



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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة
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

Intitulé :

**Implication du polymorphisme I/D du gène de l'enzyme de conversion de
l'angiotensine dans le cancer colorectal :
une méta-analyse**

Présenté et soutenu par : ASKRI OUARDA

Le : 30/09/2020

Jury d'évaluation :

Encadreur : SEMMAME- BENSAGESLI O.

MC-B université Constantine 1

Présidente du jury : ZIADA-BOUCHAAR H.

MC-B université Constantine 1

Examinatrice : CHELLAT- REZGOUNE D.

MC-A université Constantine 1

Année universitaire 2019-2020

Remercîment

En tout premier lieu je témoigne que c'est par la grâce de **DIEU** le tout puissant et miséricordieux, d'aide incessante, qu'il nous a porté et d'orientation imminente qu'il nous a accordé pour achever ce travail.

À remercier mon encadreur de mémoire, **Mme, SAMAME** pour le temps qu'elle a consacré à m'apporter les outils méthodologiques indispensables à la conduite de cette recherche. Son exigence m'a grandement stimulé,

J'adresse mes sincères remerciements à **Mme ZIADA** d'avoir accepter de présider le jury de ce mémoire.

Je remercie **Mme CHELLAT**, d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Je souhaite adresser mes remerciements les plus sincères au corps professoral et administratif de l'Université, pour la richesse et la qualité de leur enseignement et qui déploient de grands efforts pour assurer à leurs étudiants une formation actualisée.

Je tiens à saisir cette occasion et adresser mes profonds remerciements et mes profondes reconnaissances au responsable de la spécialité à **M. RAZGOUNE** pour me donner une deuxième chance et d'être en place que je n'étais pas sûr que je serais.

Merci, à tous ceux qui ont participé à ce travail

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail ...

A **mes parents**, merci pour tout ce que vous faites pour moi, depuis tant d'années, pour votre éducation, les valeurs que vous nous transmettez, votre soutien sans faille, et pour nous avoir toujours poussées à réussir. Je prie Dieu, le tout puissant, de vous accorder santé et longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour sans jamais vous décevoir.

A mon cher **fiancé Mohcen**, Ton aide et tes conseils m'ont permis de surmonter les moments les plus difficiles. Aucune dédicace ne saurait exprimer mon grand amour que ce travail soit pour toi le témoignage de ton soutien.

A mes sœurs et mon frère, **khadidja, amina, chaima et souhail** vous comptez beaucoup pour moi. Je vous souhaite le meilleur pour l'avenir.

A toute ma famille et à ma nouvelle famille, pour son soutien. Merci pour vos encouragements et votre compréhension.

A mes amies, **Sarra, Meriem, Kaoutar, Douaa**, les jours où nous étions ensemble à l'université étaient les meilleurs jours de ma vie, je suis heureux et fier d'avoir cette incroyable amitié.

LISTE DES ABREVIATIONS

APC : Polypose adénomateuse coli

AT1R : Récepteurs de l'angiotensine II de type 1

AT2R : Récepteurs de l'angiotensine II de type 2

BER : Réparation par excision de base

BRAF : Homologue B1 de l'oncogène viral du sarcome murin v-raf

BMPR1A : Récepteur de protéine morphogénétique osseuse, de type IA

CCR : Cancer Colorectal

CIN : Instabilité chromosomique

CIMP : Phénotype de méthylateur d'îles CpG

CpG: Cytosine-phosphate-Guanine

CTNNB1: **Catenin** beta 1

DCC : Deleted Colorectal Cancer

DNMT : ADN méthyltransférase

ECA : Enzyme de Conversion d'angiotensine

EGF : Facteur de croissance épidermique

EpCAM : Epithelialcelladhesionmolecule

RER : Erreur de réplication

HPNCC : Cancer colorectal héréditaire sans polypose

HR : Recombinaison homologue

HWE : Équilibre Hardy-Weinberg

IGFR-1R : Récepteur du facteur de croissance analogue à l'insuline 1

JPS : Syndrome de polypose juvénile

K-RAS : Homologue de l'oncogène viral du sarcome de rat Kirsten

LOH : Perte d'hétérozygotie

MCC : Muté dans les cancers colorectaux

MLH1 : Homologue MutL 1

MMEJ : Jonction d'extrémité médiée par la microhomologie

MMR : Réparation des mésappariements

MSH2 : Homologue 2 de MutS

MSH3 : Homologue 3 de MutS

MSH6 : Homologue 6 de MutS

MSI : Instabilité des microsatellites

MUTYH : Homologues de l'ADN glycosylase MutY

NCBI : Centre national d'information sur la biotechnologie

NDST4 : N-désacétylase / N-sulfotransférase 4

NHEJ : Jonction d'extrémité non homologue

OR : Odd Ratio

P35 : Protéine suppresseur de tumeur

PAF : Polypose Adénomateuse Familiale

PD-1 : Protéine de mort cellulaire programmée 1

PTEN : Phosphatase et l'homologue de tensine

SMAD : Protéine liée à la SMA et à la MAD

SNP : Polymorphisme d'un seul nucléotide

STK11 : Sérine / thréonine kinase 11

TGF beta : Facteur de croissance transformant bêta

TGFBR2 : Récepteur bêta du facteur de croissance transformant 2

TNM : Tumeur Ganglion Métastases

UICC : Union International Contre le Cancer

WNT : Wingless et Int

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 01 :	classification de Duke.....	10
Tableau 02 :	Classification de Astler et Coller.....	10
Tableau 03 :	Classification TNM.....	11
Tableau 04 :	stadification la 8ème édition TNM (AJCC/UICC).....	12
Tableau 05 :	Différents groupes à risque de cancer colorectal.....	16
Tableau 06 :	Exemples de biomarqueurs pour le diagnostic, la progression, le pronostic du CCR.....	18
Tableau 07 :	Résumé des mutations germinales et somatiques du gène APC chez Patients FAP et non FAP.....	22
Tableau 08 :	Gènes suppresseurs de tumeurs et oncogènes communément associés au cancer colorectal.....	25
Tableau 09 :	Tableau de contingence croisé pour une étude cas-témoins.....	31
Tableau 10 :	Recensement des études publiées sur Pub Med menées sur l'impact du polymorphisme I/D de l'ECA.....	44
Tableau 11 :	Caractéristiques des sujets d'étude.....	45
Tableau 12 :	Fréquences du génotype et des allèles de l'ECA chez les patients et les témoins.....	45
Tableau 13 :	Effet de l'allèle D (Polymorphisme I/D d'ECA) et du génotype DD sur la survenue de CCR (OR et IC à 95 %).....	49
Tableau 14 :	Résumé des OR du polymorphisme I/D de l'ECA dans le cancer colorectal.....	50

LISTE DES FIGURES

Figure 01 :	Les différentes parties du colon.....	04
Figure 02 :	La morphologie durectum.....	05
Figure 03 :	Les différentes couches de la paroi du colon.....	05
Figure 04 :	Carte montrant les taux d'incidence normalisés selon l'âge (monde) en 2018, colorectum, les deux sexes, tous les âges.....	08
Figure 05 :	Carte montrant les taux de mortalité normalisés selon l'âge (monde) en 2018, colorectum, les deux sexes, tous les âges.....	09
Figure 06 :	Stades du cancer colorectal.....	12
Figure 07 :	Un modèle des changements génétiques nécessaires à la progression de l'adénome au carcinome dans le développement du cancer colorectal.....	23
Figure 08 :	Modèle de cancérogenèse colorectale.....	28
Figure 09 :	Formes héréditaires, familiales et sporadiques des cancers colorectaux.....	31
Figure 10 :	Organisation de la protéine ECA.....	33
Figure 11 :	Le mécanisme d'ECA dans la transformation de l'angiotensine I.....	34
Figure 12 :	Représentation schématique du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine humaine.....	36
Figure 13 :	Représentation graphique des fréquences génotypiques (DD, ID et II) dans les différentes études recueillies dans la méta-analyse.....	47
Figure 14 :	Représentation graphique des fréquences alléliques (D et I) dans les différentes études recueillies dans la méta-analyse.....	48

TABLE DE MATIERES

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction.....01

Partie I : Synthèse bibliographique

Rappels structuraux du colon et du rectum

1- Anatomie du colon et rectum.....	04
2- Histologie du colon et du rectum.....	05
3-Physiologie du colon et d rectum.....	06

Le cancer colorectal

1- Le cancer colorectal.....	08
2- Epidémiologie.....	08
3- Classification du cancer colorectal.....	10
3-1- Classification de Duke.....	10
3-2- Classification de Astler et Coller (1954).....	10
3-2- Classification histo-pronostique TNM.....	10
4- Les facteurs de risque.....	13
4-1- Age.....	13
4-2- Les maladies inflammatoires.....	13
4-3- Antécédents personnels des polypes adénomateux.....	13
4-4 Antécédents familiaux.....	13
4-5- Facteurs environnementaux.....	14
4-6- Facteurs génétiques.....	14
5- les signes cliniques.....	15

6- Dépistage en fonction du niveau de risque.....	15
7- Diagnostic.....	17
8- Traitement.....	18

La génétique du cancer colorectal

1-Mécanismes de la carcinogénèse colorectale	20
1-1- Mutation des oncogène et gènes supprimeur de tumeurs	20
1-1-1- Mutation de gène APC (Adenomatouspolyposis coli)	21
1-1-2- La mutation du gène K-ras	22
1-1-3- La mutation du gène TP53.....	23
1-1-4- Mutation des gènes de réparation de l'excision à base d'ADN.....	24
1-1-5- Mutation de gène DCC.....	24
1-2- l'instabilité génomique.....	26
1-2-1- L'instabilité chromosomique	26
1-2-2- Instabilité des microsatellites.....	27
1-3- Les modifications épigénétique	28
2- Formes du cancer colorectal	29
2-1- Forme sporadique.....	29
2-2- Formes héréditaires du cancer colorectal.....	29
2-2-1- syndrome de lynch.....	30
2-2-2- la polypose adénomateuse familiale.....	30
2-2-3- La polypose associée à MUTYH (MAP)	30
2-2-4- Les polypes hamartomateux.....	30
2-3- Forme familiale	31

L'enzyme de conversion de l'angiotensine

1- L'enzyme de conversion de l'angiotensine	33
1-1- Le rôle de L' ECA	34

2- Structure du gène ECA.....	35
3- Polymorphismes du gène ECA	35
4- le polymorphisme I/D d'ECA et les cancers	36

Partie II : La partie pratique

Matériel et méthode

1- méta-analyse.....	38
1-1- Principe.....	38
2-Méthodologie.....	39
2-1- Stratégie de recherche.....	39
2-2- Sélection des études.....	39
2-3- Extraction des données.....	40
3- Analyse statistique.....	40
3-1- Calcul de l'odds ratio	40
3-2- Intervalle de confiance.....	42
3-4- Choix de la valeur « p value »	42

Résultats et Discussion

1- Caractéristiques des études incluses.....	44
2- Répartition des fréquences génotypiques et alléliques dans les études de la Méta-analyse	45
3- l'effet du polymorphisme I/D de l'ECA et CCR.....	49
4- Résultats de la méta-analyse.....	50
Conclusion	54
Bibliographie	65
Webographie	67

Résumé

INTRODUCTION

Introduction

Le cancer colorectal (CCR) est une préoccupation pour la santé publique. En 2000, on a estimé au total 944 717 cas incidents de cancer colorectal diagnostiqués dans le monde. L'incidence au cancer colorectale montre une variation remarquable au sein des populations selon l'âge (personne âgée de 75 ans et plus), selon le sexe (le risque de CCR est plus élevé chez les hommes que chez les femmes), et l'ethnie ou bien le pays (**Boyle et Leon., 2002**).

Le CCR commence par une croissance anormale, connue sous le nom de polype, finit par devenir cancéreuse, elle peut former une tumeur sur la paroi du rectum ou du côlon, puis se développe en vaisseaux sanguins ou en vaisseaux lymphatiques, augmentant ainsi le risque de métastases à d'autres sites (**Marley et Nan., 2016**).

Le CCR, comme de nombreuses autres tumeurs solides, est une maladie hétérogène dans laquelle différents sous-types peuvent être distingués par leurs caractéristiques moléculaires spécifiques. Cette hétérogénéité moléculaire et clinique reste néanmoins encore peu et mal comprise, mais elle peut être traduite par des mutations de plusieurs gènes, avec différentes formes d'instabilité génomique et des modifications épigénétiques fortement penser qu'ils proviennent de différentes voies de carcinogénèse (**Nguyen et Duong., 2018**). Les facteurs environnementaux contribuent de façon prédominante dans l'étiologie de CCR par rapport aux facteurs génétiques (héréditaires ou familiales) (**Lichtenstein et al., 2000**).

Dans la dernière décennie, les polymorphismes sont considérés comme un facteur clé de progression du CCR. En effet plusieurs études épidémiologiques ont lié le polymorphisme I/D du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) à la pathogénèse et à l'évolution des cancers humains notamment le CCR (**Zheng et al., 2017 ; Benenemissi et al., 2019**). 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'angiogénèse, de l'inflammation et du remodelage des tissus, ce qui suggère que ce peptide pourrait également jouer un rôle dans les cancers (**Deshayes et Nahmias., 2005**).

Notre travail consiste à faire :

- ✓ Une recherche bibliographique des notions générales sur le côlon et le rectum (anatomie, histologie et physiologie) sur le cancer colorectal (épidémiologie, facteurs de risque, carcinogenèse, diagnostic, traitement et pronostic) et sur l'enzyme de conversion de l'angiotensine (structure de la protéine et du gène ECA, le polymorphisme du gène ECA).
- ✓ Une prospection par une méta-analyse sur l'implication du polymorphisme I/D de l'ECA dans le cancer colorectal.

RAPPELS STRUCTURAUX DU COLON ET DU RECTUM

1- Anatomie du colon et du rectum

Le gros intestin également appelé cœlon fait partie du tube digestif. Le gros intestin mesure environ 5 pieds de long, c'est à dire 1,45 m à 1,65 m selon la taille de l'individu, ce qui représente un cinquième de la longueur du tractus gastro-intestinal.

Il comprend le caecum et le cœlon ascendant, le cœlon transverse, le cœlon descendant et le cœlon sigmoïde (Azzouz et Sharma., 2019 ; Bahri, 2017) [figure 1].

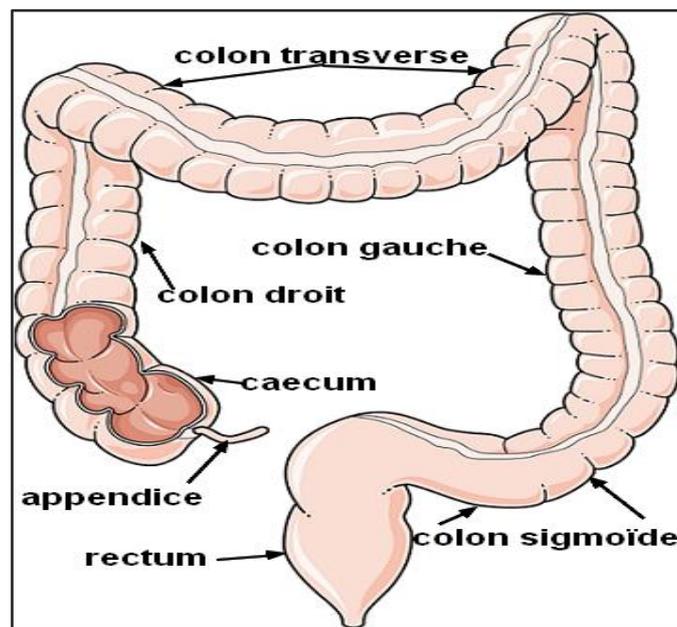


Figure 01: Les différentes parties du colon (w1).

Le rectum est la continuation directe du cœlon sigmoïde de longueur de 15 cm, a une partie supérieure recouverte de péritoine viscéral (partie péritonisée) et une partie non péritonisée (partie sous-péritonéale). Le rectum peut être divisé en trois parties en fonction de la distance par rapport à la ligne pectinée (ou bord supérieur du sphincter), le haut rectum, étendu de 7 à 15 cm du bord supérieur du sphincter, le moyen rectum, étendu de 2 à 7 cm du bord supérieur du sphincter et le bas rectum, à moins de 2 cm du bord supérieur du sphincter (Meilleroux, 2016 ; Mahadevan, 2020) [figure 2].

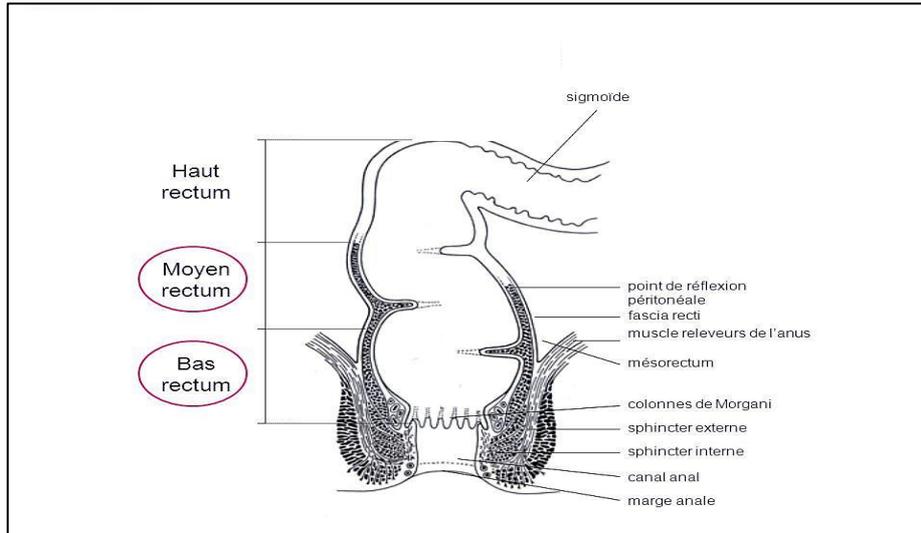


Figure 02: La morphologie du rectum (w2).

2- Histologie du colon et du rectum

La paroi intestinale et du rectum est composée de plusieurs couches. Les 4 couches de la lumière vers l'extérieur sont la muqueuse, la sous-muqueuse, la couche musculaire et la séreuse. La couche musculaire est composée de 2 couches de muscle lisse, la couche circulaire intérieure et la couche longitudinale extérieure (Azzouz et Sharma., 2019) [figure 3].

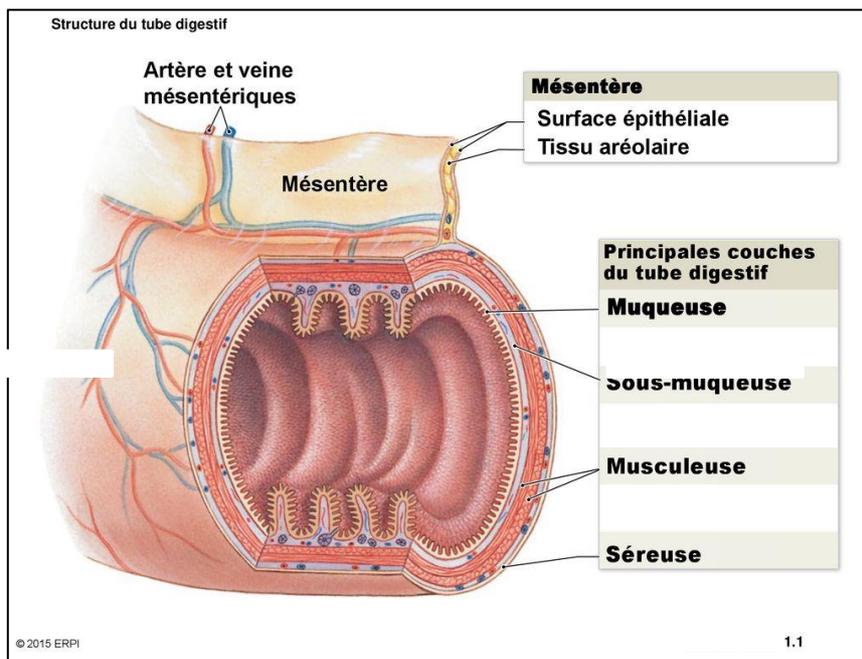


Figure 03: Les différentes couches de la paroi du colon (w3).

3- Physiologie du colon et du rectum

Le gros intestin a 3 fonctions principales :

- La motilité : Il existe 2 types de motilité dans le côlon, la contraction haustrale et le mouvement de masse. Les haustra sont des saccules dans le côlon qui lui donnent son aspect segmenté. La contraction de haustral est activée par la présence de chyme et sert à déplacer lentement les aliments vers l'haustra suivante, ainsi qu'à mélanger le chyme pour aider à l'absorption d'eau. Les mouvements de masse sont plus forts et servent à déplacer rapidement le chyme vers le rectum (**Azzouz et Sharma., 2019**).
- Absorption d'eau et d'électrolytes : la plupart des nutriments et jusqu'à 90% de l'eau ont été absorbés par l'intestin grêle (**Azzouz et Sharma., 2019**).
- Production / absorption de vitamines : Les vitamines K et B, dont la biotine, sont produites par les bactéries coliques. Ces vitamines sont ensuite absorbées dans le sang. Lorsque l'apport alimentaire de ces vitamines est faible chez un individu, le côlon joue un rôle important dans la réduction de la disparité en vitamines (**Azzouz et Sharma., 2019**).

Le rôle principal du rectum est d'agir comme un réservoir extensible pour les fèces (**Mahadevan, 2017**).

LE CANCER COLORECTAL

1- Le cancer colorectal

Le terme cancer colorectal fait référence à un cancer à développement lent qui commence par une tumeur ou une croissance tissulaire sur la muqueuse interne du rectum ou du côlon (Marley et Nan., 2016).

2- Épidémiologie

Le cancer du côlon est le quatrième cancer le plus incident au monde, tandis que le cancer du rectum est le huitième plus incident. Ensemble, les CCR sont la troisième forme de cancer la plus fréquemment diagnostiquée dans le monde, représentant 11% de tous les diagnostics de cancer (GLOBOCAN, 2018).

Le CCR est le deuxième cancer le plus meurtrier dans le monde, avec environ 881 000 décès estimés pour 2018. Le cancer du côlon est le cinquième cancer le plus mortel avec 551 000 décès prévus pour 2018, soit 5,8% de tous les décès par cancer. Pendant ce temps, le cancer du rectum est le 10e plus meurtrier, avec 310 000 décès, ce qui représente 3,2% de tous les décès par cancer (Rawla et al., 2019).

Les pays ayant les taux d'incidence les plus élevés sont l'Australie, la Nouvelle-Zélande, Canada, les États-Unis et certaines parties de l'Europe. Les pays présentant le risque le plus faible sont la Chine, l'Inde et certaines parties de l'Afrique et de l'Amérique du Sud (Haggard et Boushey., 2009) [figure 4 et 5].

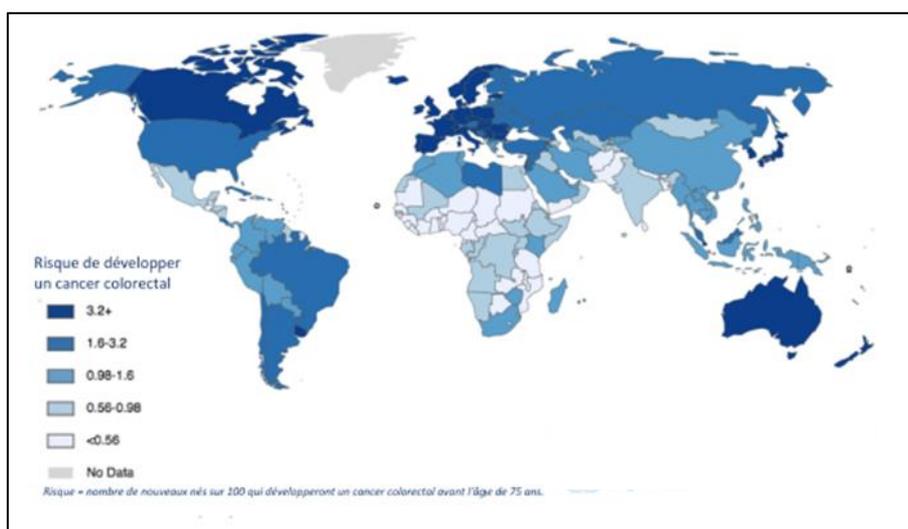


Figure 04: Carte montrant les taux d'incidence normalisés selon l'âge en 2018, colorectum, les deux sexes, tous les âges (Rawla et al., 2019).

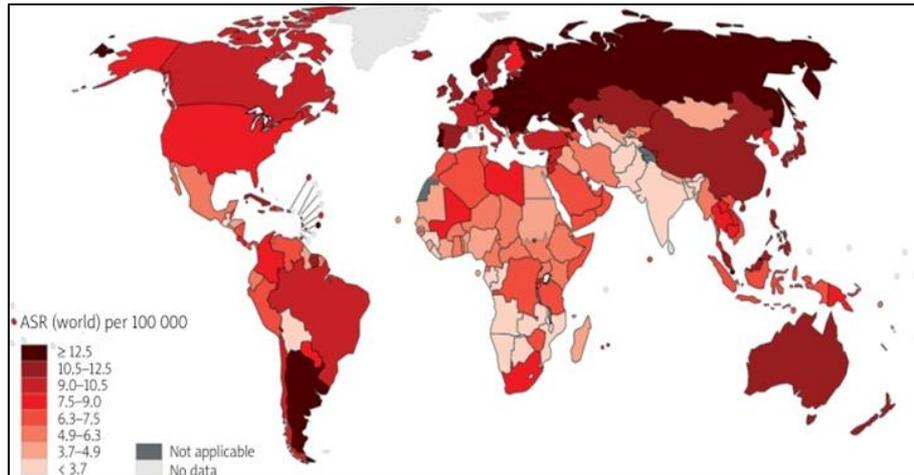


Figure 05: Carte montrant les taux de mortalité normalisés selon l'âge (monde) en 2018, colorectum, les deux sexes, tous les âges (Rawla et al., 2019).

Bien que dans la plupart des études ont été rapporté que le risque de CCR est plus élevé chez les hommes que chez les femmes en raison de la progression du néoplasie colorectal, le risque global de mort de CCR pour les deux sexes est numériquement identique. La survenue de CCR a un retard de 5 ans chez les femmes par rapport aux hommes. Par exemple, le risque de CRC pour une femme à 55 ans est équivalent au risque de CCR pour un homme à 50 ans (Hamidreza Gandomani et al., 2017).

En Algérie, selon le registre et cancer de Batna et Alger pour l'année 2004, le cancer colorectal se situe à la seconde position chez les deux sexes après le cancer du poumon chez l'homme et le cancer du sein chez la femme. De plus, nous avons constaté que l'incidence des CCR représentait 52% des cancers digestifs avec une prédominance masculine a été constatée, soit 54% chez les hommes contre 46% chez les femmes (Abbes et al., 2018).

3- Classification du cancer colorectal

3-1- Classification de Duke

Conçu pour le rectum, mais a souvent été appliqué sur tout le côlon.

Tableau 01: Classification de Duke (w4).

A	Croissance limitée à la paroi du rectum
B	Extension de la croissance aux tissus extrarectaux, pas de métastases aux ganglions lymphatiques régionaux
C	Métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux, modifiées en 1935 aux stades C1 et C2
C1	Métastases aux ganglions lymphatiques régionaux
C2	Métastases aux ganglions lymphatiques au point de la ligature des vaisseaux sanguins mésentériques
D	Métastases distantes (ne faisant pas partie de la classification d'origine)

3-2- Classification de Astler et Coller (1954)

Tableau 02: Classification de Astler et Coller (1954) (w5).

B1	La lésion implique la muscularis propria mais n'y pénètre pas
B2	La lésion pénètre à travers la muscularis propria
C1	Tumeur métastatique dans les ganglions lymphatiques mais la tumeur elle-même est toujours confinée à la paroi intestinale
C2	Tumeur métastatique dans les ganglions lymphatiques et la tumeur elle-même a pénétré à travers toute la paroi intestinale

3-3- Classification histo-pronostique TNM

Le système de stadification (TNM) est un déterminant important pour juger le pronostic et guider le traitement du CCR et est largement utilisé dans le monde entier.

Tableau 03 : Classification TNM (Wang et al., 2020).

Tis	Tumeur envahissant la sous-muqueuse
T1	Tumeur envahissant la musculature
T2	Tumeur envahissant la sous-séreuse
T3	Tumeur pénétrant le péritoine viscéral et/ou envahissant au moins une structure/organe de voisinage
T4	Pénétration du péritoine viscéral
T4a	Envahissement d'une structure de voisinage
T4b	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N0	Métastase dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastase dans 1 ganglion lymphatique régional
N1a	Métastases dans 2 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
N1b	Dépôts tumoraux « satellites » dans la sous-séreuse, ou dans le tissu péri-colique ou péri-rectal non péritonisé, en l'absence de ganglion métastatique
N1c	Métastase \geq 4 ganglions lymphatiques régionaux
N2	Métastase dans 4 à 6 ganglions lymphatiques régionaux
N2a	Métastase dans 4 à 6 ganglions lymphatiques régionaux
N2b	Métastase dans \geq 7 ganglions lymphatiques régionaux
M0	Pas de métastase à distance
M1a	Métastases à distance confinées à un organe sans atteinte péritonéale : foie, poumon, ovaire, ganglions non régionaux
M1b	Métastases atteignant plus d'un site métastatique
M1c	Métastase péritonéale avec ou sans autre organe atteint

Tableau 04: Stadification la 8ème édition TNM (AJCC/UICC) (Centelles, 2012).

Stade 0	C'est	N0	M0
Stade I	T1-T2	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T4a	N0	M0
Stade IIC	T4b	N0	M0
Stade IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
Stade IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
Stade IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
Stade IVA	Tous T	Tous N	Tous M
Stade IVB	Tous T	Tous N	Tous M
Stade IVC	Tous T	Tous N	Tous M

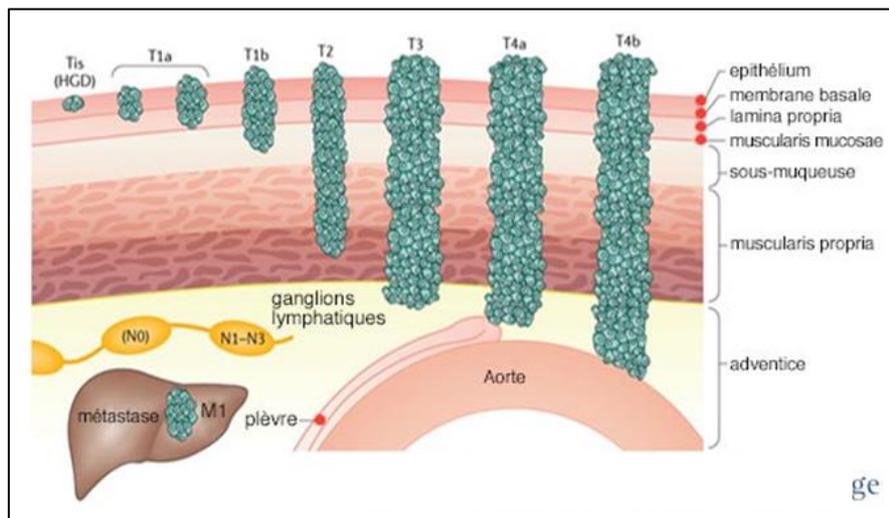


Figure 06: Stades du cancer colorectal (w6).

4- Les facteurs de risque

Les facteurs héréditaires sont importants, mais les facteurs environnements contribuent à la plupart des cancers, et jouent un rôle majeur. Il est généralement admis que les facteurs environnementaux et les événements somatiques sont les principaux facteurs à l'origine du cancer sporadique, car la contribution totale des facteurs héréditaires à la cause du cancer sporadique n'est pas claire (**Lichtenstein et al., 2000**).

4-1- Âge

Le risque de développer un cancer colorectal augmente avec l'âge. Plus de 90% des personnes diagnostiquées avec la maladie ont plus de 50 ans, l'âge moyen au moment du diagnostic étant de 64 ans. Aux États-Unis, il s'agit du cancer le plus fréquent dans la population de plus de 75 ans. Les patients de plus de 70 ans présentent principalement une maladie à un stade précoce, tandis que les patients plus jeunes généralement dans la quarantaine présentent une maladie beaucoup plus agressive pour un stade donné de présentation (**Amersi et al., 2005**).

4-2- Maladies inflammatoires

Le risque relatif de cancer CCR chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin a été estimé entre 4 et 20 fois. Par conséquent, peu importe l'âge, les personnes atteintes des maladies inflammatoires sont fortement encouragées à subir un dépistage plus fréquent du cancer colorectal (**Hagggar et Boushey., 2009**).

4-3- Antécédents personnels des polypes adénomateux

Une personne ayant des antécédents d'adénomes a un risque accru de développer un cancer colorectal, que les individus sans antécédents d'adénomes. Alors, 20% des cas de cancer colorectal surviennent chez des personnes avec antécédents familiaux de cancer colorectal ou de maladie prédisposant (**Hagggar et Boushey., 2009**).

4-4- Antécédents familiaux

Les études épidémiologiques de cohortes ou cas-témoins ont toutes montré l'augmentation du risque de développer un cancer du côlon pour un sujet dont un parent au premier degré a été atteint par cette maladie. Ces constatations sont à la base des recommandations de dépistage de la conférence de consensus sur le cancer colorectal. Ainsi le risque est compris entre 2 et 3

fois pour un apparenté au 1^{er} degré d'un sujet atteint. Ce risque est inversement corrélé à l'âge de survenue du cancer chez le proposant et il est corrélé au nombre de malades atteints dans la famille (**Pierre Laurent-Puig et al., 2002**).

4-5- Facteurs environnementaux

- Obésité : l'obésité est considérée comme un facteur de risque important pour de nombreux types de cancers solides, en particulier pour le CCR de 7% à 60% plus élevé que les individus de poids normal (**Ma et al., 2013**).
- Alimentation riche en graisse : un apport élevé en amidons raffinés, œufs, fromage et viande rouge augmentait le risque de CCR. Le risque de cancer du côlon ou du rectum était environ deux fois plus élevé chez ceux qui consommaient ces aliments plus fréquemment. Une étude de la CCR chez les personnes résidant dans le nord de l'Italie a révélé que 17% des cas de CCR étaient attribuables à la consommation de viande rouge (**Ryan-Harshman et Aldoori., 2007**).
- Alcoolisme : l'alcool a de nombreux effets directs et indirects qui contribuent à la cancérogenèse, avec ses métabolites, peut favoriser la cancérogenèse par de nombreux mécanismes. On estime que l'alcool augmente le risque de CCR de 60% (**Rossi et al., 2018**).
- Tabagisme : chez les deux sexes, les fumeurs actuels et anciens avaient des taux de mortalité significativement plus élevés pour le cancer colorectal que les non-fumeurs, les fumeurs actuels étant les plus à risque (**Chao et al., 2000**).

4-6- Facteurs génétiques

- Le syndrome de LYNCH ou HNPCC (*Hereditary NonPolyposis Colorectal Cancer*) : le syndrome de Lynch est l'un des syndromes de susceptibilité au cancer les plus courants. Les personnes atteintes du syndrome de Lynch ont un risque de CCR à vie de 50% à 70%. Il y a une incidence accrue de cancers du côlon métachrones et synchrones avec un deuxième CCR primaire se développant jusqu'à 30% après 10 ans et 50% après 15 ans (**Sehgal et al., 2014**).
- la polypose adénomateuse familiale (FAP) : est une maladie qui se caractérise classiquement par le développement de centaines à des milliers d'adénomes dans le rectum et le côlon au cours de la deuxième décennie de la vie. Environ la moitié des patients FAP développent des adénomes à 15 ans et 95% à 35 ans (**Half et al., 2009**).

5- Les signes cliniques

Les douleurs abdominales, le changement d'habitude intestinal et les saignements rectaux ou l'anémie sont les symptômes les plus courants du CCR, mais ces symptômes surviennent également fréquemment dans d'autres affections gastro-intestinales. Un changement d'habitude intestinal est un symptôme de présentation plus courant pour les cancers du côté gauche causés par un rétrécissement progressif de la lumière intestinale, avec diarrhée, un changement de forme des selles et, éventuellement, une obstruction intestinale. Environ 10% des patients atteints d'anémie ferriprive ont un cancer colorectal, le plus souvent du côté droit, et donc une carence en fer chez les hommes et les femmes qui n'ont pas leurs règles, est une indication pour une orientation et une enquête urgentes (**Ballinger et Anggiansah., 2007**).

6- Dépistage en fonction du niveau de risque

Les médecins devraient discuter des modalités de dépistage appropriées avec leurs patients, adaptées à leurs besoins individuels afin de réduire la morbidité et la mortalité liées au CCR (**Chan et al., 2017**).

Tableau 05: Différents groupes à risque de cancer colorectal (Faivre et al., 2009).

	Facteur de risque	Stratégie de dépistage
Risque moyen	Âge > 50 ans	Les tests de recherche d'un saignement occulte dans les selles, on cherche la présence probable de sang dans les selles (Test Hemocult®)
Risque élevé	- Antécédent personnel d'adénome ou du cancer colorectal	Coloscopie à partir de 45 ans (puis tous les 5 ans)
	- Antécédent familial au 1er degré d'adénome > 1cm ou de cancer colorectal avant 65 ans - Plusieurs antécédents familiaux 1er du cancer colorectal quel que soit l'âge	Coloscopie à partir de 45 ans ou 5 ans avant l'âge du diagnostic du cas familial le plus jeune (puis tous les 5 ans)
	- Maladie de Crohn ou recto-colite hémorragique	Protocole endoscopique et biopsie spécifique (coloscopie généralement tous les 2 à 3 ans)
Risque très élevé	- Syndrome de Lynch - Polype adénome familial	Prise en charge spécialisée ; consultation d'oncogénétique et dépistage endoscopique par chromocoloscopie

7- Diagnostic

Le stade précoce du diagnostic, associé au dépistage, est lié à un meilleur pronostic et à une mortalité réduite par CCR. Lorsqu'elles ont été identifiées à ses premiers stades, des réductions de la morbidité et des coûts ont été identifiées. Cependant, seulement 40% des CCR sont diagnostiqués à un stade précoce. Par conséquent, la reconnaissance des symptômes de la CCR le plus tôt possible associée à la fourniture rapide de soins médicaux pour ceux qui éprouvent des symptômes associés est essentielle (**Siminoff et al., 2015**).

- ✓ **La coloscopie** : la coloscopie optique (OC) reste l'enquête de référence dans la détection précoce du CCR. La coloscopie permet de prélever des échantillons de biopsie pour un diagnostic définitif avec une possibilité simultanée de polypectomie thérapeutique, améliorant ainsi une prévention à long terme des décès par CCR (**Kekelidze et al., 2013**).
- ✓ **Tests sanguins** : chez les patients atteints d'un cancer colorectal nouvellement diagnostiqué, commander un test pour le niveau d'antigène carcino-embryonnaire sérique (CEA) et une tomodensitométrie (TDM) de la poitrine, de l'abdomen et du bassin pour la stadification de la maladie (**Brown et al., 2019**).
- ✓ **Imagerie par résonance magnétique (IRM)** : l'IRM est le meilleur test d'imagerie pour trouver où le cancer colorectal s'est développé dans le tissu hépatique et le foie (**Mao et al., 2020**).
- ✓ **Test moléculaire de la tumeur** : les marqueurs moléculaires qui prédisent la réponse à une thérapie ou à un schéma thérapeutique spécifique sont appelés biomarqueurs prédictifs (**Sepulveda et al., 2017**) [tableau 6].

Tableau 06: Exemples de biomarqueurs pour le diagnostic, la progression, le pronostic du CCR (vacante et al., 2018).

Biomarqueur	Facteur pronostique	Facteur prédictif
Mutations BRAF	Oui	Oui potentiellement
Mutations KRAS	Oui potentiellement	Oui
Micro-ARN	Oui	Oui
Mutations PIK3CA	Oui	Oui
Perte de PTEN	-	Oui potentiellement
Expression TP53	Oui potentiellement	-
Perte de NDST4	Oui	Oui
IGFR-1R	Oui	Oui

8- Traitement

- ✓ La chirurgie et la chimiothérapie ont longtemps été les premiers choix pour les patients cancéreux. Cependant, le pronostic du CCR n'a jamais été satisfaisant, en particulier pour les patients atteints de lésions métastatiques.
- ✓ La thérapie ciblée est une nouvelle approche facultative qui a réussi à prolonger la survie globale des patients atteints de CCR. Après des succès avec le cetuximab, un agent anti-EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) et le bevacizumab, un agent anti-angiogénèse, de nouveaux agents bloquant différentes voies critiques ainsi que des points de contrôle immunitaires font leur apparition à un rythme sans précédent. Les lignes directrices du monde entier mettent actuellement à jour les médicaments ciblés recommandés sur la base du nombre croissant d'essais cliniques de haute qualité (Xie et al., 2020).
- ✓ Des nouvelles approches telles qu'immunothérapie a étaient installées. Bien que l'immunothérapie ait radicalement changé le paysage du traitement de nombreux cancers avancés, le bénéfice de la CCR a jusqu'à présent été limité aux patients présentant une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H): tumeurs dépourvues de réparation de la non-concordance de l'ADN (dMMR), on utilisant deux anticorps bloquant la mort cellulaire programmée 1 (PD1), le pembrolizumab et le nivolumab (Franke et al., 2019 ; Ganesh et al., 2019).

**LA GENETIQUE DU
CANCER COLORECTAL**

1- Mécanismes de la carcinogenèse colorectale

Le CCR résulte de l'accumulation progressive de multiples aberrations génétiques et épigénétiques au sein des cellules. Le développement d'un cancer colorectal d'un adénome à un carcinome peut prendre plusieurs décennies [figure 7]. Le cancer est le résultat d'une accumulation d'altérations génétiques qui permettent la croissance de cellules néoplasiques avec des caractéristiques phénotypiques: autosuffisance en signaux de croissance, insensibilité aux signaux anti-croissance, évasion de l'apoptose, potentiel réplicatif illimité, angiogenèse soutenue et capacité d'envahir les tissus (métastases), causée par trois voies principales: l'instabilité des microsatellites, l'instabilité chromosomique et le phénotype méthylateur de l'îlot CpG (Söreide et al., 2006 ; Nguyen et Duong., 2018).

1-1- Mutation des oncogène et gènes suppresseur de tumeurs

Les gènes touchés par les anomalies ou gènes cibles sont nombreux : ce sont potentiellement tous les gènes qui contrôlent le cycle cellulaire, l'apoptose, la migration des cellules et tous les phénomènes de la cancérogenèse. Globalement, ils sont regroupés dans deux catégories : les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeur.

Les oncogènes sont des gènes dont l'expression est intimement associée à la transformation des cellules normales en cellules cancéreuses. Les proto-oncogènes ont une action positive sur la prolifération cellulaire. Leurs versions mutées, appelées oncogènes, sont actives de façon excessive ou inappropriée. Il suffit de la modification d'une seule copie du gène pour activer un oncogène. Le plus impliqué dans le CCR est KRAS2 (K-ras), d'autres oncogènes impliqués aussi dans le CCR : Ras, EGFR (Erb-B1), Erb - B2, TGFalpha, TGF-beta1. Les gènes suppresseurs de tumeurs: sont des gènes qui codent la synthèse de protéines ayant pour rôle de maintenir la fonction d'une cellule normale. Les gènes suppresseurs de tumeur au contraire ont une action négative sur la prolifération cellulaire. Les deux copies du gène doivent être modifiées pour qu'il perde sa fonction inhibitrice. Les gènes suppresseurs impliqués dans le CCR sont APC, p53, p27, MSI, LOH 18q, délétion 5q allèle, ADN Hyper méthylation (Ferron et al., 2005 ; Munteanu et al., 2014).

Il a été suggéré que jusqu'à sept gènes génétiques distincts des changements sont nécessaires pour qu'une cellule passe de l'adénome à carcinome, et que l'accumulation plutôt que le spécifique la nature et l'ordre temporel des mutations sont les plus critiques (Kinzler et Vogelstein., 1996). Parmi les gènes caractérisés à ce jour, l'inactivation des gènes

suppresseurs APC et p53 et l'activation de l'oncogène Les Kirsten-ras (K-ras) sont considérés comme particulièrement importants déterminants de l'initiation et de la progression de la tumeur (**Fearon et Vogelstein., 1990**).

1-1-1- Mutation de gène APC (*Adenomatous polyposis coli*)

Le gène APC a d'abord été localisé sur le chromosome 5q21 par liaison de la maladie chez les patients atteints de polypose adénomateuse familiale (FAP) (**KA Hockey et al., 1989**). Ce gène code pour une protéine de 312 kDa avec 2843 acides aminés, il inhibe les membres de la voie de signalisation Wnt qui favorise l'expression de la β -caténine en tant que stimulateur de la division cellulaire au sein des cryptes intestinales (**Ghatak et al., 2017**). Environ 700 mutations du gène APC ont été identifiées, une mutation germinale dans le cas du cancer FAP. De plus, une mutation somatique du gène APC a été identifiée dans le cancer colorectal sporadique ainsi que dans certains cancers de l'estomac, du pancréas, de la thyroïde, des ovaires et d'autres sites primaires. La plus part des mutations APC sont soit des mutations de décalage de cadre (une mutation frameshift) (68%), soit des mutations non-sens (30%) conduisant à la synthèse d'une protéine tronquée (**Béroud et Soussi., 1996**) [tableau 7].

Tableau 07: Résumé des mutations germinales et somatiques du gène APC chez patients FAP et non FAP (Bérroud et Soussi., 1996).

	TOTAL	Germinale	Somatique
TOTAL	737	332	402
Délétion	432 (58%)	220 (66%)	210 (52%)
Insertion	73 (10%)	21 (6%)	52 (13%)
Non-sens	216 (30%)	85 (26%)	129 (32%)
G- > A	7	5	2
G- > A à CpG	1	0	1
C- > T	44	17	26
C- > T à CpG	94	38	56
A- > T	8	5	3
A- > G	5	0	5
A- > C	0	0	0
T- > G	5	2	3
T- > C	2	0	2
T- > A	3	2	1
C- > A	19	9	10
C- > G	15	10	5
G- > T	28	3	24
G- > C	1	0	1

1-1-2- Mutation du gène K-ras

Le gène KRAS est situé dans le chromosome 12, locus 12p12.1 et se compose de six exons, code pour une protéine de 21 kDa. Cette protéine KRAS existe en deux variantes d'épissure, KRAS4A et KRAS4B qui contiennent respectivement 188 et 189 acides aminés. KRAS4B est largement exprimé (Cogoi et Xodo., 2006 ; Chetty et al., 2013).

Les mutations de KRAS sont parmi les altérations génétiques les plus précoces au cours de la cancérogenèse colorectale survenant habituellement dès le stade d'adénome. Ces mutations sont de types faux sens et dites dominantes : l'altération d'un seul allèle suffit à l'activation de ce proto-oncogène en oncogène, à son tour responsable de l'activation dérégulée de

diverses voies de transduction de signaux intracellulaires. Les mutations de KRAS affectent dans environ 80 % des cas le codon 12, moins fréquemment le codon 13 et encore plus rarement le codon 61, un autre codon ou les codons 12 et 13 simultanément, elle siège au niveau des exons 1 et 2 et plus particulièrement au niveau du codon 12 (Boige et al., 2004 ; Bournet et al., 2013).

Les mutations activant KRAS ont été détectées dans le cancer du poumon non à petites cellules (15 à 20% des tumeurs), les adénomes du côlon (40%) et les adénocarcinomes pancréatiques (95%) (Colicelli, 2004).

1-1-3- Mutation du gène TP53

Le gène suppresseur de tumeur TP53 est l'un des plus fréquemment mutés dans différents types de cancer humain. En particulier dans le cancer colorectal. Les mutations TP53 jouent un rôle dans la transition adénome-carcinome des tumeurs au cours du processus pathologique (López et al., 2012). Le gène p53 localisé sur le bras court du chromosome 17 est muté dans jusqu'à 70% des cancers colorectaux (Smith et al., 2002).

Il a été démontré qu'une majorité (~ 74%) des mutations somatiques TP53 dans les cellules cancéreuses sont des mutations de type faux-sens avec des substitutions d'acides aminés dans le domaine de liaison à l'ADN (Nakayama et Oshima., 2019), qui permettent la production d'une protéine ne différant de la protéine sauvage que par un acide aminé (Caron de Fromentel et al., 2010).

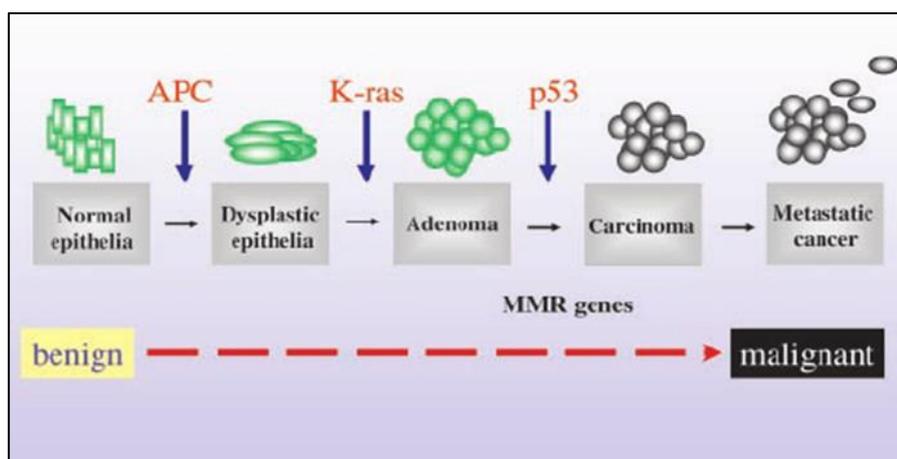


Figure 07: Un modèle des changements génétiques nécessaires à la progression de l'adénome au carcinome dans le développement du cancer colorectal (Smith et al., 2002).

1-1-4- Mutation des gènes de réparation de l'excision à base d'ADN

Plus de 130 gènes seraient impliqués dans les mécanismes de réparation de l'ADN chez l'homme. Les mécanismes de réparation de l'ADN comprennent les dommages à l'ADN simple brin (réparation par excision de base (BER), réparation par excision nucléotidique (NER), réparation par mésappariement (MMR) et dommages à l'ADN à double brin (jonction d'extrémité non homologue (NHEJ), jonction d'extrémité médiée par la microhomologie (MMEJ) et la recombinaison homologue (HR). Les défauts de réparation de l'ADN peuvent entraîner l'inactivation des suppresseurs de tumeurs ou l'activation des oncogènes, provoquant le cancer. Les principaux gènes réparateurs d'ADN sont MSH2, MSH3, MSH6, MLH1, BLM et PMS2 (centelles, 2012).

1-1-5- Mutation de gène DCC

Le DCC est situé dans la région chromosomique 18q21. La protéine est membre de la superfamille des immunoglobulines des molécules d'adhésion cellulaire et agit comme un récepteur de dépendance transmembranaire pour les netrines, facteurs clés dans la régulation du guidage axonal pendant le développement du système nerveux central.

Le DCC est affectée par la perte d'hétérozygotie (LOH) qui est associée à une expression réduite du DCC dans environ 70% des cancers colorectaux ,dans plus de 90% des cancers colorectaux primaires avec LOH du chromosome 18q, le DCC est inclus dans la région de la perte allélique et 100% des métastases hépatiques provenant des primaires colorectales, impliquant que La LOH 18q peut contribuer davantage à la progression plutôt qu'à l'initiation du cancer colorectal (Mehlen et Fearon., 2004).

Contrairement aux types courants de récepteurs transmembranaires, le DCC bloque la croissance cellulaire en l'absence de son ligand, la netrine. La nétrine-1 est produite profondément dans les cryptes de la muqueuse colorectale. À mesure que les cellules épithéliales se différencient et se déplacent vers la surface, la concentration de nétrine-1 diminue. Ce gradient de concentration est considéré comme contribuant au processus normal d'apoptose et d'effondrement des cellules épithéliales. Lorsque le gène DCC est muté, la netrine-1 ne se lie pas à la protéine transmembranaire DCC, ce qui entraîne une survie cellulaire anormale (Armaghany et al., 2012).

Tableau 08: Gènes suppresseurs de tumeurs et oncogènes communément associés au cancer colorectal (Fearon, 2011 ; I. Munteanu et al., 2014 ; Mei et al., 2016).

Gène affecté	Fréquence	Nature du défaut	Commentaires
BRAF	8-12	- Activation de la mutation dans la sérine – thréonine kinase BRAF, un médiateur en aval de la signalisation par la voie RAF – MEK – ERK1 / 2, qui imite les conséquences biologiques de la mutation KRAS	Associé à une polypose hyperplasique, avec une incidence accrue dans les adénomes dentelés, comme KRAS, mutation de la lignée germinale dans le syndrome cardiofaciocutané
TGFBR2	25–30	- Récepteur responsable des voies de signalisation médiation de l'arrêt de la croissance et de l'apoptose; - inactivé par la mutation de décalage de trame dans polyA répéter dans la séquence de codage TGFBR2 dans les patients présentant des défauts de réparation des mutations inactivante du domaine kinase.	Mutation présente dans > 90% des tumeurs avec instabilité des microsatellites et 15% des cancers du côlon stables microsatellites
PIK3CA	15–25	- La phosphoinositide-3-kinase est une enzyme de la voie AKT. Son altération détermine une activation de la voie et une prolifération cellulaire	Mutation somatique sur exon 1, 20 associés avec de survie des CRC

1-2- l'instabilité génomique

Il existe deux grandes catégories d'instabilité génomique dans le CRC : l'instabilité chromosomique (CIN) et l'instabilité des microsatellites (Armaghany et al., 2012) [figure 8].

1-2-1- Instabilité chromosomique

L'instabilité chromosomique est caractérisée par des translocations chromosomiques, des déséquilibres alléliques et une aneuploïdie (Sarogni et al., 2019). En d'autre terme, La CIN est une caractéristique commune des tumeurs solides et peut être classée comme CIN numérique ou CIN structurelle, le CIN numérique est caractérisé par un gain ou une perte de chromosomes entiers (aneuploïdie), tandis que le CIN structurel est caractérisé par un gain ou une perte de fractions de chromosomes, c'est à dire une délétion d'un bras chromosomique dans les cellules tumorales, on parle de perte d'hétérozygotie ou LOH pour (*Loss of heterozygosity*).

L'instabilité chromosomique est la voie la plus fréquente dans le CCR (80 % des tumeurs sporadiques). Elle entraîne des anomalies de nombre des chromosomes et des pertes alléliques fréquentes. Dans ce groupe de tumeurs, 20 % des chromosomes en moyenne ont subi une délétion majeure. Par ailleurs, les pertes alléliques sont fréquemment associées à des mutations de TP53 ou d'APC conduisant à une inactivation des deux copies de ces gènes suppresseurs. Le ou les gènes responsables de cette instabilité chromosomique ne sont pas encore connus, mais il pourrait s'agir entre autres du gène APC (Ferron et al., 2005).

La perte de 17q du gène TP53 est couramment identifiée dans les CRC. L'hybridation chromosomique in situ a identifié le gène TP53 humain positionné sur le bras long du chromosome 17 (17q21 – q22). Les mutations APC résultent de défauts de ségrégation chromosomique qui activent la signalisation WNT comme première étape critique lors de la cancérogenèse colorectale. Dans l'étude *Cancer Genome Atlas* (TCGA), la signalisation WNT est activée dans la plupart des CCR. La perturbation génétique du gène APC qui active la signalisation WNT a été identifiée dans environ 80% des CCR. L'APC induit une dégradation protéasomique de CTNNB1. Cependant, APC mutant ne dégrade pas CTNNB1 qui s'accumulera dans le cytoplasme, transférera dans le noyau, modulera l'activité transcriptionnelle et activera MYC et de nombreux autres oncogènes. En plus de la ségrégation chromosomique, l'APC régule l'adhésion cellulaire, la différenciation, la

migration et l'apoptose. Seuls 5% à 10% des CCR présentent des altérations génétiques / épigénétiques sur des gènes tels que CTNNB1 impliqués dans d'autres voies WNT.

La perte ou la LOH de 18q est 1 altération génétique courante dans les CCR. Cela pourrait être dû au fait que 18q comprend SMAD2, SMAD4 et SMAD7 qui sont des médiateurs transcriptionnels de la signalisation du facteur de croissance transformant β (TGF- β). La signalisation TGF- β régule la croissance, la différenciation et l'apoptose des cellules et favorise l'activation du MYC. Outre ces CIN, le gain des chromosomes 7, 8q, 13q et 20q et la perte des chromosomes 1p, 4, 8p et 22q ont été signalés, CIN est associé à un résultat défavorable de CCR. Il peut être considéré comme un marqueur pronostique (**Hong, 2018**).

1-2-2- Instabilité des microsatellites

L'instabilité nucléotidique est due à l'inactivation d'un système de réparation de l'ADN. Les anomalies survenant de façon habituelle dans chaque cellule ne peuvent pas être réparées efficacement, les mutations sont donc très fréquentes dans ce type de tumeurs. Deux systèmes de réparation différents ont été impliqués dans la cancérogenèse colique.

Le premier est le système de réparation des mésappariements de bases (MMR). Les gènes impliqués dans ce système sont nombreux, ceux touchés dans la cancérogenèse colique sont essentiellement MLH 1 et MSH 2 (et hMSH6). Les anomalies initiales sont principalement des mutations de MLH 1 ou MSH 2 dans les tumeurs héréditaires ou une méthylation du promoteur de MLH 1 dans les tumeurs sporadiques. La déficience du système MMR est responsable de mutations fréquentes dans des séquences répétées de nucléotides, appelées microsatellites. Leur phénotype est appelé instabilité des microsatellites (MSI, anciennement appelé RER pour Réplication Error) et les mutations touchent des gènes cibles contenant des microsatellites : le gène du récepteur de type II du TGF β , le gène suppresseur de tumeur BAX. Ce groupe de tumeurs correspond au syndrome HNPCC et à 15 % des tumeurs sporadiques (**Wheeler et al., 2000 ; Jacob et Praz., 2002 ; Duval et Hamelin., 2003**).

Le deuxième est le système de réparation par excision de bases (BER). Le gène dont les mutations sont retrouvées dans le CCR est MUTYH (pour Mut Y Homologue ou MYH). La déficience du BER est responsable d'une sensibilité accrue aux lésions oxydatives, avec des mutations spécifiques. Elle n'est pour l'instant retrouvée que dans un type de cancer héréditaire (MAP, polypose associée à MYH), mais la découverte de son implication dans les CCR est récente (**Enholm et al., 2003 ; Poulsen et Bisgaard., 2008**).

Enfin, instabilité des microsatellites par silençage épigénétique en raison de l'hyperméthylation des promoteurs du gène de réparation des mésappariements d'ADN MLH1 (Söreide et al., 2006).

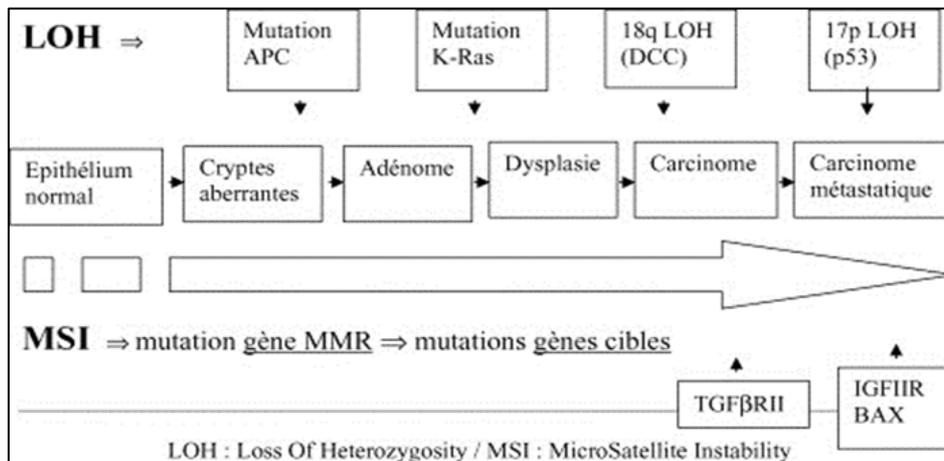


Figure 08: Modèle de cancérogenèse colorectale. (Ferron et al., 2005).

1-3- Modification épigénétique

Les altérations épigénétiques fréquemment trouvées dans le cancer comprennent la méthylation aberrante de l'ADN, des modifications anormales des histones et des niveaux d'expression altérés de divers ARN non codants, y compris des microARN (miARN). Le consensus dominant suggère que les altérations épigénétiques du CCR se produisent tôt et se manifestent plus fréquemment que les altérations génétiques (Okugawa et al., 2015).

L'altération épigénétique la plus largement étudiée dans le CCR est la méthylation aberrante de l'ADN (Okugawa et al., 2015). Plus de 50% des gènes humains se sont avérés être régulés de cette manière, par des promoteurs, y compris les îles CpG. Plusieurs dinucléotides CpG, qui sont méthylés dans les cellules normales, sont non méthylés dans le cancer. La méthylation de l'ADN est un processus enzymatique qui ajoute un groupe méthyle à la position 5 de la cytosine par les ADN méthyltransférases (DNMT) pour produire la 5-méthylcytosine (Nazemalhosseini et al., 2013).

Les cellules cancéreuses se distinguent de leurs homologues sains par des modifications épigénétiques de tendances opposées : un déficit de méthylation global d'une part, et des foyers d'hyperméthylation aberrante situés dans des promoteurs de gènes suppresseurs de tumeur d'autre part:

- ✓ Un déficit de méthylation global ou bien une hypométhylation de l'ordre de 25%. l'effet cellulaire de cette hypométhylation demeure encore mal compris. Dans certains cas, l'hypométhylation peut activer l'expression de proto-oncogènes, par déméthylation de séquences régulatrices de leurs promoteurs, notamment dans des régions soumises à l'empreinte parentale. Plus généralement, l'hypométhylation de séquences répétitives peut augmenter leur instabilité, en particulier dans les régions centromériques, favorisant ainsi des réarrangements chromosomiques (**Kern et al., 2007**).
- ✓ Une hyperméthylation des îles CpG dans la région du promoteur provoque un silençage transcriptionnel bien qu'il semble qu'une expression génique diminuée ne soit typique que d'un sous-groupe de gènes méthylés dans le cancer colorectal conduit à l'apparition du phénotype méthylateur de l'île CpG (CIMP). Ce phénomène est observé dans environ 15% des CCR, dont la plupart montrent une perte d'expression de MLH1 et BRAF, entraînant une carence en MMR et une instabilité des microsatellites (**Nazemalhosseini et al., 2013 ; Ewing et al., 2014**).

2- Formes du cancer colorectal

Les CCR surviennent sporadiquement dans la majorité des cas (70%), Seulement 3% à 5% des cas héréditaires appartiennent à l'un des syndromes héréditaires bien décrits où l'hérédité est très pénétrante. Cependant, jusqu'à 25% des patients ont des antécédents familiaux (**Burt, 2007 ; Yamagishi et al., 2016**) [figure 9].

2-1- Forme sporadique

Environ 70% des CRC sporadiques se développent le long de la voie CIN, les tumeurs CIN se distinguent par l'accumulation de mutations dans des oncogènes spécifiques et des gènes suppresseurs de tumeurs tels que APC et KRAS. Une autre voie importante est la voie MSI, causée par un dysfonctionnement des gènes ADN MMR (*Mismatch repair*), qui est présent dans 15% des CRC sporadiques, due au silençage des gènes MMR, principalement MLH1 (> 80% des cas) et MSH2 par hyperméthylation du promoteur (**Yamagishi et al., 2016**).

2-2- Formes héréditaires du cancer colorectal

Entre 2% et 5% de tous les cancers du côlon surviennent dans le contexte de syndromes héréditaires bien définis, notamment le syndrome de Lynch, la polypose adénomateuse

familiale, la polypose associée à MUTYH et certaines affections de polypose hamartomateuse (Jasperson et al., 2010).

2-2-1- Syndrome de lynch

HNPCC est une maladie génétique dominante autosomique qui résulte de mutations de l'un des quatre gènes de réparation des mésappariements, MLH1, MSH2, MSH6 ou PMS2 (Burt, 2007).

2-2-2- Polypose adénomateuse familiale

La FAP est une maladie génétique rare à transmission autosomique dominante, définie par de nombreux polypes adénomateux, qui évoluent inévitablement vers un carcinome colorectal à moins d'être détectés et pris en charge tôt. Il due à la mutation du gène APC et mutations dans un des gènes du système de réparation de l'ADN qui confère aux tumeurs une instabilité génétique au niveau des microsatellites (MSI) (Dinarvand et al., 2019 ; Fearon, 2011).

2-2-3- La polypose associée à MUTYH (MAP)

La MAP est une maladie autosomique récessive. Ce syndrome est associé à des mutations bialléliques dans le gène MUTYH. Les patients atteints de MAP présentent une moyenne de 50 polypes, et cette maladie est responsable de 7% des polypes adénomateux atténués et de 6,6% des cas de polypose classique (Guarinos et al., 2014).

2-2-4- Les polypes hamartomateux

Le syndrome de Peutz-Jeghers (PJS) et le syndrome de polypose juvénile (JPS) sont des états de polypose hamartomateuse qui sont tous deux associés à un risque accru de tumeurs colorectales et autres tumeurs malignes. Les lésions gastro-intestinales caractéristiques du PJS et JPS sont les polypes hamartomateux de l'intestin grêle et distinctifs sur le plan histologique et la présence de plusieurs polypes juvéniles, principalement dans le côlon mais également dans l'estomac, le duodénum et l'intestin grêle. Les mutations germinales dans STK11 (également appelées LKB1) sont la seule cause connue de PJS, tandis que JPS est causée par des mutations dans SMAD4 ou BMPR1A. Des mutations associées à la maladie sont identifiées chez pas moins de 70% des patients atteints de PJS, mais chez seulement 40% de ceux avec un JPS défini cliniquement (Jasperson et al., 2012).

2-3- Forme familiale

Les CCR familiaux sont hétérogènes, regroupant des tumeurs liées à des syndromes héréditaires encore non identifiés, des tumeurs sporadiques liées à des comportements socioculturels laissant penser à de l'hérédité (par exemple la surconsommation de viandes rouges) et des tumeurs liées à une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux. Les gènes impliqués dans ce dernier type ne sont pas encore clairement définis. Le risque de développer au cours de sa vie un cancer colorectal dans la population générale est de 5-6%, ce risque est augmenté de 2 à 4 fois si un contexte familial est retrouvé (Burt, 2007; Armelao et Pretis, 2014).

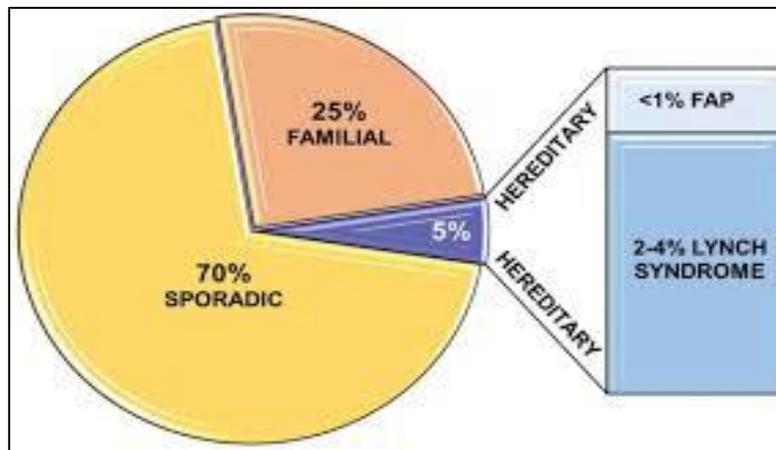


Figure 09: Formes héréditaires, familiales et sporadiques des cancers colorectaux (w7).

**L'ENZYME DE
CONVERSION DE
L'ANGIOTENSINE**

1- L'enzyme de conversion de l'angiotensine

L'enzyme de conversion de l'angiotensine-I (ECA), également appelée peptidyl-dipeptidase A (EC 3.4.15.1), appartient à la famille des dipeptidylcarboxypeptidases ancrées à la membrane de type I. L'ECA est une métallopeptidase de zinc qui a peu d'homologie de séquence avec les autres membres de la famille des peptidases. Les métallopeptidases contiennent dans le motif de site actif HEXXH, qui a principalement des hélices α avec très peu de structures β .

L'ECA humaine est synthétisée sous la forme d'un polypeptide à 1306 acides aminés. L'enzyme mature contient 1277 résidus après le clivage d'une séquence leader d'acides aminés hydrophobes. L'ECA a une masse moléculaire prévue de 146,6 kDa fortement glycosylée (30% en poids), localisée sur la membrane plasmique endothéliale et absorbante cellules épithéliales et neuroépithéliales 1 (Acharya et al., 2003 ; Bernstein et al., 2012). L'enzyme a deux domaines fonctionnels (N et C) [figure 10], chacun ayant un site actif avec un site de liaison aux ions zinc. Les domaines N et C présentent certaines différences dans leurs spécificités de substrat, leurs formes physiologiques et leurs inhibiteurs. D'une part, les domaines N et C catalysent l'hydrolyse de substrats avec des efficacités similaires. Cependant, il a été rapporté que l'inhibition du domaine N de l'ECA n'a aucun impact sur la régulation de la pression artérielle. Le ciblage du domaine C s'est avéré suffisant pour contrôler la pression artérielle et, par conséquent, tous les inhibiteurs ciblent ce site (Fang et al., 2019).

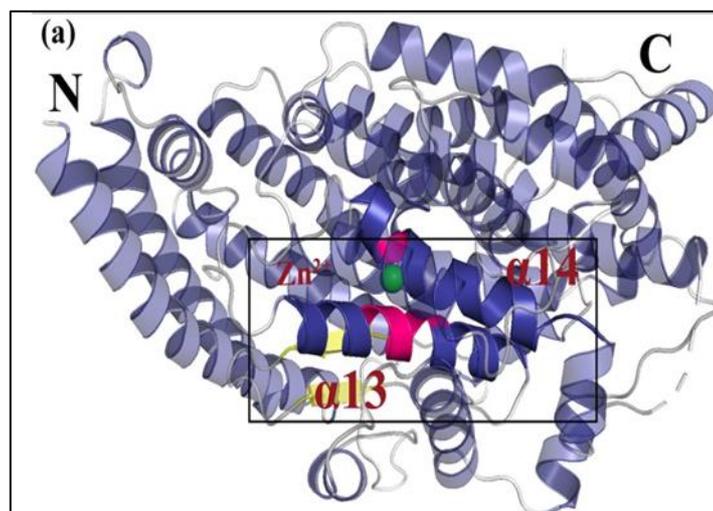


Figure 10: Organisation de la protéine ECA (Fang et al., 2019)

1-1- Le rôle de l'ECA

L'ECA agit sur la régulation de la pression artérielle, convertissant l'angiotensine I en angiotensine II vasoconstricteur puissant et inactivant le vasodilatateur bradykinine pour augmenter la tension artérielle. Dans une réaction séquentielle, ECA élimine 2 acides aminés de l'extrémité C-terminale de l'angiotensine I, par le clivage de la liaison Phe -His de Ang I pour former Ang II et le dipeptide His-Leu (Ariyoshi, 1993 ; Chappell, 2012 ; Sparks et al., 2014) [figure 11].

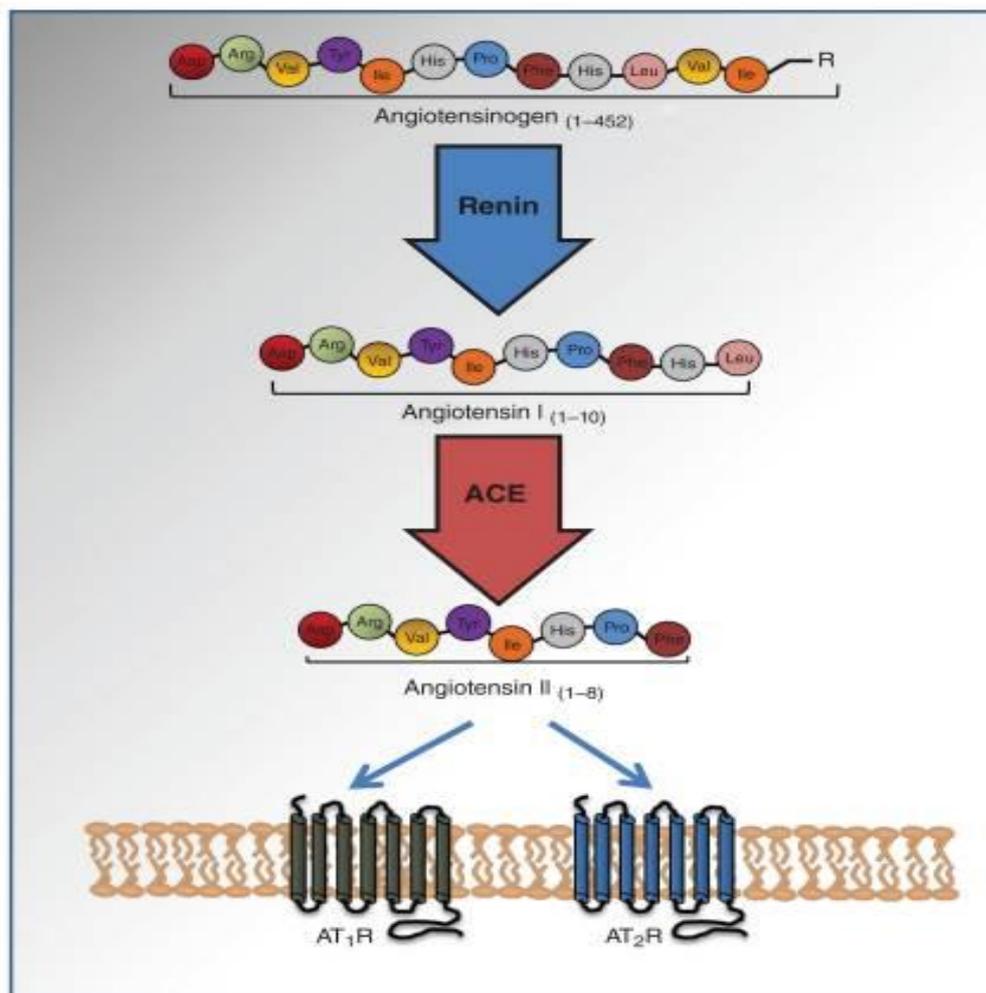


Figure 11: Le mécanisme de ECA dans la transformation de l'angiotensine I (Sparks et al., 2014).

L'ECA possède également plusieurs autres fonctions physiologiques en raison des divers effets de l'angiotensine II et des actions d'autres produits de clivage de l'ECA. Chez l'homme, un manque d'ECA conduit à une faible PA dans le fœtus et le développement d'une dysgénésie tubulaire rénale. De nombreux effets immunitaires de l'ECA sont indépendants de

l'angiotensine II, mais le ou les substrats peptidiques ou les produits qui interviennent dans ces effets sont actuellement inconnus. Jusqu'à présent, l'ECA est connu pour inactiver le peptide à 4 acides aminés acétyl-SDKP, qui a été décrit comme une molécule anti-inflammatoire. Cependant, comme un inhibiteur de la formation d'acétyl-SDKP n'affecte pas la réponse immunitaire des neutrophiles des souris de type sauvage, il est peu probable que cette molécule joue un rôle majeur dans l'amélioration de la réponse immunitaire induite par la surexpression de l'ECA. Les cellules germinales mâles produisent l'ECA testiculaire, un isozyme de l'ECA, qui est plus petit que la forme somatique, car il ne contient que le domaine carboxy-terminal. Les expériences chez la souris montrent que les mâles sans ECA testiculaire se reproduisent très mal (**Bernstein et al., 2018**).

2- Structure du gène ECA

Il existe deux formes d'ACE chez l'homme, codées par un seul gène situé sur le chromosome 17 à q23; il mesure 21 kb et contient 26 exons et 25 introns. La forme plus longue, connue sous le nom d'ECA somatique (ECA s), est transcrite à partir de l'exon 1-12 et 14-26, tandis que la forme plus courte, connue sous le nom d'ECA germinale ou testiculaire (ECA g), est transcrite à partir des exons 13-26. Le promoteur de ECA s est dans la région flanquant 5' du premier exon, tandis que celui de ECAg est situé dans l'intron 12 (**Riordan, 2003**).

3- Polymorphismes du gène ECA

Un total de 252 polymorphismes a été décrit au niveau du gène, ECA dont cinq de type SNPs (rs1800764, rs4291, rs4309, rs4331, rs4340) couvrant une région de 15,6kb (**Rieder et al., 1999 ; Rebaï et al., 2006**).

L'insertion / suppression du polymorphisme la plus étudiée (I / D, rs4646994) est située sur l'intron 16. Elle se caractérise par la présence ou l'absence d'une séquence répétitive Alu de 287 pb, qui se traduit par trois génotypes: II, DI et DD. Le polymorphisme I / D représente 20% à 50% de la variance de l'expression ou de l'activité ECA s dans le sang et les tissus chez les individus. L'homozygote II peut afficher jusqu'à la moitié du niveau d'ECA plasmatique par rapport à l'homozygote DD, tandis que l'hétérozygote DI affiche un niveau intermédiaire (**Zhang et al., 2011**).

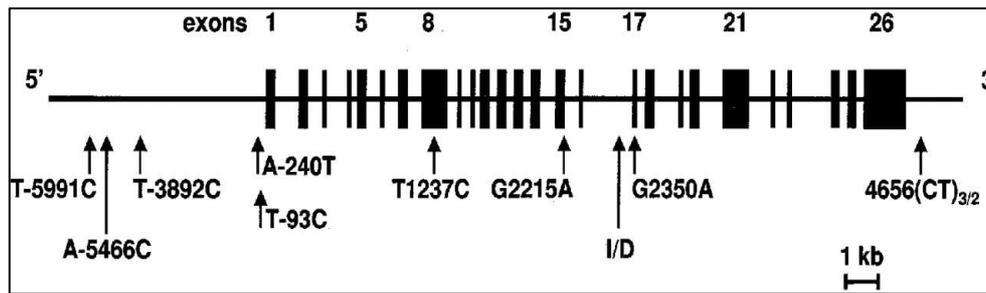


Figure 12: Représentation schématique du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine humaine (Keavney B et al., 1998).

Diagramme schématique du gène d'ECA humain illustrant l'emplacement de 10 polymorphismes bialléliques. Les polymorphismes sont numérotés en paires de bases par rapport au début de la transcription du gène ECA. Les exons 1 à 26 sont indiqués par des barres verticales et sont numérotés par intermittence pour plus de clarté (Keavney et al., 1998).

4- le polymorphisme I/D d'ECA et les cancers

Récemment, de nombreuses études ont étudié le rôle de ce polymorphisme dans l'étiologie des cancers de divers organes, dont le poumon, le sein, la prostate, l'estomac, la bouche et autres (Zhang et al., 2011). Cependant, les associations observées de ces études qui sont utilisées une méthode méta-analyse n'étaient pas cohérentes et une seule étude pourrait être insuffisante pour détecter un éventuel petit effet du polymorphisme sur les cancers.

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 (Zheng et al., 2017).

MATERIEL
ET
METHODE

1- méta-analyse

1-1- Principe

La méta-analyse est une démarche statistique qui permet de synthétiser quantitativement, par le calcul d'un effet combiné, les résultats d'études indépendantes ayant trait à une question de recherche bien précise. Si elle est utilisée de manière appropriée, la méta-analyse permet une évaluation plus objective de la littérature comparativement à la revue narrative traditionnelle (**Buteau et Goldberg., 2015**). Elle permet de tirer des conclusions significatives à partir de l'ensemble des données publiées, permettant d'augmenter la puissance et la précision et donc explorer les différences entre les études pour générer de nouvelles hypothèses, notamment pour la santé publique.

La mise en commun des données de plusieurs études permet d'augmenter la puissance statistique, générant ainsi un effet combiné généralement plus précis, et qui peut sembler plus fiable.

Un certain nombre de conditions doivent être remplies ou évalués avant que les données puissent être quantitativement combinées, sans quoi l'effet combiné estimé sera biaisé et les conclusions en découlant possiblement inexactes (**Higgin et Green., 2011**). Une méta-analyse peut-être sujette à principaux biais :

Biais d'estimation : toutes les études réalisées ne sont pas publiées.

Biais de publication : lorsque les résultats ne sont pas statistiquement significatifs, ils ont tendance à ne pas être publiés.

Biais de détection : la recherche des études peut ne pas être exhaustive.

Biais de sélection : les critères de sélection peuvent ne pas être adaptés.

Les méta-analyses s'effectuent en effet en une série d'étapes

- ✓ Définir l'objectif qui doit être clairement et préalablement défini.
- ✓ Établir des critères d'inclusion et d'exclusion a priori.
- ✓ Sélection et tri des publications concernant a priori la méta-analyse.
- ✓ Evaluer la présence potentielle de biais dans les études (Biais de sélection et biais d'extraction des données) et Éliminer les publications dont les résultats sont visiblement biaisés.

- ✓ Tester l'homogénéité.
- ✓ Faire l'analyse statistique pour estimer l'effet recherché.
- ✓ Tester la robustesse des résultats (analyse de sensibilité).

2-Méthodologie

2-1- Stratégie de recherche

Dans notre recherche, nous avons pris les résultats de diverses études liées à l'association entre le polymorphisme I/D de l'ECA et CCR en utilisant les mots clés suivants : **polymorphism, Angiotensin-converting enzyme gene, Colorectal cancer.**

Les études collectées sont tirées de la littérature électronique à l'aide de la base de données PubMed et Google Scholar.

PubMed est une ressource gratuite qui soutient la recherche et la récupération de la littérature biomédicale et des sciences de la vie, disponible au public en ligne depuis 1996. Il a été développé et maintenu par le centre américain (*National Center for Biotechnology Information* «NCBI») à la bibliothèque américaine de médecine des Instituts américains de la santé. Il comprend à la place plus de 25 millions de citations pour la littérature biomédicale de MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), des revues des sciences de la vie et des livres en ligne.

Google scholar est un moteur de recherche qui indexe la littérature savante dans de nombreux disciplines et formats (revue, livres, thèses, conférence...etc.).

2-2- Sélection des études

Les études ainsi trouvées et utilisées pour la méta analyse ont été sélectionnées selon les critères suivants :

- Les critères d'inclusion :

- ✓ Une étude portant sur l'association entre le polymorphisme I/D ECA et le risque de développer un CCR.
- ✓ ils ont été pris comme modèle des essais méta-analytiques menés sur le polymorphisme I/D ECA et le cancer colorectal.

- ✓ La disponibilité dans la publication de la taille des deux cohortes (patients et témoins) avec les fréquences génotypiques (II, ID et DD) et alléliques (I et D) permettant le calcul de l'Odds Ratio (OR) et de la valeur P .
- ✓ la distribution du génotype parmi la population témoin doit être en équilibre *Hardy-Weinberg* Equilibrium (HWE).

- Les critères d'exclusion :

- ✓ Les études examinant l'association du polymorphisme I/D ECA et la susceptibilité au cancer de façon générale ou d'autre cancer (non colorectal).
- ✓ Nous avons exclu les résumés en raison du manque de données.
- ✓ Les études prospectant l'effet du polymorphisme I/D ECA dans la réponse à une thérapeutique particulière d'une CCR.

2-3- Extraction des données

Les informations suivantes ont été extraites de chaque étude: nom du premier auteur, l'année de publication, région (ou pays), l'origine ethnique, la fréquence des sexes et l'âge moyen des sujets, la valeur de (HWE), la taille de l'échantillon, la méthode de génotypage et les fréquences de génotype dans les cas de cancer et les témoins.

3- Analyse statistique

Il s'agit d'une étude statistique basée sur le calcul de l'OR à Intervalle de Confiance (IC) et la valeur p dans le but de déterminer s'il existe une association significative entre le polymorphisme étudié et le CCR.

3-1- Calcul de l'odds ratio

L'odds ratio est utilisé dans les enquêtes de cohorte et dans les enquêtes de type cas-témoins marqué par impossibilité de mesurer le risque de la maladie chez les sujets exposés et non-exposés : dans ces situations, l'OR est une bonne approximation du risque relatif (5%, soit la majorité des cas en épidémiologie) (**Jauzein, 2005**). Pour calculer l'OR nous avons établi le tableau de contingence suivant :

Tableau 09 : Tableau de contingence croisé pour une étude cas-témoins.

	Cas (M+)	Témoïn (M-)
Exposée (E+)	A	C
Non-exposée (E-)	B	D
Total	A+B	C+D

Calculez l’Odds de l’expression : l’Odd (ou cote) d’un patient (dans un groupe donné) est le nombre de patients qui présente l’événement par rapport au nombre de patient qui ne le présente pas. Cela représente la proportion de malades par rapport aux sains.

Probabilité d’être exposée (malade)

Odd = $\frac{\text{Probabilité d’être exposée (malade)}}{\text{Probabilité de ne pas être exposée (sain)}}$

Soit l’Odd pour le groupe expérimental = A/B et l’Odd pour le groupe témoïn est C/D. L’OR, ou rapport de cotes (RC) est le rapport entre les deux. Il représente la variation de la proportion de personnes malades par rapport aux sains, entre groupe expérimental et témoïn.

« Probabilité d’expo des cas » : (E+ cas / E- cas)

« Probabilité d’expo des témoïns » : ((E+ témoïns / E- témoïns)

Soit :

$$OR = A/B/C/D = (A*D/B*C)$$

Nous avons utilisé le test de X² (khi carré) pour vérifier s’il existe une relation entre le risque d’exposition et la maladie. Un risque d’erreur est fixé dans les conditions habituelles. Les valeurs de P sont données pour un degré de liberté (**Bernabotto, 2000**).

3-2- Intervalle de confiance

Intervalle de confiance, ou IC, indique le degré de certitude des résultats de la recherche. L'IC identifie une fourchette de valeurs, situées de part et d'autre de l'estimation, et où l'on peut être sûr à 95 % de trouver les valeurs réelle (**Bernabotto, 2000**). Les deux valeurs qui définissent l'intervalle s'appellent les limites de confiance. L'utilisation d'un pourcentage fixé à 95% est une convention arbitraire, certain auteurs utilisent des IC à 90 % ou 99 %.

La notion d'IC repose sur l'idée suivante : si la même étude était réalisés sur un échantillon différent de patients, les résultats ne seraient pas identiques, mais seraient eux aussi proches du résultat véritable, qui reste inconnu. L'IC évalue donc une variation due à l'échantillon, il fournit la fourchette de valeurs à l'intérieur de laquelle nous sommes certains 95 % de trouver la valeur étudiée pour la population considérée (**Jauzein, 2005**).

3-3- Choix de la valeur « *p* value »

Le seuil critique a priori est de 0.05 (risque α). Si la valeur de *p* calculée est inférieure à ce seuil, la différence entre les paramètres est décalée systématiquement significative pour apparemment arbitraire est nécessaire pour l'homogénéité de la présentation des résultats. 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.

RESULTATS
ET
DISCUSSION

1- Caractéristiques des études incluses

Au total, **176** articles pertinents ont été récupérés. Enfin, **6** études avec texte complet ont été inscrites dans cette méta-analyse conformément aux critères d'inclusion et d'exclusion [tableau 10].

Tableau 10: Recensement des études publiées sur Pub Med menées sur l'impact du polymorphisme I/D de l'ECA.

Polymorphisme de l'ECA dans l'apparition des cancers	176
Polymorphisme de l'ECA dans l'apparition des cancers Digestifs	16
Polymorphisme de l'ECA dans l'apparition du cancer colorectal	8
Etudes retenues pour la méta-analyse	6

Après la lecture détaillée des 8 articles, on a rejeté deux études :

- ✓ *Van der et al., 2008* : étant donné que cette étude porte l'effet du polymorphisme I/D de L'ECA sur le risque du cancer de façon générale et pas le CCR en particulier.
- ✓ *Marques et al., 2017* : en raison que l'article étudie l'impact du polymorphisme I/D de L'ECA sur l'aspect clinique du CCR.

L'effectif de notre population d'étude pour cette méta-analyse est de **1781 : 815** patients et **966** témoins. Les caractéristiques détaillées des études incluses sont répertoriées dans le tableau ci-dessous [tableau 11]. Les populations d'origine comprennent : Grèce, Allemagne, Roumanie, Inde, Chine. Il y avait **3** études sur des sujets asiatiques, **3** études sur des sujets d'origine caucasienne. Aucune des études ne s'est écartée de l'équilibre de Hardy Weinberg (HWE).

Tableau 11: Caractéristiques des sujets d'étude

Auteur /Année	Pays	Ethnie	Cohorte patients	Cohorte Témoins
Nikiteas et al., 2007	Grèce	Caucasien	92	102
Roken et al., 2007	Allemagne	Caucasien	141	189
Toma et al., 2009	Romanie	Caucasien	108	150
Sameer et al., 2011	Inde	Asie	86	150
Liu et al., 2011	Chine	Asie	242	299
Zheng et al., 2017	Chine	Asie	146	299
Total			815	966

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

L'existence des séquences délétères (D) ou insérées (I) au sein du gène ECA définit le polymorphisme du gène ECA I/D et traduit par les trois formes génotypiques : II, ID, DD (Zmorzynski et al., 2019).

Tableau 12: Fréquences des génotypes et des allèles de l'ECA chez les patients et les témoins.

Auteur /Année	Génotypes pour les cas [n (%)]			Génotypes pour les témoins [n(%)]			Allèles pour les cas [n (%)]		Allèles pour les témoins [n (%)]	
	II	ID	DD	II	ID	DD	I	D	I	D
Nikiteas et al., 2007	15 (16,3)	27 (29,49)	50 (54,4)	6 (5,9)	44 (43,1)	52 (51)	57 (30,97)	127 (69,02)	56 (27,45)	148 (72,54)
Roken et al., 2007	37 (26)	69 (49)	35 (25)	41 (22)	95 (49)	53 (28)	143 (50,7)	139 (49,29)	177 (46,82)	201 (53,1)
Toma et al., 2009	25 (23,1)	50 (46,3)	33 (30,6)	30 (20)	73 (48,7)	47 (31,3)	100 (46,3)	116 (53,7)	133 (44,3)	167 (55,7)
Sameer et al., 2011	12 (13,95)	38 (44,2)	36 (41,86)	21 (13,13)	53 (33,13)	86 (53,75)	62 (36,04)	110 (63,95)	95 (29,6)	225 (70,31)
Liu et al., 2011	71 (29,5)	138 (57,3)	32 (13,3)	95 (31,8)	158 (52,8)	46 (15,4)	280 (58,1)	202 (41,9)	348 (58,2)	250 (41,8)
Zheng et al., 2017	38 (26,03)	74 (50,68)	34 (23,29)	41 (38,68)	48 (45,28)	17 (16,04)	150 (51,37)	142 (48,63)	130 (61,32)	82 (38,68)

Des variations de l'expression des trois formes génotypiques chez les patients et les témoins ont été observées dans les résultats des études incluses dans la méta-analyse.

Dans toutes les études cas-témoin de la méta-analyse, les cohortes des patients atteints d'un CCR, présentent des fréquences du génotype ID plus élevées par rapport aux deux autres génotypes (II et DD) excepté l'étude de **Nikiteas et al.** où le génotype DD prédomine.

Concernant le cohorte des témoins, aussi les fréquences du génotype ID prédominent les deux autres génotypes (II et DD) sauf pour les deux études de **Nikiteas et al.** et de **Sameer et al.** qui présentent des fréquences du génotype DD plus élevées chez les témoins.

Les fréquences de l'allèle D sont plus élevées par rapport à l'allèle I et cela dans les deux populations patients et témoins sauf pour l'étude de **Liu et al.** et **Zheng et al.** où les résultats sont inversés c'est-à-dire il y a une prédominance de l'allèle I plutôt que l'allèle D.

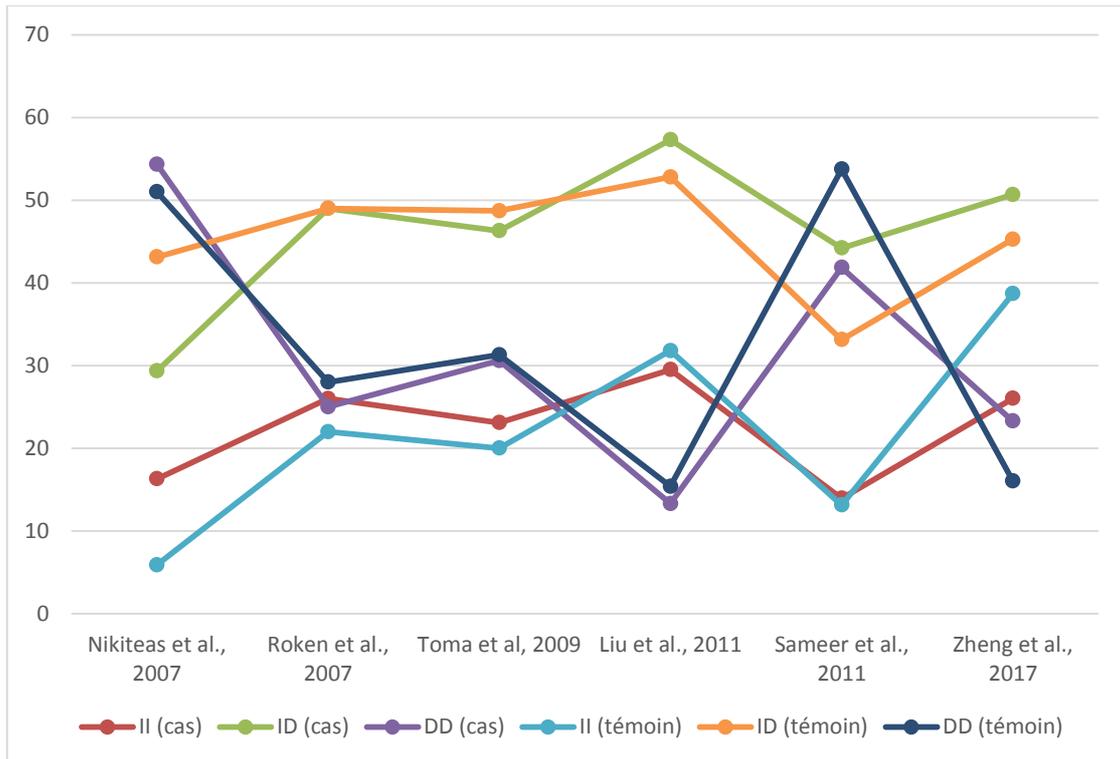


Figure 13 : Représentation graphique des fréquences génotypiques (DD, ID et II) dans les différentes études recueillies dans la méta-analyse

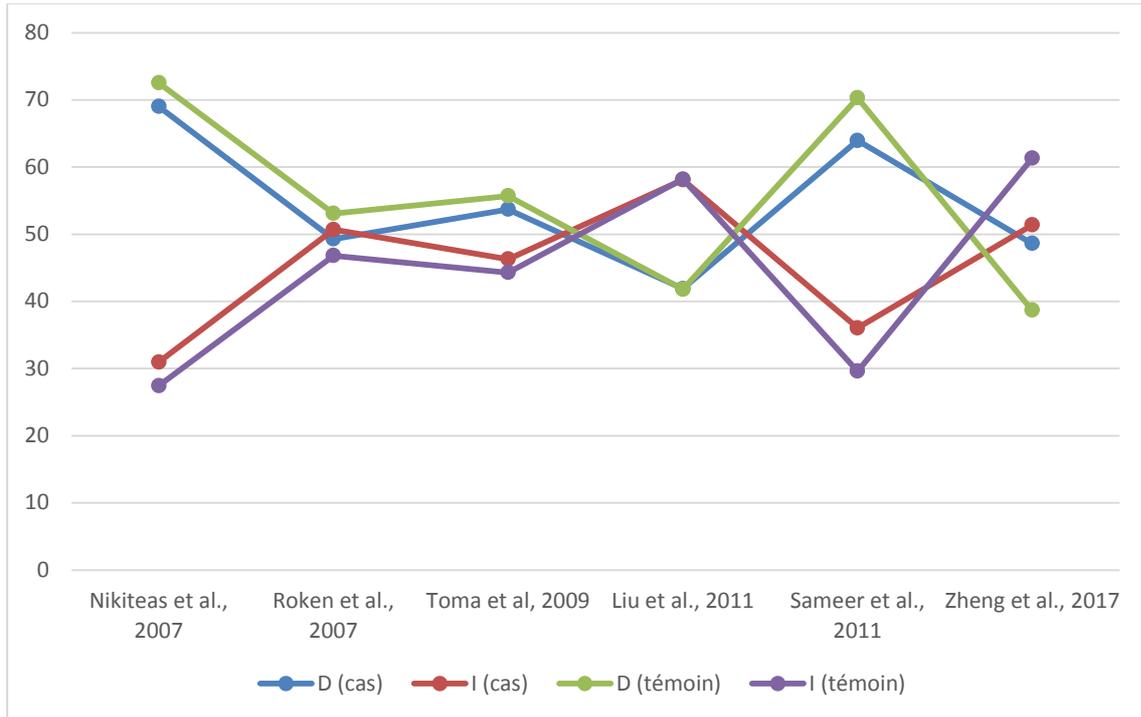


Figure 14 : Représentation graphique des fréquences alléliques (D et I) dans les différentes études recueillies dans la méta-analyse

Les deux graphes [figures 13 et 14] représentent les variations des fréquences génotypiques et alléliques dans chaque étude recueillie dans notre méta-analyse. Nous pouvons noter que les variations de ces fréquences sont irrégulières, en d’autres termes elles présentent parfois des convergences et d’autres fois des divergences.

3- L'effet du polymorphisme I/D de l'ECA et CCR

Tableau 13: Effet de l'allèle D (Polymorphisme I/D d'ECA) et du génotype DD sur la survenue de CCR (OR et IC à 95 %).

Auteur / année	génotype DD			l'allèle D		
	OR	IC 95 %	valeur p	OR	IC 95 %	valeur p
Nikiteas et al., 2007	0.38	0.14-1.07	0.067	0.84	0.54-1.31	0.44
Roken et al., 2007	0.73	0.39-1.35	0.99	0.86	0.63-1.17	0.32
Toma et al., 2009	0.84	0.42-1.68	0.62	0.92	0.65-1.31	0.44
Sameer et al., 2011	0.73	0.33-1.64	0.45	0.74	0.50-1.11	0.15
Liu et al., 2011	0.93	0.54-1.61	0.80	1.004	0.79-1.28	0.97
Zheng et al., 2017	2.16	1.04- 4.48	0.039*	1.501	1.048-2.15	0.026*

* : p<0.05

Le calcul des odds ratios et des intervalles de confiance à 95% dans les cinq premières études recueillies pour la méta-analyse, n'a permis d'observer aucune différence statistique entre les témoins et les patients atteints d'un cancer colorectal concernant la distribution du génotype DD ou de l'allèle D, cependant **Zheng et al.** ont montré que le génotype DD et l'allèle D étaient statistiquement liés à la sensibilité du CCR (P = 0,039, OR = 2,16, IC à 95% = 1,04–4,48; P = 0,026, OR = 1,501, IC à 95% = 1,048–2,15).

Le polymorphisme I/D de l'ECA n'est pas un facteur de prédisposition génétique au risque du cancer colorectal chez les populations étudiées par **Nikiteas et al., Sameer et al. et Toma et al.**

L'étude de **Roken et al., 2007** montre que le polymorphisme de l'ECA est exprimé de manière différentielle selon le sexe chez les patients avec tumeur de premier stade. Néanmoins, il n'y a aucune association significative dans la population d'étude.

Liu et al., 2011 ont constaté que les patients porteurs de l'allèle D étaient associés à un risque accru de développer des métastases peu différenciées par rapport à ceux porteurs de l'allèle I, bien qu'aucune association significative n'ait été observée entre cas et contrôles dans l'analyse globale.

Par ailleurs, seuls le génotype DD et l'allèle D du polymorphisme I / D du gène ECA pourraient augmenter le risque de métastases ganglionnaires chez les patients atteints de CCR (Zheng et al., 2017).

4- Résultats de la méta-analyse

Les études de différentes populations ont été contradictoires et le rôle du polymorphisme I/D du gène ECA dans la progression du CCR reste controversé. Comme la méta-analyse est un moyen fiable de combiner les informations de nombreuses études et peut donc fournir des réponses plus concluantes, nous avons décidé de regrouper tous ces résultats et d'évaluer l'influence du polymorphisme I/D de l'ECA dans l'apparition du CCR.

Tableau 14: Résumé des OR du polymorphisme I/D de l'ECA dans le cancer colorectal.

	Total			asiatiques			Caucasiens		
	OR (IC 95%)	P	χ^2	OR (IC 95%)	P	χ^2	OR (IC 95%)	P	χ^2
D vs I	0,92 (0,81-1,05)	0,23	1,41	0,95 (0,8-1,13)	0,59	0,35	0,9	0,32	0,98
DD vs II	0,86 (0,67-1,11)	0,26	1,25	0,89 (0,63-1,26)	0,5	0,45	0,78 (0,52-1,16)	0,21	1,57
DI vs II	0,99 (0,79-1,25)	0,05	0	1,25 (0,93-1,68)	0,13	2,26	0,69 (0,47-1,01)	0,05	3,72
DD+ID vs II	0,94 (0,76-1,17)	0,59	0,28	1,12 (0,85-1,48)	0,42	0,64	0,73 (0,51-1,04)	0,07	3,19
DD vs ID+II	0,87 (0,71-1,07)	0,17	1,84	0,77 (0,58-1,03)	0,07	3,25	1,01 (0,75-1,36)	0,96	0

Les résultats de la méta-analyse [tableau 14] ne montrent aucune corrélation significative entre le polymorphisme ACE I / D et le risque du CCR si toutes les études éligibles étaient regroupées dans un seul ensemble de données et ceci dans tous les modèles génétiques (DD vs II: OR 0.86, IC à 95% 0.67-1.11; DI vs II:OR 0.99, IC à 95% 0.79-1.25; modèle dominant: OR 0.84, IC à 95% 0.71-1.07; modèle récessif: OR 0.94, IC à 95% 0.76-1.17). Dans l'analyse de sous-groupes stratifiés par origine ethnique, le polymorphisme I/D de l'ACE n'était pas significativement lié avec le CCR dans les populations Asiatiques ou Caucasiennes.

Le tableau 14 montre aussi des valeurs *P* supérieures à 0,05, suggérant qu'aucune hétérogénéité n'était présente et que le variant de l'allèle D ne présentait pas de risque accru de CCR par rapport à l'allèle I (D vs I: OR = 0,92, IC à 95% = 0,81-1,05, *p* = 0,23).

Nos résultats sont en parfaite concordance avec les résultats de deux autres méta-analyses celle de **Zhou et Lin., 2015** et celle de **Cheng et Liu., 2019**. La méta-analyse de **Zhou et Lin., 2015** appliquée sur 5 études publiées avec 758 cas et 6 755 témoins n'a trouvé aucune association significative dans tous les modèles génétiques. En plus, **Cheng et Liu., 2019**, ont également mené une méta-analyse sur 6 études publiées avec 928 cas et 1046 témoins. Les résultats de cette dernière suggèrent que le polymorphisme de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I/D est peu susceptible de corrélérer avec le cancer colorectal.

Récemment les résultats de plusieurs méta-analyses, menées pour évaluer davantage l'association du polymorphisme I/D du gène ECA et d'autres cancers, sont controversés. La méta-analyse de **Gan et al.** a démontré que ce polymorphisme augmente le risque de cancer gastrique chez les sujets positifs à *Helicobacter pylori* gastrite atrophique (**Gan et al., 2015**). D'autres suggèrent que le polymorphisme I / D de l'ECA peut être associé à un risque accru de cancer du sein (**Moghimi et al., 2018**). Un impact positif entre le polymorphisme ECA et le cancer de la prostate a été évoqué pour la population asiatique et latino-américaine (**Wang et al., 2018**). En revanche, d'autre méta-analyse indique qu'aucune association significative n'a été observée entre ce polymorphisme et la survenue du cancer du poumon (**Cheng et al., 2015**).

L'implication du polymorphisme de l'ECA dans l'apparition de plusieurs tumeurs malignes, dans la prolifération et la migration des cellules tumorales, l'angiogenèse et le comportement métastatique est médiée par l'angiotensine II (**Nawaz et Hasnain., 2009**). Ces informations sont devenues des preuves pour suggérer que l'ECA pourrait être impliqué dans divers processus physiopathologiques y compris la pathologie des carcinomes (**Yoshijiet et al., 2000 ; Carluccio et al., 2001 ; Deshayes et Nahmias., 2005**). En outre, l'angiotensine II peut induire un dysfonctionnement endothélial, en réduisant la biodisponibilité de l'oxyde nitrique (NO) (**Rajagopalan et al., 1996**).

Les résultats de cette méta-analyse doivent être interprétés avec prudence en raison de certaines limites. Premièrement, le petit nombre d'études et la taille relativement faible d'échantillon des études référencées diminuent la puissance statistique, ce qui pourrait affaiblir les résultats de la méta-analyse pris ensemble. Deuxièmement, notre méta-analyse est portée seulement sur les populations caucasiennes et asiatiques, nous n'avons pas pu intégrer les autres ethnies telles que les populations africaines et mixtes. Troisièmement, il peut y avoir un biais de publication, car seules les études publiées ont été incluses. Finalement,

l'impact des interactions gène-gène et gène-environnement n'ont pas fait l'objet de notre enquête.

En l'occurrence, d'autres études à grande échelle avec des méthodologies adéquates sont nécessaires pour conclure à propos de l'effet du polymorphisme de l'ECA sur les cancers.

**CONCLUSIO ET
PERSPECTIVES**

Conclusion

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. Le CCR est considéré comme une pathologie hétérogène et complexe qui commence par une croissance anormal polypes non maligne et finit par devenir cancéreuse au niveau du colon et rectum. L'étiologie du CCR est mal connue mais, elle est expliquée par l'intervention des facteurs environnementaux et la prédisposition génétique.

Notre étude consistait à regrouper toutes les études éligibles dans la présente méta-analyse pour évaluer l'association du polymorphisme ACE I/D avec le risque de CCR. Six études pertinentes évaluant cette association ont été identifiées. Nos résultats n'ont pas montré une corrélation significative avec le risque de cancer colorectal dans la population totale (DD vs II: OR 0.86, IC à 95% 0.67-1.11; DI vs II: OR 0.99, IC à 95% 0.79-1.25; modèle dominant: OR 0.84, IC à 95% 0.71-1.07; modèle récessif: OR 0.94, IC à 95% 0.76-1.17). De même, l'analyse de sous-groupes stratifiés par origine ethnique n'a montré aucune association significative dans chaque modèle génétique chez les populations asiatiques ou caucasiennes.

En conclusion, notre étude suggère que le polymorphisme de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I / D est peu susceptible d'être corrélé avec le CCR. Cependant, la taille relativement restreinte des cohortes utilisées pour ces études ne permet pas de mettre en évidence l'effet réel de ce polymorphisme sur cette pathologie. En plus, l'expression de ce polymorphisme peut être influencée par des interactions subtiles par d'autres gènes ou bien par des facteurs environnementaux.

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

- ✓ Augmenter le nombre d'études incluses et intégrer des études cherchant à prospecter l'association de ce polymorphisme avec le CCR pour des analyses plus stratifiées.
- ✓ Inclure des études avec des échantillons de taille suffisante pour augmenter la puissance statistique et visant d'autres ethnies.
- ✓ Étudier les interactions gène-gène et gène-environnement entre ce polymorphisme et le risque de CCR.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Acharya, K. R., Sturrock, E. D., Riordan, J. F., et al., (2003). Ace revisited: a new target for structure-based drug design. *Nature reviews. Drug discovery*, 2(11), 891–902.

Advani, S. M., Advani, P., DeSantis, S. M., et al., (2018). Clinical, Pathological, and Molecular Characteristics of CpG Island Methylator Phenotype in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Translational oncology*, 11(5), 1188–1201.

Amersi, F., Agustin, M., et Ko, C. Y, (2005). Colorectal cancer: epidemiology, risk factors, and health services. *Clinics in colon and rectal surgery*, 18(3), 133–140.

Armaghany, T., Wilson, J. D., Chu, Q., et al., (2012). Genetic alterations in colorectal cancer. *Gastrointestinal cancer research : GCR*, 5(1), 19–27.

Azzouz, L., Sharma, S. Physiology, Large Intestine. [Updated 2020 Apr 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507857/>.

Bernabotto, J. M, (2000). Cours de statistiques d'IUT.

Bernstein, K. E., Khan, Z., Giani, J. F., et al., (2018). Angiotensin-converting enzyme in innate and adaptive immunity. *Nature reviews. Nephrology*, 14(5), 325–336.

Bernstein, K. E., Ong, F. S., Blackwell, W. L., et al., (2012). A modern understanding of the traditional and nontraditional biological functions of angiotensin-converting enzyme. *Pharmacological reviews*, 65(1), 1–46.

Bogaert, J., Prenen, H., (2014). Molecular genetics of colorectal cancer. *Annals of gastroenterology*, 27(1), 9–14.

Bournet, B., Dufresne, M., Selves, J., et al., (2013). Oncogène Kras et cancer du pancréas - trente ans plus tard [Kras oncogene and pancreatic cancer: thirty years after]. *Medicine sciences : M/S*, 29(11), 991–997.

Boyle, P., Leon, M. E., (2002). Epidemiology of colorectal cancer. *British medical bulletin*, 64, 1–25.

Bray, C., Bell, L. N, Liang, H.,et al., (2017). Colorectal Cancer Screening. *WMJ*, 116(1), 27-33.

Burt, R. (2007). Inheritance of Colorectal Cancer. *Drug discovery today. Disease mechanisms*, 4(4), 293–300.

Buteau, S., et Goldberg, M. S. (2015). Methodological issues related to pooling results from panel studies of heart rate variability and its association with ambient air pollution. *Environmental Research*, 140(0), 462-5.

Caron de Fromentel, C., et Maguer-Satta, V. (2010). Quand les mutants de p53 se livrent à des trafics ! [When p53 mutants engage in trafficking!]. *Medecine sciences : M/S*, 26(10), 814–816.

Centelles J. J. (2012). General aspects of colorectal cancer. *ISRN oncology*, 2012, 139268.

Chan, P. W., Ngu, J. H., Poh, Z., et al., (2017). Colorectal cancer screening. *Singapore medical journal*, 58(1), 24–28.

Chao, A., Thun, M. J., Jacobs, E. J., et al., (2000). Cigarette smoking and colorectal cancer mortality in the cancer prevention study II. *Journal of the National Cancer Institute*, 92(23), 1888–1896.

Chappell M. C. (2012). Nonclassical renin-angiotensin system and renal function. *Comprehensive Physiology*, 2(4), 2733–2752.

Chen, E., Xu, X., et Liu, T. (2018). Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer and Cancer Syndromes: Recent Basic and Clinical Discoveries. *Journal of oncology*, 2018, 3979135.

Cheng, Z., et Liu, Z. (2019). Renin-angiotensin system gene polymorphisms and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS*, 20(4), 1470320319881932.

Chetty, R., et Govender, D. (2013). Gene of the month: KRAS. *Journal of clinical pathology*, 66(7), 548–550.

Ciardello, D., Vitiello, P. P., Cardone, C., et al., (2019). Immunotherapy of colorectal cancer: Challenges for therapeutic efficacy. *Cancer treatment reviews*, 76, 22–32.

Cogoi, S., & Xodo, L. E. (2006). G-quadruplex formation within the promoter of the KRAS proto-oncogene and its effect on transcription. *Nucleic acids research*, 34(9), 2536–2549.

- Colicelli J**, (2004). Human RAS superfamily proteins and related GTPases. *Science's STKE : signal transduction knowledge environment*, 2004(250), RE13.
- De la Chapelle A**, (2004). Genetic predisposition to colorectal cancer. *Nature reviews. Cancer*, 4(10), 769–780.
- Deshayes, F. et Nahmias, C**, (2005) Angiotensin receptors: a new role in cancer? . *Trends Endocrinol Metab*, 16, 293–9.
- Dinarvand, P., Davaro, E. P., Doan, J. V., et al.**, (2019). Familial Adenomatous Polyposis Syndrome: An Update and Review of Extraintestinal Manifestations. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 143(11), 1382–1398.
- Duarte, R. B., Bernardo, W. M., Sakai, C. M., et al.**, (2018). Computed tomography colonography versus colonoscopy for the diagnosis of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Therapeutics and clinical risk management*, 14, 349–360.
- Duval, A., et Hamelin, R.** (2003). Réparation des erreurs de réplication, microsatellites et cancer [Replication error repair, microsatellites, and cancer]. *Medecine sciences : M/S*, 19(1), 55–62.
- Enholm, S., Hienonen, T., Suomalainen, A., et al.**, (2003). Proportion and phenotype of MYH-associated colorectal neoplasia in a population-based series of Finnish colorectal cancer patients. *The American journal of pathology*, 163(3), 827–832.
- Ewing, I., Hurley, J. J., Josephides, E., et al.**, (2014). The molecular genetics of colorectal cancer. *Frontline gastroenterology*, 5(1), 26–30.
- Faivre, J., Lepage, C., Viguier, J**, (2009). Cancer colorectal : du diagnostic au dépistage. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 33(8), 660-671.
- Fang, L., Geng, M., Liu, C., et al.**, (2019). Structural and molecular basis of angiotensin-converting enzyme by computational modeling: Insights into the mechanisms of different inhibitors. *PloS one*, 14(4), e0215609.
- Fearon, E. R., et Vogelstein, B**, (1990). A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 61(5), 759–767
- Fearon, R. E**, (2011). Annual Review of Pathology. *Mechanisms of Disease*, 6(1), 479-507.

Ferron, M., Praz, F., et Pocard, M. (2005). Génétique de cancer colorectal. *Annales de chirurgie*, 130(10), 602-607.

Gan, L., Liu, X., Wu, Z., et al., (2015). Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(4), 5788–5793.

Ganesh, K., Stadler, Z. K., Cercek, A., et al., (2019). Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 16(6), 361–375..

Gard P. R., (2010). Implications of the angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in health and disease: a snapshot review. *International journal of molecular epidemiology and genetics*, 1(2), 145–157.

Ghatak, S., Chakraborty, P., Sarkar, S. R., et al., (2017). Novel APC gene mutations associated with protein alteration in diffuse type gastric cancer. *BMC medical genetics*, 18(1), 61.

GLOBOCAN, (2018) : <http://globocan.iarc.fr/>.

Guarinos, C., Juárez, M., Egoavil, C., et al., (2014). Prevalence and characteristics of MUTYH-associated polyposis in patients with multiple adenomatous and serrated polyps. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 20(5), 1158–1168.

Haggar, F. A., et Boushey, R. P. (2009). Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clinics in colon and rectal surgery*, 22(4), 191–197.

Half, E., Bercovich, D., et Rozen, P. (2009). Familial adenomatous polyposis. *Orphanet journal of rare diseases*, 4, 22.

Hamidreza, S. G ., Seyed, M . Y., Mohammad, A., et al., (2017). Colorectal cancer in the world: incidence, mortality and risk factors. *Biomedical Research and Therapy*, 4(10), 1656-1675.

Higgin-Julian, P. T et Green, S. (2011). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. Available from <http://www.cochrane-handbook.org>.

- Hisamuddin, I. M., et Yang, V. W.**, (2006). Molecular Genetics of Colorectal Cancer: An Overview. *Current colorectal cancer reports*, 2(2), 53–59.
- Hockey, K. A., Mulcahy, M. T., Montgomery, P., et al.**, (1989). Deletion of chromosome 5q and familial adenomatous polyposis. *Journal of medical genetics*, 26(1), 61–62.
- Hong S. N.**, (2018). Genetic and epigenetic alterations of colorectal cancer. *Intestinal research*, 16(3), 327–337.
- Islam, R. S., Patel, N. C., Lam-Himlin, D., et al.**, (2013). Gastric polyps: a review of clinical, endoscopic, and histopathologic features and management decisions. *Gastroenterology & hepatology*, 9(10), 640–651.
- Jacob, S., et Praz, F.**, (2002). DNA mismatch repair defects: role in colorectal carcinogenesis. *Biochimie*, 84(1), 27–47.
- Jauzein F.**, (2005). Différentes façons d'exprimer un résultat d'étude épidémiologique. INRP.
- Keavney, B., McKenzie, C. A., Connell, J. M., et al.** (1998). Measured haplotype analysis of the angiotensin-I converting enzyme gene. *Human molecular genetics*, 7(11), 1745–1751.
- Kekelidze, M., D'Errico, L., Pansini, M., et al.**, (2013). Colorectal cancer: current imaging methods and future perspectives for the diagnosis, staging and therapeutic response evaluation. *World journal of gastroenterology*, 19(46), 8502–8514.
- Kheirelseid, E., Miller, N., et Kerin, M.**, (2013). Molecular biology of colorectal cancer: Review of the literature. *American Journal of Molecular Biology*, 3(02), 72-80.
- Kinzler, K. W., et Vogelstein, B.**, (1996). Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell*, 87(2), 159–170.
- Le Borgne, M., Chartier, N., et Billaud, M.**, (2013). Instabilité chromosomique et cancer, enfin des CIN révélateurs. *Med Sci (Paris)*, 29(8-9), 807–810.
- Li, F. Y., et Lai, M. D.**, (2009). Colorectal cancer, one entity or three. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 10(3), 219–229.

- Lichtenstein, P., Holm, N. V., Verkasalo, P. K., et al.**, (2000). Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *The New England journal of medicine*, 343(2), 78–85.
- Liu, S. Y ; Xiutian, S ; Wang, C. H ; et al.**, (2011). The association between ACE polymorphism and risk of colorectal cancer in a Chinese population. *Clinical biochemistry*, 44, 1223–1226.
- López, I., P Oliveira, L., Tucci, P., et al.**, (2012). Different mutation profiles associated to P53 accumulation in colorectal cancer. *Gene*, 499(1), 81–87.
- Ma, Y., Yang, Y., Wang, F., et al.**, (2013). Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PloS one*, 8(1), e53916.
- Mahadevan, V**, (2017). Anatomy of the rectum and anal canal. *Intestinal Surgery – I*, 35(3), 121–125.
- Mahadevan, V**, (2020). Anatomy of the rectum and anal canal. *Intestinal Surgery – I*, 38(1), 7–11.
- Mao, Y., Chen, B., Wang, H. et al.**, (2020). Diagnostic performance of magnetic resonance imaging for colorectal liver metastasis: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 10(1), 1969.
- Marley, A. R., et Nan, H**, (2016). Epidemiology of colorectal cancer. *International journal of molecular epidemiology and genetics*, 7(3), 105–114.
- Mehlen, P., et Fearon, E. R**, (2004). Role of the dependence receptor DCC in colorectal cancer pathogenesis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 22(16), 3420–3428.
- Mei, Z. B., Duan, C. Y., Li, C. B., et al.**, (2016). Prognostic role of tumor PIK3CA mutation in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 27(10), 1836–1848.
- Meilleroux, J**, (2016). Evaluation de la qualité des critères anatomopathologiques et de la réalisation des tests moléculaire chez les patients atteints de cancers colorectaux (Thèse de

doctorat). Université Toulouse III –Paul Sabatier. Consulté sur <http://thesesante.upstlse.fr/1354/1/2016TOU31540.pdf>.

Moghimi, M., Kargar, S., Jafari, M. A., et al., (2018). Angiotensin Converting Enzyme Insertion/Deletion Polymorphism is Associated with Breast Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 19(11), 3225–3231.

Munteanu, I., Mastalier, B., (2014). Genetics of colorectal cancer. *Journal of Medicine and Life*, 7(4), 507-511.

Nakayama, M., et Oshima, M., (2019). Mutant p53 in colon cancer. *Journal of molecular cell biology*, 11(4), 267–276.

Nawaz, S. K et Hasnain, S., (2009). Effets pléiotropiques du polymorphisme de l'ECA. *Biochem Med (Zagreb)*, 193, 6-49.

Nazemalhosseini Mojarad, E., Kuppen, P. J., Aghdaei, H. A., et al., (2013). The CpG island methylator phenotype (CIMP) in colorectal cancer. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench*, 6(3), 120–128.

Nguyen, H. T., et Duong, H. Q., (2018). The molecular characteristics of colorectal cancer: Implications for diagnosis and therapy. *Oncology letters*, 16(1), 9–18.

Nikiteas, N., Tsigris, C., Chatzitheofylaktou, A., et al., (2007). No association with risk for colorectal cancer of the insertion/deletion polymorphism which affects levels of angiotensin converting enzyme. *In Vivo*, 21, 1065–8.

Okugawa, Y., Grady, W. M., et Goel, A., (2015). Epigenetic Alterations in Colorectal Cancer: Emerging Biomarkers. *Gastroenterology*, 149(5), 1204–1225.e12.

Pierre Laurent-Puig., Jérôme Carayol., Frank Zinzindouhou et al., (2002). Les formes familiales de cancers du côlon, PAF, HNPCC et les autres. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 1220(120005), 12.

Poulsen, M. L., et Bisgaard, M. L., (2008). MUTYH Associated Polyposis (MAP). *Current genomics*, 9(6), 420–435.

Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, et al., (1996). Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase

activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *European Journal of Clinical Investigation*, 97, 1916–1923.

Rao, C. V., et Yamada, H. Y. (2013). Genomic instability and colon carcinogenesis: from the perspective of genes. *Frontiers in oncology*, 3, 130.

Rawla, P., Sunkara, T., et Barsouk, A. (2019). Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Przegląd gastroenterologiczny*, 14(2), 89–103.

Rebaï, M., Kharrat, N., et Ayadi, I, Rebaï A. (2006) Haplotype structure of five SNPs within the ACE gene in the Tunisian population. *Ann Hum Biol*, 33(3), 319-329.

Rieder, M. J., Taylor, S. L., Clark, A. G., et al. (1999) Sequence variation in the human angiotensin-converting enzyme. *Nat Genet*, 22(1), 59-62.

Riordan J. F. (2003). Angiotensin-I-converting enzyme and its relatives. *Genome biology*, 4(8), 225.

Rivlin, N., Brosh, R., Oren, M., et al. (2011). Mutations in the p53 Tumor Suppressor Gene: Important Milestones at the Various Steps of Tumorigenesis. *Genes & cancer*, 2(4), 466–474.

Rocken, C., Neumann, K., Carl-McGrath S., et al. (2007). The gene polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme correlates with tumor size and patient survival in colorectal cancer patients. *Neoplasia*, 9, 716–22.

Rossi, M., Jahanzaib Anwar, M., Usman, et al. (2018). Colorectal Cancer and Alcohol Consumption-Populations to Molecules. *Cancers*, 10(2), 38.

Ryan-Harshman, M., et Aldoori, W. (2007). Diet and colorectal cancer: Review of the evidence. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*, 53(11), 1913–1920.

Sameer, A., Nissar, S., Bashir, S., et al. (2011). ACE polymorphism in colorectal cancer patients of Kashmiri population—a short report. *Open Colorectal Cancer J*, 4, 1–5.

Sarogni, P., Palumbo, O., Servadio, A. et al. (2019). Overexpression of the cohesin-core subunit *SMC1A* contributes to colorectal cancer development. *J Exp Clin Cancer Res*, 38(1), 108.

- Schreibman, I. R., Baker, M., Amos, C., et al.,** (2005). The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *The American journal of gastroenterology*, 100(2), 476–490.
- Sehgal, R., Sheahan, K., O'Connell, P. R., et al.,** (2014). Lynch syndrome: an updated review. *Genes*, 5(3), 497–507.
- Sepulveda, A. R., Hamilton, S. R., Allegra, C. J., et al.,** (2017). Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 35(13), 1453–1486.
- Siminoff, L. A., Heather, L. R., et Sonja, H.,** (2015). Missed Opportunities for the Diagnosis of Colorectal Cancer. *BioMed Research International*, 2015, 9.
- Smith, G., Carey, F. A., Beattie, J., et al.,** (2002). Mutations in APC, Kirsten-ras, and p53--alternative genetic pathways to colorectal cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(14), 9433–9438.
- Söreide, K., Janssen, E. A., Söiland, H., et al.,** (2006). Microsatellite instability in colorectal cancer. *The British journal of surgery*, 93(4), 395–406.
- Sparks, M. A., Crowley, S. D., Gurley, S. B., et al.,** (2014). Classical Renin-Angiotensin system in kidney physiology. *Comprehensive Physiology*, 4(3), 1201–1228.
- Sveen, A., Kopetz, S., et Lothe, R. A.,** (2020). Biomarker-guided therapy for colorectal cancer: strength in complexity. *Nature reviews. Clinical oncology*, 17(1), 11–32.
- Toma, M., Cimponeriu, D., Apostol, P., et al.,** (2009). Lack of association between ACE ID polymorphism and colorectal cancer in Romanian patients. *Chirurgia (Bucur)*, 104, 553–6.
- Vacante, M., Borzì, A. M., Basile, F., et al.,** (2018). Biomarkers in colorectal cancer: Current clinical utility and future perspectives. *World journal of clinical cases*, 6(15), 869–881.
- Vargas-Rondón, N., Villegas, V. E., et Rondón-Lagos, M.,** (2017). The Role of Chromosomal Instability in Cancer and Therapeutic Responses. *Cancers*, 10(1), 4.

- Vyas, M., Yang, X., et Zhang, X.** (2016). Gastric Hamartomatous Polyps-Review and Update. *Clinical medicine insights. Gastroenterology*, 9, 3–10.
- Wang, Z. Y, Li, H. Y, Jiang, Z. P, et al.**, (2018). Relationship between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and prostate cancer susceptibility. *Journal of Cancer Research and Therapeutics Year*, 14(9), 375-380.
- Wheeler, J. M., Bodmer, W. F., et Mortensen, N. J.** (2000). DNA mismatch repair genes and colorectal cancer. *Gut*, 47(1), 148–153.
- Xie, Y., Chen, Y. et Fang, J.** (2020). Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Sig Transduct Target Ther* 5, 22.
- Yamagishi, H., Kuroda, H., Imai, Y.,et al.**, (2016). Molecular pathogenesis of sporadic colorectal cancers. *Chinese journal of cancer*, 35, 4.
- Yoshiji, H., Kuriyama, S., et Fukui, H.** (2002). Angiotensin-I-converting enzyme inhibitors may be an alternative anti-angiogenic strategy in the treatment of liver fibrosis and hepatocellular carcinoma. Possible role of vascular endothelial growth factor. *Tumour Biol*, 23, 348–56.
- Zhang, Y., He, J., Deng, Y.,et al.**, (2011). The insertion/deletion (I/D) polymorphism in the Angiotensin-converting enzyme gene and cancer risk: a meta-analysis. *BMC medical genetics*, 12, 159.
- Zheng, X., Liu, G., Cui, G., et al.**, (2017). Angiotensin-Converting Enzyme Gene Deletion Polymorphism is Associated with Lymph Node Metastasis in Colorectal Cancer Patients in a Chinese Population. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 23, 4926–4931.
- Zhou, X., et Lin, C.** (2015). Survivin and angiotensin-converting enzyme polymorphisms with risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *World journal of surgical oncology*, 13, 27.
- Zmorzynski, S., Szudy-Szczyrek, A., Poppek-Marciniak, S., et al.**, (2019). ACE Insertion/Deletion Polymorphism (rs4646994) Is Associated With the Increased Risk of Multiple Myeloma. *Frontiers in oncology*, 9, 44.

WEBOGRAPHIE

(w1) <http://chorus-chirurgical.fr/up/chirurgie/viscerale-digestive/colon.bmp>

(w2) <https://slideplayer.fr/slide/520534/2/images/2/Anatomie+Haut+rectum+Moyen+rectum+Bas+rectum+sigmo%C3%AFde.jpg>

(w3) <https://slideplayer.fr/slide/14048000/86/images/5/Art%C3%A8re+et+veine+m%C3%A9sent%C3%A9riques+Surface+%C3%A9pith%C3%A9liale+Tissu+ar%C3%A9olaire.jpg>

(w4) <http://www.pathologyoutlines.com>

(w5) <http://www.pathologyoutlines.com>

(w6) https://www.arcagy.org/infocancer/img/670_stadification-des-cancers-de-oesophage.jpg

(w7) <https://encryptedtbn0.gstatic.com/images?q=tbn%3AANd9GcRcUocDETgB6HMhFCMajLshLbMse2ZnA6t6g&usqp=CAU>

implication du polymorphisme I/D du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans le cancer colorectal : une méta-analyse

Le cancer colorectal est la cause la plus fréquente de décès par cancer dans le monde. De nombreuses études ont identifié le rôle du polymorphisme I/D du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et le risque de CCR ; cependant, les résultats ne sont pas concluants. Dans ce sens, l'objectif de ce travail est d'établir une méta-analyse pour prospecter l'association entre le polymorphisme I/D d'ECA et la susceptibilité au CCR.

Une recherche documentaire approfondie a été menée pour recueillir les études cas-témoins pertinentes publiées jusqu'à 2020. Les données extraites ont été analysées statistiquement, et les odds ratios (OR) avec des intervalles de confiance (IC) à 95% ont été utilisés pour estimer la force de l'association.

Un total de 6 études ont été incluses dans la méta-analyse (815 cas et 966 témoins). Dans l'ensemble, nous avons constaté une association non significative entre le polymorphisme étudié et le CCR et cela dans tous les modèles génétiques.

Nos résultats ont montré que le polymorphisme ACE I / D n'est pas un facteur génétique concernant le risque de CCR. D'autres études avec des échantillons de plus grande taille sont nécessaires à l'avenir.

Mots clés : cancer colorectal, enzyme de conversion de l'angiotensine, Polymorphisme, méta-analyse

implication of the I / D polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in colorectal cancer: a meta-analysis

Colorectal cancer is the most common cause of cancer death worldwide. Numerous studies have identified the role of the I / D polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and the risk of CRC; however, the results are inconclusive. In this sense, the objective of this work is to establish a meta-analysis to explore the association between the I / D polymorphism of ACE and susceptibility to CRC

An extensive literature search was conducted to collect the relevant case-control studies published up to 2020. The extracted data were analyzed statistically, and odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) were used. to estimate the strength of the association.

A total of 6 studies were included in the meta-analysis (815 cases and 966 controls). Overall, we found a non-significant association between the studied polymorphism and CRC in all genetic models.

Our results showed that the ACE I / D polymorphism is not a genetic factor regarding the risk of CRC. Further studies with larger sample sizes are needed in the future.

Keywords: colorectal cancer, angiotensin converting enzyme, Polymorphism, meta-analysis

الآثار المترتبة على تعدد الأشكال I / D المورثة الإنزيم المحول للأنجيوتنسين في سرطان القولون والمستقيم: تحليل تقني

يعد سرطان القولون والمستقيم السبب الأكثر شيوعاً للوفاة بالسرطان في جميع أنحاء العالم. حددت العديد من الدراسات دور تعدد الأشكال I / D لمورثة الإنزيم المحول للأنجيوتنسين وخطر الإصابة ب CRC، ومع ذلك، النتائج غير حاسمة. وبهذا الصدد، فإن الهدف من هذا العمل هو إنشاء تحليل تقني لاستكشاف العلاقة بين تعدد الأشكال I / D من ACE والقابلية للإصابة ب CCR.

تم إجراء بحث موسع وشامل للدراسات (حالات- الشواهد) ذات الصلة و المنشورة حتى عام 2020. وتم تحليل البيانات المستخرجة إحصائياً، واستخدمت نسب الاحتمالات (OR) بمجال ثقة 95%. لتقدير قوة الارتباط.

تم ادراج مجموعه 6 دراسات في التحليل التلوي (815 حالة و 966 شاهد). بشكل عام، لم نجد ارتباطاً بين تعدد الأشكال المدروس و CRC في جميع النماذج الجينية.

أظهرت نتائجنا أن تعدد الأشكال ACE I / D ليس عاملاً وراثياً فيما يتعلق بخطر CRC. هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات ذات أحجام أكبر للعينات في المستقبل.

محركات البحث : سرطان القولون والمستقيم، تعدد الأشكال، الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، بحث تقني

Année universitaire : 2019/2020

Présenté par : ASKRI OUARDA

Implication du polymorphisme I/D du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans le cancer colorectal : Une méta-analyse

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique Moléculaire.

Le cancer colorectal est la cause la plus fréquente de décès par cancer dans le monde. De nombreuses études ont identifié le rôle du polymorphisme I/D du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et le risque de CCR ; cependant, les résultats ne sont pas concluants. Dans ce sens, l'objectif de ce travail est d'établir une méta-analyse pour prospecter l'association entre le polymorphisme I/D d'ECA et la susceptibilité au CCR.

Une recherche documentaire approfondie a été menée pour recueillir les études cas-témoins pertinentes publiées jusqu'à 2020. Les données extraites ont été analysées statistiquement, et les odds ratios (OR) avec des intervalles de confiance (IC) à 95% ont été utilisés pour estimer la force de l'association.

Un total de 6 études ont été incluses dans la méta-analyse (815 cas et 966 témoins). Dans l'ensemble, nous avons constaté une association non significative entre le polymorphisme étudié et le CCR et cela dans tous les modèles génétiques.

Nos résultats ont montré que le polymorphisme ACE I / D n'est pas un facteur génétique concernant le risque de CCR. D'autres études avec des échantillons de plus grande taille sont nécessaires à l'avenir.

Mots clés : cancer colorectal, enzyme de conversion de l'angiotensine, Polymorphisme, méta-analyse

Jury d'évaluation :

Encadreur : SEMMAME- BENSAGESLI O.

MC-B université Constantine 1

Présidente du jury : ZIADA-BOUCHAAR H.

MC-B université Constantine 1

Examinatrice : CHELLAT- REZGOUNE D.

MC-A université Constantine 1

30/09/2020