الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

**République Algérienne Démocratique et Populaire**
**Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**
**UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS SÉTIF 1**
**FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE**




**DEPARTEMENT DE BIOCHIMIE**

# MÉMOIRE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME

DE MASTER EN SCIENCES BIOLOGIQUES

**Spécialité:** Biochimie appliquée

# Thème :

# Étude du génotypage des variants du gène DPYD et leur influence sur le traitement par fluoropyrimidines chez les patients atteints de cancer colorectal

Soutenu publiquement le : **28/06/2026**

**Présenté par :**

**Alaa Errahmene ALEM & Salima BELLAL**

**Jury d'évaluation :**

| | | |
|---|---|---|
| Présidente : | Dr. Nabila Aouina Yassmina | MCA. UFAS1 |
| Examinatrice : | Dr. Asma TALHI | Pharmacienne spécialiste en pharmacologie. UFAS1 |
| Promoteur : | Dr. Yasser DJEBBAR | MCB. UFAS1 |

**Année universitaire 2025-2026**

# Table des matières

**Liste des tableaux** ..... Erreur ! Signet non défini.

**Liste des figures** ..... Erreur ! Signet non défini.

**Liste des abréviations** ..... Erreur ! Signet non défini.

**Chapitre 01 : Généralités sur le cancer colorectal** ..... Erreur ! Signet non défini.

**1.1 Introduction au cancer colorectal** ..... Erreur ! Signet non défini.

**1.1.1 Définition** ..... Erreur ! Signet non défini.

**1.1.2 Facteurs de risque** ..... Erreur ! Signet non défini.

**1.1.3 Épidémiologie** ..... Erreur ! Signet non défini.

**1.2 Anatomie et physiopathologie colorectale** ..... Erreur ! Signet non défini.

**1.2.1. L'anatomie du côlon et son impact sur le pronostic du cancer colorectal** Erreur ! Signet non défini.

**1.2.2 La cancérogenèse colorectal** ..... Erreur ! Signet non défini.

**1.3. Classification du cancer colorectal** ..... Erreur ! Signet non défini.

**1.3.1 Classification anatomique du cancer colorectal** ..... Erreur ! Signet non défini.

**1.3.2 Évolution de la classification moléculaire du cancer colorectal : de CIN/MSI/CIMP aux sous-types CMS** ..... Erreur ! Signet non défini.

**1.4 Prise en charge** ..... Erreur ! Signet non défini.

**1.4.1 Chirurgie du côlon** ..... Erreur ! Signet non défini.

**1.4.2 Chimiothérapie** ..... Erreur ! Signet non défini.

**1.4.3 Thérapies ciblées dans le cancer colorectal** ..... Erreur ! Signet non défini.

**Chapitre 02 : les fluoropyrimidines** ..... Erreur ! Signet non défini.

**2.1 Pharmacologie du 5 Fluorouracile et de la Capécitabine** .... Erreur ! Signet non défini.

**2.1.1 5-Fluorouracile :** ..... Erreur ! Signet non défini.

**2.1.2 La capécitabine** ..... Erreur ! Signet non défini.

**2.2 Propriétés pharmacocinétiques du 5-FU et de la capécitabine** .. Erreur ! Signet non défini.

**2.2.1 Absorption** ..... Erreur ! Signet non défini.

**2.2.2 Distribution** ..... Erreur ! Signet non défini.

**2.2.3 Métabolisme** ..... Erreur ! Signet non défini.

**2.2.4 Élimination** ..... Erreur ! Signet non défini.

**2.3 Propriétés pharmacodynamiques du 5-FU et de la capécitabine** Erreur ! Signet non défini.

**2.3.1 mécanisme d'action** ..... Erreur ! Signet non défini.

**2.3.2 Effets pharmacologiques** ..... Erreur ! Signet non défini.

**2.4 Effets indésirables** ..... Erreur ! Signet non défini.

**2.4.1 Toxicité gastro-intestinale** ..... Erreur ! Signet non défini.

**2.4.2 Toxicité dermatologique** ..... Erreur ! Signet non défini.
**2.4.3 Toxicité hématologique** ..... Erreur ! Signet non défini.
**2.4.4 Toxicité neurologique** ..... Erreur ! Signet non défini.
**2.4.5 Toxicité cardiaque** ..... Erreur ! Signet non défini.
**2.4.6 Toxicités sévères et toxicité aiguë liée à une surexposition** .. Erreur ! Signet non défini.
**Chapitre 03 : le DPD et le DPYD** ..... Erreur ! Signet non défini.
**3.1 Définition de la DPD** ..... Erreur ! Signet non défini.
**3.2 Le gène DPYD** ..... Erreur ! Signet non défini.
**3.3 Polymorphisme génétique du DPYD** ..... Erreur ! Signet non défini.
**3.3.1 Polymorphisme c.1905+ 1G>A ou 2A*** ..... Erreur ! Signet non défini.
**3.3.2 Le polymorphisme DPYD*6 (c.2194G>A)** ..... Erreur ! Signet non défini.
**3.3.3 Polymorphisme c.2846 A>T ou p.D949V** ..... Erreur ! Signet non défini.
**3.3.4 Polymorphisme c.1679 T>G ou DPYD*13 (I560S)** ..... Erreur ! Signet non défini.
**3.3.5 Polymorphisme c.1236 G>A ou Haplotype B3*** ..... Erreur ! Signet non défini.
**3.4 Déficit en DPD et toxicité des fluoropyrimidines** ..... Erreur ! Signet non défini.
**3.5 Dépistage du déficit en DPD** ..... Erreur ! Signet non défini.
**3.5.1 Approche génotypique** ..... Erreur ! Signet non défini.
**3.5.2 Approche phénotypique** ..... Erreur ! Signet non défini.
**Chapitre 04 : les techniques de recherche** ..... Erreur ! Signet non défini.
**4.1 l'extraction de l'ADN** ..... Erreur ! Signet non défini.
**4.1.1 Définition et importance de l'extraction de l'ADN** ..... Erreur ! Signet non défini.
**4.1.2 Principe général de la technique** ..... Erreur ! Signet non défini.
**4.1.3 Étapes de l'extraction de l'ADN** ..... Erreur ! Signet non défini.
**4.1.4 Méthodes modernes d'extraction de l'ADN** ..... Erreur ! Signet non défini.
**4.2 Techniques de génotypage du gène DPYD** ..... Erreur ! Signet non défini.
**4.2.1 La PCR en temps réel (Real-Time PCR ou qPCR)** ..... Erreur ! Signet non défini.
**4.2.2 Principe de la PCR en temps réel** ..... Erreur ! Signet non défini.
**4.2.3 Rôle de la fluorescence** ..... Erreur ! Signet non défini.
**4.2.4 Les étapes de la PCR en temps réel (qPCR)** ..... Erreur ! Signet non défini.
**2.5 Avantages et applications de la qPCR** ..... Erreur ! Signet non défini.
**4.3 Techniques de phénotypage de la DPD** ..... Erreur ! Signet non défini.
**4.3.1 la chromatographie liquide à haute performance (HPLC)**.. Erreur ! Signet non défini.
**4.3.2 LC-MS/MS** ..... Erreur ! Signet non défini.
**1.1 Type et lieu de l'étude** ..... Erreur ! Signet non défini.
**1.2 Population de l'étude** ..... Erreur ! Signet non défini.
**1.2.1 Critères d'inclusion** ..... Erreur ! Signet non défini.
**1.2.2 Critères de non-inclusion** ..... Erreur ! Signet non défini.

**1.2.3 Considérations éthiques** ..... Erreur ! Signet non défini.
**1.3 Taille de l'échantillon et mode d'échantillonnage** ..... Erreur ! Signet non défini.
**1.4 Fiche de renseignement – Données collectées** ..... Erreur ! Signet non défini.
**1.5 Matériels** ..... Erreur ! Signet non défini.
**1.5.1 Phase pré-analytique** ..... Erreur ! Signet non défini.
**1.5.2 Phase analytique : extraction de l'ADN** ..... Erreur ! Signet non défini.
**1.5.3 Phase analytique : amplification et génotypage (qPCR)** ..... Erreur ! Signet non défini.
**1.5.4 Phase de validation et contrôle** ..... Erreur ! Signet non défini.
**1.5.5 Support technique et conditions de sécurité** ..... Erreur ! Signet non défini.
**1.6 Méthodes de la qPCR** ..... Erreur ! Signet non défini.
**1.6.1 Protocole de prélèvement sanguin** ..... Erreur ! Signet non défini.
**1.6.2 Protocole d'extraction de l'ADN génomique** ..... Erreur ! Signet non défini.
**1.6.3 Protocole de génotypage du gène *DPYD* par qPCR** ..... Erreur ! Signet non défini.
**1.7 Les fréquences alléliques** ..... Erreur ! Signet non défini.
**2.1 Description de la population** ..... Erreur ! Signet non défini.
**2.1.1 Paramètres socio-démographiques** ..... Erreur ! Signet non défini.
**2.1.2 Répartition des patients selon le sexe** ..... Erreur ! Signet non défini.
**2.1.3 Répartition des patients selon l'âge** ..... Erreur ! Signet non défini.
**2.1.4 Répartition des patients selon l'âge et le sexe** ..... Erreur ! Signet non défini.
**2.1.5 Répartition des patients selon leurs données anthropométriques**.. Erreur ! Signet non défini.
**2.1.6 Répartition selon la profession** ..... Erreur ! Signet non défini.
**2.1.7 Répartition de la population selon le statut tabagique** ..... Erreur ! Signet non défini.
**2.2 Analyse descriptive clinique et thérapeutique de la population**. Erreur ! Signet non défini.
**2.2.1 Description du contexte clinique de la population de l'étude** Erreur ! Signet non défini.
**2.2.2 Analyse descriptive de la thérapeutique** ..... Erreur ! Signet non défini.
**2.3 Analyse descriptive des paramètres biologiques** ..... Erreur ! Signet non défini.
**2.3.1 Évolution des paramètres hématologique** ..... Erreur ! Signet non défini.
**2.3.2 Évolution des paramètres biochimiques** ..... Erreur ! Signet non défini.
**2.4 Analyse des génotypes DPYD dans la population étudiée** ..... Erreur ! Signet non défini.
**2.4.1 Distribution des génotypes des variants du gène DPYD** ..... Erreur ! Signet non défini.
**2.4.3 Caractéristiques clinico-biologiques et moléculaires de la population étudiée** Erreur ! Signet non défini.
**3.1 Paramètres socio-démographiques** ..... Erreur ! Signet non défini.
**3.1.1 Répartition selon la wilaya de résidence** ..... Erreur ! Signet non défini.
**3.1.2 Répartition des patients selon le sexe** ..... Erreur ! Signet non défini.
**3.1.3 Age** ..... Erreur ! Signet non défini.
**3.1.4 Répartition des patients selon l'âge et le sexe** ..... Erreur ! Signet non défini.

**3.1.5 Caractéristiques anthropométriques de la population étudiée**Erreur ! Signet non défini.
**3.1.6 Statut tabagique**..... Erreur ! Signet non défini.
**3.2 Caractéristiques cliniques des patients**..... Erreur ! Signet non défini.
**3.2.1 Antécédents personnels**..... Erreur ! Signet non défini.
**3.2.2 Antécédents familiaux**..... Erreur ! Signet non défini.
**3.2.3 Symptômes évocateurs du cancer colorectal**..... Erreur ! Signet non défini.
**3.2.4 Localisation tumorale et de son association avec le sexe**..... Erreur ! Signet non défini.
**3.2.5 Discussion de la localisation métastatique**..... Erreur ! Signet non défini.
**3.3 Paramètres thérapeutiques**..... Erreur ! Signet non défini.
**3.3.1 Protocole du traitement** ..... Erreur ! Signet non défini.
**3.3.2 Nombre de cures de chimiothérapie à base des fluoropyrimidines** Erreur ! Signet non défini.
**3.4 Paramètres biologiques**..... Erreur ! Signet non défini.
**3.4.1 Évolution des paramètres hématologiques**..... Erreur ! Signet non défini.
**3.4.2 Évolution des paramètres biochimiques**..... Erreur ! Signet non défini.
**3.5 Génotypage DPYD** ..... Erreur ! Signet non défini.
**3.5.1 Génotypage et fréquence allélique** ..... Erreur ! Signet non défini.

# Introduction générale

Le cancer colorectal (CCR) constitue l'un des principaux problèmes de santé publique à l'échelle mondiale. Il représente l'une des tumeurs malignes les plus fréquentes du système digestif et demeure une cause majeure de morbidité et de mortalité liées au cancer. Selon les estimations mondiales de 2022, près de 1,93 million de nouveaux cas et plus de 904 000 décès ont été recensés, plaçant le CCR au deuxième rang des causes de décès par cancer dans le monde. Son incidence augmente avec l'âge et demeure plus élevée chez les hommes. Dans les pays à indice de développement humain élevé, l'adoption de modes de vie occidentalisés et le vieillissement de la population contribuent à l'augmentation continue du nombre de cas (1). En Algérie, le cancer colorectal figure parmi les cancers les plus fréquents et représente un enjeu majeur de santé publique, soulignant l'importance d'optimiser les stratégies de prise en charge thérapeutique (2).

Parmi les traitements systémiques du cancer colorectal, les fluoropyrimidines, principalement le 5-fluorouracile (5-FU) et la capécitabine, occupent une place centrale. Leur utilisation a permis d'améliorer significativement la survie et le pronostic des patients. Toutefois, leur administration est associée à une importante variabilité interindividuelle en termes d'efficacité et de tolérance. Malgré l'optimisation des schémas thérapeutiques, environ 20 % des patients développent des effets indésirables sévères, notamment des toxicités hématologiques et gastro-intestinales, tandis que certains présentent des complications potentiellement fatales. Ces événements peuvent conduire à une réduction des doses, à un retard du traitement ou à son interruption, compromettant ainsi la prise en charge thérapeutique (3,4).

Une part importante de cette variabilité est liée à l'activité de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), enzyme clé du métabolisme des fluoropyrimidines. Codée par le gène *DPYD*, la DPD assure la dégradation de plus de 80 % du 5-FU administré. Les variants génétiques du gène *DPYD* peuvent entraîner une diminution partielle ou totale de l'activité enzymatique, provoquant une accumulation du médicament et augmentant considérablement le risque d'effets indésirables sévères. Depuis la première description d'une toxicité grave associée à un déficit en DPD en 1985, de nombreuses études ont confirmé le rôle majeur des variations du gène *DPYD* dans la réponse aux fluoropyrimidines (4).

Dans ce contexte, le génotypage du gène *DPYD* s'est progressivement imposé comme un outil essentiel de la médecine personnalisée. L'identification des variants associés à une activité réduite de la DPD permet d'adapter les doses de fluoropyrimidines avant l'instauration du traitement afin de limiter le risque de toxicité tout en préservant l'efficacité thérapeutique. Reconnaissant son intérêt clinique, l'Agence européenne des médicaments (EMA) recommande depuis 2020 le dépistage pré-thérapeutique du déficit en DPD, tandis que plusieurs organismes internationaux, notamment le Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) et le Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG), ont établi des recommandations d'adaptation posologique fondées sur le génotype *DPYD*. Les bénéfices cliniques et médico-économiques de cette approche ont été démontrés par plusieurs études prospectives et méta-analyses, confirmant son rôle dans l'amélioration de la sécurité des traitements à base de fluoropyrimidines(4).

Dans ce contexte, le présent travail porte sur le génotypage du gène DPYD chez des patients atteints de cancer colorectal traités par fluoropyrimidines. L'étude vise à identifier les principaux variants génétiques associés à une diminution de l'activité de la DPD, à évaluer leur fréquence dans la population étudiée et à déterminer leur impact sur la prise en charge thérapeutique, notamment à travers les recommandations d'adaptation des doses des fluoropyrimidines selon le profil génétique des patients.

**Objectif principal**

- Réaliser le génotypage du gène DPYD chez des patients atteints de cancer colorectal traités par fluoropyrimidines afin d'optimiser leur prise en charge thérapeutique.

**Objectifs secondaires**

- Déterminer la fréquence des principaux variants cliniquement pertinents du gène DPYD dans la population étudiée.
- Identifier les patients porteurs de variants associés à un déficit partiel ou complet en DPD.
- Établir des recommandations d'adaptation posologique des fluoropyrimidines en fonction des résultats du génotypage DPYD.
- Décrire les caractéristiques cliniques et démographiques des patients inclus dans l'étude.
- Évaluer l'intérêt du génotypage pré-thérapeutique du gène DPYD dans une démarche de médecine personnalisée.
- Contribuer à la prévention des toxicités sévères induites par les fluoropyrimidines grâce à l'identification précoce des patients à risque.

# Résumé

Le cancer colorectal représente l'une des principales causes de morbidité et de mortalité liées au cancer dans le monde. Les fluoropyrimidines, notamment le 5-fluorouracile et la capécitabine, constituent des traitements de référence de cette pathologie. Cependant, une proportion de patients présente des toxicités sévères pouvant être liées à une diminution de l'activité de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), enzyme clé du métabolisme des fluoropyrimidines. Cette déficience est principalement associée à des variants génétiques du gène **DPYD**. Dans ce contexte, notre étude avait pour objectif d'évaluer la fréquence des principaux variants du gène DPYD chez des patients atteints de cancer colorectal et d'estimer leur impact potentiel sur l'adaptation thérapeutique des fluoropyrimidines.

Il s'agit d'une étude menée chez 23 patients atteints de cancer colorectal traités ou candidats à un traitement à base de fluoropyrimidines. Le génotypage a porté sur plusieurs variants cliniquement pertinents du gène DPYD reconnus pour leur implication dans la toxicité des fluoropyrimidines. Les fréquences génotypiques et alléliques ont été déterminées puis comparées aux données rapportées dans différentes populations. Les résultats ont montré une prédominance des génotypes sauvages pour la majorité des variants étudiés, tandis que certains variants étaient présents à de faibles fréquences. Cette distribution met en évidence une variabilité génétique au sein de la population étudiée et suggère certaines particularités par rapport aux fréquences observées dans d'autres populations.

Les résultats obtenus confirment l'intérêt du dépistage pharmacogénétique du gène DPYD avant l'instauration d'un traitement par fluoropyrimidines. L'identification des patients porteurs de variants à risque permet d'optimiser la prise en charge thérapeutique grâce à une adaptation individualisée des doses et à une réduction du risque de toxicité sévère. Malgré la taille limitée de l'échantillon, cette étude apporte des données préliminaires sur la distribution des variants DPYD dans la population algérienne et souligne l'importance de développer la médecine personnalisée en oncologie. Des études incluant un plus grand nombre de patients seront nécessaires afin de confirmer ces résultats et de mieux caractériser le profil pharmacogénétique de la population algérienne.

**Mots-clés :** Cancer colorectal, fluoropyrimidines, 5-fluorouracile, capécitabine, DPYD, pharmacogénétique, génotypage, toxicité, médecine personnalisée.

# Abstract

Colorectal cancer is one of the leading causes of cancer-related morbidity and mortality worldwide. Fluoropyrimidines, particularly 5-fluorouracil and capecitabine, remain the cornerstone of treatment for this malignancy. However, a subset of patients experiences severe toxicity, often associated with reduced activity of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), the key enzyme involved in fluoropyrimidine metabolism. This deficiency is mainly linked to genetic variants of the DPYD gene. Therefore, this study aimed to evaluate the frequency of major DPYD gene variants in patients with colorectal cancer and to assess their potential impact on fluoropyrimidine dose individualization.

This study included 23 patients diagnosed with colorectal cancer who were treated or scheduled to receive fluoropyrimidine-based chemotherapy. Genotyping was performed for clinically relevant DPYD variants known to be associated with fluoropyrimidine-related toxicity. Genotypic and allelic frequencies were determined and compared with data reported in other populations. The results revealed a predominance of wild-type genotypes for most of the investigated variants, whereas a limited number of patients carried variant alleles. These findings highlight the existence of genetic variability within the studied population and suggest particular characteristics compared with frequencies reported in other ethnic and geographical populations.

The findings of this study support the clinical value of DPYD pharmacogenetic screening prior to fluoropyrimidine administration. Identifying patients carrying risk variants enables personalized dose adjustment, thereby reducing the likelihood of severe toxicity and improving treatment safety. Although the sample size was limited, this work provides preliminary data on the distribution of DPYD variants in the Algerian population and emphasizes the importance of integrating personalized medicine into oncology practice. Larger studies are warranted to confirm these findings and further characterize the pharmacogenetic profile of the Algerian population.

**Keywords:** Colorectal cancer, fluoropyrimidines, 5-fluorouracil, capecitabine, DPYD, pharmacogenetics, genotyping, toxicity, personalized medicine.

# الملخص


يُعدّ سرطان القولون والمستقيم من أكثر أنواع السرطان انتشارًا ومن الأسباب الرئيسية للمراضة والوفيات المرتبطة بالسرطان على مستوى العالم. وتُعتبر الفلوروبيريميدينات، ولا سيما 5-فلورويوراسيل والكابيسيتابين، من العلاجات الأساسية لهذا المرض. غير أن بعض المرضى قد يتعرضون لسمية دوائية شديدة نتيجة انخفاض نشاط إنزيم ثنائي ، وهو الإنزيم الرئيسي المسؤول عن استقلاب الفلوروبيريميدينات. ويرتبط هذا (DPD) هيدروبيريميدين ديهيدروجيناز ومن هذا المنطلق هدفت هذه الدراسة إلى تقييم تواتر أهم .DPYD النقص بشكل رئيسي بوجود متغيرات وراثية في جين لدى المرضى المصابين بسرطان القولون والمستقيم، ودراسة تأثيرها المحتمل على تكييف DPYD متغيرات جين جرعات الفلوروبيريميدينات.

شملت الدراسة 23 مريضًا مصابًا بسرطان القولون والمستقيم خضعوا أو كانوا مرشحين لتلقي علاج قائم على ذات الأهمية السريرية والمعروفة DPYD الفلوروبيريميدينات. وقد تم إجراء التنميط الجيني لعدد من متغيرات جين بارتباطها بزيادة خطر السمية الدوائية. كما تم تحديد التواترات الجينية والأليلية ومقارنتها بالبيانات المنشورة في دراسات الأنماط الجينية السليمة بالنسبة لمعظم المتغيرات المدروسة، في حين تم predominance سكانية أخرى. وأظهرت النتائج تسجيل وجود بعض الأليلات المتغيرة بتواترات منخفضة. وتؤكد هذه النتائج وجود تباين وراثي داخل العينة المدروسة، مع ملاحظة بعض الخصائص المميزة مقارنةً بالمجموعات السكانية الأخرى.

قبل البدء بالعلاج بالفلوروبيريميدينات. إذ يساهم DPYD تؤكد نتائج هذه الدراسة أهمية الفحص الصيدلاني الجيني لجين الكشف المبكر عن المرضى الحاملين للمتغيرات المرتبطة بالخطر في تكييف الجرعات العلاجية بشكل فردي، والحد من حدوث السمية الشديدة، وتحسين سلامة العلاج وفعاليته. وعلى الرغم من محدودية حجم العينة، توفر هذه الدراسة معطيات لدى السكان الجزائريين، وتبرز أهمية تعزيز تطبيق الطب الشخصي في مجال DPYD أولية حول توزيع متغيرات جين علاج الأورام. كما تبقى الحاجة قائمة لإجراء دراسات أوسع نطاقًا من أجل تأكيد هذه النتائج وتحديد الخصائص الصيدلانية الجينية للسكان الجزائريين بصورة أكثر دقة.



**الكلمات المفتاحية:** جين DPYD، سرطان القولون والمستقيم، الفلوروبيريميدينات، 5-فلورويوراسيل، الكابيسيتابين، الصيدلة الجيني، التنميط الجيني، السمية الدوائية، الطب الشخصي