, Thierry A, Florence H, Yann P, Julien T. le cancer colorectal en questions, (4ème édition), 2018.

Alain R, Sylvie Th. Anatomie et physiologie, l'appareil digestif Elsevier Masson, 2007 ; P 211.

Alexandria V. American Society of clinical Oncology (ASCO), Colorectal Cancer–Overview, 2013.

Amin M, Edge S, Green F, et al. Cancer Staging Manual (Ed 8th Edition) (Eds) AJCC. New York : Springer, 2017.

Anca S, Curtis E. Consommation d'alcool abusive liée au cancer colorectal, Rev Med Suisse, 2012; V 8, P 2373-2373.

Aparicio T. Gastroentérologie clinique et biologique. Prise en charge des cancers colorectaux des sujets âgés. Edition Elsevier Masson SAS 2005; Vol 29, N 10.

Arfa N, Hamdani I, Gharbi L, Ben Abid S, Ghariani B, Mannai S, Mestiri H, Khalfallah M, Mzabi S. Survie et facteurs pronostiques des adénocarcinomes colorectaux : étude analytique uni-et multifactorielle de 150 cas, Annales de Chirurgie, 2006; V 131(2), P 104-111.

« B »

Bardhan K, Liu K. Epigenetics and Colorectal Cancer Pathogenesis, *Cancer (Basel)*, 2013; V 5, P 676-713.

Boland C , Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*, 2010; V 138, P 2073-2087.

Bonaiti P. Prédisposition génétique des cancers : aspects épidémiologiques, John Libbey Eurotext, 2005 ; P 304-12.

Boris H. L'alcool favorise le cancer du côlon, surtout lorsque la personne y est prédisposée, 2012 ; V 23, P 6.

Bosman F. Les bio-marqueurs prédictifs dans le cancer colorectal. *Rev Med Suisse*, 2009; V 5, P 1513-1518.

Bouchouk M, Bougheriou L. aspects anatomopathologique du cancer colorectal, (pour l'obtention du diplôme). Université A.MIRA, 2017.

Boutron R. Nutrition et Cancer .EMC Endocrinologie –Nutrition 2007; V 10, P 304-10.

Bruno B. La polypose associée aux mutation bi-alléliques du gene MUTYH, 2011; V 18, P 241-7.

« C »

Calvert P, Frucht H. The genetics of colorectal cancer: *Ann. Intern. Med*, 2002; V 137, P 603-612.

Chan A , Giovannucci E. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology*, 2010; V138, P 2029-2043.

Cheadle J , Sampson J. MUTYH-associated polyposis-from defect in base excision repair to clinical genetic testing, DNA repair, 2007.

Chin I, Paun B, Kelsen D, Daly J, Kern S, Levin B, Tepper J, Van Cutsem E. Colorectal Cancer : Anaromy and staging. *Principles and Practice of Gastrointestinal Oncology*. (2nd Edition). Philadelphia: Lippincott Willliams & Wilkins42, 2008; P 567-579.

Christin H, Anne-Marie H, Pierre C, Florent S. structure of the angiotensin I-converting enzyme gene, 1990; V 266, P 15377-15383.

Christoph R, Konrad N, Stacy C, Hermann L, Matthias P , Jutta D, Christoph A , Sinan K, Peter N, Uif N. The Gene Polymorphism of the Angiotensin I-Converting Enzyme Correlates with Tumor Size and Patient Survival in Colorectal Cancer Patients, *Neoplasia*, 2007; V 9(9), P 716-722.

Cuie G, Robert D, Phillips, Jiang B, Franco M. Three Key Proteases-angiotensin-I-converting enzyme (ACE), ACE2 and renin-within and beyond the renin-angiotensin system Protéases clés du système rénine-angiotensine: enzyme de conversion de l'angiotensine 1 et 2 rénine *Archives of cardiovascular diseases*, 2012; V 105, P 373-385.

Custem E Z et al. *Annals of oncologie*, 2014; V 25, P 1-9.

« D »

DaLY-Schweitzer N, Cabarrot E, Guimbaud R, Moyal E. *cancerologie Clinique* (2ème édition), Masson, 1998.

Dendane A, Ghellali A. *Etude Cilinico-Epidemiologique Du Cancer Colorectal Au CHU De Tlemcen* (pour l'obtention de mémoire de fin d'étude. Université Abou Bakr Belkaid, 2014.

Diallo A, Boye O, Ndiaye A, Zahri K, Samba A, Thiam S, Cisse F, Coly NF, Seck M, Thiam I, Diongue K, Dial C, Dieng M, Diop P, Ndiaye D, Sall N. Descriptive analysis of KRAS and BRAF mutations in senegalensis patients with colorectal cancer, 2018; V 8(2), P 01-10.

Domnita C, Jeanne C. Angiotensin I-Converting Enzyme, *J Mol Diagn*, 2000; V 2(3) P 105-115.

« E »

Elodie G. Etude des Chimiokines/Récepteurs comme nouvelles cibles thérapeutiques des cancers colorectaux métastasés: études précliniques. Thèse doctorat en sciences de la vie de nice sophia-antipolis UFR Sciences 2013.

Ernst J, Kuipers, William M, Grady, David L, Thomas S, Joseph J, Sung, Petra G, Boelens, Cornelis J, van de Velde, Toshiaki W. colorectal cancer, Nat Rev Dis Primers. Author manuscript; available in PMC, 2016.

Eunyoung Ch, Jung E, Eric B, Charles S , Edward L. Alcohol consumption and the risk of colon cancer by family history of colorectal cancer, Am J Clin Nute, 2012; V 95(2), P 413-419.

« F »

Fatima A, Haggar M, Robin P. Colorectal Cancer Epidemiology: Incidence, Mortality, Survival, and Risk Factors Clin Colon Rectal Surg, 2009 ; V 22(4), P 191-197.

Fearon E, Vogelstein B. genetic model for colorectal tumorigenesis cell, 1990; V 61, P 759-767.

Ferron M, Praz F, Pocard M. génétique du cancer colorectal, j.anchir, 2005; P 602-607.

Finger R, Rodriguez R, Schonegg R, Kluckert T, Brutsche M. Sracoidose : aperçu clinique. Forum Med, 2013; V 13, P 265-270.

« G »

Ghalek M. Etude épidémiologique, anatomopathologique et génotypique du cancer du côlon dans une population de l'ouest algérien, Thèse doctorat en embryogenèse et oncogenèse, Université de Oran, faculté des sciences Algérie, 2010-2011; P 18.

Grady W. Genomic instability and colon cancer. Cancer Metastasis Rev.23, 2004; P 11-27.

« H »

Hamilton S, Aaltonen L. Pathology and Genetics of Tumours of the digestive System. (Eds): World health organization classification of Tumours.IARC Press, 2000.

Heike P, Andreas R, Matthias T, Benjamin M. Le cancer colorectal, 2017; V 17(44), P 943-952.

He J, Stram D, Kolonel L, Henderson B E, Le Marchand L, Haiman C A. The association of diabetes with colorectal cancer risk: the Multiethnic Cohort, British Journal of Cancer, 2010; V 103, P 120-126.

« I »

Institut national du cancer. Antécédents familiaux, 2018

« J »

Jais P, Laurent-Puig P, Olschwang S. Proteine APC : interactions protéiques et fonctions cellulaires Gastroenterol. Clin. Biol, 1998; V 22, P 1071-1080.

James G H, Asad U, Kornelia P, Jeremv R, Nita A. Jean-Proceedings of the national Academy of sciences, 1998; V 95(12), P 6870-6875.

Johnston Cl. biochemistry and pharmacology of the renin-angiotensin system, Drugs, 1990; V 39 Suppl 1, P 21-31.

Josiane S, Yves S, René G, Caroline D. Le tabac et l'alcool augmentent le risque d'adénomes et de cancers colorectaux, la presse médicale, 2007; V 36, P 1174-1182.

« K »

Kalmogho D. cancer de colon et du rectum (pour l'obtention du doctorat de docteur en médecine. Université d'Ouagadougou, 2001.

Kapoor V. Colon Anatomy. WebMD LLC. Retrieved, 2014.

Karim G, Christel T, Jacques Ph. Diabète et cancer : une association pernicieuse, 2010; V 6, P 1193-1198.

Karoui M, Tresallet C, Brouquet A, Radvanyi H, Penna C. Journal de chirurgie, 2007; V 144 (2), P 97-104.

« L »

Laraqui A. Étude des Facteurs Métaboliques et Polymorphismes Génétiques Prédiposant à la Survenue de l'Athérosclérose Coronaire (Pour l'obtention du doctorat biochimie). Rabat: Université Mohammed v-agdal, 2006; P 197.

Laurent-puig P, Agostini J, Maley K. [Colorectal oncogenesis]. Bull. Cancer, 2010; V 97, P 1311_1321.

Lecomte T, André T, Bibeau F, Blanc B, Cohen R, Lagasse J, Laurent-Puig P, Martin-Babau J, Panis Y, Portales F, Taieb J, Vaillant E. Cancer du côlon non métastatique, Thésaurus National de Cancérologie Digestive, 2019.

Lefebvre J. Polymorphismes Génétiques et variations Interindividuelles de la Réponse aux agents Antihypertenseurs, Université LAVAL, 2008.

Libutti S, Saltz L, Willett C. Cancer of the colon. DeVita VT Jr, Lawrence TS, & Rosenberg SA. Cancer: Principles & Practice of Oncology. (9th Édition). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2011; V 89, P 1084-1126.

Libutti S, Saltz L, Willett C, Levine R. Cancer of the colon. DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA. Cancer: Principles and Practice of Oncology. (10th Édition). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2015 ; V 57, P 768 - 812.

Liu S, Chun-Hui W, Sima X, Ming G. The association between ACE polymorphism and risk of colorectal cancer in a Chinese population. Clinical biochemistry, 2011; V 44(14-15), P 1223-6.

« M »

Mallem D. Les cancers colorectaux dans les wilayas de Batna, Etude épidémiologique Clinique et thérapeutique, Thèse doctorat en sciences médicales, Université de Batna, EL hadj Lakhder, faculté de médecine, Algérie, 2010; P 8-10.

Manceau G, Wagner M, Doat S, Bardier A, Bachet J, Dubreuil O, Spano J, Lucidarme O, Hannoun L, Vaillant J, Karoui M. Cancer du côlon: épidémiologie, Diagnostic EMC – Gastroentérologie, 2014; 9-068-A-10.

Martini F, Timmons M, Tallitsch R. Human Anatomy. (7th édition). San Francisco : Pearson Benjamin Cummings, 2012.

Masood G, Mitra A, Sahar M. Epidemiology characteristics of colorectal cancer and polyp, 2014; V 6, P 19-25.

Maximiliano G, Amine B. Les Métastases Hépatiques de Cancers Colorectaux, 2014.

Meddah D, Meddah B, Touil A , Ghalek M, Sahraoui T. Étude épidémiologique du cancer du côlon chez des patients de l'Ouest algérien. J. Afr. Cancer Afr. J. Cancer 1 ,2009; P 31-35.

Mehri S, Boussaada R, Mahjoub S, Guemira F, Vuillaumier-Barrot S, Mechmeche R, Durand G, Ben Arab S. Le polymorphisme du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et le risque de l'infarctus du myocarde en Tunisie, Antropo, 2005; V 10, P 75-81.

Michel L, L'ABRÉGÉ d'anatomie et de physiologie humaine ; Appareil digestif et nutrition. 7èèmè Édition Lamarre, 2015; P 141.

MinXue L, HaiTao J, HuiWang, ShiWen Guo. angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene Polymorphisms is associated with risk of glioma in a Chinese population, 2015; V 16(2), P 433-447.

Mohamed S, Mohamed S, Abdessamad K, Hicham K, Mohamed M, Farid S, Abdelkrim CH. Profile épidémiologique et anatomopathologique du cancer colorectal: apropos de 36 caswe, Pan Afr med j, 2018; V 30, P 159.

« N »

Nicolas W, Anthony L, Laurent P. Hépto-Gastro and Oncologie Digestive. Maladies inflammatoire chronique de l'intestin et cancer colorectale : quel est vraiment le risque à l'ère des biothérapies, 2013; V 20(5), P 325-24.

« P »

Peter A, Deddish, Julia W, Bruno M, paul w, Morris, Nicholas O, Davidson, Randal A, Skidgel and Ervin G. Naturally occurring active N-domain of human angiotensin I converting enzyme, 1994; V 91, P 7807-7811.

« S »

Sayed T, F. A., Oostra, B A., Isaacs, A, et al. ACE Polymorphisms. *Circulation Research*, 2006; V 98(9), P 1123- 1133.

Skeggs L, Dorer F, Kahn J, Lentz K, Levine M. the biochemistry of the renin-angiotensin system and its role in hypertension, *Am J Med*, 1976; V 60(6), P 737-48.

Slupska M, Baikalov C, Lauther W, Chiang J, Wei Y, Miller J. Cloning and Sequencing a Human Homolog (hMYH) of The Escherichia Coli mutY gene Whose Function is required for the repair of oxidative DNA damage. *Bacteriol j*, 1996; V 178(13) P 3885-92.

Soujatya D, Saumitra R, Anjanlal D, Bani S, Sila Ch. Polymorphism of ACE gene as the genetic predisposition of coronary artery disease in Eastern India' *Indian Heart J*, 2012; V 64(6), P 576-581.

Stanley B, Franco C, Heine H. *Textbook of Medical Oncology*, (2ème Édition), 1999.

Syed S, Saniya N, Samina B, Arif B, Mushtaq A, Siddiqi. ACE Polymorphism in Colorectal Cancer Patients of Kashmiri Population_ A Short Report. *The Open Colorectal Cancer Journal*, 2011; V 4, P 1-5.

Sylvie C, Frédérique D, Pierre O, Clara N. Endothéline-1, angiotensine II et cancer medicine/sciences, 2006 ; 22 : 416-22.

« T »

Tebibel S. Zouaghi Y, Atallah S, Mechaty Ch and al. Colorectal cancer: Epidemiological study, clinical, pathological an immunohistochemical examination in patients of Eastern Algeria. *Int.J. Pharm.Sci.Rev*, 2014; V 26 (2) P 13-18.

Toma M, Cimponeriu D, Apostol P, Stavarachi M, Cojocaru M, Belusica L, Craciun A, Radu I, Gavrilă L. Lack of association between ACE ID polymorphism and colorectal cancer in Romanian patients, *Chirurgia (Bucur)*, 2009; V 104(5) , P 553-556.

Tsai W. Social capital, Strategic Relatedness and the Formation of Intraorganizational Linkages, 2000; V21.

« W »

Wilkes G, Yarbro C, Wujcki D, Holmes G. Colon, rectal, and anal cancers. *Cancer Nursing: Principles and Practice*. (8th Édition). Burlington, MA: Jones and Bartlett Learning, 2016; V51, P 1423 - 1485.

Wollfe A, Matzke M. Epigenetique: regulation through repression *Science*, 1999; V286, P 418-6.

« X »

Xavier D, Karine P, Philippe M, Kourouche V. patrice Valleur, Marc Pocard. Hépatogastro et Oncologie Digestive. *Maladie de Crohn et Cancer*, 2008; V15.

Xiao Z, Guoli L, Gang C, Ming C, Nan Z, Sanyuan H. Angiotensin-Converting Enzyme Gene Deletion Polymorphism is Associated with Lymph Node Metastasis in Colorectal Cancer Patients in a Chinese Population. *Med Sci Monit*, 2017; V23, P 4926–4931.

« Y »

Yonggang Z, Jie H, Yao D, Jie Z, Xiaobo L, Zhangpeng X, Honglang H, Can T, Jin H, Hong F. The insertion/deletion (I/D) polymorphism in the Angiotensin-converting enzyme gene and cancer risk: a meta-analysis, *BMC Med Genet*, 2011; V12, P159.

« Z »

Zhang K, Cheng D, Guohua Z. Association between angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism and susceptibility to cancer: a meta-analysis, 2014; 7(9) P 6291-6300.

Zhou X, Caizhao L. Survivin and angiotensin-converting enzyme polymorphisms with risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology*, 2015; V13, P27.

Webographie

Webographie

(W1) ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE. Disponible sur :<http://www.reflexopf.fr/anatomie-physiologie.html>. Consulté le (28/05/2019).

(W2) Institut National Du Cancer (INDC)

(W3) Creapharma. Site sur la santé de qualité. Disponible sur :
<https://www.creapharma.ch/cancer-colorectal.htm>. Consulté le (28/05/2019).

Annexe

Annexe 01 :

FICHE DE PATIENTS ATTEINTS DE CANCER COLORECTAL (CCR)

I) Données relatives aux patients

Nom et prénom : Service:.....
Age : Adresse / Tél :
Origine (Région) :
Profession :
Poids : Taille :

II) Données sur le mode de vie

1- Tabagisme : Oui Non Nbre de cigarette / jour :
2- Prise d'alcool : Oui Non
3- Prisse actuelle de thérapeutique : Anti-inflammatoire :
Autres.....

III) Terrain pathologie:

1- Présence de pathologies associées

-Diabète : Oui Non
-Maladies inflammatoires de l'intestin (Crohn, colite ulcéreuse) : Oui Non
-Polype colorectal : Oui Non

2- Antécédents personnels

CCR..... Autres cancers

3-Antécédents familiaux Non Oui : Nombre de sujets atteints :

IV) Caractéristiques tumorales

1-Données macroscopiques

-Localisation tumorale : Rectum colon sigmoïde colon gauche
Colon droit colon transverse

-Aspect : bourgeonnement infiltrant plan

-Métastase synchrone : absentes présentes

2- Données histologiques :

-Type d'adénocarcinome : bien moyennement peu différencié

- Stade :

Annexe 02 :

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Lieu de réalisation :

Nom et prénom du Médecin investigateur :

Nom et Prénom du Patient(e) :

Adresse :

Date de naissance :

Lieu de Naissance :

Sexe :

Invitation à participer : Je déclare avoir été informé(é), oralement et par écrit, de la manière la plus simple qui soit et dans la langue ou le dialecte que je maîtrise le mieux par le médecin indiqué ci-dessus, des objectifs et du déroulement de l'étude concernant.....

.....des effets présumés, des avantages et des inconvénients possibles ainsi que des risques éventuels.

Je certifie avoir lu et compris l'information orale et écrite qui m'a été remise sur cette étude.

J'ai reçu des réponses satisfaisantes aux questions que j'ai posées sur ma participation à cette étude. Je conserve l'information écrite aux patients et reçois une copie de la présente déclaration de consentement.

J'ai été informé(e) que le protocole n'interfère pas avec mes traitements antérieurs.

J'ai été informé(e) du caractère facultatif des analyses médicales prévues dans l'étude, que je peux accepter ou refuser sans aucune conséquence sur mon traitement et mon suivi.

Bienfaits : j'ai compris que ma participation à cette recherche permettra l'avancement de la recherche et du savoir.

Confidentialité et anonymat : Je sais que mes données personnelles ne pourront être communiquées que sous une forme anonyme.

Conservation des données : j'ai reçu les garanties que les échantillons biologiques recueillis ainsi que les résultats des analyses biologiques seront conservés de façon sécurisée.

Participation volontaire : Je prends part de façon volontaire à cette étude clinique. Je peux, à tout moment et sans avoir à fournir de justification, révoquer mon consentement à participer à cette étude, sans pour cela en subir quelque inconvénient que ce soit dans mon suivi médical ultérieur.

De mon côté, je m'engage à informer le médecin investigateur de tout traitement prescrit par un

autre médecin ainsi que la prise de médicaments (prescrits ou achetés par moi-même).

Je m'engage également à informer le médecin responsable de tout phénomène inattendu pouvant survenir durant cette étude et à me conformer aux recommandations de ce médecin.

Acceptation : je déclare, accepter de mon plein gré de participer à cette recherche et je n'ai subi aucune contrainte pour donner mon consentement. Cependant toute utilisation nouvelle des prélèvements effectués à des fins de recherche, nécessitera un nouveau consentement de ma part.

En lieu et date :

Signature du patient/de la patiente

Annexe 03 : Extraction de l'ADN

1. Préparation des leucocytes

- Dans un tube Flacon de 50 ml ; mettre le sang total et compléter à 25 ml pour un seul tube ou 45ml pour 2 tubes avec du TE 20 :5, Laisser le mélange 10min dans la glace.
 - Centrifuger 10 min à 3900g (3900 rpm).
 - Aspirer le surnageant avec la trompe à vide
 - Rajouter le TE 20:5 au culot, et le remettre en suspension avec un pastelle stérile
 - compléter à 25 ml avec TE 20:5 et Laisser 10 min dans la glace
 - Centrifuger 15 min à 3900 g (3900 rpm)
 - Centrifuger dans les mêmes conditions précédentes.
 - Déverser le surnageant avec la trompe à vide : obtention d'un culot de leucocytes.
- (Si on s'arrête à ce niveau, les mettre dans un tube nunc de 1.5ml avec du TE 10 :1 et les conserver à -20°C dans un congélateur).

2. Extraction de l'ADN

- Transvaser le culot de leucocytes dans un tube Falcon de 15ml
- Centrifuger 15 min à 3900 g (3900 rpm)
- Ajouter 3 ml de tampon de lyse (Na Cl 400 mM, EDTA 2mM, Tris 10mM, PH 8.2) en dilacérant le culot avec un pastelle stérile
- Ajouter 200 µl de SDS à 10%.
- Ajouter 100 µl de protéinase K à 10 mg/ ml.
- Agiter le tube sur une roue à 37°C pendant une nuit.
- Le lendemain ; refroidir dans la glace.
- Ajouter 1 ml de Na Cl 4M et agiter vigoureusement à la main.
- Remettre 5 min dans la glace (précipitation des protéines).
- Centrifuger 15 min à 2500 rpm.

- Transvaser le surnageant dans un tube Falcon de 50 ml, ajouter 2 fois son volume d'éthanol absolu (100%) préalablement refroidi et agiter en tournant le tube plusieurs fois : la pelote d'ADN se forme

-laisser éventuellement 30 min à -20 °C si la pelote ne se forme pas

-Récupérer la pelote d'ADN par une pipette pasteur et la rincer 2 fois dans l'éthanol à 70%

-Mettre la pelote dans un tube nue

3. Solubilisation de l'ADN

-Ajouter 300 et 1000 µl de TE 10 :1 selon la grosseur de la pelote et la concentration souhaitée.

-Laisser une nuit sur agitateur rotateur à 37°C, puis à température ambiante jusqu'à dissolution complète (de 1 à 2 jour).

4. Détermination de la pureté de l'ADN

L'ADN est solubilisé en phase aqueuse par le rapport de la DO à 260nm (longueur d'onde de l'absorption de l'ADN), sur la DO à 280nm (longueur d'onde de l'absorption des protéines).

- L'ADN est suffisamment pur lorsque le rapport $R = DO_{260} / DO_{280}$ est compris entre 1.6 et 2 ($1.6 < R \leq 2$).
- L'ADN est contaminé par les protéines si : $DO_{260} / DO_{280} < 1.6$.
- L'ADN est contaminé par les ARN si : $DO_{260} / DO_{280} > 2$.

La pureté de l'ADN est essentielle pour une action efficace des enzymes de restriction utilisées par la suite. Dans le cas où l'ADN est contaminé, ce dernier ne laisserait pas aboutir à un bon résultat dans les étapes suivantes de son analyse par PCR. Il est donc indispensable de procéder par la réextraction de la pelote de l'ADN afin d'obtenir la pureté souhaitée. Les ADN purs sont conservés à +4°C jusqu'à utilisation.

Annexe 04 : préparation du TBE 1X

On prépare le TBE 10X : Tris 108g + acide Borique 55g + EDTA 9.3g + H₂O distillée 1L, puis on fait une dilution pour obtenir un TBE 1X, on prend 100 ml TBE et on complète le volume avec de l'H₂O distillée jusqu'à 1000 mL.

Résumé

Le cancer colorectal est une tumeur maligne qui affecte le colon et le rectum et qui présente un véritable problème de santé en Algérie. Le but de notre étude est d'étudier les facteurs de risque qui peuvent augmenter le risque de CCR et de déterminer l'association du polymorphisme I/D et le CCR dans notre population.

Notre étude cas-témoin comporte une population de 18 cas de CCR et 20 témoins. Une extraction de l'ADN leucocytaire est réalisée pour la population d'étude. Le génotypage du polymorphisme de l'ECA est déterminé par la méthode PCR directe.

La tranche d'âge la plus touchée semble être entre 40 et 49 ans. Tous nos patients ne prennent pas de boissons alcoolisées et ne présentent aucun terrain pathologique. 50% de la population présentent des antécédents familiaux. L'étude des caractéristiques cliniques de la tumeur indique que le cancer rectal prédomine le cancer colique, l'adénocarcinome bien différencié est l'aspect histologique le plus fréquent (70%), le stade IV est le plus fréquent et enfin 90% des patients présentent une métastase synchrone.

Les résultats de notre étude moléculaire montrent une prédominance du génotype DD (75%) chez les sujets CCR par rapport aux témoins (55%) ainsi que des fréquences de l'allèle D (81,25% chez les patients et 75% chez les témoins). Néanmoins, le calcul de l'Odds ratio indique que le polymorphisme ID de l'ECA n'est pas associé significativement avec le risque de CCR (OR= 1.44, IC 95 % p= 0.61). Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer cela.

Mots clés : Cancer colorectal, facteurs de risque de CCR, Enzyme de Conversion de l'angiotensine, Polymorphisme I/D.

الملخص

سرطان القولون والمستقيم هو ورم خبيث يصيب القولون والمستقيم ، ويمثل مشكلة صحية خطيرة في الجزائر . الهدف من دراستنا هو تشريح العوامل التي يمكن أن تزيد من خطر الإصابة بسرطان القولون و المستقيم و تحديد العلاقة بين تعدد الأشكال و عامل الخطر لمرضى سرطان القولون و المستقيم تشمل دراستنا 18 حالة من سرطان القولون والمستقيم و 20 شاهدا. يتم إجراء استخراج الحمض النووي من الكريات البيضاء من عينة الدراسة. يتم تحديد النمط الوراثي لتعدد الأشكال ACE بواسطة طريقة PCR المباشرة. تتراوح الفئة العمرية الأكثر تضرراً بين 40 و 49 عامًا. جميع المرضى لا يستهلكون المشروبات الكحولية ولم يتم تشخيصهم بأي اضطرابات مرضية. 50 ٪ من المرضى لديهم تاريخ عائلي. تشير دراسة الخصائص السريرية للورم إلى أن سرطان المستقيم أكثر إنتشاراً من سرطان القولون ، و السرطان الغدي المتميز بشكل جيد هو الجانب النسيجي الأكثر شيوعاً (70٪) ، والمرحلة الرابعة هي الأكثر شيوعاً وأخيراً 90٪ من المرضى تقديم ورم خبيث مترام. تظهر نتائج دراستنا الجزئية غلبة النمط الوراثي DD (75 ٪) في مواضيع CCR مقارنة مع الشواهد (55 ٪) وكذلك ترددات أليل D (81.25 ٪) في المرضى و (75 ٪) في الشواهد . ومع ذلك ، فإن حساب نسبة الأرجحية يشير إلى أن هوية تعدد الأشكال ACE لا يرتبط بشكل كبير مع المخاطر (CRC (OR = 1.44 ، CI p = 0.61). هناك حاجة لدراسات إضافية لتأكيد هذا.

الكلمات المفتاحية :

سرطان القولون و المستقيم ، تعدد الأشكال D / I ، عوامل خطر سرطان القولون و المستقيم ،

إنزيم تحويل انجيوتونسين

Abstrat

Colorectal cancer is a malignant tumor which affects the colon and the rectum, representing a serious health issue in Algeria. The aim of our study is to dissect the factors that can increase the risk of CCR and to determine the relationship between the polymorphism and the CCR factor for our population. Our controlling case encompasses a population of 18 CCR cases and 20 witnesses. A leukocytic DNA extract is then taken from the study population. The ECA polymorphism genotyping is determined by the direct PCR method. The most effected age range is between 40 and 49 years old. All of our patients do not consume Alcoholic substances and are not diagnosed with any pathological disorders. 50 % if our population have family history. The study of the clinical characteristics show that the rectal cancer is more predominant than colon cancer. Our studies also showed that the adenocarcinoma is well distinguished in addition a more frequent historical appearance of 70%. The fourth grade is the most frequent and finally, 90% of patients present with a synchronic metastasis. The results of our molecular study show a predominance a genotype DD (75%) for the CCR subjects in contract with the control (55%) as well as frequencies of allelic D (81,25%) for the patients and (75%) for the control subjects. However, the calculation of the Odds ratio demonstrates that the ID polymorphism of the ECA is not significantly associated with the CCR risk (OR=1.44, IC 95% p= 0.61). More studies are necessary to confirm these findings.

Keywords:

Colon Cancer, CCR risk factors, Angiotensin Conversion Enzyme, polymorphism I/D.

Année universitaire : 2018 - 2019

Présenté par : BOUAMAMA Hadjer
HEZIL Khouloud

Étude du polymorphisme ID du gène de l'ECA dans le cancer colorectal

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique

Le cancer colorectal est une tumeur maligne qui affecte le colon et le rectum et qui présente un véritable problème de santé en Algérie. Le but de notre étude est d'étudier les facteurs de risque qui peuvent augmenter le risque de CCR et de déterminer l'association du polymorphisme I/D et le CCR dans notre population.

Notre étude cas-témoin comporte une population de 18 cas de CCR et 20 témoins. Une extraction de l'ADN leucocytaire est réalisée pour la population d'étude. Le génotypage du polymorphisme de l'ECA est déterminé par la méthode PCR directe.

La tranche d'âge la plus touchée semble être entre 40 et 49 ans. Tous nos patients ne prennent pas de boissons alcoolisées et ne présentent aucun terrain pathologique. 50% de la population présentent des antécédents familiaux. L'étude des caractéristiques cliniques de la tumeur indique que le cancer rectal prédomine le cancer colique, l'adénocarcinome bien différencié est l'aspect histologique le plus fréquent (70%), le stade IV est le plus fréquent et enfin 90% des patients présentent une métastase synchrone.

Les résultats de notre étude moléculaire montrent une prédominance du génotype DD (75%) chez les sujets CCR par rapport aux témoins (55%) ainsi que des fréquences de l'allèle D (81,25% chez les patients et 75% chez les témoins). Néanmoins, le calcul de l'Odds ratio indique que le polymorphisme ID de l'ECA n'est pas associé significativement avec le risque de CCR (OR= 1.44, IC 95 % p= 0.61). Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer cela.

Mots-clefs : Cancer Colorectal, facteurs de risque de CCR, Enzyme de Conversion de l'angiotensine, Polymorphisme I/D.

Laboratoires de recherche :

Laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire (Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Président du jury : CHELLAT Djalila MC A. Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

Encadreur : SEMMAME Ouarda. MC B. Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

Examineur : REZGOUNE Mohamed Larbi. MC A. Université des Frères Mentouri, Constantine 1.