

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**  
جامعة امحمد بوقرة بومرداس  
**Université M'Hamed BOUGARA de Boumerdès**



**Faculté des Sciences**  
**Département de Biologie**

Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : **Sciences de la Nature et de la Vie**

Filière : **Sciences biologiques**

Spécialité : **Génétique**

Implication des polymorphismes des gènes *GST* comme facteur de  
risque de cancer colorectal, étude méta-analyse

**Réalisé par :**

**Khelif Kaouther**  
**Tilmati Zahida**

Soutenu le : 29/09/2021, devant le jury :

Présidente : Mme. Ait Idir Djouher MCA, FS/UMBB  
Examinatrice : Mme.Sadaoui-Smadhi Nesrine MCB, FS/UMBB  
Promoteur : Mr.Hireche Ahmed MCB, Université Ahmed Draia Adrar  
Co-promotrice : Mme. KHEMILI-TALBI Souad Pr, FS/UMBB

**Année universitaire 2020/2021**



# Remerciement

Louanges à Dieu tout puissant, qui nous a maintenues en bonne santé en cette année difficile et nous a prodiguées courage et patience afin d'accomplir et d'achever ce travail de recherche et d'analyse.

On souhaite présenter nos remerciements les plus sincères et chaleureux à notre promoteur Mr. Hireche A, de nous avoir orienté et nous encouragé tout le long de ce parcours, également pour sa gentillesse, sa grande compétence et sa disponibilité continue. Malgré toutes ses journées surchargées, merci d'avoir toujours trouvé un moment pour discuter. Il a su nous faire partager ses nombreuses connaissances, sa vision toujours claire et synthétique. Nos sincères gratitudes et un grand respect à vous sont personnellement adressés, pour nous avoir fait confiance, pour nous avoir beaucoup appris. Ainsi à notre Co-promoteur Mme. Khemili S nous la remercions pour leur précieux conseil, et sa patience.

Sans lesquels ce travail n'aurait pu être réalisé convenablement.

Nous tenons également à remercier tous les membres du jury : Mme Ait Idir Djouher et Mme Sadaoui Nesrine, pour avoir accepté d'évaluer ce modeste travail, ainsi que tous nos professeurs qui nous ont accompagnées durant notre formation en génétique, et qui ont su nous inculquer le sens de l'effort et du travail bien accompli.

Enfin, on remercie toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

Â Toutes et tous un grand merci !

# Dédicace

Je dédie ce mémoire :

A mes chers parents, qui m'ont toujours encouragé, qu'ils étaient à mes côtés, me soutenue pour aller

de l'avant et continuer mon cursus jusqu'au bout.

Particulièrement à mon père, qui m'a soutenu et a été toujours à ma disponibilité quand j'avais

besoin de lui durant ces années d'études.

Qu'il trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A ma petite sœur « Manel » et mon petit frère « AbdelKader », particulièrement à mon âme sœur

« Madina » et « Amine » qui ont partagé avec moi tous les moments d'émotions lors de la réalisation

de ce travail. Ils m'ont chaleureusement supporté et encouragé tout au long de ce parcours.

A mes chères amies « Meriem », « Daouia », et « Roufaïda », avec lesquelles on s'est battu, et

encouragé moralement et physiquement afin d'accomplir ce cursus universitaire.

Sans oublier mon binôme « Kaouther », pour son aide, sa patience et son soutien malgré les

difficultés.

A tous mes enseignants durant mon parcours universitaire.

**Tilmati Zahida**

# Dédicace

*Je dédie ce modeste travail à tous ceux que j'aime et respecte, tous ceux qui ont contribué à la réalisation de cette recherche.*

*Tout d'abord, à mes chers parents pour leurs sacrifices et leur éducation, pour Leur soutien moral et matériel pendant toute ma vie.*

*A mon cher mari OURIHANE ZAKARIA, qui m'a toujours encouragé et qui a été compréhensif et patient.*

*A mes chers frères Mustapha ; Yacine et Zakaria A toutes la famille KHELIF et OURIHANE, qu'elle trouve en ce travail l'expression de ma profonde gratitude pour tout son soutient tous ses encouragements.*

*A mon binôme ZAHIDA TILMATI, et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible.*

**Khelif Kaouther**

## LISTE DES ABREVIATIONS

**ADN:** Acide désoxyribonucléique.

**APC:** Adenomatous Polyposis Coli.

**ARN:** Acide ribonucléique.

**ARNm:** ARN messenger.

**ATP:** Adénosine Triphosphate.

**CCR:** Cancer colorectal.

**CHC:** Carcinome hépatocellulaire.

**CIN:** instabilité chromosomique nucléaire.

**DCC:** Deleted in Colorectal Carcinoma.

**GDP/GTP:** Guanosine diphosphate/Guanosine triphosphate.

**GST:** Glutathione S- transférases.

**GSTM1:** Glutathione S- transférase-Mu 1.

**GSTT1:** Glutathione S-transférase-theta 1.

**HNPCC:** Hériditaire Non Polyposis Colorectal Cancer.

**IC:** Intervalle de confiance.

**IMC :** Indice de masse corporelle.

**LOH:** Loss of Heterozygosity.

**MA:** Méta-analyse.

**MAPEG:** Protéines associées à la membrane dans le métabolisme des eicosanoïdes et du glutathion.

**MMR:** Mismatch Repair.

**MRP:** Multidrug Resistance Proteins.

**MSI:** Microsatellite Instability.

**OMIM:** Online Mendelian Inheritance In Man.

**PAF:** Polypose adénomateuse familiale.

**PAM:** Polypose adénomateuse associée aux mutations de MUTYH.

**PC :** Polymerase Chain Reaction.

**Ras:** Relative Allele Signal ou Relative Allele Strength.

**RER:** Replication Error.

**ROS:** Espèce Relative à l'oxygène.

**RTK:** Récepteurs à activité Tyrosines Kinase.

**RT-PCR:** Reverse Transcription polymerase chain reaction

**SNP:** Single-nucleotide polymorphism.

**Tp53:** Tumor protein 53.

**VEGFR:** Vascular Endothelial Growth Factor Receptor.

## LISTE DES FIGURES :

Titres des figures	Pages
<b>Figure 01</b> : Anatomie macroscopique du gros intestin	5
<b>Figure 02</b> : Modèle génétique de la cancérogénèse colorectale selon Fearon et Vogelstein, 1990	7
<b>Figure 03</b> : Incidence du CCR dans différentes régions du monde (sexe masculin féminin).	8
<b>Figure 04</b> : La voie de signalisation de WNT/ $\beta$ -caténine.	11
<b>Figure 05</b> : Voie de signalisation des MAP-kinases, avec les voies RAS-RAF-MEK-ERK.	12
<b>Figure 06</b> : Les voies de signalisation TGF- $\beta$ simplifiées.	13
<b>Figure 07</b> : La voie de signalisation de p53.	14
<b>Figure 08</b> : Représentation schématique du métabolisme des xénobiotiques.	17
<b>Figure 09</b> : La localisation et la position des gènes <i>GSTM1</i> , <i>GSTT1</i> , <i>GSTP1</i> .	19
<b>Figure 10</b> : Forest-plot représentant les 66 études cas-témoins de polymorphisme <i>GSTM1</i> de notre méta-analyse.	37
<b>Figure 11</b> : Forest-plot représentant les 30 études cas-témoins de polymorphisme <i>GSTT1</i> de notre méta-analyse.	38
<b>Figure 12</b> : Forest-plot représentant les 17 études cas-témoins de polymorphisme <i>GSTM1</i> et <i>GSTT1</i> de notre méta-analyse.	39

## LISTE DES TABLEAUX

Titre des tableaux	Pages
<b>Tableau 01</b> : Les principales études concernant <i>GSTM1</i> .	27
<b>Tableau 02</b> : Les principales études concernant <i>GSTT1</i> .	32
<b>Tableau 03</b> : Les principales études combinent les deux gènes <i>GSTM1</i> et <i>GSTT1</i> .	35
<b>Tableau 04</b> : Les fréquences génotypiques nul et sauvages pour chaque gène par rapport au groupe ethnique.	40

## TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction .....	1
Synthèse bibliographique	
I. Le cancer .....	2
I.1. Les trois étapes de cancérisation.....	3
I.1.1. L'initiation.....	3
I.1.2. La promotion .....	4
I.1.3. La progression.....	4
II. Illustration par le cancer colorectal .....	4
II.1. Caractéristiques anatomiques et fonctionnelles du gros intestin.....	5
II.1.1. Anatomie .....	5
II.1.2. Fonctions .....	5
III. Classification de cancers colorectaux.....	6
III.1. Les cancers colorectaux héréditaires .....	6
III.2. Les cancers colorectaux sporadiques .....	6
IV. Les facteurs de risques et épidémiologie des cancers colorectaux .....	7
IV.1. Epidémiologie de cancer colorectal .....	7
IV.2. Les facteurs de risques.....	8
IV.2.1. L'âge.....	8
IV.2.2. Activité physique et CCR.....	9
IV.2.3. Obésité et CCR.....	9
IV.2.4. Tabagisme .....	9
IV.2.5. Alcool .....	9
V. La génétique des cancers.....	9
V.1. Les mécanismes moléculaires de la cancérogénèse colorectale.....	10
V.1.1. Les différentes voies altérées dans les cancers colorectaux .....	10
V.1.1.1. La voie WNT/ $\beta$ -caténine.....	10
V.1.1.2. La voie RAS/RAF/MAPK .....	11
V.1.1.3. La voie TGF $\beta$ .....	12
V.1.1.4. La voie p53 .....	14

V.2. Les différents types d'instabilité génétique .....	15
V.2.1. Instabilité microsatellitaire .....	15
V.2.2. Instabilité chromosomique.....	15
V.2.3. Instabilité épigénétique « Hyperméthylation ».....	15
V.3. Les gènes impliqués dans les cancers colorectaux.....	16
V.3.1. Les oncogènes .....	16
V.3.2. Les anti-oncogènes.....	16
V.4. Gènes de métabolisme xénobiotiques .....	16
V.4.1. <i>GSTM1</i> .....	17
V.4.2. <i>GSTT1</i> .....	18
V.4.3. <i>GSTP1</i> .....	18
V.5. Polymorphisme du gène <i>GST</i> .....	19
V.6. Importance du polymorphisme du gène <i>GST</i> dans le développement du cancer .....	20
V.7. L'Enzyme GST.....	21

#### Partie Méta-analyse

Principe d'une Méta-analyse .....	23
Matériel & méthodes.....	23
I. Stratégie de recherche .....	23
II. Identification des études à inclure .....	23
III. Critères d'inclusion et d'exclusion des articles utilisés.....	24
III.1. Critères d'inclusion .....	24
III.2. Critères d'exclusion .....	24
IV. Extraction d'informations .....	24
V. Analyse statistique.....	25
VI. Les analyses de sous-groupes (selon le groupe ethnique) .....	25
Résultats et discussion .....	26
Conclusion et perspectives .....	48
Références bibliographiques.....	50

## **Introduction :**

Le cancer colorectal est le deuxième cancer courant et une cause majeure de décès liés au cancer dans le monde, il représente environ 9,7% du taux de mortalité de tous les cancers (Ferlay et al., 2010). Il a été rapporté environ 1,2 million de nouveaux cas de cancer colorectal dans le monde en 2008 (Cunningham et al., 2010). Bien que le taux d'incidence du cancer colorectal diminue dans les pays occidentaux développés, le taux augmente encore dans les pays en développement, en particulier en Chine (Jemal et al., 2009 ; Dai et al., 2012). L'étiologie et le mécanisme de développement du cancer colorectal ne sont pas encore entièrement compris, mais compte tenu des études précédentes, le cancer colorectal s'est avéré être un cancer compliqué et multifactoriel (Markowitz et al., 2009).

Des preuves antérieures suggéraient que les facteurs de risque environnementaux en particulier les facteurs alimentaires et les facteurs génétiques affectaient tous deux la pathogénèse du cancer colorectal (Holley et al., 2006). Il a été rapporté que le cancer colorectal familial représente environ 5 à 15% (Evans et al., 2006). Fearon ER et ses collègues ont découvert que de nombreux variants contribuent à la pathogénèse des formes sporadiques et héréditaires du cancer colorectal, y compris plusieurs variantes des *GST* (Fearon et al., 2011).

Les GST sont une superfamille d'enzymes de détoxification de phase II qui jouent un rôle essentiel dans la détoxification des espèces réactives exogènes et endogènes par la conversion de composés toxiques en métabolites hydrophiles (Hayes et al., 2000 ; Strange., 2003).

La *glutathion S -transférase M1 (GSTM1)* code la classe mu des GST, qui joue un rôle essentiel dans la protection des hôtes contre les cancers (Strange et al.,1991). Les enzymes mu GST se sont avérées plus efficaces dans le processus de détoxification des espèces réactives cytotoxiques et génotoxiques que les autres GST (Strange et al.,1991). Le variant nul (allèle *GSTM1* \* 0/0) est le variant le plus courant du *GSTM1*, entraînant une perte d'activité enzymatique et il a été prouvé que les porteurs de variant étaient associés à un risque accru de cancers (Strange et al., 2003). *GSTM1* a été identifié comme étant impliqué dans la pathogénèse et le développement de plusieurs types de cancers, y compris le cancer colorectal (Hengstler et al., 2013).

De nombreuses études d'association ont été menées et ont mis en évidence que la variante nulle de *GSTM1* était corrélée au risque de cancer (Wang et al., 2013 ; Wei et al., 2013).

## **I. Le cancer :**

Le terme cancer recouvre un ensemble de maladies caractérisées par la prolifération rapide et incontrôlée des cellules anormales capables d'échapper à une mort cellulaire programmée. Ces cellules peuvent se propager de l'emplacement où elles ont pris naissance jusqu'à d'autres tissus et organes, formant ce qu'on appelle des métastases. En détruisant son environnement, le cancer peut devenir un réel danger pour la survie de l'être vivant. A travers le monde, plus de 10 millions de personnes décèdent d'un cancer, plus de 20 millions en sont atteintes et 14 millions de nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année (**Peltomaki et al., 1993**).

Le cancer colorectal (CCR) se situe parmi les cancers digestifs les plus fréquents par sa fréquence et sa gravité et atteint le côlon ou le rectum. Les cancers du côlon et du rectum étant assez semblables, ils sont regroupés sous le terme de cancer colorectal. C'est une tumeur maligne qui se développe sur la paroi intestinale, conduisant à la transformation de cellules épithéliales coliques normales en cellules adénomateuses et enfin en un carcinome glandulaire ou adénocarcinome. En dépit des progrès thérapeutiques réalisés ces dernières années et des études visant à la compréhension des mécanismes responsables de la transformation maligne, la mortalité due à ce cancer reste toujours importante (**Abdel-Rahman et al., 2000**).

Dans les CCR, on distingue les formes familiales et les formes sporadiques. Les formes familiales sont héréditaires et souvent liées à une prédisposition génétique contrairement aux cancers sporadiques qui seraient dus à une combinaison de facteurs aussi bien génétiques qu'environnementaux.

L'existence d'une composante multigénique des CCR a été démontrée par différentes études depuis longtemps et aide désormais à mieux comprendre les déterminants génétiques de l'apparition du CCR et leur interaction avec les facteurs de risque environnementaux. Dès lors, il est devenu incontournable de développer des outils performants pour l'investigation de la pléthore de polymorphismes génétiques de type SNP « Single Nucleotide Polymorphism » et de choisir des modèles épidémiologiques adéquats pour, avant tout, comprendre et expliquer les associations observées avec les risques d'émergence de nombreux cancers.

Les gènes considérés comme ayant une implication significative dans la mise en place du processus de cancérisation sont les oncogènes, les anti-oncogènes, les gènes de réparation de l'ADN et les gènes du Métabolisme des xénobiotiques. S'agissant de ces Derniers, de nombreuses études épidémiologiques ont souligné l'association existant entre les polymorphismes de nombreux d'entre eux, et la survenue du CCR.

L'ensemble du processus de cancérogénèse correspond à l'accumulation d'altérations géniques conduisant à la dérégulation de la prolifération cellulaire, et à l'acquisition pour la cellule cancéreuse, de la propriété d'échapper aux signaux régulant la prolifération, et de coloniser les tissus réservés à d'autres cellules. Au niveau de la cellule, 3 étapes sont classiquement définies : l'initiation, la promotion et la progression (FNCLCC, 2009).

## **I.1. Les trois étapes de cancérisation :**

### **I.1.1. L'initiation :**

Elle est due à l'altération du génome rendant les cellules capables de se diviser en l'absence d'une stimulation venue du milieu extra-cellulaire. Ces altérations de l'ADN peuvent être causées par un génotoxique d'origine endogène ou encore exogène.

Certaines Espèces Réactives de l'Oxygène qui se forment lors du métabolisme sont des agents d'oxydation extrêmement puissants. Ils attaquent les constituants cellulaires et provoquent chaque jour dans chaque cellule de très nombreuses lésions de l'ADN dont quelques-unes très graves telles que des cassures double-brins ou des pontages intra- ou inter-brins (Abdel-Rahman et al., 2000).

Les génotoxiques exogènes peuvent aussi provoquer ces dégradations. Une stimulation de la prolifération peut entraîner un accroissement de la fréquence des mutations. Des erreurs peuvent survenir pendant la réplication de l'ADN et la mitose. L'initiation est un événement relativement fréquent contre lequel existent des protections cellulaires multiples et puissantes.

Quand le nombre de lésions est faible, des mécanismes de réparation de l'ADN se mettent en place. Des exonucléases et endonucléases vont couper l'ADN muté, ensuite l'ADN polymérase et l'ADN ligase vont se charger de resynthétiser la zone éliminée (Abdel-Rahman et al., 2000).

Quand le nombre de lésions est trop important, ces systèmes enzymatiques de réparation de l'ADN ne peuvent pas fonctionner correctement. Ceci se produit lorsque le génotoxique est présent de manière répétée et à forte concentration. Tant que fonctionnent les mécanismes de régulation de l'homéostasie cellulaire, ces cellules initiées (possédant de l'ADN muté) peuvent encore rester sous contrôle.

En effet cet équilibre cellulaire dynamique assure l'intégrité de la cellule en compensant les dysfonctionnements liés aux mutations. Lorsque cet équilibre est rompu, la cellule peut rentrer dans une phase de mort cellulaire programmée (apoptose) ou bien poursuivre son évolution (FNCLCC, 2009).

### **I.1.2. La promotion :**

Celle-ci est liée à l'induction d'une prolifération cellulaire qui provoque l'expansion clonale de la cellule initiée, soit que ce clone soit plus sensible que les cellules saines aux facteurs de croissance présents, soit que l'apoptose y soit diminuée. La plupart des agents de promotion stimulent la prolifération, mais souvent de façon temporaire ou réversible.

L'irritation mécanique prolongée et l'inflammation sont des promoteurs puissants. Les génotoxiques, à côté de leur effet mutagène, peuvent constituer des agents de promotion car, administrés en quantité importante, ils provoquent des lésions irréversibles conduisant à la mort d'une proportion élevée de cellules (Abdel-Rahman et al., 2000).

L'intensité des événements dépend de la dose des agents de promotion, car ces derniers fonctionnent par effet seuil.

Pendant cette phase peut conduire à des lésions précancéreuses qui persistent ou continuent à croître malgré l'interruption de l'exposition, elle devient autonome.

La deuxième phase de la cancérogenèse a alors été accomplie. Celle-ci se termine quand un clone de cellules initiées est devenu capable d'échapper au contrôle tissulaire pour entrer dans la troisième phase : la progression tumorale (FNCLCC, 2009).

### **I.1.3. La progression :**

Développement de la tumeur primaire. Les deux premières étapes (initiation et promotion) concernent la cancérogenèse, c'est à dire l'apparition de la malignité au sein même de la cellule.

L'accumulation des lésions de l'ADN conduisent à une instabilité génétique des cellules cancéreuses qui permet la génération et la survie de cellules mutantes présentant des avantages sélectifs de prolifération et d'immortalité.

A partir cette transformation, sept étapes peuvent être distinguées dans le processus tumoral : la perte d'adhérence, l'invasion, la prolifération, l'angiogenèse, l'intravasation, l'extravasation et l'émission de métastases à partir de la tumeur primaire (FNCLCC, 2009).

## **II. Illustration par le cancer colorectal :**

Il est nécessaire, avant d'aborder la carcinogenèse colorectale, de connaître l'anatomie et le rôle du colon, l'épidémiologie des CCR et nous pourrons enfin détailler les différents événements de cette carcinogenèse.

## II.1. Caractéristiques anatomiques et fonctionnelles du gros intestin :

### II.1.1. Anatomie :

Le côlon est situé dans le prolongement de l'intestin grêle dans la cavité abdominale et en avant des anses grêles. Son diamètre moyen est de 4 cm pour une longueur de 1,5 mètre. Il est divisé en plusieurs parties :

- Le cæcum fait la jonction avec la fin de l'intestin grêle. C'est dans cette partie du côlon droit que se situe l'appendice.
- Le côlon droit, ou côlon ascendant, remonte jusqu'au niveau du foie et se termine par l'angle colique droit.
- Le côlon transverse s'étend de l'angle colique droit à l'angle colique gauche.
- Le côlon descendant, ou côlon gauche, descend de l'angle gauche jusqu'au niveau du bassin et se termine par le côlon sigmoïde.
- Le rectum fait environ 13 cm de long et constitue la partie terminale du gros intestin.

L'anus est le point de sortie du gros intestin. Il est formé d'un sphincter anal interne à motricité involontaire et un anneau externe à motricité volontaire (Sulaiman *et al.*, 2019).



**Figure 01** : Anatomie macroscopique du gros intestin (<https://www.futura-sciences.com>).

### II.1.2. Fonctions :

Le rôle du côlon est de concentrer les matières fécales par réabsorption de l'eau et des sels. Il n'intervient pas ou très peu dans la fonction de digestion, qui est effectuée par l'estomac, le duodénum, l'iléon et le jéjunum. Le côlon contient une flore bactérienne importante qui synthétise des vitamines et produit des gaz par fermentation.

Le côlon est animé de contractions qui font progresser les matières et les acheminent dans l'ampoule rectale. Les parois du rectum se distendent par l'arrivée des matières. Le réflexe de défécation entraîne

le relâchement des deux sphincters, ainsi qu'une augmentation des contractions du côlon et du rectum (Precup *et al.*, 2019 ; Wang *et al.*, 2020 ; Ogobuiro *et al.*, 2020).

### **III. Classification de cancers colorectaux :**

Les CCR se divisent en deux grandes catégories : les cancers héréditaires qui représentent de 5 à 10% (Aaltonen *et al.*, 1993) et les cancers sporadiques qui représentent de 80 à 90% de l'ensemble des cancers colorectaux (Lamoril *et al.*, 2006).

#### **III.1. Les cancers colorectaux héréditaires :**

Les majeurs syndromes de prédisposition au CCR sont : la polypose adénomateuse familiale (PAF) ou FAP « Familial Adenomatous Polyposis » (OMIM#175100) (<https://www.omim.org/entry/175400>) qui est un syndrome autosomique dominant avec divers degrés de pénétrance et se développe le plus souvent dans la partie distale du côlon (Benhamou *et al.*, 2004). La FAP survient chez 1 personne sur 10000 (Bjork *et al.*, 1999) et est le deuxième syndrome de cancer colorectal héréditaire le plus courant (Kanth *et al.*, 2017). L'altération génétique responsable de la PAF est une mutation qui survient dans le gène suppresseur de la tumeur APC « Adenomatous Polyposis Coli » situé sur le chromosome 5 (Chintalachervu *et al.*, 2017).

Le deuxième syndrome est de Lynch ou syndrome HNPCC (OMIM#120435) (<https://www.omim.org/entry/120435>) « Héréditaire Non Polyposis Colorectal Cancer » est une maladie génétique à transmission autosomique dominante (Ferron *et al.*, 2005).

La pathogenèse de ce cancer est caractérisée par la présence des mutations germinales au niveau des gènes impliqués dans la réparation des mésappariements de l'ADN ou MMR «*MismatchRepair*» (Ferron *et al.*, 2005). Il existe d'autres syndromes de prédisposition héréditaire au CCR qui sont moins fréquents comme le syndrome de Li-Fraumeni, le syndrome de Peutz-Jeghers (SPJ), le syndrome de Turcot, la polypose juvénile familiale (PJF), la polypose adénomateuse associée aux mutations de *MUTYH* (PAM) et le syndrome de Cowden (SC) (Lynch *et al.*, 1998 ; Weitz *et al.*, 2005).

#### **III.2. Les cancers colorectaux sporadiques :**

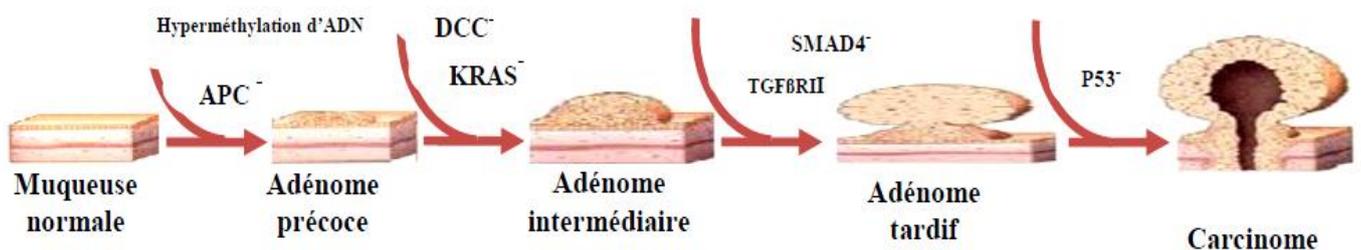
Les formes sporadiques des cancers colorectaux représentent la majorité des CCR (85% des cas). Les sujets atteints par cette forme de cancer sont caractérisés par une apparition nettement plus tardive et sont peu fréquentes avant 50ans avec une augmentation sensible après 60ans (Weitz *et al.*, 2005).

Ces formes sporadiques sont liées à une prédisposition génétique couplée à des facteurs environnementaux et progressent par étape depuis une hyperprolifération du tissu épithélial jusqu'à la

formation d'un adénome invasif. Cette évolution est connue sous le nom de séquence « adénome-carcinome ». En effet, la bonne connaissance de l'évolution phénotypique des CCR a conduit Vogelstein et Fearon à proposer, pour la première fois en 1990, un modèle génétique de développement des CCR (Fearon et al., 1990). Ce modèle identifie les différents gènes dont les altérations se succèdent et s'accumulent dans un ordre chronologique déterminé en utilisant différentes voies de signalisation.

A partir de l'épithélium vont se former des foyers de cryptes aberrantes. Certaines d'entre elles évolueront vers des adénomes et enfin des carcinomes. Le passage vers chaque stade est associé à des modifications génétiques (Fearon et al., 1990).

A partir de l'épithélium vont se former des foyers de cryptes aberrantes. Certaines d'entre elles évolueront vers des adénomes et enfin des carcinomes. Le passage vers chaque stade est associé à des modifications génétiques.



**Figure 02 :** Modèle génétique de la cancérogénèse colorectale selon Fearon et Vogelstein, 1990.

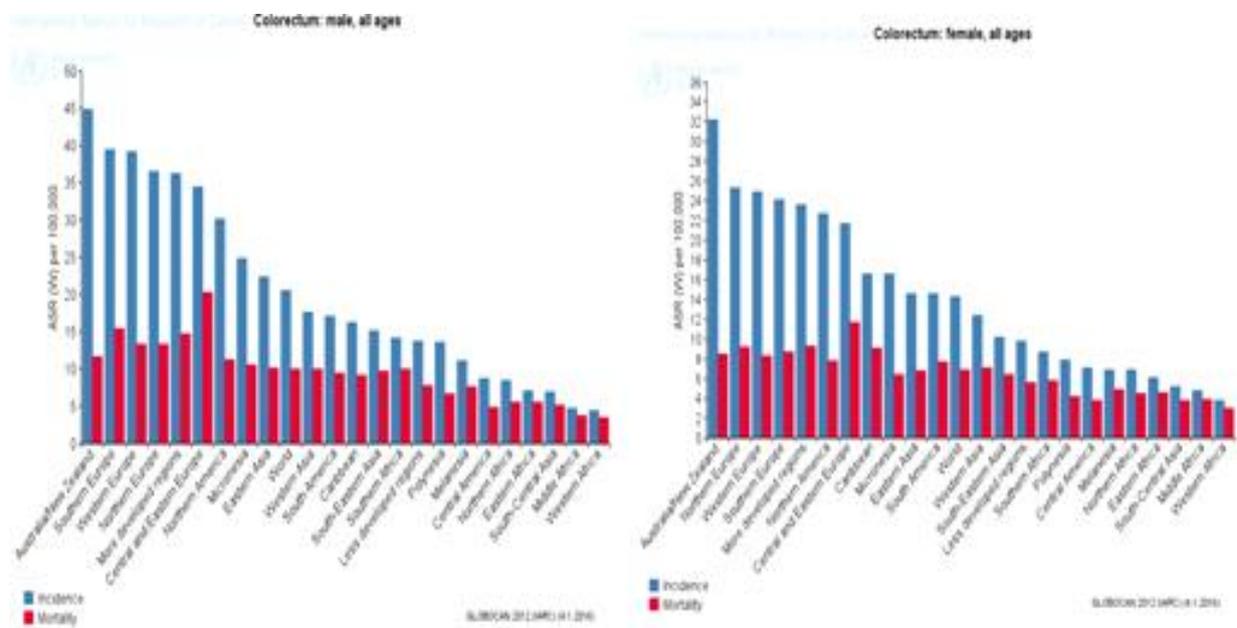
#### IV. Les facteurs de risques et épidémiologie des cancers colorectaux :

##### IV.1. Épidémiologie de cancer colorectal :

Les études d'épidémiologie génétique constituent aujourd'hui un nouvel outil dans l'étude des maladies multifactorielles. Cette discipline hybride a pour objectif d'identifier de nouveaux gènes et des interactions gènes–environnement impliqués dans ces pathologies ce qui va permettre de mieux comprendre les mécanismes moléculaires et physiopathologiques. De plus, elle peut contribuer à prédire le risque pour mieux prévenir.

Le CCR représente plus de 10% du fardeau cancer en termes d'incidence en 2012 selon le rapport Cancer 2014 de l'OMS (<http://www.santemaghreb.com>).

Plus de 65% des nouveaux cas sont notés dans les pays à haut niveau ou très haut niveau de développement humain ; et plus de la moitié des nouveaux cas apparaissent en Europe et aux Amériques (<http://www.santemaghreb.com>). Les plus fortes incidences sont retrouvées en Australie/Nouvelle Zélande ainsi qu'en Europe centrale (Slovaquie, Hongrie, Tchéquie) et en Corée (<http://www.santemaghreb.com>). Il y a une grande variation géographique de l'incidence à travers le monde et les modèles géographiques sont très similaires chez les hommes et les femmes : les taux d'incidence varient de dix fois dans les deux sexes dans le monde entier, les taux les plus élevés estimés étant en Australie / Nouvelle-Zélande (ASR 44,8 et 32,2 pour 100 000 chez les hommes et les femmes, respectivement), et les plus faibles en Afrique de l'Ouest (4,5 et 3,8 pour 100 000). La mortalité représente 8,5% du total avec plus de décès (52%) dans les régions les moins développées du monde, reflétant un faible taux de survie dans ces régions (<http://www.santemaghreb.com>).



**Figure 03 : Incidence du CCR dans différentes régions du monde (sexe masculin féminin) (<http://www.santemaghreb.com>)**

**IV.2. Les facteurs de risques :**

Le régime nutritionnel, la taille et le tabagisme sont fortement associés à l'incidence du CCR (Chute et al., 1991).

**IV.2.1. L'âge :**

Comme pour la plupart des cancers, le risque d'avoir un CCR augmente avec l'âge. Avant 40 ans, les CCR sont très rares. Le risque commence à augmenter à partir de 50 ans et s'accroît ensuite nettement

jusqu'à 80 ans. 94 % des CCR se manifestent chez les personnes de plus de 50 ans. L'âge moyen des personnes au moment du diagnostic est de 70 ans (**Howard et al., 2008**).

#### **IV.2.2. Activité physique et CCR :**

Des études antérieures démontrent que la pratique régulière d'exercices physiques au cours de la vie est liée à une baisse du risque de CCR (**Leitzmann, 2011**).

L'exercice peut aussi aider à protéger contre certains autres types de cancer. En favorisant un transit intestinal normal, ce qui réduit le temps de passage des selles dans le côlon. L'activité physique peut atténuer l'inflammation, accroître la fonction immunitaire et aider à régulariser les taux d'insuline, ce qui est susceptible de minimiser le risque de CCR (**Kushi et al., 2012**).

#### **IV.2.3. Obésité et CCR :**

Le CCR apparaît plus souvent chez les personnes qui présentent un surpoids ou qui sont obèses que chez celles qui ont un poids idéal. Cette hausse du risque a été signalée chez les hommes dont l'indice de masse corporelle (IMC) est élevé, mais le lien entre l'IMC et le risque chez la femme semble moins important (**Chen et al., 2012**). L'obésité est associée à de nombreuses pathologies comme le diabète et les maladies cardiovasculaires. Plus récemment, il a été montré que l'incidence de certains cancers est accrue chez les personnes obèses et en surpoids (**Bensahra et al., 2008**).

#### **IV.2.4. Tabagisme :**

Un risque élevé associé à la fumée de cigare et de la pipe et le CCR a été documenté (**Yang et al., 2016**). La fumée du tabac est une importante source de carcinogènes parmi lesquels les amines hétérocycliques, les hydrocarbures polycycliques et les nitrosamines. Le tabagisme augmente le risque de développer des grands polypes colorectaux, qui sont connus pour être des lésions précancéreuses (**Potter, 1999**).

#### **IV.2.5. Alcool :**

Plusieurs études ont montré un lien entre la consommation d'alcool et le cancer du côlon, sexes confondus. Une étude a démontré que les buveurs journaliers de bière auraient un risque accru de CCR (OR = 1,4) par rapport aux abstinents (**Potter et al., 1993**).

### **V. La génétique des cancers :**

Tous les cancers sont causés par un changement qui survient dans des gènes ou par une lésion à des gènes. Le génome de chaque cellule du corps indique à celle-ci comment se développer, fonctionner, se diviser et mourir.

Lorsqu'un gène subit une mutation (ce qu'on appelle une mutation génétique), les instructions qu'il donne à la cellule peuvent empêcher celle-ci d'agir correctement. Cette mutation peut entraîner un

développement anormal du corps ou causer un trouble médical. Ces gènes agissent comme un interrupteur marche-arrêt à l'intérieur de nos cellules (**Fearon et al., 1990**).

Certains cancers sont causés par des changements génétiques présents à la naissance, dont nous avons hérité de nos parents et d'autres apparaissent en raison de changements génétiques qui se produisent au cours d'une vie.

## **V.1. Les mécanismes moléculaires de la cancérogénèse colorectale :**

### **V.1.1. Les différentes voies altérées dans les cancers colorectaux :**

#### **V.1.1.1. La voie WNT/ $\beta$ -caténine :**

La perte de la fonction d'adenomatous polyposis coli (APC) dérégule la voie de signalisation WNT/  $\beta$ -caténine qui est une des principales étapes limitantes de l'initiation des CCR (**Fodde et al., 2001**).

La protéine principale de cette voie est la  $\beta$ -caténine, codé par le gène *CTNNB1*, qui a une localisation intracellulaire variable dans la membrane, le cytoplasme et le noyau des cellules épithéliales. Le taux de cette protéine est régulé par un complexe multi-protéique appelé « complexe de destruction ». En absence de ligand WNT, la destruction du complexe déclenche la phosphorylation de la  $\beta$ -caténine par la GSK3 $\beta$  et la CKI, ce qui entraîne la dégradation protéolytique. En présence de la glycoprotéine extracellulaire WNT, la formation du « complexe de destruction » est inhibée et la  $\beta$ -caténine échappe à la dégradation. La  $\beta$ -caténine interagit dans le noyau avec différents membres de la famille TCF/LEF qui vont moduler la transcription de différents gènes de prolifération (**Polakis, 1999**).

La grande majorité des cancers colorectaux sporadiques sont caractérisés par une activation constitutive de la voie WNT due soit aux mutations d'*APC*, soit à celles de *CTNNB1*. Les mutations tronquantes d'*APC* suppriment les motifs fonctionnels qui régulent le turnover de *CTNNB1*.

L'activation constitutive de WNT/  $\beta$ -caténine va activer le renouvellement des cellules et diminuer le potentiel de différenciation des cellules épithéliales intestinales, menant à la formation et à la progression des cryptes dysplasiques aberrantes pour donner des adénomes (**Reya et al., 2005**).

Alternativement, les tumeurs colorectales avec un gène *APC* intact existent : elles présentent des mutations activatrices de la  $\beta$ -caténine qui affectent la fonctionnalité des sites de phosphorylations et qui vont ainsi induire une résistance à la dégradation protéolytique (**Morin et al., 1997 ; Rubinfeld et al., 1996 ; Sparks et al., 1998**). Outre les mutations de *CTNNB1* et d'*APC*, on retrouve des mutations dans d'autres membres de la famille *WNY*, comme le gène *AXIN2* (**Lammi et al., 2004**).

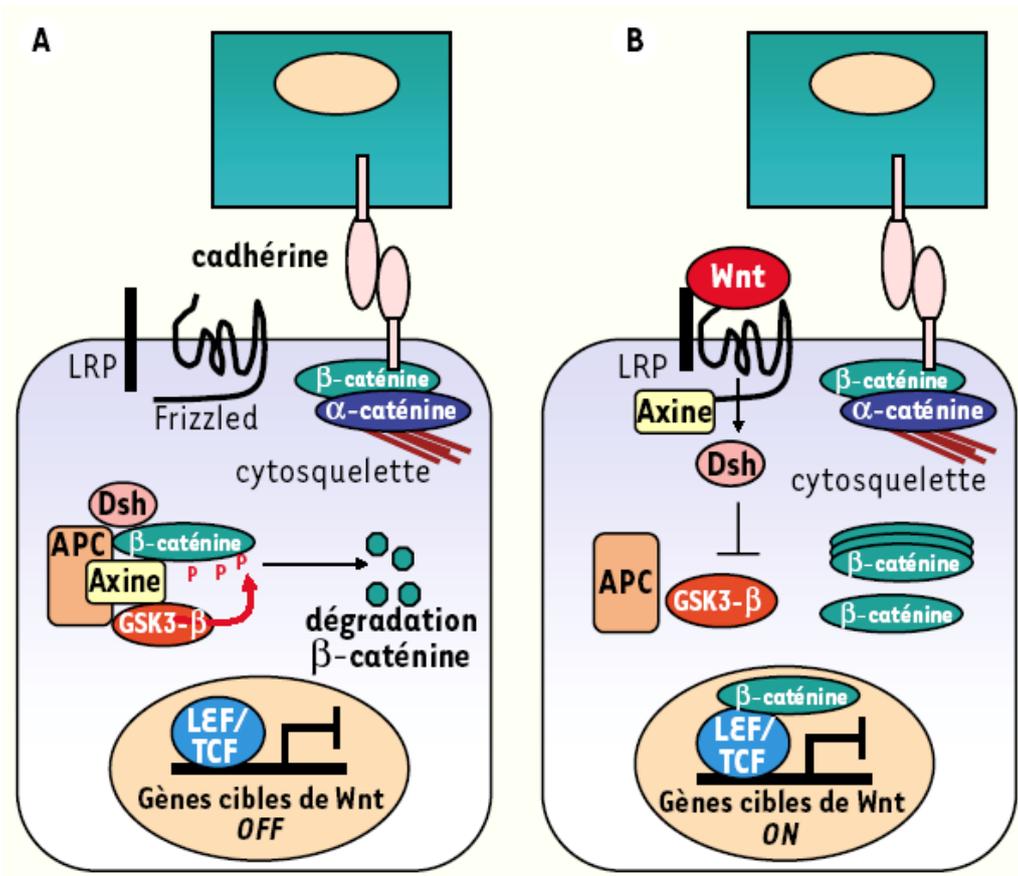
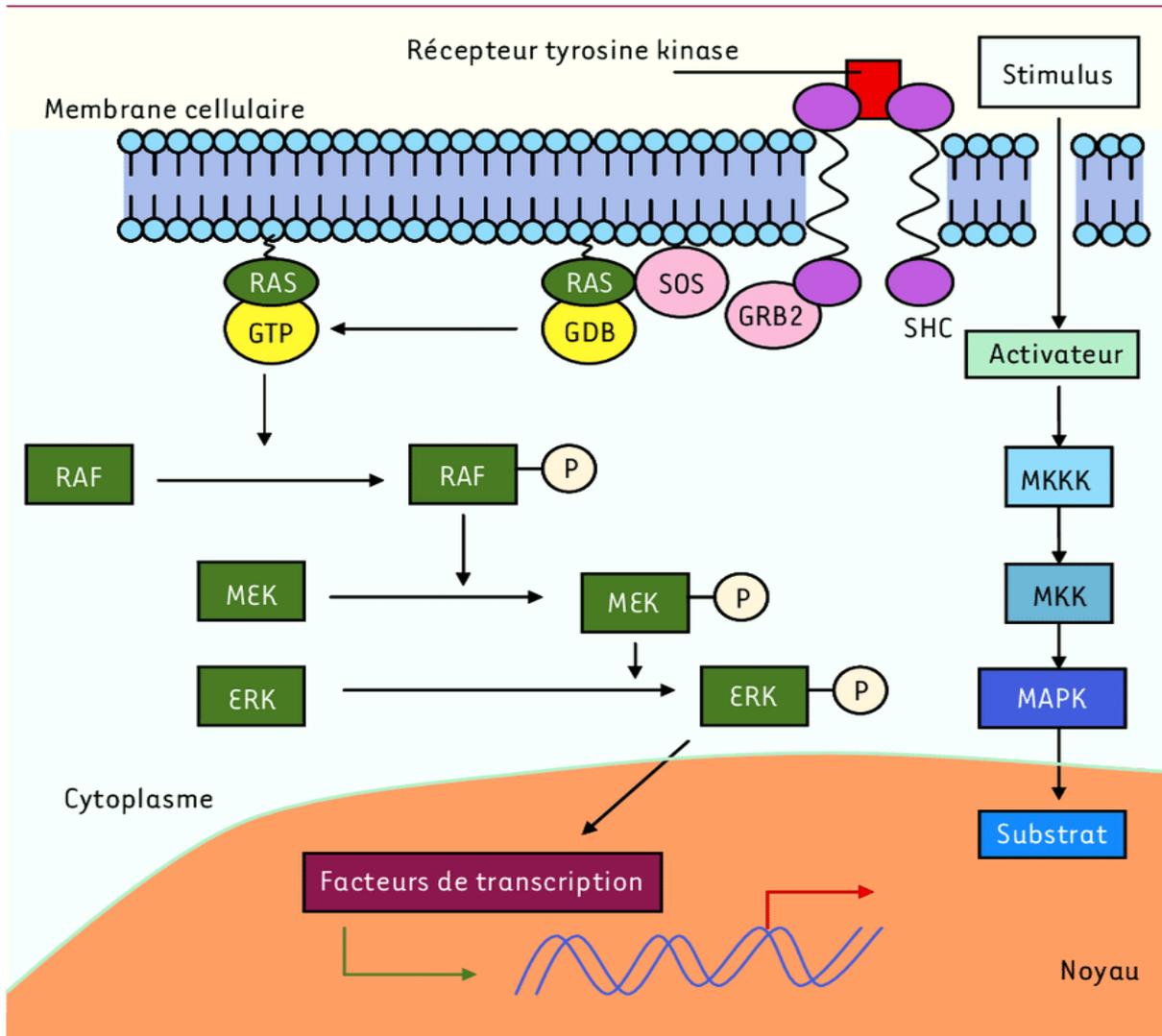


Figure 04 : La voie de signalisation de WNT/  $\beta$ -caténine.

En l'absence de Wnt (A), la  $\beta$ -caténine est incluse dans un complexe protéique comprenant l'axine, APC et la kinase GSK3- $\beta$  (*glycogen synthase kinase 3 $\beta$* ). Elle est phosphorylée par cette dernière, ce qui entraîne sa dégradation par le protéasome. La  $\beta$ -caténine peut aussi être liée à la cadhérine et contrôler l'adhérence intercellulaire. En présence du ligand Wnt (B) lié au complexe récepteur frizzled/LRP, la  $\beta$ -caténine se dissocie du complexe APC/Axine/GSK, n'est pas phosphorylée, et migre dans le noyau où elle se lie aux facteurs de transcription LEF/TCF, ce qui déclenche la transcription des gènes cibles (Reya et al., 2005).

#### V.1.1.2. La voie RAS/RAF/MAPK :

Les mutations activatrices de *KRAS2* sont retrouvées dans plus de 50% des cancers colorectaux (Andreyev et al., 2001 ; Bos et al., 1987 ; Forrester et al., 1987 ; Vogelstein et al., 1988). En absence de mutation de *KRAS2*, 20% de cancers colorectaux contiennent des mutations activatrices de *BRAF* (Davies et al., 2002 ; Rajagopalan et al., 2002). Ces deux gènes sont des composants essentiels de la voie de signalisation RAS/RAF/MAPK, une cascade de signalisation contrôlée par GDP/GTP qui est connue pour moduler et contrôler la croissance cellulaire.



**Figure 05 :** Voie de signalisation des MAP-kinases, avec les voies RAS-RAF-MEK-ERK. (MAPK, mitogen-activated protein kinases; MKK (K), mitogen-activated protein kinas (kinase); RTK, receptor tyrosine kinase; SH2, sequence homology2) (Dalle et al., 2006).

### V.1.1.3. La voie TGF $\beta$ :

La progression tumorale des adénomes tardifs et des carcinomes précoces est accompagnée par des altérations de la voie de signalisation du TGF $\beta$  (*Transforming Growth Factor  $\beta$* ). La résistance aux effets antiprolifératifs exercée par le TGF $\beta$  est une caractéristique de nombreuses cellules tumorales.

La grande majorité des cancers colorectaux portent au moins une mutation inactivatrice dans les gènes de la voie TGF $\beta$  tels que *TGF $\beta$ 2*, *SMAD2*, *SMAD4* (Eppert et al., 1996 ; Takagi et al., 1996 ; Thiagalingam et al., 1996), qui affectent l'angiogenèse, la prolifération et la différenciation cellulaire (Blobe et al., 2000).

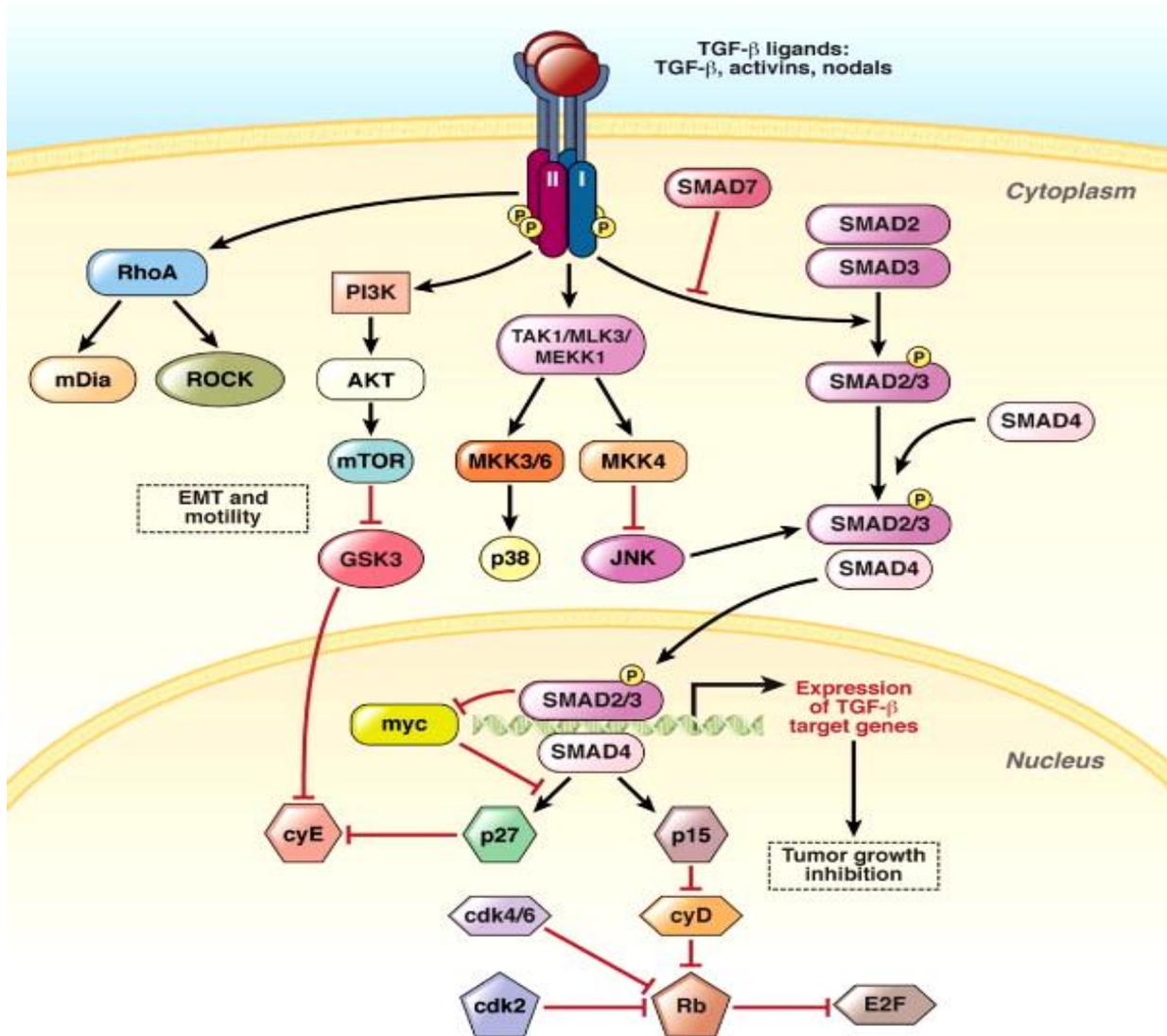


Figure 06 : Les voies de signalisation TGF- $\beta$  simplifiées.

Le TGF- $\beta$ , une cytokine multifonctionnelle, émet des signaux via les récepteurs du TGF- $\beta$ . La signalisation canonique passe par la phosphorylation de Smad2 et Smad3, qui se combine ensuite avec Smad4 pour entrer dans le noyau. Le TGF- $\beta$  médie l'inhibition de la croissance principalement par cette voie. Smad7 régule négativement cette voie en inhibant la phosphorylation de Smad2 et Smad3. La liaison du TGF- $\beta$  à ses récepteurs actifs également des voies de signalisation non canoniques telles que les voies de la protéine kinase activée par les mitogènes et de la PI3 kinase, ainsi que la petite guanosine triphosphatase. Ces voies sont la motilité dans l'EMT, la migration des cellules tumorales et la migration. cyD, cycline D; cyE, cycline E; GSK3, glycogène synthase kinase 3; MEKK1, protéine kinase kinase 1 activée par un mitogène ; MKK4, protéine kinase kinase 4 activée par un mitogène; MLK3, kinase de lignée mixte 3; mTOR, cible mammifère de la rapamycine ; myc, myélocytomatose oncogène; PI3K, phosphatidylinositol 3-kinases; Rb, rétinoblastome ; RhoA, famille des gènes

homologues ras, membre A; ROCK, protéine kinase rho-associée ; TAK1, facteur de croissance transformant -kinase activée 1 (Nakao et *al.*, 1997).

#### V.1.1.4. La voie p53 :

L'inactivation biallélique du gène suppresseur de tumeur *p53* est retrouvée dans 45% des cancers colorectaux (Baker et *al.*, 1989 ; Iacopetta, 2003 ; Purdie et *al.*, 1991). La protéine p53 inhibe la croissance et stimule la mort cellulaire induite par le stress. Cette inactivation a des conséquences dramatiques pour le maintien de l'intégrité du génome dans les cellules intestinales tumorales.

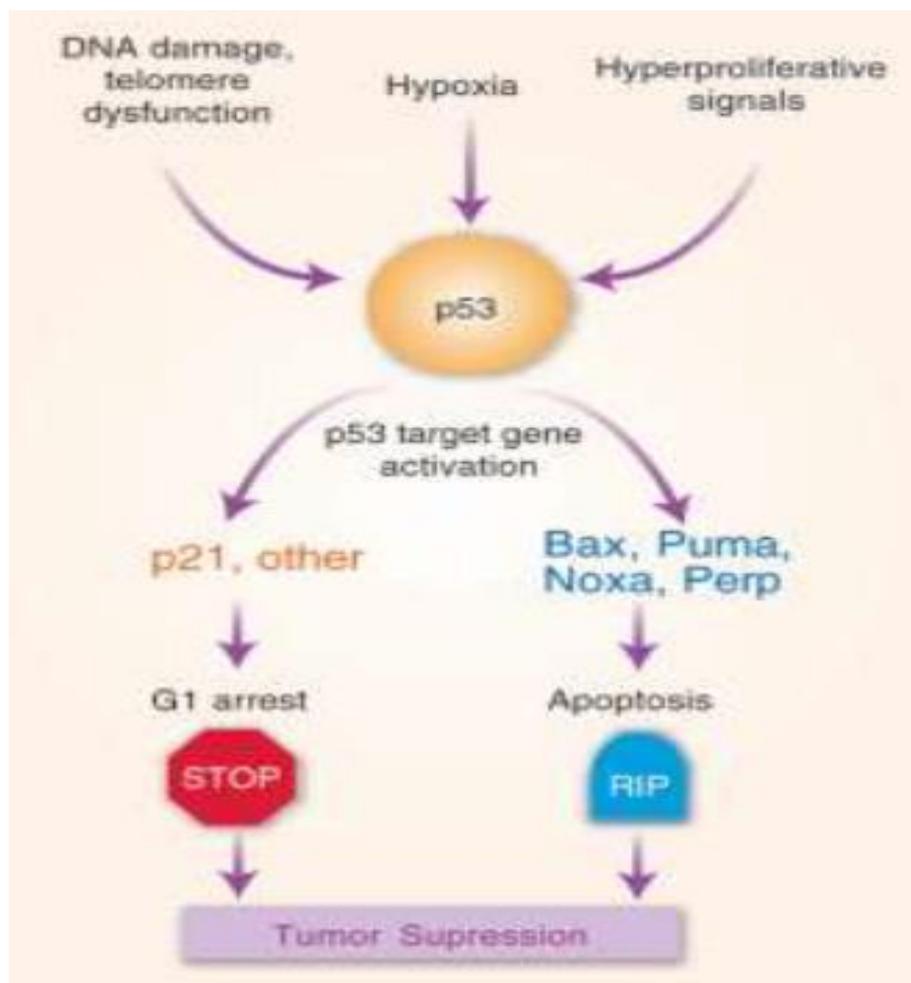


Figure 07 : La voie de signalisation de p53.

Cette voie montre les différents mécanismes pouvant affecter son expression, les gènes que p53 contrôle, et les processus sur lesquels ils vont jouer (Attardi et *al.*, 2004).

Toutes ces voies WNT/ $\beta$ -caténine, RAS/RAF/MAPK, TGF $\beta$  et p53, interviennent aussi bien dans les cancers colorectaux héréditaires que sporadiques ainsi que dans les différentes formes d'instabilités rencontrées qui caractérisent ces cancers.

## **V.2. Les différents types d'instabilité génétique :**

Les travaux dans le domaine de la biologie moléculaire ont permis d'identifier deux principales voies de cancérogenèse colorectale et toutes les deux sont issues d'une instabilité génétique, la plus fréquente à l'échelon chromosomique (instabilité chromosomique nucléaire « CIN ») et l'autre à l'échelon des nucléotides (instabilité des microsatellites « MSI ») (Lengauer et al., 1998). Plus récemment, un troisième mécanisme d'instabilité a été identifié : l'hyper méthylation (Issa, 2004).

### **V.2.1. Instabilité microsatellitaire :**

Ce mécanisme concerne 15% des cancers colorectaux sporadiques et est observé plus clairement dans le cadre du syndrome de Lynch. Ces cancers sont appelés MSI ou RER (Replication Error).

Les cellules cancéreuses ont un contenu en ADN normal (diploïdie), n'ont pas de pertes chromosomiques et ont des anomalies des gènes MMR (Mitchell et al., 2002). Ces gènes codent pour des protéines dont le rôle est de détecter et réparer les erreurs de réplication de l'ADN au cours de la mitose.

La perte de l'une des fonctions des protéines du système MMR est responsable d'une déficience de la réparation conduisant à l'accumulation de mutations secondaires au niveau des séquences microsatellitaires, ce qui entraîne une instabilité génétique (Grady, 2004 ; Lamoril et al., 2006 ; Lengauer et al., 1998).

### **V.2.2. Instabilité chromosomique :**

Ce mécanisme est décelé dans la grande majorité des cas de CCR (PAF et 80% des cancers sporadiques). Il est caractérisé par des pertes récurrentes de certains segments chromosomiques traduisant ainsi la perte allélique ou la perte d'hétérozygotie (LOH) « *Loss of Heterozygosity* ».

Les fragments chromosomiques les plus fréquemment perdus sont le bras court du chromosome 17 et le bras long des chromosomes 5 et 18.

Des gènes impliqués dans le processus tumoral sont des gènes suppresseurs de tumeur :

Le gène *APC* sur le chromosome 5, le gène *Tp53* « *Tumor protein 53* » sur le chromosome 17 et le gène *DCC* « *Deleted in Colorectal Carcinoma* » sur le chromosome 18 (Kern et al., 1989 ; Vogelstein et al., 1988).

### **V.2.3. Instabilité épigénétique « Hyperméthylation » :**

La méthylation est l'ajout d'un groupement méthyl sur une base cytosine de l'ADN. Des anomalies de la méthylation de l'ADN ont été mises en évidence dans les tumeurs colorectales (Issa, 2004).

La caractéristique principale associée à ce groupe de CCR est l'hyper méthylation de la région promotrice de nombreux gènes qui touche les cytosines des îlots CpG des régions régulatrices des

gènes et entraîne leur inactivation transcriptionnelle aboutissant ainsi à l'abolition de leur expression (Cheng *et al.*, 2008). Dans le CCR, plusieurs gènes suppresseurs de tumeurs peuvent être inactivés à travers ce phénomène (Issa, 2004).

### **V.3. Les gènes impliqués dans les cancers colorectaux :**

#### **V.3.1. Les oncogènes :**

Les oncogènes codent pour des protéines qui jouent un rôle dans la prolifération et la survie cellulaire et leur expression est soumise à une régulation durant le cycle cellulaire. Ils sont exprimés de façon dérégulée lorsqu'ils subissent des altérations somatiques ou plus rarement constitutionnelles (mutation ponctuelle, translocation ou amplification). Leur mode d'action est dominant car il suffit qu'un seul des deux allèles soit muté pour que leur action puisse s'exercer. Parmi ceux qui sont incriminés dans les CCR, les plus étudiés d'entre eux sont les oncogènes *RAS* «*Rat Sarcoma* » (Burns *et al.*, 1993 ; Shirasawa *et al.*, 1993) et *VEGFR* «*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor* » (Ellis *et al.*, 2000 ; Kuniyasu *et al.*, 2000).

#### **V.3.2. Les anti-oncogènes :**

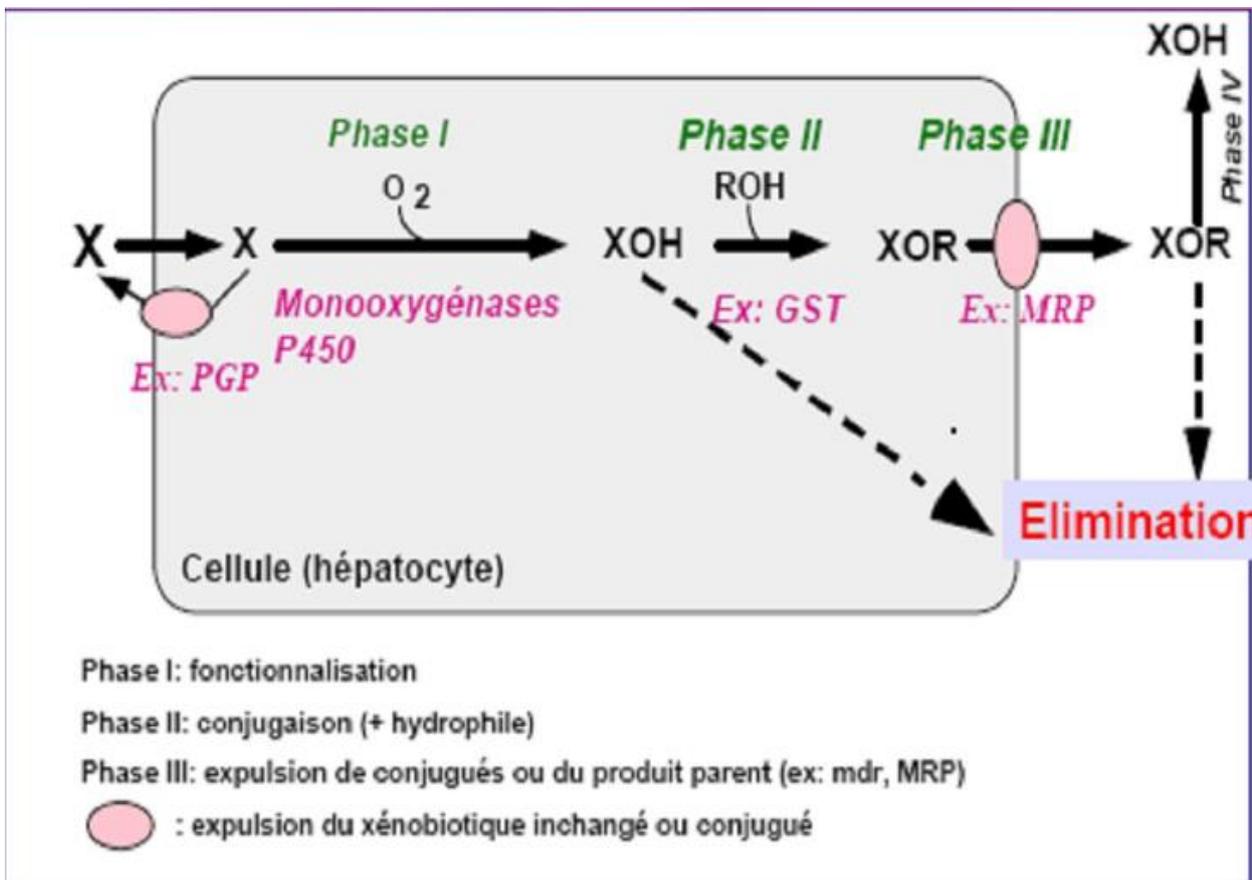
Les gènes suppresseurs de tumeurs, ont une action négative sur la prolifération cellulaire. Ils sont identifiés grâce aux formes héréditaires de cancer Ex : gène *adenomatous polyposis coli* (*APC*) qui est localisé en 5q21-22 précisément dans la région chromosomique délétée. Depuis sa découverte, de nombreuses recherches ont été effectuées pour comprendre le lien entre l'hétérogénéité des phénotypes de PAF et les génotypes d'*APC* (Bulow *et al.*, 2006 ; Kinzler *et al.*, 1996 ; Lynch *et al.*, 2004b).

Le mode de fonctionnement des anti-oncogènes est récessif au niveau cellulaire : c'est-à-dire que, pour que le cancer apparaisse, les deux allèles d'un même anti-oncogène doivent être inactivés pour qu'il perde sa fonction inhibitrice (Chintalachervu *et al.*, 2017).

### **V.4. Gènes de métabolisme xénobiotiques :**

Les xénobiotiques représentent les composés qui ne faisant pas partie des constituants naturels des organismes. Les médicaments, les substances alimentaires ou les polluants respiratoires sont des exemples de xénobiotiques auxquels l'organisme humain est exposé. Il existe une variabilité d'exposition aux xénobiotiques entre les individus, du fait de leur environnement, leur régime alimentaire, leurs expositions aux différentes molécules thérapeutiques (Ma, 2008). Ils sont généralement des molécules hydrophobes qui pénètrent facilement dans la cellule et peuvent être expulsés par des protéines comme la glycoprotéine P (P-gp) ou être métabolisés par fonctionnalisation (phase I, exemple : Les CYP450) puis/ou par conjugaison (phase II, exemple : les GST), en produits plus hydrophiles (XOH et XOR), ce qui facilite leur élimination hors de la cellule.

L'élimination est directe ou effectuée par l'intermédiaire de protéines dites de phase III comme les MRP « *Multidrug Resistance Proteins* » dont la P-gp (Figure 08) (Beaune et al., 2000).



**Figure 08** : Représentation schématique du métabolisme des xénobiotiques (Beaune et al., 2000)

Parmi ces principaux gènes de la phase II, on cite : *GSTM1*, *GSTT1*, et *GSTP1*.

#### V.4.1. *GSTM1* :

Ce gène code pour une glutathion S-transférase qui appartient à la classe mu. Les gènes codant pour la classe d'enzymes mu sont organisés en un groupe des gènes sur le chromosome 1p13.3 et sont connus pour être hautement polymorphes (Hayes et al., 2005). Il existe deux isoformes principales du gène *GSTM1*, l'isoforme 1 est constitué de 8 exons et 7 introns avec une taille de 5,92 kb (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2944>) qui donne une protéine de 218 aa tandis que l'isoforme 2 contient que 7 exons et donne une protéine plus courte de 37 aa (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/AAT06768.1>) Figure(09) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=GSTM1>).

Selon la base des données db SNP, un nombre très important des SNP sont localisés sur le gène *GSTM1* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=GSTM1>). D'après Hollman *et al.* (Hollman *et al.*, 2016) seul le polymorphisme rs1065411 qui cause la mutation protéique K173N est impliqué dans le cancer colorectal. Il est à noter que la délétion implique la perte de protéine qui induit un déficit enzymatique total pour le gène *GSTM1* et une grande réduction de l'activité globale des gènes *GST* (Xu *et al.*, 1998).

#### **V.4.2. *GSTT1* :**

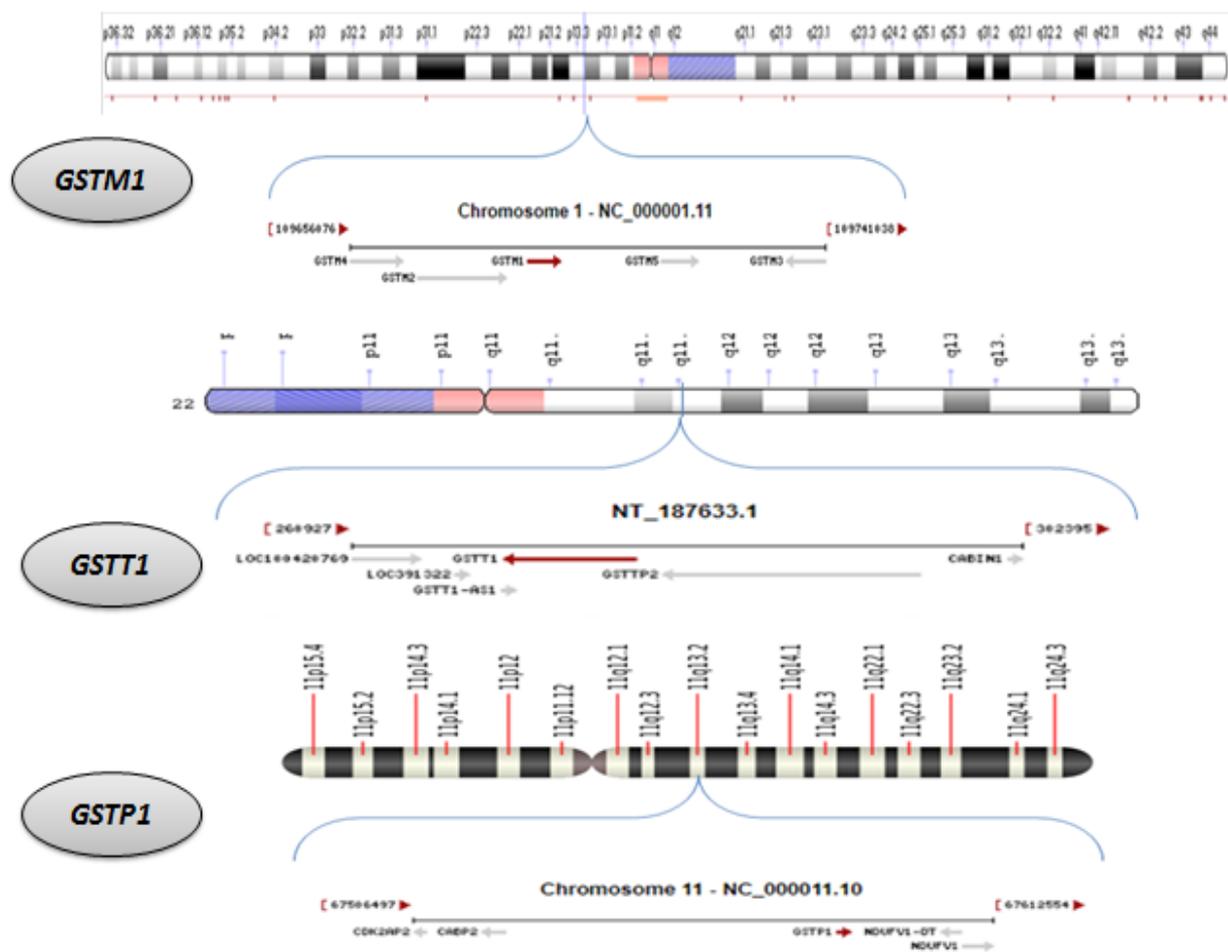
Le gène *GSTT1* est composé de 8179 bases et localisé sur le chromosome 22 en position 22q11.23 à proximité d'autre gène de la classe thêta (*GSTT2*) (Figure 09), ces deux gènes sont séparés par 50 kb environ (Figure 09). Chacun des deux gènes contient 5 exons et 4 introns et leurs protéines sont identiques à 55% (Coggan *et al.*, 1998). L'épissage alternatif de *GSTT1* donne plusieurs variants de transcription, actuellement 9 variants sont répertoriés dans la banque des données NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore>).

Selon Hollman *et al.* (Hollman *et al.*, 2016) deux SNP seulement sont impliqués dans la carcinogenèse rs2266637 et rs141759372. Suite à l'étude portée sur la variabilité du métabolisme du chlorure de méthylène dans le sang humain, la délétion partielle de 54 251 paires de bases du gène *GSTT1* a été découverte. Il existe trois phénotypes distincts ("*non conjugators*, *low conjugators* et *high conjugators*") selon que deux, un seul ou aucun des deux allèles soient délétés (Pemble *et al.*, 1994).

Le *GSTT1* catalyse la conjugaison de substances toxiques environnementales citées auparavant. Parmi les 9 isoformes, l'isoforme **a** code pour la protéine la plus longue composée de 240 aa avec un poids moléculaire de 27335 Daltons ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP\\_000844.2](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_000844.2)).

#### **V.4.3. *GSTP1* :**

Ce membre de la famille *GST* est un gène polymorphe codant pour des protéines variantes *GSTP1* actives et fonctionnellement différentes qui sont censées fonctionner dans le métabolisme xénobiotiques et jouer un rôle dans la susceptibilité au cancer colorectal et à d'autres maladies comme le cancer de la vessie. Il est localisé sur le chromosome 11 position 11q13.2 et porte 7 exons (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2950>) (Fig. 9).



**Figure 09** : La localisation et la position des gènes *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*.

### V.5. Polymorphisme du gène *GST* :

Le polymorphisme du gène *GST* peut exercer un effet sur le fonctionnement des enzymes codées par ces gènes en modifiant à la fois le niveau d'expression génique et l'activité de la protéine elle-même. De cette façon, il a une influence sur la possibilité de désintoxication des cancérogènes, et par conséquent, le niveau de dommages à l'ADN ; il peut donc avoir un effet indirect sur le risque de développement d'un cancer (Gong *et al.*, 2012).

Le polymorphisme des gènes *GSTM1* et *GSTT1* observé dans la population humaine consiste en une délétion homozygote héréditaire nulle / nulle - délétion d'un fragment du gène, entraînant une absence de produit protéique, ce qui est lié à la perte totale d'activité enzymatique. Le gène *GSTM1* est localisé sur le chromosome 1p13.3 (Wei *et al.*, 2012).

Délétion d'un fragment de ce chromosome de longueur 20 kb développé au cours de l'évolution à la suite de la recombinaison entre deux fragments hautement homologues flanquant le locus du gène.

De cette manière, il a développé le génotype nul (délétion *GSTM1*). Une déficience de l'activité de la *GSTM1* transférase résultant du génotype nul est observée chez 30 à 50% des humains, selon des études de population (**Gong et al., 2012**). Le génotype nul de *GSTM1* semble être lié à une faible capacité de désintoxication de xénobiotiques sélectionnés et à une capacité réduite à contrôler le stress oxydatif, ce qui équivaut aux dommages à la cellule causée par l'activité des radicaux libres (**Wei et al., 2012**).

On estime que 10 à 20% de la population caucasienne sont porteuses du génotype nul *GSTP1* (**Hezova et al., 2012**).

Le polymorphisme du gène *GSTP1* est le plus souvent de type ponctuel SNP (Single-nucleotide polymorphism) au sein de l'exon 5 Ile 105 Val. Ainsi, les résultats de ce polymorphisme sont les génotypes *GSTP1* Ile / Ile, Ile / Val et Val / Val (**Wei et al., 2012**). L'échange d'isoleucine et de valine dans la chaîne d'acides aminés entraîne une diminution de l'activité enzymatique de la protéine (**Hezova et al., 2012**).

#### **V.6. Importance du polymorphisme du gène *GST* dans le développement du cancer :**

De nombreuses études sont disponibles concernant les polymorphismes des gènes *GST* en tant que facteurs modulant le risque de contracter un cancer, y compris le cancer gastro-intestinal. Une étude a montré une relation entre les génotypes nuls *GSTM1* / *GSTT1* et un risque accru de développement de carcinome hépatocellulaire (CHC) (**Yu et al., 2011**).

Une autre étude a confirmé que le génotype nul *GSTM1* est significativement lié à un risque accru de cancer rectal et le génotype nul *GSTT1* à un risque accru de cancer du côlon (**Wang et al., 2011**).

En outre, il a été suggéré que la concomitance du polymorphisme dans trois gènes, *GSTM1*, *GSTT1* et *GSTP1*, peut être un facteur important prédisposant au développement du CCR (**Wang et al., 2011**).

Hlavata *et coll.* a suggéré que la délétion de *GSTM1* est associée à une augmentation modérée du risque de développement d'un cancer colorectal dans la population tchèque, alors que la délétion simultanée des gènes *GSTM1* et *GSTT1* entraîne un risque significativement plus élevé de développement d'un CCR, par rapport à la présence de la séquence complète des deux gènes (**Hlavata et al., 2010**). À leur tour, des résultats complètement différents ont été obtenus dans une autre étude, où aucune différence statistiquement significative du risque de développement du CCR n'a été trouvée entre les différents génotypes de *GSTM1* et *GSTT1* (**Hezova et al., 2012**).

L'absence de corrélation entre le polymorphisme du gène *GSTP1* et le risque de développement d'un CCR a été confirmée dans les études de Hlavata *et al.* (**Hlavata et al., 2010**) et Khabaz (**Khabaz, 2012**). Ces chercheurs conviennent que le polymorphisme du gène *GSTP1* n'exerce aucun effet sur le

risque de contracter un cancer colorectal. Dans l'étude de Khabaz, après analyse des génotypes de 90 échantillons de tissus CRC et 56 échantillons de tissus sains du gros intestin, aucune différence statistiquement significative n'a été observée avec les génotypes *GSTP1* (Khabaz, 2012).

Malgré le grand intérêt des chercheurs pour cette ampleur de problèmes, il n'y a pas de consensus sur la question de l'importance du polymorphisme du gène *GST* pour le développement du cancer colorectal. Les résultats des analyses effectuées dans différentes populations ne se chevauchent pas, et sont parfois même contradictoires. Cela peut être dû au fait que les études susmentionnées analysent l'importance des gènes individuels de la famille *GST* dans le risque de développer un cancer colorectal ; cependant, ils ne tiennent pas compte de l'effet des facteurs environnementaux, tels que l'alimentation ou le tabagisme. Les études concernant la corrélation mutuelle entre ces facteurs et le risque de développement d'un CCR sont encore rare (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4171468/>).

#### **V.7. L'Enzyme GST :**

Les protéines de la famille GST (glutathion S-transférases) sont des enzymes détoxifiant un large éventail de substances dangereuses, telles que les espèces réactives de l'oxygène (ROS) ou les xénobiotiques (Yang et al., 2009). Ces enzymes catalysent la réaction de conjugaison de composés chimiques, d'origine à la fois exogène et endogène, avec le glutathion (Kazubek et al., 2010 ; Drobná et al., 2012). La conjugaison de réactifs électrophiles avec du glutathion réduit, catalysée par les enzymes GST, vise à limiter les possibilités d'effets dangereux de ces composés fortement réactifs sur les composants cellulaires d'importance vitale, tels que les protéines ou les acides nucléiques. Le rôle des enzymes GST, entre autres, est de protéger l'ADN contre les dommages oxydatifs, qui peuvent conduire à des mutations, et par conséquent, favoriser la carcinogenèse (Gong et al., 2012). Parmi les 8 classes actuellement connues d'enzymes codées par le gène *GST*, les transférases cytoplasmiques *GSTM1* ( $\mu$ ), *GSTT1* ( $\theta$ ) et *GSTP1* ( $\omega$ ) sont particulièrement fréquemment examinées, principalement en raison de la fréquence élevée des polymorphismes au sein de leurs gènes, observés dans diverses populations humaines (Gong et al., 2012 ; Luo et al., 2011).

Ces enzymes sont classées en deux superfamilles : les transférases cytoplasmiques, les enzymes dimères solubles ; et la superfamille dite des MAPEG (protéines associées à la membrane dans le métabolisme des eicosanoïdes et du glutathion), à laquelle appartiennent les enzymes microsomaux GST, membranaires, trimères. Les isoenzymes individuelles n'ont pas de substrat universel, chacune d'entre elles appartenant aux deux superfamilles, liant et neutralisant des substrats spécifiques ; par conséquent, on considère que toutes les enzymes GST jouent un rôle important dans la biotransformation des composés toxiques et des agents chimiques environnementaux (Luo et al., 2011).

Vu les informations collectées sur la carcinogénèse colorectale en particulier sur les différences entre les groupes ethniques et la grande variation des facteurs du risque potentiel de ce type de cancer, notre présente étude vise principalement à mettre en évidence le degré d'implication de polymorphisme des gènes *GST* dans le CCR chez les différents groupes ethniques autant que facteurs de risque en se basant sur les études réalisées jusqu'à présent sur le sujet. Nous allons aussi comparer entre plusieurs groupes ethniques par rapport à l'implication des délétions des gènes *GSTM1* et *GSTT1* comme facteurs de risque du CCR, puis d'essayer d'expliquer la cause des différences entre les groupes ethniques inclus dans notre étude.

# **Méta-analyse**

## **Principe d'une Méta-analyse :**

La première Méta-analyse aurait été effectuée en 1904 par Karl Pearson et concerne les maladies infectieuses. L'objectif était d'analyser des données comparant les taux d'infection et mortalité parmi les soldats volontaires, vaccinés contre la fièvre typhoïde, dans divers endroits de l'Empire britannique, à ceux des soldats non vaccinés.

D'un point de vue global, une Méta-analyse est une synthèse, quantitative, des résultats de l'ensemble des essais étudiant une question similaire. Dans notre cas par exemple nous allons prendre comme essais l'implication des polymorphismes nuls des gènes *GSTM1* et *GSTT1* dans le risque de développement d'un cancer colorectal. Ce type d'étude permet souvent d'aboutir à des conclusions, alors que les résultats des études qui sont incluses dans cette Méta-analyse peuvent ne pas être concluants, par manque de puissance.

Aujourd'hui les principaux objectifs sont les suivants :

- ✓ Augmenter la puissance du test statistique, en augmentant la taille de l'échantillon, ou dans le même esprit, d'améliorer la précision de l'estimation de l'effet de taille.
- ✓ Lever le doute en cas de résultats apparemment discordants, entre études ou entre revues de la littérature. Dans ce cas, la MA tente d'expliquer la variabilité des résultats disponibles.
- ✓ formuler des hypothèses pouvant aboutir à la réalisation de nouvelles études.

## **Matériel & méthodes :**

### **I. Stratégie de recherche :**

D'un auteur à l'autre, le nombre et la nature des étapes de réalisation de la Méta-analyse varient quelque peu. Dans le cadre de notre étude en cours nous avons suivi un protocole divisé en 4 étapes principales.

### **II. Identification des études à inclure :**

Notre étude analytique est basée sur une recherche d'articles scientifiques pertinents, qui traitent la relation entre le plan génétique des gènes *GST* et le cancer colorectal. Afin d'extraire tous les documents nécessaires à notre Méta-analyse, la totalité des textes sont étudiés et examinés par rapport au titre et au résumé en premier lieu. Si les renseignements fournis ne suffisent pas à prendre une décision, des recherches secondaires, à partir des listes de références, sont effectués pour éviter toute perte d'informations. L'analyse a été établie durant les mois d'Avril et Mai, à partir de (Google Scholar), (Science Research), (Science.gov), (Pubmed), en utilisant « Colorectal Cancer », «*GST*»,

«*Méta-analyse*», et «*GST* polymorphisme» comme termes de recherche. L'anglais est la langue maitresse de notre étude, en vue de sa facilité et son universalité.

### **III. Critères d'inclusion et d'exclusion des articles utilisés :**

Les articles sont inclus ou exclus de notre Méta-analyse selon les critères suivants :

#### **III.1. Critères d'inclusion :**

- L'association du phénotype du gène *GST*, avec le cancer de colon.
- Les travaux ont porté sur des études récentes couvrant une période allant de 2000 à 2019.
- Les études suivent le plan « cas/témoins », en utilisant des méthodes de génotypage.
- Les rapports des odds ratios (ORs), et les intervalles de confiances (IC) à 95% étant fournis.
- Toutes les études ont impliqué exclusivement les populations de l'Est d'Asie, l'Ouest d'Asie et l'Afrique du nord et enfin les caucasiens.
- Seules les données génétiques sont incluses dans notre étude, conformément aux objectifs de notre Méta-analyse.
- Les articles comportant le plus de renseignements et de cas sont pris en compte.

#### **III.2. Critères d'exclusion :**

- Les articles éditoriaux ainsi que les rapports de réunions sont également exclus.
- Les articles publiés avant 2000 ne sont pas pris en considération.
- L'absence de données statistiques spécifiques au *GST*.
- Les travaux effectués sur des animaux ou des cellules, ainsi que les études in vitro, sont écartés.

### **IV. Extraction d'informations :**

Les données pertinentes des études incluses sont extraites dans un tableau. De façon générale, les tableaux permettent de recueillir des informations relatives à l'identification des études, aux caractéristiques de l'échantillon, au protocole de recherche, aux temps de mesure, aux résultats mesurés et aux informations statistiques nécessaires au calcul des grandeurs d'effet.

Après l'analyse approfondie des articles, les données qui nous intéressent dans le cadre de notre étude sont les suivantes :

- Le nom du premier auteur, et l'année de publication.
- Les groupes ethniques.
- Le nombre total des cas et des témoins.
- La méthode de génotypage.

- Le nombre des cas et des témoins pour chaque génotype testé.
- Les valeurs des (ORs) et des IC à 95% ainsi la valeur P.

#### **V. Analyse statistique :**

Au cours de cette étude nous avons mesuré la relation entre la présence ou l'absence de polymorphisme des gènes *GSTMI*, *GSTTI* et leurs effets combinés qui ont été suggérés comme un facteur de risque de cancer colorectal (CCR) par le rapport des cotes « odd ratio » (OR) avec un seuil de signification maximum de 5 % et un « intervalle de confiance » (IC) de 95%.

L'Odds ratio a été calculé par l'utilisation du logiciel R software version 3.2.3. Les résultats ont été confrontés à ceux calculés à partir du logiciel Epi-info (version 6). Pour mieux analyser la corrélation entre le cancer colorectal et le facteur de risque, en fonction des paramètres environnementaux et ethniques, nous avons divisé les études cas-témoins qu'on a sélectionnées en 4 sous-groupes de populations (l'Est d'Asie, l'Ouest d'Asie et le Nord-africain et enfin les caucasiens) selon la région d'étude. Ce qui nous permettra de pouvoir comparer l'ampleur des impacts (paramètres groupe ethnique et constitution génétique) sur l'incidence de la maladie dans chacune des populations.

#### **VI. Les analyses de sous-groupes (selon le groupe ethnique) :**

Les effets des génotypes sont souvent inconstant d'une population à l'autre selon le fond génétique des populations étudiées en particulier dans le cadre des maladies multifactorielles comme le cancer colorectal. Il peut donc s'avérer intéressant d'estimer l'impact des facteurs de risque de ces pathologies multifactorielles selon le groupe ethnique. Dans notre cas nous avons pris comme sujet d'étude l'effet des gènes *GSTMI* et *GSTTI* comme facteur de risque de cancer colorectal selon le groupe ethnique étudié et après avoir appliqué les tests statistiques adéquats nous allons dans cette étape analysé et discuté les résultats obtenus par chaque groupe ethnique.

## **Résultats et discussion :**

Au cours de notre recherche, plus de 35000 documents potentiels ont été trouvés dans le cadre de notre stratégie de recherche, dont 34500 de (Google Scholar), 265 de (Pubmed), et 307 de (science.gov). Un total de 69 études cas-témoins sont sélectionnées pour cette méta-analyse, selon nos critères d'inclusion et d'exclusion (Zhou *et al.*, 2000 ;Zhang *et al.*, 2001 ;Seowet *al.*, 2002; Zhu *et al.*, 2002 ;Yang *et al.*, 2003 ;Zhang *et al.*, 2003 ;Huang *et al.*, 2003 ;Chen *et al.*, 2004 ; Yeh *et al.*, 2005 ;Fu *et al.*, 2006 ;Luo *et al.*, 2006 ;Fan *et al.*, 2006 ;Probst-Hensch *et al.*, 2006 ;Yoshida *et al.*, 2007 ; Xia *et al.*, 2007 ;Huang *et al.*, 2007 ; Yang ZF *et al.*,2008 ;Lin LM *et al.*, 2008 ;Piao *et al.*, 2009 ; Zhang SS *et al.*, 2010 ;Yang *et al.*, 2010 ;Nisa *et al.*, 2010 ;Koh *et al.*, 2011 ;Huang *et al.*, 2012 ;Ching-Yu *et al.*, 2013 ;Cong *et al.*, 2014 ;Vogtmann *et al.*, 2014 ;Zeng *et al.*, 2016 ;Liangsonget *et al.*, 2020 ; IrajSaadat *et al.*, 2001 ; AteS *et al.*, 2005 ; Darazy *et al.*, 2011 ; Saeed *et al.*, 2013 ; Kassab *et al.*, 2014 ; Gorukmez *et al.*, 2016 ; Khabaz *et al.*, 2016 ; Butler *et al.*, 2001 ; Loktionov *et al.*, 2001 ; Ye *et al.*, 2002 ; Sachse *et al.*, 2002 ; Laso *et al.*, 2002 ; K. M. SMITS *et al.*, 2003 ; Van derhel *et al.*, 2003 ; Van der logt *et al.*, 2004 ; Kiss *et al.*, 2004 ; Landi *et al.*, 2005 ; Mariken *et al.*, 2005 ;Edine *et al.*, 2004 ; Little *et al.*, 2006 ; Martinez *et al.*, 2006 ; Huang *et al.*, 2006 ; Skjelbred *et al.*, 2007 ; Kury *et al.*, 2008 ; Cotterchio *et al.*, 2008 ; Curtin *et al.*, 2009 ; Csejtej *et al.*, 2009 ; Matakova *et al.*, 2009 ; Zupa *et al.*, 2009 ; Meira Epplein *et al.*, 2009 ; Cleary *et al.*, 2010 ; Hlavata *et al.*, 2010 ; Rudolph *et al.*, 2012 ; Renata Hezova *et al.*, 2012 ; Chirila *et al.*, 2013 ; Procopciuc *et al.*, 2014 ; Joanna Waś *et al.*, 2018 ; Klusek *et al.*, 2018 ; Stojkovic *et al.*, 2019 ;Milica *et al.*, 2019) (Tableaux01, 02, 03).

Les 69 études ont englobé un total de 51740 sujets répartis en : 21393 cas souffrant de cancers colorectaux de différents stades et grades et 30347 témoins présumés sains. Les sujets sont des deux sexes, d'âge variable et venant de 25 pays différents à travers les quatre continents : l'Afrique, l'Asie, l'Amérique et l'Europe.

Selon les trois populations choisies (population de l'Est d'Asie, l'Ouest d'Asie et le Nord-africain ainsi les caucasiens) le nombre total des cas et des témoins a été subdivisé comme suit :

- 7385 cas et 12481 témoins appartenant à la population de l'Est d'Asie.
- 695cas et 784témoins appartenant à la population de l'Ouest d'Asie et l'Afrique du Nord.
- Et enfin, 13313 cas et 17082 témoins appartenant à la population Caucasienne.

Un graphique en forêt « Forest plot » a été établi, afin d'indiquer les OR et les IC à 95% pour chaque étude (Figure 10, 11, 12).

Tableau 01 : Les principales études concernant *GSTMI*.

Nom de l'auteur principal et année	Groupe ethnique	Nombre de cas	Nombre de témoins	OR/IC à 95%	P valeur	Technique de génotypage	Génotype (effectifs)			
							Cas Nul	Témoins Nul	Cas sauvage	Témoins sauvage
<b>Zhou (2000)</b>	chinois	55	62	1,42 (0,68-2,98)	<0.001	PCR	34	33	21	29
<b>Zhang (2001)</b>	chinois	52	52	0,79 (0,37-1,72)	<0.001	Multiplex PCR	22	25	30	27
<b>Seow A et al, 2002</b>	Chinois	213	1194	1,25 (0,93-1,67)	< 0,05	TaqMan PCR	108	537	105	653
<b>Zhu (2002)</b>	chinois	104	10	0,66 (0,38-1,15)	<0.001	Multiplex PCR	48	57	56	44
<b>Yang (2003)</b>	chinois	58	65	2,76 (1,32-5,79)	<0.001	PCR-RFLP	40	29	18	36
<b>Huang (2003)</b>	chinois	82	82	2,46 (1,31-4,63)	<0.001	Multiplex PCR	46	28	36	54
<b>Chen (2004)</b>	chinois	125	339	0,99 (0,66-1,49)	<0.001	PCR	69	188	56	151
<b>Yeh (2005)</b>	chinois	727	736	0,98 (0,80-1,21)	<0.001	Multiplex PCR	402	410	325	326
<b>Fu (2006)</b>	chinois	315	439	0,97 (0,70-1,34)	<0.001	PCR	229	321	86	117
<b>Luo (2006)</b>	chinois	56	143	1,10 (0,58-2,10)	<0.001	PCR	20	48	36	95
<b>Fan (2006)</b>	chinois	140	343	1,11 (0,74-1,65)	<0.001	PCR	80	188	58	151
<b>Probst-Hensch (2006)</b>	chinois	300	1169	0,96 (0,75-1,24)	<0.001	TAQ-Man	132	525	168	643

<b>Yoshida (2007)</b>	Japonais	66	121	1,14 (0,63-2,08)	<0.001	PCR	36	62	30	59
<b>Xia (2007)</b>	chinois	112	140	1,82 (1,10-3,01)	<0.001	PCR	67	63	45	77
<b>Huang (2007)</b>	chinois	57	68	2,22 (1,06-4,65)	<0.001	PCR	40	35	17	33
<b>Yang ZF (2008)</b>	chinois	84	112	2,99 (1,64-5,46)	<0.001	PCR	60	51	24	61
<b>Lin LM (2008)</b>	chinois	120	204	1,71 (1,09-2,70)	<0.001	Multiplex PCR	69	90	51	114
<b>Piao (2009)</b>	sud-coréenne	1829	1699	1,02 (0,90-1,17)	<0.001	RT-PCR	1004	923	825	776
<b>Zhang SS (2010)</b>	Chinois	197	399	1,18 (0,83-1,66)	<0.001	Multiplex PCR	114	215	83	184
<b>Yang (2010)</b>	Chinois	322	1251	1,01 (0,79-1,30)	<0.001	RT-PCR	189	730	133	521
<b>Nisa (2010)</b>	Japonais	685	778	0,92 (0,75-1,13)	<0.001	Multiplex PCR	357	422	328	356
<b>Koh (2011)</b>	Chinois	480	1167	1,16 (0,94-1,43)	<0.001	Taq-Man	234	526	246	641
<b>Huang (2012)</b>	Chinois	130	100	1,15 (0,68-1,94)	<0.001	PCR	59	42	71	58
<b>Ching-Yu Lai et al (2013)</b>	Taiwan Chinois	283	491	0,81 (0,64-1,04)	0,254	PCR-RFLP	171	286	112	205
<b>Cong (2014)</b>	chinois	264	317	1,57 (1,13-2,18)	<0.001	Multiplex PCR	142	135	122	182
<b>Vogtmann(2014)</b>	chinois	340	673	1,03 (0,78-1,34)	<0.001	PCR	201	379	134	259
<b>Zeng (2016)</b>	chinois	108	215	1,93 (1,20-3,11)	<0.001	PCR	70	105	38	110
<b>Total</b>	<b>L'Asie (Est)</b>	<b>7304</b>	<b>12369</b>	<b>1.15 (1.09–1.22)</b>	<b>1.4e<sup>-6</sup></b>	/	<b>4043</b>	<b>6407</b>	<b>3261</b>	<b>5962</b>
<b>IrajSaadat</b>	Sud d'Iran	46	131	1,75	0,07	PCR	25	53	21	78

<b>et al(2001)</b>				(0,89-3,45)						
<b>AteS(2005)</b>	Turquie	181	204	1,56 (1,04-2,33)	<0.001	Real-Time PCR	98	88	83	116
<b>Darazy (2011)</b>	Liban	67	70	3,78 (1,68-8,51)	<0.001	PCR	25	12	32	58
<b>Saeed (2013)</b>	Arabie saoudite	79	100	4,04 (0,19-85,27)	<0.001	PCR	2	79	98	0
<b>Kassab (2014)</b>	Tunisie	147	128	1,14 (0,68-1,91)	<0.001	PCR multiplex	104	87	43	41
<b>Gorukmez (2016)</b>	Turque	92	116	0,57 (0,32-1,02)	0.001	Multiplex PCR	27	49	65	67
<b>Khabaz (2016)</b>	Arabie saoudite	83	35	2,57 (1,04-6,35)	<0.001	PCR	69	23	14	12
<b>Total</b>	<b>L'Asie (Ouest) et l'Afrique du nord</b>	<b>695</b>	<b>784</b>	<b>0.9 (0.8-1.14)</b>	<b>0.5</b>	<b>/</b>	<b>350</b>	<b>391</b>	<b>345</b>	<b>393</b>
<b>Butler (2001)</b>	Australie	219	200	0,93 (0,63-1,38)	<0.001	PCR	106	108	97	92
<b>Loktionov (2001)</b>	U.K	206	355	1,29 (0,90-1,84)	<0.001	PCR multiplex	133	208	73	147
<b>Ye (2002)</b>	U.K	41	82	1,41 (0,66-3,01)	<0.001	Spécifique PCR	20	33	21	49
<b>Sachse (2002)</b>	U.K	490	593	1,33 (1,04-1,69)	<0.001	PCR	284	302	206	291
<b>Laso (2002)</b>	Espagne	247	296	1,02 (0,73-1,43)	<0.001	PCR multiplex	133	158	114	138
<b>K. M. SMITS et al (2003)</b>	caucasiens	724	1743	0,80 (0,67-0,95)	0,97	TaqMan PCR	343	922	381	821
<b>Van derhel (2003)</b>	U.S.A	212	765	0,76 (0,56-1,04)	<0.001	PCR	88	369	124	396
<b>Van der logt (2004)</b>	U.S.A	371	415	1,03 (0,78-	<0.001	PCR	184	203	186	212

				1,37)						
<b>Kiss (2004)</b>	Hongrie	500	500	1,48 (1,16- 1,91)	<0.001	PCR	291	242	209	258
<b>Landi (2005)</b>	Espagne	176	162	0,88 (0,57- 1,36)	<0.001	PCR	99	96	77	66
<b>Mariken J. Tjhuis et al (2005)</b>	néerlandais	407	349	1,09 (0,79- 1,49)	0,72	PCR-RFLP	213	192	194	157
<b>Little (2006)</b>	U.K	241	383	0,87 (0,63- 1,21)	<0.001	PCR	131	221	110	162
<b>Martinez (2006)</b>	Espagne	144	329	1,91 (1,28- 2,85)	<0.001	PCR multiplex	87	149	55	180
<b>Huang (2006)</b>	U.S.A	315	547	1,19 (0,90- 1,57)	<0.001	PCR multiplex	180	289	135	258
<b>Skjelbred (2007)</b>	Norvège	108	299	1,02 (0,65- 1,58)	<0.001	PCR multiplex	55	151	53	148
<b>Kury (2008)</b>	France	1023	1121	1,11 (0,93- 1,31)	<0.001	TaqMan	544	568	479	553
<b>Cotterchio (2008)</b>	Canada	836	1249	0,99 (0,83- 1,18)	<0.001	PCR multiplex	441	661	395	588
<b>Curtin (2009)</b>	U.S.A	750	1201	0,89 (0,73- 1,08)	<0.001	PCR	323	545	310	465
<b>Csejtei (2009)</b>	Hongrie	102	97	1,58 (0,90- 2,77)	<0.001	PCR	60	46	42	51
<b>Matakova (2009)</b>	Slovaquie	183	402	1,11 (0,78- 1,57)	<0.001	PCR	100	220	83	202
<b>Zupa (2009)</b>	Italie	92	121	1,53 (0,87- 2,69)	<0.001	PCR	61	68	31	53
<b>Meira Epplein et al.(2009)</b>	Hawaii et Los Angeles, Californie	173	313	1,31 (0,88- 1,94)	0,12	TaqMan	91	147	82	166
<b>Cleary (2010)</b>	Canada	1174	1293	1,00 (0,85- 1,17)	<0.001	PCR multiplex	616	684	550	608
<b>Hlavata</b>	Tchéquie	495	495	1,23	<0.001	PCR-	267	241	228	254

<b>(2010)</b>				(0,96-1,58)		RFLP				
<b>Rudolph (2012)</b>	Allemand	1796	1806	1,04 (0,91-1,18)	<0.001	PCR multiplex	932	923	822	844
<b>Renata Hezova et al (2012)</b>	Europe centrale	197	218	1,25 (0,84-1,86)	0,263	RT-PCR	100	101	97	117
<b>Chirila (2013)</b>	Romanie	19	19	1,34 (0,30-6,02)	<0.001	PCR multiplex	5	4	14	15
<b>Procopciuc (2014)</b>	Romanie	150	162	2,24 (1,42-3,52)	<0.001	PCR-RFLP	90	65	60	97
<b>Joanna Waś et al (2018)</b>	Pologne	279	233	1,13 (0,79-1,60)	<0.001	PCR	128	100	151	133
<b>Klusek (2018)</b>	Pologne	197	104	1,06 (0,66-1,71)	<0.001	Taq-Man	92	47	105	57
<b>Stojkovic (2019)</b>	Serbe	509	399	1,09 (0,84-1,42)	0.001	Multiplex PCR	260	195	249	204
<b>Total</b>	<b>caucasiens</b>	<b>12376</b>	<b>16251</b>	<b>1.07 (1.03-1.12)</b>	<b>0.002</b>	/	<b>6457</b>	<b>8258</b>	<b>5919</b>	<b>7993</b>

Tableau 02 : Les principales études concernant *GSTT1*.

Nom de l'auteur principal et année	Groupe ethnique	Nombre de cas	Nombre de témoins	OR/IC à 95%	P valeur	Technique de géotypage	Géotype (effectifs)			
							Cas Nul	Témoins Nul	Cas sauvage	Témoins sauvage
<b>Zhou (2000)</b>	Chinois	55	62	1,29 (0,62-2,68)	0,013	PCR	31	31	24	31
<b>Seowet al, 2002</b>	Chinois	213	1194	0,89 (0,66-1,20)	< 0,05	TaqMan Assay/ TaqMan PCR	80	480	133	710
<b>Zhu (2002)</b>	Chinois	104	101	0,58 (0,34-1,02)	0,013	PCR multiplex	49	61	55	40
<b>Zhang (2003)</b>	Chinois	81	112	1,86 (1,03-3,37)	0,013	PCR multiplex	54	58	27	58
<b>Huang (2003)</b>	Chinois	82	82	1,05 (0,57-1,94)	0,013	PCR multiplex	41	40	41	42
<b>Chen (2004)</b>	Chinois	125	339	0,88 (0,52-1,49)	0,013	PCR	23	69	102	270
<b>Yeh (2005)</b>	Chinois	727	736	1,25 (1,02-1,53)	0,013	PCR multiplex	396	360	331	376
<b>Fu (2006)</b>	Chinois	315	439	0,92 (0,69-1,23)	0,013	PCR	174	251	141	187
<b>Fan (2006)</b>	Chinois	140	343	0,87 (0,52-1,44)	0,013	PCR	25	69	113	270
<b>Probst-Hensch (2006)</b>	Chinois	300	1169	0,73 (0,56-0,95)	0,013	TaqMan	100	475	200	693
<b>Huang (2007)</b>	Chinois	57	68	1,33 (0,65-	0,013	PCR	24	24	33	44

				2,75)						
<b>Lin LM (2008)</b>	Chinois	120	204	1,60 (1,02-2,52)	0,013	PCR multiplex	64	85	56	119
<b>Jin-MeiPiao et al (2009)</b>	sud-coréenne	1829	1699	1,06 (0,93-1,21)	<0,05	PCR en temps réel	950	858	879	841
<b>Zhang SS (2010)</b>	Chinois	197	399	1,09 (0,73-1,63)	0,013	PCR multiplex	47	89	150	310
<b>Yang (2010)</b>	Chinois	322	1251	1,08 (0,85-1,38)	0,013	RT-PCR	164	612	158	639
<b>Nisa (2010)</b>	Japonais	685	778	1,24 (1,01-1,52)	0,013	PCR multiplex	338	343	347	435
<b>Koh (2011)</b>	Chinois	480	1167	0,92 (0,74-1,14)	0,013	TaqMan	186	476	294	691
<b>Huang (2012)</b>	Chinois	130	100	1,15 (0,68-1,94)	0,013	PCR	67	48	63	52
<b>Ching-Yu Lai et al (2013)</b>	Taiwan Chine	491	2716	1,15 (0,90-1,46)	0,317	PCR	149	249	134	242
<b>Vogtmann (2014)</b>	Chinois	340	673	1,16 (0,89-1,51)	0,013	RT-PCR	173	318	164	350
<b>Cong (2014)</b>	Chinois	264	317	1,66 (1,20-2,31)	0,013	PCR multiplex	139	127	125	190
<b>Zeng (2016)</b>	Chinois	108	215	1,49 (0,94-2,38)	0,013	PCR	60	98	48	117
<b>Total</b>	<b>L'Asie (Est)</b>	<b>7165</b>	<b>14164</b>	<b>1.18 (1.11-1.26)</b>	<b>2.5e<sup>-08</sup></b>	/	<b>3334</b>	<b>5221</b>	<b>3831</b>	<b>8943</b>

<b>Iraj Saadat et al (2001)</b>	Sud d'Iran	46	131	1,41 (0,70-2,88)	0,07	PCR	18	41	28	90
<b>Total</b>	<b>L'Asie (Ouest) et l'Afrique du nord</b>	<b>46</b>	<b>131</b>	<b>1,41 (0,70-2,88)</b>	<b>0,07</b>	/	<b>18</b>	<b>41</b>	<b>28</b>	<b>90</b>
<b>Carmen Martínez et al (2006)</b>	Espagnoles	144	329	3,62 (2,34-5,62)	$P < 10^{-7}$	PCR multiplex	74	76	68	253
<b>Renata Hezova et al (2012)</b>	Europe centrale	197	218	1,13 (0,69-1,86)	0,531	RT-PCR	40	39	157	197
<b>Joanna Waś et al (2018)</b>	Pologne	279	233	1,15 (0,73-1,83)	0,30	PCR multiplex	59	44	220	189
<b>Milica et al (2019)</b>	Belgrade Serbie	509	399	1,35 (0,99-1,83)	0,050	PCR multiplex	364	308	145	91
<b>Edine et al (2004)</b>	néerlandais	428	432	1,3 (0,9-1,7).	0,04	PCR multiplex	61	67	367	365
<b>Mariken et al (2005)</b>	néerlandais	407	349	0,97 (0,64-1,46)	0,75	PCR/RFLP	71	66	336	283
<b>Meira Epplein et al. (2009)</b>	Hawaii et Los Angeles, Californie	173	313	0,62 (0,39-1,00)	0,27	TaqMan	46	112	127	201
<b>Total</b>	<b>caucasiens</b>	<b>2137</b>	<b>2273</b>	<b>1,07 (0,95-1,2)</b>	<b>0,29</b>	/	<b>715</b>	<b>712</b>	<b>1422</b>	<b>1561</b>

**Tableau03** : Les principales études combinent les deux gènes *GSTM1* et *GSTT1*.

Nom de l'auteur principal et année	Groupe ethnique	Nombre de cas	Nombre de témoins	OR/IC à 95%	P valeur	Technique de géotypage	Géotype (effectifs)			
							Cas Nul	Témoins Nul	Cas sauvage	Témoins sauvage
<b>Zhou (2000)</b>	Chinois	55	62	2,14 (0,70-6,57)	0,001	PCR	17	17	38	45
<b>Seow A et al, 2002</b>	Chinois	213	1194	0,43 (0,20-0,96)	< 0.05	TaqMan Assay/ TaqMan PCR	39	228	174	966
<b>Zhu (2002)</b>	Chinois	104	101	4,33 (1,52-12,33)	0,001	PCR multiplex	28	11	76	90
<b>Huang (2003)</b>	Chinois	82	82	2,48 (1,05-5,86)	0,001	PCR multiplex	26	14	56	68
<b>Chen (2004)</b>	Chinois	125	339	1,20 (0,62-2,31)	0,001	PCR	18	36	107	303
<b>Fan (2006)</b>	Chinois	140	343	1,24 (0,66-2,34)	0,001	PCR	22	36	118	307
<b>Huang (2007)</b>	Chinois	57	68	1,13 (0,46-2,81)	0,001	PCR	21	11	36	57
<b>Piao (2009)</b>	sud-coréenne	1829	1699	1,12 (0,93-1,36)	0,001	RT-PCR	533	461	1296	1238
<b>Yang (2010)</b>	Chinois	322	1251	1,06 (0,74-1,51)	0,001	RT-PCR	96	330	226	921
<b>Koh (2011)</b>	Chinois	480	1167	0,94 (0,71-1,26)	0,001	TaqMan	163	421	317	746
<b>Huang (2012)</b>	Chinois	130	100	1,14 (0,48-2,72)	0,001	PCR	15	12	115	88

<b>Vogtmann (2014)</b>	Chinois	340	673	1,20 (0,82-1,76)	0,001	RT-PCR	114	209	226	464
<b>NingCong et al (2014)</b>	Pékin chine	264	317	1,95 (1,33-2,85)	< 0,001	PCR multiplex	119	83	145	234
<b>Zeng (2016)</b>	Chinois	108	215	3,64 (1,68-7,91)	0,001	PCR	35	34	73	181
<b>Total</b>	<b>L'Asie (Est)</b>	<b>4249</b>	<b>7611</b>	<b>1.24 (1.14-1.35)</b>	<b>3.3e<sup>-07</sup></b>	/	<b>1246</b>	<b>1903</b>	<b>3003</b>	<b>5708</b>
<b>IrajSaadat et al., (2001)</b>	Sud d'Iran	46	131	2,73(0,94-7,95)	0,07	PCR/	9	14	37	117
<b>Total</b>	<b>L'Asie (Ouest) et l'Afrique du nord</b>	<b>46</b>	<b>131</b>	<b>2,73(0,94-7,95)</b>	<b>0,07</b>	/	<b>9</b>	<b>14</b>	<b>37</b>	<b>117</b>
<b>Mariken J. Tijhuis et al (2005)</b>	néerlandais	407	349	1,15(0,92-1,44)	0,86	PCR/RFLP	252	222	155	127
<b>Carmen Martínez et al (2006)</b>	Espagnoles	144	329	0,27 (0,16-0,47)	<10 <sup>-6</sup>	PCR multiplex	42	24	102	305
<b>Total</b>	<b>caucasiens</b>	<b>551</b>	<b>678</b>	<b>1.74 (1.17-2.57)</b>	<b>0.006</b>	/	<b>294</b>	<b>246</b>	<b>257</b>	<b>432</b>

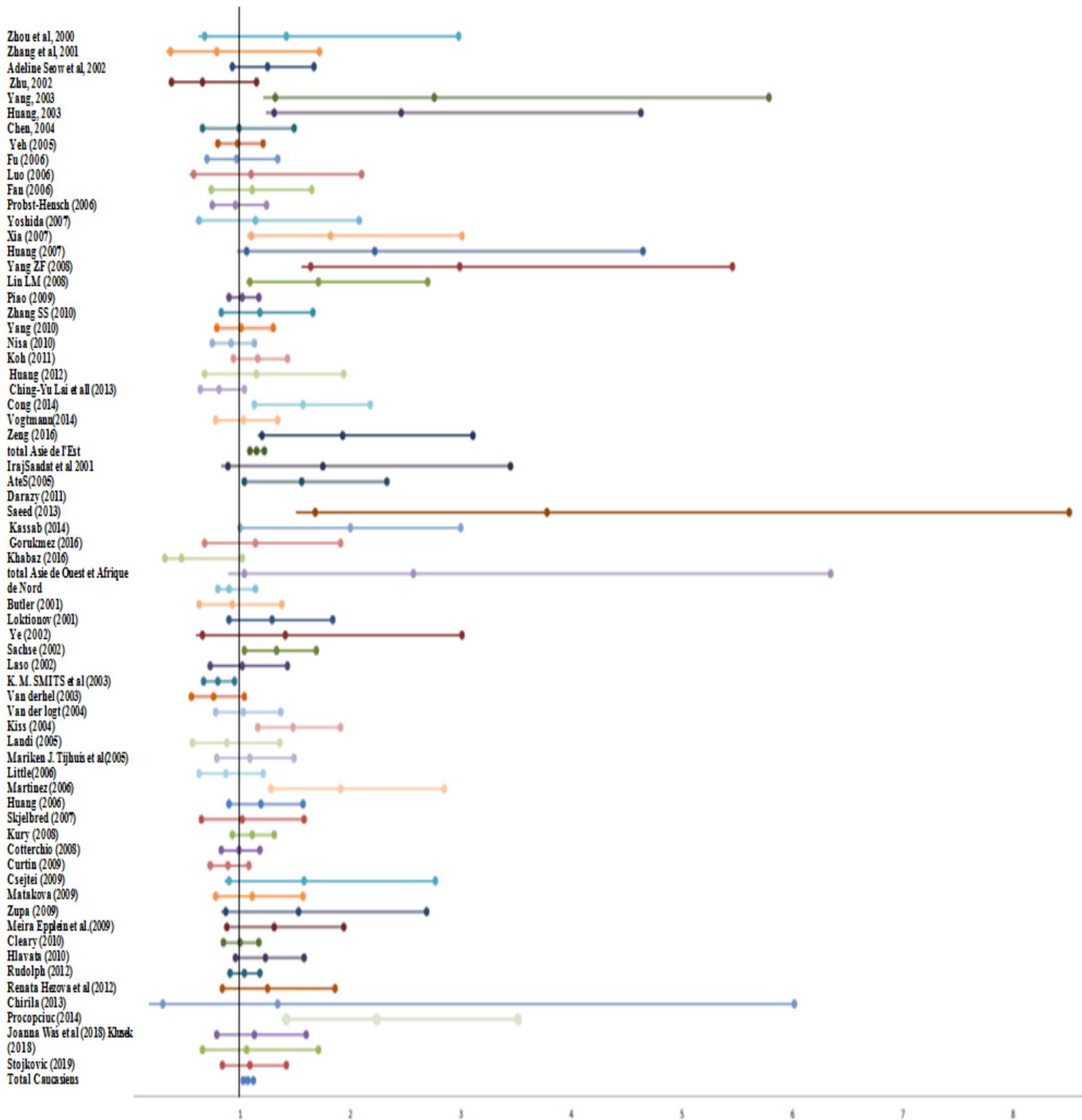


Figure 10 : Forest-plot représentant les 66 études cas-témoins de polymorphisme *GSTM1* de notre méta-analyse.

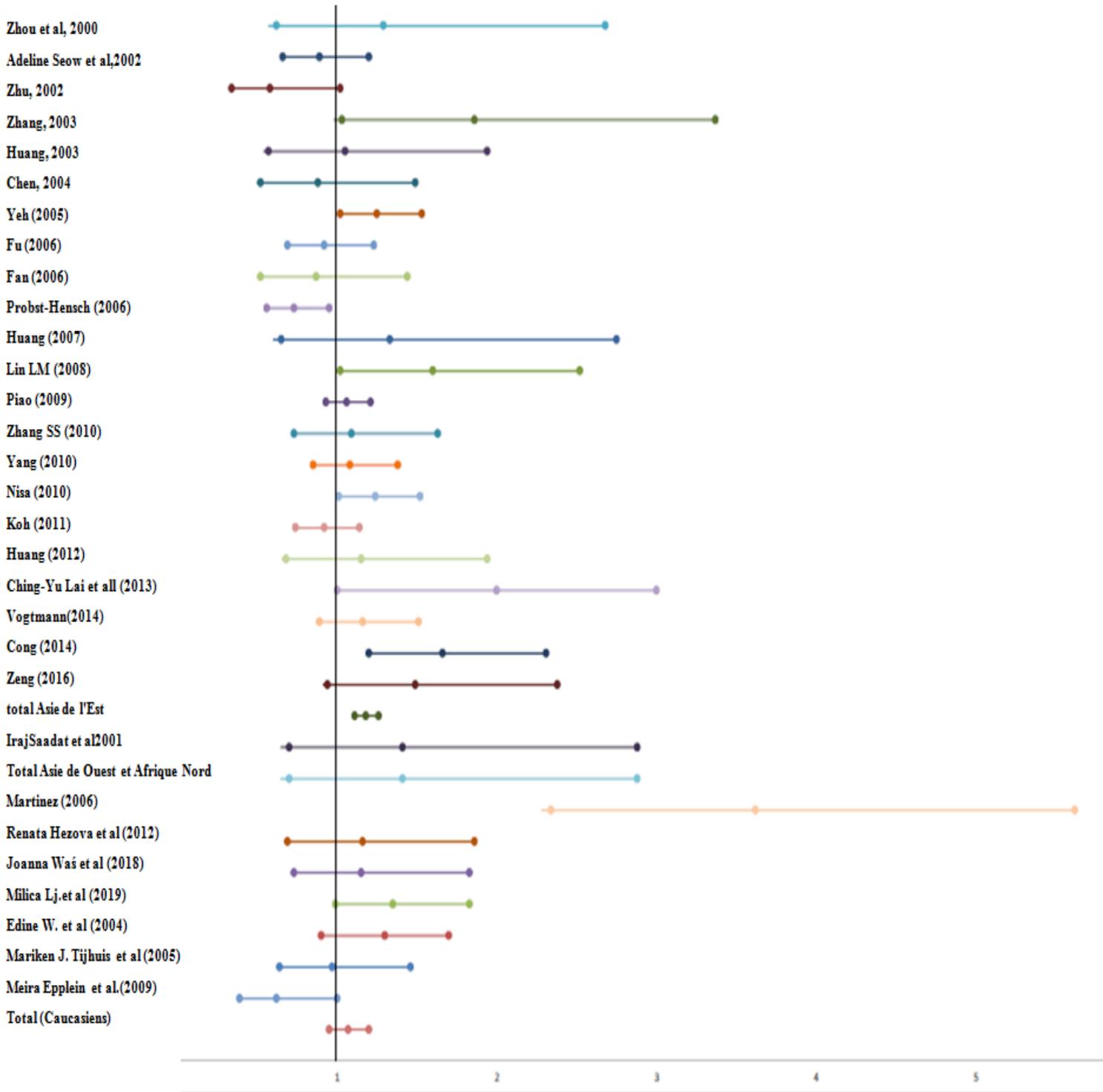


Figure 11 : Forest-plot représentant les 30 études cas-témoins de polymorphisme *GSTT1* de notre méta-analyse.

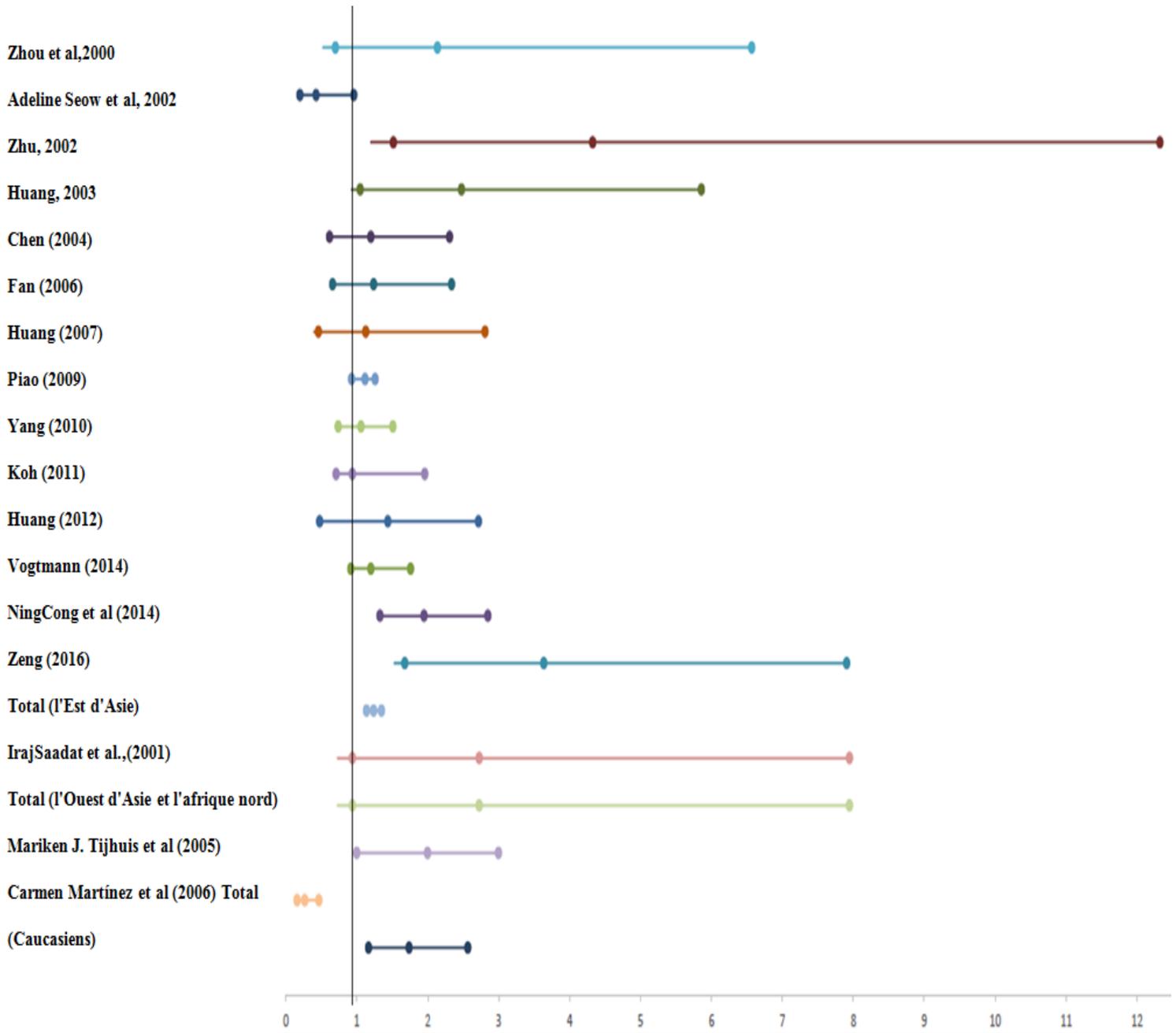


Figure 12 : Forest-plot représentant les 17 études cas-témoins de polymorphisme *GSTM1* et *GSTT1* de notre méta-analyse.

**Tableau 04 :** Les fréquences génotypiques nul et sauvages pour chaque gène par rapport au groupe ethnique.

	Groupes ethniques											
	Asie (Est)			Asie (Ouest) et le Nord-Africain			Caucasiens			Afrique		
										Tunisiens		
	<i>GSTMI</i>	<i>GSTTI</i>	<i>GSTMI</i> et <i>GSTTI</i>	<i>GSTMI</i>	<i>GSTTI</i>	<i>GSTMI</i> et <i>GSTTI</i>	<i>GSTMI</i>	<i>GSTTI</i>	<i>GSTMI</i> et <i>GSTTI</i>	<i>GSTMI</i>	<i>GSTTI</i>	<i>GSTMI</i> et <i>GSTTI</i>
Fréquence génotypique Nul	51,80 %	36,87 %	25%	49,88 %	31,30 %	10,69 %	50,82 %	31,33 %	36,29 %	67,97 %	/	/
Fréquence génotypique sauvage	48,20 %	63,13 %	75%	50,12 %	68,70 %	89,31 %	49,18 %	68,67 %	63,71 %	32,03 %	/	/

Dans cette méta analyse nous avons pu regroupés 66 études cas témoins qui traites comme problématique l'implication de la délétion du gène *GSTMI* dans le développement d'un cancer colorectale. Ces études ont été réalisées sur des patients et des témoins appariés appartiennent à des nationalités et groupes ethniques différents. Le nombre d'études et des participants le plus importants sont réalisés par les Chinois en regroupent 27 études réalisés entre 2000 et 2016 avec la participation de 7304 patients atteints de cancer colorectal et 12369 témoins en bonne santé. Un nombre important d'études sont réalisés entre 2001 et 2019 sur les Caucasiens représenté principalement par 31 études parmi ces études on a environs 21 études européennes, six études américaines, deux études canadiennes et les autres australiennes dont le nombre total des patients atteints de cancer colorectal est de 12376 ainsi 16251 témoins. Sept études réalisées entre 2001 et 2016 sur la population asiatique d'Ouest et le Nord-africain avec la participation de 695 patients atteints de cancer colorectal et 784témoins. Dans notre recherche nous n'avons trouvé aucune étude sur notre population Algérienne, une seule étude Tunisienne par rapport à toute la région Nord-Africaine cela implique un manque d'information sur l'implication de ce polymorphisme dans le développement de cancer colorectale dans notre population Algérienne et toute la région Nord-Africaine.

Nous avons aussi regroupés 30 études cas témoins qui représentent l'implication de la délétion du gène *GSTTI* dans le développement d'un cancer colorectale. Ces études ont été réalisées sur des patients et des témoins appariés appartiennent à des nationalités et groupes ethniques différents. Le nombre d'études et des participants le plus importants sont réalisés par les Chinois en regroupent 22études

réalisées entre 2000 et 2016 avec la participation de 7165 patients atteints de cancer colorectal et 14164 témoins en bonne santé. Sept études sont réalisés entre 2006 et 2019 sur les caucasiens représenté par 2137 patients atteints de cancer colorectal et 2273 témoins ainsi qu'une seule étude sur la population asiatique de l'Ouest réalisée en 2001 et représente 46 patients atteints de cancer colorectal et 131 témoins. Dans cette recherche aussi nous n'avons trouvé aucune étude sur toute la région Nord-Africaine.

Ensuite, nous avons aussi regroupés 17 études cas témoins qui représentent l'implication de la délétion de la combinaison du gène *GSTM1* et *GSTT1* dans le développement d'un cancer colorectal.

Le nombre d'études et des participants le plus importants sont réalisés par les chinois en regroupent 14 études réalisées entre 2000 et 2016 avec la participation de 4249 patients atteints de cancer colorectale et 7611 témoins en bonne santé. Deux études sont réalisées sur les caucasiens en 2005 et 2006 représentées 551 patients atteints de cancer colorectal et 678 témoins. Ainsi une seule étude réalisée en 2001 sur la population de l'Asie de l'Ouest qui représente 46 patients atteints de cancer colorectal et 131 témoins. Dans cette recherche aussi nous n'avons trouvé aucune étude sur notre population Algérienne par rapport à toute la région Nord-Africaine en manque d'information sur l'implication de ce polymorphisme dans le développement de cancer colorectale dans notre population Algérienne et toute la région Nord-Africaine.

Nous avons réalisé des tableaux qui regroupent toutes ces informations sur les 69 études de différentes populations suivi des graphiques en forêt « Forest plot » qui ont été établi à l'aide de l'Excel afin d'indiquer les OR et les IC à 95% pour chaque étude. On remarque bien que le nombre des études sur le polymorphisme du gène *GSTM1* est nettement plus important par rapport au *GSTT1*.

Pour bien comprendre cette déférence il est à rappeler que les *GST* sont particulièrement importantes dans le processus de détoxification des amines aromatiques hétérocycliques et des hydrocarbures aromatiques polycycliques, facteurs de risque largement reconnus de développement de CCR trouvés dans la viande transformée et le tabac (**Koh et al., 2011**). Le polymorphisme des *GSTM1* entraîne souvent une altération ou même une absence totale d'activité enzymatique qui en raison de leur rôle important dans la détoxification des cancérogènes, donc il freine le processus de la détoxification cellulaire et pourrait avoir un effet sur la cancérogenèse du CCR (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4649893/>) sachant que le génotype *GSTM1 nul* est le facteur le plus important de la réduction globale de l'activité GST (**Henriquez et al., 2012**). Par conséquence, la plupart des chercheurs penchent en premier lieu sur les polymorphismes et les

délétions du gène *GSTM1* afin d'étudier une éventuelle association avec un évènement de carcinogénèse.

L'analyse des résultats des études incluses dans notre méta-analyse selon le groupe ethnique nous permet de dire que :

**Dans le groupe ethnique d'Asie (Est)**, un total de 27 études dont douze études ont montré l'association entre le polymorphisme du gène *GSTM1* et le cancer colorectal : **Yang (2003)** (OR= 2,76 ; 95%IC= [1,32-5,79] ; P Valeur = <0.001), **Huang (2003)** (OR= 2,46 ; 95%IC= [1,31-4,63] ; P Valeur = <0.001), **Xia (2007)** (OR= 1,82 ; 95%IC= [1,10-3,01] ; P Valeur = <0.001), **Huang (2007)** (OR= 2,22 ; 95%IC= [1,06-4,65] ; P Valeur = <0.001), **Yang ZF (2008)** (OR= 2,99 ; 95%IC= [1,64-5,56] ; P Valeur = <0.001), **Lin LM (2008)** (OR= 1,71 ; 95%IC= [1,09-2,70] ; P Valeur = <0.001), **Cong (2014)** (OR= 1,57 ; 95%IC= [1,13-2,18] ; P Valeur = <0.001), **Zeng (2016)** (OR= 1,93 ; 95%IC= [1,20-3,11] ; P Valeur = <0.001), **Zhang (2003)** (OR= 1,86 ; 95%IC= [1,03-3,37] ; P Valeur = 0,013), **Yeh (2005)** (OR= 1,25 ; 95%IC= [1,02-1,53] ; P Valeur = 0,013), **Nisa (2010)** (OR= 1,24 ; 95%IC= [1,01-1,52] ; P Valeur = 0,013), **Zhu (2002)** (OR= 4,33 ; 95%IC= [1,52-12,33] ; P Valeur = 0,001).

Le fait d'avoir 12/27 études qui montrent une association de la délétion du gène *GSTM1* avec le développement de CCR montre un grand contredit entre les études réalisées sur le sujet. Pour avoir une conclusion sur cette problématique des études complémentaires sont nécessaire comme des méta-analyses. Notre méta-analyse à permet de tranché sur le sujet et elle a permet de dire que pour le groupe ethnique de l'Asie de l'Est la délétion du gène *GSTM1* représente un facteur de risque pour le CCR (OR= 1,15 ; 95%IC= [1,09–1,22] ; P Valeur =  $1.4e^{-6}$ ).

Deux études sur vingt-deux ont montré l'association entre le polymorphisme du gène *GSTT1* et le cancer colorectal : **Lin LM (2008)** (OR= 1,60 ; 95%IC= [1,02-2,52] ; P Valeur = 0,013), **Cong (2014)** (OR= 1,66 ; 95%IC= [1,20-2,31] ; P Valeur = 0,013).

Une seule étude de **Probst-Hensch (2006)** a rapporté que le facteur testé (délétion *GSTT1*) est un facteur protecteur contre le cancer de colon (OR= 0,73 ; 95%IC= [0,56-0,95] ; P Valeur = 0,013).

Ainsi que trois autres études sur quatorze ont montré l'association entre la combinaison des délétions des gènes *GSTM1* et *GSTT1* et le cancer colorectal : **Huang (2003)** (OR= 2,48 ; 95%IC= [1,05-5,86] ; P Valeur = 0.001). **Cong (2014)** (OR= 1,95 ; 95%IC= [1,33-2,85] ; P Valeur = <0,001), **Zeng (2016)** (OR= 3,64 ; 95%IC= [1,68-7,91] ; P Valeur = 0.001).

Seule l'étude de **Seow et al., 2002** a rapporté que la double délétion *GSTMI* et *GSTTI* est un facteur protecteur contre le cancer colorectal (OR= 0,43 ; 95%IC= [0,20–0,96] ; P Valeur = < 0.05).

En résumé, dans cette population asiatique avec une consommation élevée de légumes crucifères et des taux de cancer colorectal, ils ont observés une interaction entre le génotype *GST* et l'ITC alimentaire de telle sorte qu'un ITC alimentaire élevé est associé à un risque significativement plus faible de cancer colorectal chez les individus qui sont à la fois *GSTMI* et *TInul*, et donc métaboliser et excréter ces composés à un rythme plus lent. L'association n'est pas observée chez ceux qui sont positifs pour l'une ou les deux de ces enzymes métaboliques (**Seow et al., 2002**).

Le calcul de l'OR, IC et P value des effectifs combiné des études inclus dans notre méta-analyse nous a permis de conclure que la délétion du gène *GSTTI* représente un facteur de risque de CCR (OR : 1.18 95%IC [1.11-1.26] et P value : 2.5e-08). La même chose pour la combinaison des deux délétions (OR= 1,24 ; 95%IC= [1.14-1.35] ; P Valeur = 3.3e<sup>-07</sup>).

**Pour le groupe ethnique de l'Asie (Ouest) et le Nord-africain**, un total de sept études, trois études ont montré l'association entre le polymorphisme du gène *GSTMI* et le risque du cancer colorectal : **AteS (2005)** (OR= 1,56 ; 95%IC= [1,04-2,33] ; P Valeur = <0,001), **Darazy (2011)** (OR= 3,78 ; 95%IC= [1,68-8,51] ; P Valeur = <0,001), (**Khabaz et al., 2016**) (OR= 2,57 ; 95%IC= [1,04-6,35] ; P Valeur = <0,001).

Notre méta-analyse a permis de trancher sur le sujet et elle a permis de dire que pour le groupe ethnique de l'Asie (Ouest) et le Nord-africain la délétion du gène *GSTMI* représente un facteur de risque pour le CCR (OR= 0,9 ; 95%IC= [0.8-1.14] ; P Valeur = 0,5).

Par contre aucune de ces études n'a montré l'association entre le polymorphisme du *GSTTI* et la combinaison des deux gènes *GSTMI* et *GSTTI* et le cancer colorectal.

Reconnaissant le fait que le cancer est une maladie multifactorielle impliquant des facteurs héréditaires et environnementaux, la présente étude s'est concentrée sur la base génétique de la susceptibilité au cancer et a démontré que le génotype *GSTMI*nul est un facteur de risque important pour le développement du cancer gastro-intestinal chez les libanais (**Darazy, 2011**). De nombreuses études ont évalué la possibilité d'un cancer colorectal chez des individus avec le génotype nul de *GSTMI*; néanmoins, les résultats sont assez discutables (**Hezova et al., 2012; Kassab et al., 2014 ; Procopciuc et al., 2014**). Le présent article décrit les génotypes *GSTMI* et l'impact du polymorphisme *GSTMI* sur la susceptibilité aux malignités colorectales dans la population saoudienne testée. Malgré la petite taille

de l'échantillon dans la présente étude, nos résultats concernant l'incidence des génotypes du polymorphisme *GSTMI* chez les 35 témoins étaient presque en accord avec les résultats d'autres études de différentes parties du monde (**van der Logt et al., 2004** ; **Kassab et al., 2014**). Les légères différences observées se sont révélées non significatives (**Khabaz et al., 2016**).

**Pour les caucasiens**, un total de 30 études, 03 études ont montré l'association entre le polymorphisme du gène *GSTMI* et le risque du cancer colorectal : **Sachse (2002)** (OR= 1,33 ; 95%IC= [1,04-1,69] ; P<sub>Valeur</sub> = <0,001), **Kiss (2004)** (OR= 1,48 ; 95%IC= [1,16-1,91] ; P<sub>Valeur</sub> = <0,001), **Martinez (2006)** (OR= 1,91 ; 95%IC= [1,28-2,85] ; P<sub>Valeur</sub> = <0,001).

Seule l'étude de **K. M. Smits et al (2003)** a conclu qu'il n'y avait aucune relation apparente entre le génotype *GSTMI* et le cancer colorectal, et qu'il est probable que le génotype *GSTMI* ne modifie pas le risque de cancer colorectal induit par le tabagisme. Cependant, des études plus importantes comprenant des informations sur plusieurs polymorphismes génétiques métaboliques, des antécédents de tabagisme détaillés et d'autres informations épidémiologiques sont nécessaires.

L'étude **Martinez (2006)** a montré l'association entre le polymorphisme du gène *GSTTI* et le cancer colorectal (OR= 3,62 ; 95%IC= [2,34-5,62] ; P<sub>Valeur</sub> = <10<sup>-7</sup>) par contre la combinaison des gènes *GSTMI* et *GSTTI* représente un facteur de protection contre le cancer colorectal (OR= 0,27 ; 95%IC= [0,16-0,47] ; P<sub>Valeur</sub> = <10<sup>-6</sup>). Cette étude indique que les polymorphismes *GST*, en particulier le génotype double nul *GSTMI/GSTTI*, peuvent être considérés comme des gènes à faible pénétrance pour le cancer gastro-intestinal **Martinez (2006)**.

Le génotype nul *GSTTI*, particulièrement s'il est associé au génotype nul *GSTMI*, augmente fortement le risque de cancers colorectaux **Martinez (2006)**.

En résumé, cette étude fournit des données nouvelles et pertinentes identifiant les variations des gènes codant pour les enzymes GST en tant que marqueurs génétiques qui, lorsqu'ils sont combinés avec d'autres marqueurs génétiques et épigénétiques, sont susceptibles d'être d'une grande utilité dans les études d'épidémiologie moléculaire axées sur l'identification et l'évaluation des populations à haut risque **Martinez (2006)**.

#### **Pour le *GSTMI* :**

La fréquence de génotype nul du gène *GSTMI* est de 51.8%, 49.88%, 50.82% pour les populations de l'Asie de l'Est, Asie de l'Ouest et Nord Africains et Caucasiens respectivement. Ces résultats indiquent une grande similitude entre la distribution de génotype nul du gène *GSTMI* entre ces trois groupes ethniques. Il est à noter qu'il y a une variation des fréquences d'une étude à l'autre, ces

variations résultent de différents facteurs tels que le groupe ethnique, la taille de l'échantillon étudié, la tranche d'âge des sujets et la source de leur sélection. On remarque que par rapport à notre région Nord-Africaine une seule étude existe avec une fréquence de génotype nul de 67.97%. Cette fréquence est plus importante que la moyenne calculer pour les autres populations. A cause de manque d'études sur le sujet dans la région Nord-Africaine nous n'avant pas pu comparer cette fréquence avec d'autre études. Par conséquence, nous avons comparé les fréquences rapportées dans les études incluses dans notre méta-analyse avec les fréquences d'études Tunisienne (**Rouissi et al., 2009**), Algérienne (**Hireche et al., 2015**) et Egyptienne (**Goerlitz et al., 2011**) sur l'implication de polymorphisme nul du gène *GSTMI* et dans le développement de cancer de la vessie ou les fréquences sont de 44,8%, 44.7% et 45.9% respectivement qui est nettement moins important que l'étude de **Kassab et al., 2014**. Cette déférence de fréquence peut être expliquée par les mêmes arguments précédents (taille d'échantillonnage, la tranche d'âge, la source de sélection).

**Pour le *GSTTI* :**

La fréquence de génotype nul du gène *GSTTI* est de 36,87%, 31,30%, 31,33% pour les populations de l'Asie de l'Est, Asie de l'Ouest et Caucasiens respectivement. Ces résultats sont similaires entre la distribution de génotype nul du gène *GSTTI* entre ces trois groupes ethniques. On remarque que par rapport à notre région Nord-Africaine il n'existe aucune étude sur l'implication de la délétion du gène *GSTTI* avec le développement de CCR. Les fréquences obtenues dans notre méta-analyse pour les groupes ethniques de l'Asie de l'Ouest et les Caucasiens sont proches de la fréquence obtenue par l'étude de Rouissi et al, 2009 sur la population Tunisienne qui représente 30.4% (**Rouissi et al., 2009**). Par ailleurs, la fréquence de la délétion du gène *GSTTI* dans la population Algérienne est moins importante que les fréquences obtenues dans notre méta-analyse (26.6% pour la population Algérienne vs 36,87%, 31,30%, 31,33% pour les populations de l'Asie de l'Est, Asie de l'Ouest et Caucasiens respectivement) (**Hireche et al., 2015**).

**Pour la combinaison *GSTMI* et *GSTTI* :**

La fréquence de la combinaison du gène *GSTMI* et *GSTTI* est de 25%, 10,69%, 36,29% pour les populations de l'Asie de l'Est, Asie de l'Ouest et Caucasiens respectivement. Ces résultats montrent une variation entre la distribution de génotype nul du gène *GSTMI* et *GSTTI* entre ces trois groupes ethniques. On peut dire que le groupe ethnique de l'Asie de l'Ouest est le moins touché par la double délétion des deux gènes *GSTMI* et *GSTTI* avec une fréquence de 10.69% alors que les Caucasiens sont les plus touché avec une fréquence de 36.29%.

On remarque que par rapport à notre région Nord-Africaine il n'existe aucune étude avec une fréquence de la double délétion des deux gènes *GSTMI* et *GSTTI*. A cause de manque d'études sur le sujet dans la région Nord-Africaine nous n'avant pas pu comparer cette étude avec d'autre par conséquence nous avons comparé avec la fréquence obtenue par Hireche et al, 2015 sur la population Algérienne et qui indique une fréquence de 11.7%, cette fréquence est proche de celle enregistré chez le groupe ethnique de l'Asie de l'Ouest.

Nous avons constaté aussi que le risque du CCR lié à la délétion des gènes *GSTMI* et *GSTTI* diffère d'une population à l'autre. En effet, si l'on tient compte des résultats de l'ensemble des études décrites pour chaque population étudiée, le risque semble être plus accru pour le groupe ethnique de l'Asie de l'Est porteurs de la délétion du gène *GSTMI* (OR= 1,15 ; 95%IC= [1.09–1.22] ; P<sub>valeur</sub> = 1.4 e<sup>-6</sup>) par rapport à la population Caucasiennne qui représente une association moins importante entre la délétion du gène *GSTMI* et le CCR (OR= 1,07 ; 95%IC= [1.03-1.12] ; P<sub>valeur</sub> = 0.002).

Pour la population d'Asie (Ouest) et le Nord-Africain, il n'y a pas d'association entre la délétion du gène *GSTMI* et le CCR (OR= 0,9 ; 95%IC= [0.8-1.14] ; P<sub>valeur</sub> = 0.5).

Pour la délétion du gène *GSTTI*, seul le groupe ethnique de l'Asie de l'Est représente une association entre la délétion et le développement d'un CCR (OR= 1,18 ; 95%IC= [1.11-1.26] ; P<sub>valeur</sub> = 2.5e<sup>-08</sup>), par contre pour les groupes ethnique d'Asie (Ouest) et Caucasiennne il n'y a pas d'association (OR= 1,41 ; 95%IC= [0,70-2,88] ; P<sub>valeur</sub> = 0.07), (OR= 1,07 ; 95%IC= [0.95-1.2] ; P<sub>valeur</sub> = 0.29). Pour la population Nord-Africaine aucune donnée n'est disponible jusqu'à présent sur l'association de la délétion du gène *GSTTI* et le CCR.

Dans ce cas, il apparait qu'un risque accru associé au tabagisme a été observé chez les hommes et les femmes, l'association positive avec le tabagisme était plus évidente pour le cancer du côlon, une augmentation de 18% du risque de cancer colorectal ait été estimée pour les fumeurs par rapport aux non-fumeurs dans une méta-analyse récente (Nisa et al., 2010).

Pour la combinaison des délétions des gènes *GSTMI* et *GSTTI*, le risque du cancer colorectal est plus accru pour la population caucasienne (OR= 1,74 ; 95%IC= [1.17-2.57] ; P<sub>valeur</sub> = 0.006) par rapport à la population asiatique (Est) (OR= 1,24 ; 95%IC= [1.14-1.35] ; P<sub>valeur</sub> = 3.3e<sup>-7</sup>).

Pour la population de l'Asie (Ouest), il n'y a pas d'association significative (OR= 2,73 ; 95%IC = [0,94-7,95] ; P<sub>valeur</sub> = 0,07). Pour la région Nord-Africaine aucune étude n'a été réalisée sur cette problématique.

Ces observations peuvent être expliquées par le fait que la présence des deux délétions à l'état homozygote est associée à une réduction ou une perte totale de l'activité enzymatique des Glutathion S-Transférases (Abd El Hameed et al., 2010)(Song et al., 2009).

Dans ce contexte, on pourrait suggérer que la présence de la double délétion *GSTM1 nul / GSTT1 nul* jouerait un rôle important dans la carcinogenèse colorectal mettant en exergue le rôle biologique important accompli par les enzymes Glutathion S-transférases dans la détoxification des xénobiotiques.

La différence de degré d'implication des délétions des gènes *GSTM1* et *GSTT1* d'une population à l'autre revient principalement au fait que le CCR est une pathologie multifactorielle, autrement dit les délétions étudiées dans notre étude ne permettent pas à elles seules de causer le développement de la maladie mais elles augmentent le risque et en présence d'autres facteurs génétiques, environnementaux et épigénétiques la maladie se déclenche. Dans notre cas nous avons remarqué que les populations de l'Asie de l'Est (principalement la population Chinoise) et la population Caucasienne ont une association plus importante entre les délétions étudiées et le CCR. Cela peut venir principalement du régime alimentaire riche en riz qui cause la constipation chez les populations de l'Asie de l'Est sachant que la constipation est un facteur de risque de CCR car elle peut causer des blessures dans la membrane interne de colon ou de rectum provoquant un contact direct entre les xénobiotiques et les cellules nus (non protégé). Pour les Caucasiens une consommation importante des viandes rouges associée au génotype à risque des gènes *GST* peut être la cause de l'association importante. D'un autre côté le taux élevé de la pollution dans les pays occidentaux augmente le taux de l'exposition aux xénobiotiques et en association avec les délétions des gènes *GST* cela peut augmenter considérablement le risque de développement d'un CCR.

## **Conclusion et perspectives :**

Au terme de notre travail, nous pouvons conclure que le cancer colorectal est une pathologie multifactorielle résultant des effets et interactions de nombreux facteurs comportementaux, environnementaux et génétiques.

L'exposition aux différents facteurs de risque est donc un élément déclencheur primordial de tumeurs colorectales. En effet, l'impact d'exposition peut varier d'une personne à une autre selon le degré d'exposition, la dose consommée et la prédisposition génétique (tels les polymorphismes des gènes impliqués dans les voies de détoxification comme les *GST*).

Une analyse approfondie portée sur les gènes de détoxification polymorphe *GST* (*Glutathionne S-transférases*) a été effectuée sous forme d'une Méta-analyse, rassemblant trois groupes ethnique à travers le monde : L'Asie (Est), l'Asie (Ouest) et le Nord-Africain et les Caucasiens. Cette analyse est réalisée afin d'affirmer ou d'infirmer d'abord l'implication des délétions des gènes *GST* dans l'étiologie du cancer colorectal et d'examiner en deuxième lieu le degré d'implication de ce génotype dans le développement de CCR chez les différents groupes ethniques et enfin d'expliquer les résultats obtenus par notre étude.

Les résultats de notre Méta-analyse ont réussi à prouver que la délétion des gènes *GSTM1* et *GSTT1* étaient effectivement liés à un risque accru de développer d'un cancer colorectal. Ce risque s'avère différent d'une population à l'autre et semble être plus élevé pour la population de l'Asie de l'Est suivi de la population Caucasienne. Pour le groupe ethnique de l'Asie de l'Ouest l'association est moins importante et pour la population Nord-Africaine nous avons constaté un manque d'étude sur la problématique en question.

En perspective : dans le but d'effectuer des recherches plus détaillées sur le continent Africain, les populations Nord-Africaine et plus précisément notre population Algérienne afin de constater une éventuelle association entre les délétions des gènes *GST* et le CCR. Puis de pouvoir déterminer quelle population Africaine est majoritairement exposée au risque du cancer colorectal, nous pouvons envisager de :

- Élargir notre échantillon d'étude cas / témoins, en visant toutes les populations Africaines (l'Afrique noire et le sud Afrique), et non seulement les Nord-Africains, car les effectifs disponibles par rapport à ce continent sont nettement plus bas en comparaison avec les autres populations.

- Examiner les différents types de polymorphismes (*GST*) du gène *GSTM1*, *GSTT1*, et déterminer leurs impacts sur la carcinogénèse colorectale. Chercher les polymorphismes les plus représentés dans chaque groupe ethnique.
- Analyser d'autres polymorphismes et d'autres gènes qui peuvent être liée à la pathologie.
- Explorer l'association des polymorphismes génétique avec d'autres facteurs en particulier les facteurs environnementaux comme la consommation d'alcool et le tabagisme.
- Réaliser une Méta-analyse se rapportant sur l'effet combiné des gènes de détoxification *GSTs* (Glutathionne S- transférases) en impliquant les facteurs environnementaux tels le tabagisme ou l'exposition professionnelle.

## Références bibliographiques

### A

Aaltonen LA, Peltomaki P, Leach FS. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* 1993;260:812.

Abd El Hameed AH, Negm OE, El-Gamal OM, Hamouda HE, El Nouby KA, Ismail GM. Genetic polymorphism of glutathione S-transferases M1 and T1 in Egyptian patients with bilharzial bladder cancer. *Urologic Oncology*. 2010; 28(3):296-301.

Abdel-Rahman SZ, Soliman AS, Bondy ML, Omar S, El-Badawy SA, Khaled HM, Seifeldin IA, Levin B (2000) Inheritance of the 194Trp and the 399Gln variant alleles of the DNA repair gene XRCC1 are associated with increased risk of early-onset colorectal carcinoma. *Cancer Lett* 159: 79-86.

Abid.L ; 2016dépistage du cancer colorectal est-il justifié en Algérie <http://www.santemaghreb.com/algerie/abid0116.htm> Copyright © 2016 NG COM Santé tropicale. Tout droits réservés.

Andreyev, H. J., A. R. Norman, D. Cunningham, J. Oates, and B. R. Dix et al., 2001 Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the 'Rascal II' study. *Br J Cancer* 85: 692-696.

Ates, , N.A., Tamer, L., Ates, , C., Ercan, B., Elipek, T., Ocal, K. et al. (2005) Glutathione S-transferase M1, T1, P1 genotypes and risk for development of colorectal cancer. *Biochem. Genet.* 43, 149–163, <https://doi.org/10.1007/s10528-005-1508-z>.

Attardi, L. D., and R. A. DePinho, 2004 conquering the complexity of p53. *Nat Genet* 36: 7-8.

### B

Baker, S. J., E. R. Fearon, J. M. Nigro, S. R. Hamilton, A. C. Preisinger et al., 1989 Chromosome 17 deletions and p53 gene mutation in colorectal carcinomas. *Science* 244: 217-221.

Beaune P, Lorient M. Bases moléculaires de la susceptibilité aux xénobiotiques : aspects métaboliques. *Médecine/Sciences*2000 ; 16 : 1051-6.

Ben Sahra I., le marchand brustel y. Tanti j.-f & bost f. (2008). Obésité et cancers du côlon et de la prostate implication des adipokines. *Obes Springer* 72-77.

Benhamou S, Lee WJ, Alexandrie AK, et al. Meta- and pooled analyses of the effects of *glutathione S-transferase M1* polymorphisms and smoking on lung cancer risk. *Carcinogenesis* 2004;23: 1343-50.

Bjork J, Akerbrant H, Iselius L, Alm T, Hultcrantz R. Epidemiology of familial adenomatous polyposis in Sweden: changes over time and differences in phenotype between males and females. *Scand J Gastroenterol*. 1999; 34: 1230-five.

Blobe, G. C., W. P. Schieman and H. F. Lodish, 2000 Role of transforming growth factor beta in human disease. *N Engl J Med* 342: 1350-1358.

Bos J, Fearon S, Van Boom H. et al., 1987 Prevalence of ras gene mutations in human colorectal cancers. *Nature* 327: 293-297.

Bulow, S., T. Berk and K. Neale, The history of familial adenomatous polyposis. *Fam Cancer*. 2006;5(3):213-20. doi: 10.1007/s10689-005-5854-0.

Burns J, Barton C, Wynford-Thomas D, Lemoine N (1993) In vitro transformation of epithelial cells by RAS oncogenes. *Epithelial Cell Biol* 2: 26-43.

Butler, W.J., Ryan, P. and Roberts-Thomson, I.C. (2001) Metabolic genotypes and risk for colorectal cancer. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 16, 631–635, <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2001.02501.x>.

### C

Chen Y., Wang X., & Wang J. (2012). Excess body weight and the risk of primary liver cancer: an updated meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Cancer*. Elsevier. 48(14):2137-45.

Chen, K., Jiang, Q.T., Leng, S.G., et al. (2004) Associations between genetic polymorphisms of *glutathione S-transferase M1 and T1*, smoking and susceptibility to colorectal cancer: a case-control study. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 26, 645-648.

Chen, Y., Qin, X.P., Yang, P. et al. (2013) *Glutathione S-transferase T1* gene polymorphism and colorectal cancer risk: an updated analysis. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 37, 626–635, <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2013.04.007>.

Cheng YW, Pincas H, Bacolod MD, Schemmann G, Giardina SF, Huang J, Barral S, Idrees K, Khan SA, Zeng Z, Rosenberg S, Notterman DA, Ott J, Paty P, Barany F (2008) CpG island methylator phenotype associates with low-degree chromosomal abnormalities in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 14: 6005-6013.

Chintalacheruvu LM, Shaw T, Buddam A, Diab O, Kassim T, Mukherjee S, Lynch HT. Principaux syndromes de cancer gastro-intestinal héréditaire: une revue narrative. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2017 Jun ; 26 (2) : 157-163.

Chirila, D.N, R A Popp, O Balacescu, et al. (2013) *GST* gene variants in synchronous colorectal cancers and synchronous association of colorectal cancers with other cancers. *Chirurgia (Bucur)* 108, 365–371.

Chute cristopher G., Willett Walter C & Colditz Graham A. (1991) A prospective study of body mass, Height, and smoking on the risk of colorectal cancer in women. *Cancer Causes and Control Springer.* 2: 117 - 124.

Cleary, S.P., Cotterchio, M., Shi, E., Gallinger, S. and Harper, P. (2010) Cigarette smoking, genetic variants in carcinogen-metabolizing enzymes, and colorectal cancer risk. *Am. J. Epidemiol.* 172, 1000–1014, <https://doi.org/10.1093/aje/kwq245>.

Coggan M, Whitbread L, Whittington A, Board P. Structure and organization of the human theta- class glutathione S-transferase and D-dopachrome tautomerase gene complex. *The Biochemical Journal*. 1998; 334 (3):617-23.

Cong, N., Liu, L., Xie, Y., Shao, W. and Song, J. (2014) Association between *glutathione S-transferase T1, M1, and P1* genotypes and the risk of colorectal cancer. *J. Korean Med. Sci.* 29, 1488–1492, <https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.11.1488>.

Cotterchio, M., Boucher, B.A., Manno, M., Gallinger, S., Okey, A.B. and Harper, P.A. (2008) Red meat intake, doneness, polymorphisms in genes that encode carcinogen-metabolizing enzymes, and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 17, 3098–3107, <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0341>.

Csejtei, A., Tibold, A., Ember, I. and Kiss, I. (2009) Genetic polymorphism in patients with colorectal and with head and neck cancer. *Orv. Hetil.* 150,1545–1549, <https://doi.org/10.1556/oh.2009.28634>.

Cunningham, D. et coll. Cancer colorectal. *Lancet.* 2010 Mar 20;375(9719):1030-47. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60353-4.

Curtin, K., Samowitz, W.S., Wolff, R.K., Herrick, J., Caan, B.J. and Slattery, M.L. (2009) Somatic alterations, metabolizing genes and smoking in rectal cancer. *Int. J. Cancer* 125, 158–164, <https://doi.org/10.1002/ijc.24338>.

## D

Dai, Z. et coll. [Analyse et prévision de la tendance de l'incidence du cancer colorectal en Chine]. *Zhonghuayu fang yi xue zazhi [journal chinois de médecine préventive]* 46, 598–603 (2012).

Dalle, S., T. Martin-Denavit and L. Thomas, 2006 [Genotypic hypervariability of melanoma : a therapeutic challenge]. *Med Sci (Paris)* 22: 178-182.

Darazy, M., Balbaa, M., Mugharbil, A., Saeed, H., Sidani, H. and Abdel-Razzak, Z. (2011) *CYP1A1*, *CYP2E1*, and *GSTM1* gene polymorphisms and susceptibility to colorectal and gastric cancer among Lebanese. *Genet Test Mol. Biomarkers* 15, 423–429, <https://doi.org/10.1089/gtmb.2010.0206>.

Davies, H., G. R. Bignell, C. Cox, P et al., 2002 Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 417: 949-954.

Drobná Z, Del Razo LM, Garcia-Vargas G, Sánchez-Ramírez B, González-Horta C, Ballinas-Casarrubias L, Loomis D, Stýblo M. Identification des génotypes nuls *GST-T1* et *GST-M1* en utilisant la haute résolution analyse de fusion. *Chem Res Toxicol.* 2012; 25: 216–24.

## E

Ellis LM, Takahashi Y, Liu W, Shaheen RM (2000) Vascular endothelial growth factor in human colon cancer: biology and therapeutic implications. *The oncologist* 5 Suppl 1: 11-15.

Eppert, K., R. Pirone, P. Hoodless et al., 1996 MADR2 maps to 18q21 and encodes a TGFbeta-regulated MAD-related protein that is functionally mutated in colorectal carcinoma. *Cell* 86: 543-552.

Epplein, M. Fung-Lung Chung, Marc T. Goodman, et al. (2009) Urinary isothiocyanates; *glutathione S-transferase M1, T1, and P1* polymorphisms; and risk of colorectal cancer: the Multiethnic Cohort Study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 18, 314–320, <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0627>.

Evans, DG et coll. Incidence du cancer colorectal héréditaire sans polypose dans une étude de population portant sur 1137 cas consécutifs de cancer colorectal. *Le journal britannique de chirurgie* 84, 1281–1285.

## F

Fan, C.H., Ming-juan Jin., Yang Zhang et al. (2006) Association between genetic polymorphisms of metabolic enzymes and susceptibility of colorectal cancer. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 40, 13–17.

Fearon, ER. Génétique moléculaire du cancer colorectal. *Revue annuelle de pathologie* 6, 479-507, 10.1146/annurev-pathol-011110-130235 (2011).

Fearon ER, Vogelstein B (1990) A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 61: 759-767.

FEDERATION NATIONALE des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) et La Ligue Nationale Contre le Cancer, Paris, 2009/

Ferlay, J. et coll. Estimations de la charge mondiale du cancer en 2008 : GLOBOCAN 2008. *Revue internationale du cancer. Journal international du cancer* 127, 2893-2917, 10.1002 / ijc.25516 (2010).

Ferron M, Praz F, Pocard M. The genetics of colorectal cancer. *Ann Chir.* 2005; 130(10):602–607.

Fodde, R., R. Smiths and H. Clevers, 2001 APC, signal transduction and genetic instability in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 1: 55-67.

Forrester, K., C. Almoguera, K. Han, W. E. Grizzle and M. Perucho, 1987 Detection of high incidence of K-RAS oncogenes during human colon tumorigenesis. *Nature* 327: 298-303.

Fu, Q.H., Gao, C.M., Wu, J.Z., Cao, J., Tajima, K. and Zhou, J.N. (2006) Polymorphisms of *GSTT1*, *GSTM1* and *GSTP1* and susceptibility of colorectal cancer. *Pract. J. Cancer* 21, 247–250, [+260].

## G

Goerlitz D, El Daly M, Abdel-Hamid M, et al. *GSTM1*, *GSTT1* null variants, and *GPX1* single nucleotide polymorphism are not associated with bladder cancer risk in Egypt. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 2011 ; 20 (7) :1552-4.

Gong M, Dong W, Shi Z, Xu Y, Ni W, An R. Polymorphisme génétique de *GSTM1*, *GSTT1* et *GSTP1* avec risque de cancer de la prostate : une Méta-analyse de 57 études. *PLoS One.* 2012; 7: e50587.

Gorukmez, O., Yakut, T., Gorukmez, O., Sag, S.O., Topak, A., Sahinturk, S. et al. (2016) *Glutathione S-transferase T1, M1 and P1* Genetic Polymorphisms and Susceptibility to Colorectal Cancer in Turkey. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 17, 3855–3859.

Grady WM (2004) Genomic instability and colon cancer. *Cancer Metastasis Rev* 23: 11-27. *GSTM1* and *GSTT1*: a case-control study in the Grampian region of Scotland. *Int. J. Cancer* 119, 2155–2164, <https://doi.org/10.1002/ijc.22093>.

## H

Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR : Glutathione transferases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005, 45: 51-88.

Hayes, JD & Strange, polymorphismes RC Glutathione S-transférase et leurs conséquences biologiques. *Pharmacology* 61, 154–166, 28396 (2000).

Hengstler, JG et coll. Facteurs de résistance dans le tissu du cancer du côlon et le tissu normal du côlon adjacent : glutathion S-transférases alpha et pi, glutathion et aldéhyde déshydrogénase. *Cancer lettres* 128, 105–112 (1998).

Henriquez-Hernandez LA, Navarro P, Luzardo OP, et al. Polymorphisms of glutathione S-transferase mu and theta, MDR1 and VEGF genes as risk factors of bladder cancer: a case-control study. *Urologic Oncology*. 2012 ; 30(5) :660-5.

Hezova R, Bienertova-Vasku J, Sachlova M, et al. Polymorphismes courants dans *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *GSTA1* et sensibilité au cancer colorectal dans la population d'Europe centrale. *Eur J Med Res*. 2012; 17: 17-22.

Hireche, A., NC Kherouatou, A., Ribouh, N., Abadi, MJ Shi et D. Satta. (2015) POLYMORPHIC DELETIONS OF *GLUTATHIONE S-TRANSFERASES M1, T1* AND BLADDER CANCER RISK IN ALGERIAN POPULATION. *Journal asiatique de recherche pharmaceutique et clinique*, vol. 11, non. 5, mai 2018, pp. 458-62, doi:10.22159/ajpcr.2018.v11i5.25673.

Hlavata I, Vrana D, Smerhovsky Z et al. Association entre les polymorphismes liés à l'exposition dans le *CYP1B1*, *EPHX1*, *NQO1*, *GSTM1*, *GSTP1* et *GSTT1* et le risque de cancer colorectal dans une population tchèque. *Oncol Rep*. 2010; 24: 1347-1353.

Holley, SL et coll. Les polymorphismes du groupe glutathion S-transférase mu sont associés à la progression tumorale et à l'évolution des patients dans le cancer colorectal. *Revue International d'oncologie* 28, 231-236 (2006).

Hollman AL, Tchounwou PB, Huang HC. The Association between Gene-Environment Interactions and Diseases Involving the Human *GST* Superfamily with SNP Variants. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2016; 13(4):379.

Howard R A., Freedman D M., & Park Y. (2008). Physical activity, sedentary behavior, and the risk of colon and rectal cancer in the NIH-AARP Diet and- Health Study. *Cancer Causes & Control*. *Springer*. 19(9): 939-53.

<https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-colon-6869/>

Huang, K., Sandler, R.S., Millikan, R.C., Schroeder, J.C., North, K.E. and Hu, J. (2006) *GSTM1* and *GSTT1* polymorphisms, cigarette smoking, and risk of colon cancer: a population-based case-control study in North Carolina (United States). *Cancer Causes Control* 17, 385–394, <https://doi.org/10.1007/s10552-005-0424-1>.

Huang, L.R. (2007) Genetic polymorphisms of *GSTM1*, *GSTT1*, and colorectal tumor susceptibility, Fujian Medical University.

Huang, P., Zhou, Z., Liu, J., Ma, H., Zhou, Y. and Ge, H. (2003) *GSTM1* and *GSTT1* polymorphisms and colorectal cancer susceptibility in Chongqing people. *Acta Acad. Med. Militaris Tertiae* 25, 1714–1717.

Huang, X., Tan, Z. and Zhang, Y. (2012) *GSTM1*, *GSTT1* gene polymorphisms and susceptibility to colorectal cancer in Guangxi Zhuang relationship. *J. Guangxi Med. Univ.* 29, 106–108.

#### I

Iacopetta, B., 2003 TP53 mutation in colorectal cancer. *Hum Mutat* 21: 271-276.

Issa JP (2004) CpG island methylator phenotype in cancer. *Nat Rev Cancer* 4: 988-993.

#### J

Jemal, A., Smith, RA & Ward, E. Variations mondiales du cancer colorectal. CA : un journal sur le cancer pour les cliniciens 59, 366–378, 10.3322 / caac.20038 (2009).

#### K

Kanth P, Grimmett J, Champine M, Burt R, Samadder NJ. Polypose colorectale héréditaire et syndromes cancéreux : une introduction au diagnostic et à la gestion. *Am J Gastroenterol.* 2017 Oct; 112 (10): 1509-1525.

Kassab, A., Msolly, A., Lakhdar, R., Gharbi, O. and Miled, A. (2014) Polymorphisms of *glutathione-S-transferases M1*, *T1*, *P1* and susceptibility to colorectal cancer in a sample of the Tunisian population. *Med. Oncol.* 31, 760, <https://doi.org/10.1007/s12032-013-0760-z>.

Kazubek M, Długosz A, Pawlik K. Zastosowanie technik PCR w toksykologii. *Postepy Hig Med Dosw.* 2010; 64: 482–9.

Kern SE, Fearon ER, Tersmette KW, Enterline JP, Leppert M, Nakamura Y, White R, Vogelstein B, Hamilton SR (1989) Clinical and pathological associations with allelic loss in colorectal carcinoma [corrected]. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 261: 3099-3103.

Khabaz MN. Le polymorphisme *GSTP1* Ile105Val n'est pas associé à la susceptibilité au cancer colorectal. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012 ; 13 : 2949–53.

Khabaz, M.N., Nedjadi, T., Gari, M.A., et al. (2016) *GSTM1* gene polymorphism and the risk of colorectal cancer in a Saudi Arabian population. *Genet Mol. Res.* 15, <https://doi.org/10.4238/gmr.15017551>.

- Kinzler, K. W., and B. Vogelstein, 1996 Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 87: 159-170.
- Kiss, I. Barna Bogner., Gabor Pajkos., et al. (2004) Polymorphisms of *glutathione-S-transferase* and *arylamine N acetyltransferase* enzymes and susceptibility to colorectal cancer. *Anticancer Res.* 24, 3965–3970.
- Klusek, J., Nasierowska-Guttmejer, A., Kowalik, A., et al. (2018) *GSTM1*, *GSTT1*, and *GSTP1* polymorphisms and colorectal cancer risk in Polish nonsmokers. *Oncotarget* 9, 21224–21230, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25031>.
- Koh, W.P., Nelson, H.H., Yuan, J.M., et al. (2011) Glutathione S-transferase (*GST*) gene polymorphisms, cigarette smoking and colorectal cancer risk among Chinese in Singapore. *Carcinogenesis* 32, 1507–1511, <https://doi.org/10.1093/carcin/bgr175>.
- Ku" ry, S. Bruno Buecher, Sébastien Robiou-du-Pontet al. (2008) Low-penetrance alleles predisposing to sporadic colorectal cancers: A French case-controlled genetic association study. *BMC Cancer* 8, 326, <https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-326>.
- Kuniyasu H, Yasui W, Shinohara H, Yano S, Ellis LM, Wilson MR, Bucana CD, Rikita T, Tahara E, Fidler IJ (2000) Induction of angiogenesis by hyperplastic colonic mucosa adjacent to colon cancer. *Am J Pathol* 157: 1523-1535.
- Kushi L.H., Doyle C., & Cullough M.C.M. (2012). American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. Atlanta. 62(1):30-67.
- L**
- Lammi, L., S. Arte, M. Somer, *et al.*, 2004 Mutation in *AXIN2* cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer. *Am J Hum Genet* 74: 1043-1050.
- Lamoril J ; Deybach J-C ; Bouizegarene P. L'instabilité des microsatellites dans les cancers du côlon. *Immuno-analyse & biologie spécialisée* 2006, vol.21, n°4, pp. 211-222.
- Landi, S. Gemignani, F; Moreno, V et al. (2005) A comprehensive analysis of phase I and phase II metabolism gene polymorphisms and risk of colorectal cancer. *Pharmacogenet. Genomics* 15, 535–546, <https://doi.org/10.1097/01.fpc.0000165904.48994.3d>.
- Laso, N. MJ Lafuent., S Mas et al. (2002) *Glutathione S-transferase* (*GSTM1* and *GSTT1*)-dependent risk for colorectal cancer. *Anticancer Res.* 22, 3399–3403.
- Leitzmann M.F. (2011). Physical activity and genitourinary cancer prevention. Courneya KS and Friedenreich CM (Eds). *Physical Activity and Cancer*. Springer. Berlin. 3. 43-72.
- Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B (1998) Genetic instabilities in human cancers. *Nature* 396: 643-649.

- Li J, Xu W, Liu F, Huang S, He M (2015) *GSTM1* polymorphism contribute to colorectal cancer in Asian populations: a prospective meta-analysis. *Sci Rep* 5:12514 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4649893/>
- Lin, L.M., Min, X. and Chen, H. (2008) *Glutathione S-transferases* polymorphisms and sporadic colorectal cancer susceptibility in Zhejiang province. *Chin J. Int. Med.* 47, 413–414.
- Little, J., Sharp, L., Masson, L.F., et al. (2006) Colorectal cancer and genetic polymorphisms of CYP1A1, *Int J Cancer* Nov 1;119(9):2155-64. doi: 10.1002/ijc.22093.
- Loktionov, A., Watson, M.A., Gunter, M., Stebbings, W.S., Speakman, C.T. and Bingham, S.A. (2001) *Glutathione-S-transferase* gene polymorphisms in colorectal cancer patients: interaction between *GSTM1* and *GSTM3* allele variants as a risk-modulating factor. *Carcinogenesis* 22, 1053–1060, <https://doi.org/10.1093/carcin/22.7.1053>.
- Luo W, Kinsey M, Schiffman JD, Lessnick SL. Glutathion S-transférases dans le cancer pédiatrique. *Front Oncol.* 2011; 1: 1–11.
- Luo, J., He, M. and Liu, X. (2006) Relationship between polymorphisms in *glutathione-S-transferase M1* gene and susceptibility to colorectal cancer. *Anat. Res.* 28, 52–54.
- Lynch HT, Lynch JF (1998) Genetics of colonic cancer. *Digestion* 59: 481-492.
- Lynch, H. T., T. G. Shaw and J. F. Lynch, Inherited predisposition to cancer: a historical overview. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004 Aug 15;129C(1): 5-22. doi: 10.1002/ajmg.c.30026.

## M

- Ma, Q. Xenobiotic-Activated Receptors: From Transcription to Drug Metabolism to Disease. *Chem. Res. Toxicol.* 21, 1651–1671 (2008).
- Mariken, J., Chen, K., Jin., Fan, C.H., Song, L., Jiang, Q.T., Yu, W.P. et al. (2005) A case-control study on the association between genetic polymorphisms of metabolic enzymes and the risk of colorectal cancer. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. Septembre 2005;26(9):659-64.
- Markowitz, SD and Bertagnolli, MM Origines moléculaires du cancer : base moléculaire du cancer colorectal. *Le journal de médecine de la Nouvelle-Angleterre* 361, 2449–2460, 10.1056 / NEJMra0804588 (2009).
- Martinez, C., José Ag Agúndez ., José M Ladero et al. (2006) *Glutathione S-transferases mu 1, theta 1, pi 1, alpha 1 and mu 3* genetic polymorphisms and the risk of colorectal and gastric cancers in humans. *Pharmacogenomics* 7, 711–718, <https://doi.org/10.2217/14622416.7.5.711>.
- Matakova, T., Sivonova, M., Halasova, E., et al. (2009) Polymorphisms of biotransforming enzymes (*GSTs*) and their association with colorectal cancer in the Slovak population. *Neoplasma* 56, 422-427, <https://doi.org/10.4149/neo`2009`05`422>.

Milica, Lj., Stojkovic Lalosevic, Coric, V.M., et al. (2019) Deletion and Single Nucleotide Polymorphisms in Common *Glutathione-S Transferases* Contribute to Colorectal Cancer Development. *Pathol. Oncol. Res.* 25, 1579–1587, <https://doi.org/10.1007/s12253-019-00589-1>

Mitchell R.J, Farrington S. M, Dunlop M. G., and Campbell H. Mismatch Repair Genes *hMLH1*, *hMSH2*, and Colorectal Cancer: A HuGE Review *American Journal of Epidemiology* November 15, 2002 volume 156 number 10.

Morin, P., N. Barker, H. Clevers et al., 1997 Activation of beta-catenin-Tcf signaling in colon cancer by mutation in beta-catenin or APC. *Science* 275: 1787-1790.

## N

Nakao A, Afrakhte M, Moren a, et al. Identification of Smad7, a TGFbeta-inducible antagonist of TGF-beta signaling. *Nature* 1997; 389:631–635.

NCBI. *glutathione S-transferase M1* transcript variant 2 [Homo sapiens]: NCBI; 2017 [25/03/2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/AAT06768.1>.

NCBI. *glutathione S-transferase theta-1* isoform a [Homo sapiens] 2017 [04/04/2021]. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP\\_000844.2](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_000844.2).

NCBI. *GSTM1* *glutathione S-transferase mu 1* [Homo sapiens (human)] NCBI 2017 [25/03/2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2944>.

NCBI. *GSTP1* *glutathione S-transférase pi 1* [Homo sapiens (human)] 2021 [22/05/2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2950>.

NCBI. Homo sapiens *glutathione S-transferase theta 1 (GSTT1)*, transcript variant 2017 [28/10/2017]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide>.

NCBI. Polymorphismes du gène *GST* et risque de développement du cancer colorectal 2014 [20/05/2014]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4171468/>

NCBI. SNP *GSTM1* 2017 [21/10/2017]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=GSTM1>.

Nisa, H. Suminori, K., Guang, Y., Kengo, T., Juin, N., Ryuichi, M., Masao, T., Yoshihiro, K., Yoshihiko, M., Takeshi, O., Koji I., Kitaroh, F., Takafumi, M., Yohichi, Y., Kenji, T., Hitoshi, I., Reiji, T. Cigarette smoking, genetic polymorphisms and colorectal cancer risk: the Fukuoka colorectal cancer study. *BMC Cancer* 10, 274, <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-274>.

## O

Ogobuiro I, Gonzales J, Tuma F. StatPearls [Internet]. Édition StatPearls; Treasure Island 2020. Physiologie, gastro-intestinal. [PubMed].

OMIM. Lynch syndrome I. [26/03/2021]. Available from: <https://www.omim.org/entry/120435?search=120435&highlight=120435>.

OMIM. Polypose, intestinale, dispersée et discrète. [26/03/2021]. Available from : <https://www.omim.org/entry/175400?search=%23175100&highlight=175100>.

**P**

Peltomaki, F. S. Leach, P. Sistonen, L. Pylkkanen et al., Aaltonen, 1993 Clues to the pathogenesis of familial colorectalThe International HapMap Project. *Nature* 426: 789-796.

Pemble S, Schroeder KR, Spencer SR, et al. Human *glutathione S-transferase theta (GSTT1)*: cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism. *The Biochemical Journal*. 1994; 300 (1):271-6.

Piao, J.M. Min-Ho Shin , Sun-Seog Kweonet al. (2009) *Glutathione-S-transferase (GSTM1, GSTT1)* and the risk of gastro-intestinal cancer in a Korean population. *World J. Gastroenterol*. 15, 5716–5721, <https://doi.org/10.3748/wjg.15.5716>.

Polakis, P., 1999 The oncogenic activation of beta-catenin. *Curr Opin Genet Dev* 9: 15-21.

Potter J.D. (1999). Risk factors for colon neoplasia-epidemiology and biology. *Eur J Cancer*. 31:1033-38.

Potter J.D., Slattery M.L., Bostick R.M & Gapstur S.M. (1993). Colon cancer: a review of the epidemiology. *EpidemiolRev*15 :499-545.

Precup G, Vodnar DC. Gut *Prevotella* en tant que biomarqueur possible de l'alimentation et de ses rôles eubiotique par rapport à dysbiotique : une revue complète de la littérature. *Br J Nutr*. 28 juil.2019; 122: 131-140. [PubMed ].

Probst-Hensch, N.M., Sun, C.L., Van Den Berg, D., Ceschi, M., Koh, W.P. and Yu, M.C. (2006) The effect of the cyclin D1 (CCND1) A870G polymorphism on colorectal cancer risk is modified by *glutathione-S-transferase* polymorphisms and isothiocyanate intake in the Singapore Chinese Health Study. *Carcinogenesis* 27, 2475–2482, <https://doi.org/10.1093/carcin/bgl116>.

Procopciuc, L.M. and Osian, G. (2014) *GSTM1*-null genotype as a risk factor for sporadic colorectal cancer in a Romanian population. *Cancer Invest*. 32, 53–62, <https://doi.org/10.3109/07357907.2013.867972>.

Purdie, C. A., J. O’Grady, J. Piris, A.H. Wyllie and C. C. Bird, 1991 p53 expression in colorectal tumors. *Am J Pathol* 138: 807-813.

**R**

Rajagopalan, H., A. Bardelli, C. Lengauer, K. et al., 2002 Tumorigenesis : RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature* 418: 934.

Reya, T., and H. Clevers, 2005 Wnt signaling in stem cells and cancer. *Nature* 434: 843-850.

Rouissi K, Ouerhani S, Oliveira E, et al. Polymorphisms in one-carbon metabolism pathway genes and risk for bladder cancer in a Tunisian population. *Cancer Genetics and Cytogenetics*. 2009; 195(1):43-53.

Rubinfeld, B., I. Albert, E. Porfiri, *et al.*, 1996 Binding of GSK3beta to the APC-beta-catenin complex and regulation of complex assembly. *Science* 272: 1023-1026.

Rudolph, A. Rebecca Hein, Michael Hoffmeister, *et al.* (2012) Copy number variations of *GSTT1* and *GSTM1*, colorectal cancer risk and possible effect modification of cigarette smoking and menopausal hormone therapy. *Int. J. Cancer* 131, E841–E848, <https://doi.org/10.1002/ijc.27428>.

## S

Saadat, I. and Saadat, M. (2001) *Glutathione S-transferase M1 and T1 null* genotypes and the risk of gastric and colorectal cancers. *Cancer Lett.* 169,21–26, [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(01\)00550-X](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(01)00550-X).

Sachse, C. Gillian Smith, Murray J.V. Wilkie *et al.* (2002) A pharmacogenetic study to investigate the role of dietary carcinogens in the etiology of colorectal cancer. *Carcinogenesis* 23, 1839–1849, <https://doi.org/10.1093/carcin/23.11.1839>.

Saeed, H.M., Narasimha Reddy Parine, Jilani Shaik, Maha Arafaha *et al.* (2013) Cytochrome *P450 IAI*, *2E1* and *GSTM1* gene polymorphisms and susceptibility to colorectal cancer in the Saudi population. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 14, 3761–3768, <https://doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.6.3761>.

Seow, A., Yuan, J.M., Sun, C.L., Van Den Berg, D., Lee, H.P. and Yu, M.C. (2002) Dietary isothiocyanates, *glutathione S-transferase* polymorphisms and colorectal cancer risk in the Singapore Chinese Health Study. *Carcinogenesis* 23, 2055-2061, <https://doi.org/10.1093/carcin/23.12.2055>.

Shirasawa S, Furuse M, Yokoyama N, Sasazuki T (1993) Altered growth of human colon cancer cell lines disrupted at activated K-RAS. *Science* 260: 85-88.

Skjelbred, C.F. Mona Sæbø, Anette Hjartåker, *et al.* (2007) Meat, vegetables, genetic polymorphisms, and the risk of colorectal carcinomas and adenomas. *BMC Cancer* 7, 228, <https://doi.org/10.1186/1471-2407-7-228>.

Smits, K.M. L. Gaspari, M. P. Weijenberget *et al.* (2003) Interaction between smoking, *GSTM1* deletion and colorectal cancer: results from the GSEC study. *Biomarkers* 8, 299-310, <https://doi.org/10.1080/1354750031000121467>.

Song DK, Xing DL, Zhang LR, Li ZX, Liu J, Qiao BP. Association of *NAT2*, *GSTM1*, *GSTT1*, *CYP2A6*, and *CYP2A13* gene polymorphisms with susceptibility and clinicopathologic characteristics of bladder cancer in Central China. *Cancer Detection and Prevention*. 2009; 32(5-6):416-23.

Sparks, A. B., P. J. Morin, B. Vogelstein and K. W. Kindler, 1998 Mutational analysis of the APC/beta-catenin/Tcf pathway in colorectal cancer. *Cancer Res* 58: 1130-1134.

Strange, RC et al. La glutathion S-transférases humaine : une étude cas-témoin de l'incidence du phénotype *GSTT1 0/0* chez les patients atteints d'adénocarcinome. *Carcinogenesis* 12, 25–28 (1991).

Strange, RC, Spiteri, MA, Ramachandran, S. & Fryer, famille d'enzymes AA Glutathione-S-transférase. *Mutation research* 482, 21–26 (2003).

Sulaiman S, Marciani L. IRM du côlon dans le domaine pharmaceutique: l'avenir devant nous. *Pharmaceutique*. 27 mars 2019 ; [PubMed ].

### T

Takagi, Y., H. Kohmura, M. Futamura, H. Kida, H. Tanemura et al., 1996 Somatic alterations of the *DPC4* gene in human colorectal cancers in vivo. *Gastroenterology* 111: 1369-1372.

Thiagalingam, S., C. Lengauer, F. S. Leach, M. Schutte, S. A. Hahn et al., 1996 Evaluation of candidate tumour suppressor genes on chromosome 18 in colorectal cancers. *Nat Genet* 13: 343-346.

### V

Van der Hel, O.L. et al. (2003) No modifying effect of *NAT1*, *GSTM1*, and *GSTT1* on the relation between smoking and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 12, 681–682.

Van der Logt, E.M. et al. (2004) Genetic polymorphisms in *UDP-glucuronosyltransferases and glutathione S-transférases* and colorectal cancer risk. *Carcinogenesis* 25, 2407–2415, <https://doi.org/10.1093/carcin/bgh251>.

Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL (1988) Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 319: 525-532.

Vogelstein, B., E. R. Fearon, S. R. Hamilton, S. E. Keran, A. C. Preisinger et al., 1988 Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 319: 525-532.

Vogtmann, E. Yong-BingXiang MD, MPH Hong-LanLi MD, MPH et al. (2014) Cruciferous vegetables, *glutathione S-transférase polymorphisms*, and the risk of colorectal cancer among Chinese men. *Ann. Epidemiol.* 24, 44–49, <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2013.10.003>.

### W

Wang J, Jiang J, Zhao Y et al. Polymorphismes génétiques des gènes de la *glutathione S-transférase* et susceptibilité au cancer colorectal : une étude cas-témoins dans une population indienne. *Épidémiol de cancer*. 2011 ; 35 : 66–72.

Wang YHW, Wiseman J. StatPearls [Internet]. Édition StatPearls ; Treasure Island (FL) : 21 septembre 2020. Anatomie, abdomen et bassin, rectum. [PubMed ].

Wang, J. et coll. Association des polymorphismes du gène *GSTT1* avec le risque de cancer de la prostate : une Méta-analyse actualisée. *Biologie des tumeurs : le journal de la Société internationale pour la biologie et la médecine du développement* encode 34, 1431–1440, 10.1007 / s13277-012-0640-8 (2013).

Was´, J., Karasiewicz, M., Bogacz, A., Dziekan, K., Go´rska-Paukszta, M., Kamin´ski, M. et al. (2018) The diagnostic potential of *glutathione S-transferase (GST)* polymorphisms in patients with colorectal cancer. *Adv. Clin. Exp. Med.* 27, 1561–1566, <https://doi.org/10.17219/acem/74682>.

Wei B, Xu Z, Zhou Y et al. Association de l'allèle nul *GSTM1* avec le risque de cancer de la prostate : preuves issues de 36 études cas-témoins. *PLoS One*. 2012 ; 10 : e46982.

Wei, Y. et coll. Associations significatives entre les polymorphismes *GSTM1 / GSTT1* et le risque de cancer du nasopharynx. *Biologie des tumeurs : le journal de la Société internationale pour la biologie et la médecine oncodevelopmental* 34, 887–894, 10.1007 / s13277-012-0623-9 (2013).

Weitz J, Koch M, Debus J, Hohler T, Galle PR, Buchler MW (2005) Colorectal cancer. *Lancet* 365: 153-165.

## X

Xia, X.P., Zhou, S.M., Wang, W.X., Jiang, Y. and Lin, L.M. (2007) Correlation between the genetic polymorphism of *glutathione S-Transferase M1* and sporadic colorectal adenocarcinoma. *ZheJiang Medical Education* 6, 40–43.

Xu S, Wang Y, Roe B, Pearson WR. Characterization of the human class *Mu glutathione S-transferase* gene cluster and the *GSTM1* deletion. *The Journal of Biological Chemistry*. 1998; 273(6):3517-27.

## Y

Yang C, Wang X., Huang C.H., Yuan W.J & Chen Z.H. (2016). Passive Smoking and Risk of Colorectal Cancer: A Meta-analysis of Observational Studies. *AsiaPac J Public Health*. 81-172.

Yang Y, Parsons KK, Chi L, Malakauskas SM, Le TH. La glutathion S-tranférase-micro1 régule la prolifération, la migration et le stress oxydatif des cellules musculaires lisses vasculaires. *Hypertension*. 2009; 54 : 1360–8.

Yang, G. et al. (2010) Isothiocyanate exposure, *glutathione S-transferase* polymorphisms, and colorectal cancer risk. *Am. J. Clin. Nutr.* 91, 704–711, <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28683>.

Yang, J., Peng, R.X., Kong, R. and Le, J. (2003) A study on *CYP2E1* and *GSTM1* gene polymorphisms and colon cancer susceptibility. *Chin Pharmacol.* 20, 35.

Yang, Z.F. (2008) *Relationship between CYP2C19, GSTM1 Genetic Poly morphism and Colorectal Cancer Susceptibility*, Inner Mongolia medical school graduate student degree thesis.

Ye, Z. and Parry, J.M. (2002) Genetic polymorphisms in the *cytochromeP450 1A1*, *glutathione S-transferase M1 and T1*, and susceptibility to colon cancer. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 22, 385–392, <https://doi.org/10.1002/tcm.10035>.

Yeh, C.C., Hsieh, L.L., Tang, R., Chang-Chieh, C.R. and Sung, F.C. (2005) Vegetable/fruit, smoking, *glutathione S-transferase* polymorphisms and risk for colorectal cancer in Taiwan. *World J. Gastroenterol.* 11, 1473–1480, <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i10.1473>.

Yoshida, K. et al. (2007) Association of *CYP1A1*, *CYP1A2*, *GSTM1* and *NAT2* gene polymorphisms with colorectal cancer and smoking. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 8, 438–444.

Yu L, Wang CY, Xi B, Sun L, Wang RQ, Yan YK, Zhu LY. Les polymorphismes de la *GST* sont associés au risque de carcinome hépatocellulaire dans la population chinoise. *Monde J Gastroenterol.* 2011; 27: 3248–56.

### Z

Zeng, L.P., Wu, H.P., Shu, X.C., Shu, X., Yang, M.L. and Zeng, W.M. (2016) Association between Genetic Polymorphism of *GSTM1* and *GSTT1* and Susceptibility to Colorectal Cancer in Hunan Province. *J Med Res* 45, 61–65.

Zhang, S.S. (2010) Association study on organ chlorine compounds and colorectal cancer risk, Zhejiang university doctoral dissertation.

Zhang, Y.C., Deng, C.S., Zhu, Y.Q., Zhou, X. and He, X.L. (2001) Relationship between *GSTM1* null genotypes and genetic susceptibility to colonic cancers. *Med. J. Wuhan Univ.* 22,131–133.

Zhang, Y.C., Deng, C.S., Zhu, Y.Q., Zhou, X., He, X.L. and Xu, L.H. (2003) Relationship between genetic polymorphisms of *glutathione-S-transferase T1* and the clinico-pathological features of sporadic colorectal adenocarcinoma in the elderly. *Chin J. Geriatr* 22, 400–402.

Zhou, J.N., Xu, F.P., Li, Z.Y., Wang, J.D., Li, J.T. and Gao, C.M. (2000) The relationship between polymorphism of *GSTM1* and *GSTT1* gene and genetic susceptibility to colorectal cancer. *J Jiangsu Clin. Med.* 4, 90–94.

Zhu, Y., Deng, C., Zhang, Y., Zhou, X. and He, X. (2002) The relationship between *GSTM1*, *GSTT1* gene polymorphisms and susceptibility to sporadic colorectal adenocarcinoma. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2002 Aug;41(8):538-40.

Zupa, A. Alessandro Sgambato, Gabriella Bianchino et al. *GSTM1* and *NAT2* polymorphisms and colon, lung and bladder cancer risk: a case-control study. *Anticancer Res.* 2009 May;29(5):1709-14.

## ملخص:

سرطان القولون والمستقيم هو مرض ورمي متعدد العوامل ينتج عن التفاعل بين العوامل الوراثية والعوامل البيئية. تتم نمذجة القابلية الفردية لخطر الإصابة بسرطان القولون والمستقيم من خلال تعدد الأشكال الجينية التي تحملها جينات معينة، بما في ذلك الجينات التي تشفر إنزيمات إزالة السموم. من بين هذه الجينات الجلوتاثيون S-ترانسفيراز (GST) الذي يشارك في عملية إزالة السموم الخلوية للعديد من الكائنات الحية الغريبة. يضم بحثنا دراسة لـ 69 حالة وشواهد بما في ذلك 66 دراسة حول حذف الجين *GSTM1*، و 30 دراسة عن حذف الجينات *GSTT1*، و 17 دراسة عن حذف *GSTM1* *GSTT1* معا.

وأجريت عملية البحث على عدة قواعد للبيانات، بما في ذلك GOOGLE SCHOLAR, SCIENCE RESEARCH, SIENCE.GOV, PUBMED. LES ODDS RATIOS (OR)، تم حساب قيمة الـ (95% IC) و P باستعمال ثلاث مجموعات عرقية. يعتبر حذف جينات *GSTM1* و *GSTT1* عامل خطر للإصابة بسرطان القولون والمستقيم.

هذا الخطر يختلف بين السكان حيث أنه أعلى بالنسبة لسكان شرق آسيا ( $P = 1.4 \times 10^{-6}$ ; OR= 1,15 ; 95% IC= [1.09-1.22] ; P Valeur = 1.4 e -6) لحذف الجين *GSTM1* و ( $P = 2.5 \times 10^{-8}$ ; OR= 1,18 ; 95% IC= [1.11-1.26] ; P = 2.5e-08) والجين *GSTT1*. كما أن الخطر كبير في المجموعة العرقية القوقازية (OR= 1,74 ; 95% IC= [1.17-2.57] ; P= 0.006).

يمثل تعدد الأشكال لجينات *GSTM1* و *GSTT1* عامل خطر للإصابة بسرطان القولون والمستقيم. يختلف هذا الخطر من مجموعة عرقية إلى أخرى حسب تركيبها الوراثية وخصائصها الديموغرافية (العمر والجنس) والتعرض للعوامل البيئية ونظامهم الغذائي.

**الكلمات المفتاحية:** سرطان القولون، *GSTM1*، *GSTT1*، الكائنات الحية الغريبة، التحليل البعدي، الحذف، تعدد الأشكال.

## Résumé :

Le cancer colorectal est une maladie tumorale multifactorielle due à l'interaction entre des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux. La susceptibilité individuelle par rapport au risque du cancer colorectal est modulée par les polymorphismes génétiques portés par certains gènes dont les gènes codant pour les enzymes de détoxification. Parmi ces gènes les glutathion S-transférase (*GST*) impliqués dans le processus de la détoxification cellulaire de plusieurs xénobiotiques.

Dans notre étude méta-analyse on a mesuré la relation entre la présence ou l'absence de polymorphisme des gènes *GSTM1*, *GSTT1* et leurs effets combinés qui ont été suggérés comme un facteur de risque de cancer colorectal (CCR) et cela en regroupant 69 études cas témoins dont 66 études sur la délétion du gène *GSTM1*, 30 études sur la délétion du gène *GSTT1* et 17 études sur la combinaison des deux délétions *GSTM1* et *GSTT1*. La recherche a été réalisée sur plusieurs bases de données, notamment Google Scholar, Science Research, Science.gov et Pubmed. Les odds ratios (OR), les intervalles de confiance (IC) à 95% et les P valeurs ont été calculés pour trois groupes ethnique défèrent.

La délétion des gènes *GSTM1* et *GSTT1* représentent un facteur de risque de développer un cancer colorectal. Ce risque s'avère différent d'une population à l'autre et semble être plus élevé pour la population de l'Asie de l'Est (OR= 1,15 ; 95% IC= [1.09-1.22] ; P Valeur =  $1.4 \times 10^{-6}$ ) pour la délétion du gène *GSTM1*, (OR= 1,18 ; 95% IC= [1.11-1.26] ; P Valeur =  $2.5 \times 10^{-8}$ ) pour la délétion du gène *GSTT1*.

Le risque est aussi important chez le groupe ethnique Caucasien (OR= 1,74 ; 95% IC= [1.17-2.57] ; P Valeur = 0.006).

Le polymorphisme des gènes *GSTM1* et *GSTT1* représente un facteur de risque du cancer colorectal. Ce risque diffère d'un groupe ethnique à l'autre selon sa constitution allélique, ses propriétés démographiques (âge et sexe) et son exposition aux facteurs environnementaux et leur régime alimentaire.

**Mots clés :** cancer colorectal, *GSTM1*, *GSTT1*, xénobiotiques, méta-analyse, délétion, polymorphisme.

## Abstract:

Colorectal cancer is a multifactorial tumor disease due to the interaction between genetic and environmental factors. Individual susceptibility to colorectal cancer risk are modulated by genetic polymorphisms carried by certain genes, including genes coding for detoxification enzymes. Among these genes, we have the glutathione S-transferase (*GST*) involved in the process of cellular detoxification of several xenobiotics.

In our meta-analysis study, we measured the relationship between the presence or absence of deletion in the *GSTM1*, *GSTT1* genes and their combined effects that have been suggested as a risk factor for colorectal cancer (CCR). Our study contain 69 case-control studies including 66 studies on *GSTM1* gene deletion, 30 studies on *GSTT1* gene deletion, and 17 studies on the combination of both *GSTM1* and *GSTT1* deletions. The search are performed on several databases, including Google Scholar, Science Research, Science.gov and Pubmed. Odds ratios (ORs), 95% confidence intervals (CIs) and P-values were calculated for three deletion ethnic groups.

Deletion of the *GSTM1* and *GSTT1* genes are considered a risk factor for developing colorectal cancer. This risk differs between populations and appears to be higher for the East Asian population (OR= 1.15; 95% CI= [1.09-1.22]; P Value =  $1.4 \times 10^{-6}$ ) for the *GSTM1* gene deletion, (OR= 1.18; 95% CI= [1.11-1.26]; P Value =  $2.5 \times 10^{-8}$ ) for the *GSTT1* gene deletion. The risk was also significant in the Caucasian ethnic group (OR= 1.74; 95% IC= [1.17-2.57]; P Value = 0.006). The polymorphism of the *GSTM1* and *GSTT1* genes represents a risk factor for colorectal cancer. This risk differs according the ethnic group. Defense is caused by demographic properties (age and sex), exposure to environmental factors and eating habits.

**Keywords:** colorectal cancer, *GSTM1*, *GSTT1*, xenobiotic, meta-analysis, deletion, polymorphism.

