RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE.

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE.

UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS SETIF 1.



FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE.

DÉPARTEMENT DE BIOCHIMIE.

Mémoire pour l'obtient du diplôme de Master

Filière : Science Biologique.

Spécialité : Biochimie appliquée.

Génotypage du polymorphisme UGT1A1*28 chez les patients atteints de cancer colorectal traités par l'irinotécan.

Présenté par :

-BELEKFOUL LILIA.

-BOUNAB BOCHRA KAOURHER

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

Encadré par : Dr Yasser DJEBBAR Maître de conférences en Pharmacologie.

Devant le jury :

***Dr Aouina Nabila Yasmina**	**MCA (Maître de conférences classe A).**
***Dr Talhi Assma**	**Assistante en pharmacologie.**

Année universitaire 2025/2026

INTRODUCTION

Le cancer colorectal (CCR) représente un enjeu majeur de santé publique à l'échelle mondiale en raison de sa forte incidence et de sa mortalité élevée. Il constitue la tumeur maligne la plus fréquente du tractus digestif et englobe l'ensemble des cancers développés au niveau du côlon et du rectum (1,2). Selon les données épidémiologiques récentes, le CCR figure parmi les cancers les plus fréquemment diagnostiqués dans le monde et demeure l'une des principales causes de décès par cancer (3,4). En Algérie, il occupe le deuxième rang des cancers les plus fréquents après le cancer du sein, ce qui souligne l'importance de son impact sanitaire et socio-économique (5). Malgré les avancées considérables réalisées dans les domaines du dépistage, du diagnostic et des traitements anticancéreux, le CCR reste souvent diagnostiqué à un stade avancé, ce qui compromet le pronostic des patients et limite l'efficacité des stratégies thérapeutiques (6).

La prise en charge thérapeutique du cancer colorectal repose sur une approche multidisciplinaire associant chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie et thérapies ciblées (1,7). Parmi les agents chimio thérapeutiques les plus utilisés figurent les fluoropyrimidines, l'oxaliplatine et l'irinotécan. Ce dernier, également connu sous le nom de CPT-11, constitue un traitement de référence dans les formes avancées ou métastatiques du CCR (8,9). Son activité antitumorale est liée à l'inhibition de la topoisomérase I (9) après sa transformation métabolique en SN-38, un métabolite actif doté d'un puissant effet cytotoxique(10,11). Toutefois, l'administration de l'irinotécan est fréquemment associée à des effets indésirables sévères, notamment la neutropénie et la diarrhée, dont l'intensité varie considérablement d'un patient à l'autre (12). Cette variabilité interindividuelle de réponse et de tolérance est largement influencée par des facteurs génétiques impliqués dans le métabolisme du médicament (10).

Parmi les gènes impliqués dans la pharmacocinétique de l'irinotécan, le gène UGT1A1 occupe une place centrale. Exprimé principalement au niveau hépatique, il code l'enzyme UDP-glucuronosyltransférase 1A1, responsable de la glucuronidation du métabolite actif SN-38 en SN-38 glucuronide (SN-38G), une forme inactive facilitant son élimination (11,14).

Le gène UGT1A1 présente plusieurs polymorphismes génétiques susceptibles de modifier son activité enzymatique. Le variant UGT1A1*28 est le polymorphisme le plus étudié ; il se caractérise par l'insertion d'une répétition supplémentaire du dinucléotide TA dans la région promotrice du gène. Cette modification entraîne une diminution de l'expression génique et de

l'activité enzymatique, favorisant ainsi l'accumulation du SN-38 et augmentant le risque de toxicités sévères liées à l'irinotécan (15,16). De nombreuses études ont démontré l'association entre ce polymorphisme et la survenue de neutropénies et de diarrhées sévères, mettant en évidence l'intérêt de l'approche pharmacogénétique dans l'optimisation des traitements anticancéreux (17,18).

Dans cette perspective, l'identification des polymorphismes du gène UGT1A1 repose sur l'utilisation de techniques de biologie moléculaire permettant le génotypage des patients. Parmi les principales étapes de cette démarche figurent l'extraction (19) et la quantification de l'ADN génomique, ainsi que le génotypage par PCR en temps réel (qPCR) (20). L'application de ces approches permet la détection fiable des variants génétiques et favorise l'adaptation individualisée des protocoles thérapeutiques dans le but d'améliorer l'efficacité du traitement tout en réduisant les risques de toxicité chez les patients atteints de cancer colorectal (21).

PROBLÉMATIQUE

Comment les techniques de biologie moléculaire, notamment l'extraction de l'ADN génomique et le génotypage par PCR en temps réel, permettent-elles d'identifier le polymorphisme UGT1A1*28 chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique traités par irinotécan et d'établir la distribution des génotypes au sein de cette population ?

OBJECTIF PRINCIPAL

Mettre en évidence le polymorphisme UGT1A1*28 chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique traités par irinotécan, par génotypage moléculaire après extraction et quantification de l'ADN génomique, afin de déterminer la distribution des génotypes au sein de la population étudiée.

OBJECTIFS SPÉCIFIQUES

- Décrire les caractéristiques démographiques, cliniques et thérapeutiques des patients inclus dans l'étude.
- Extraire et quantifier l'ADN génomique à partir d'échantillons sanguins.
- Évaluer la qualité des échantillons d'ADN afin de garantir la fiabilité des analyses moléculaires.

- Analyser la distribution des génotypes observés et les comparer aux données de la littérature pour des populations similaires.

Table des matières

Liste des figures.....

Liste des tableaux.....

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....

INTRODUCTION.....*Erreur ! Signet non défini.*

Partie I :.....*ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE.*

CHAPITRE 01 : « CANCER COLORECTAL : ASPECTS ANATOMIQUES PHYSIOPATHOLOGIES ET THÉRAPEUTIQUES ».....

1. Anatomie, histologie et physiologie du côlon-rectum------- *Erreur ! Signet non défini.*

1.1. Anatomie du côlon-rectum ..... **Erreur ! Signet non défini.**

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

1.1.2. Rectum..... **Erreur ! Signet non défini.**

1.2. Histologie du côlon et du rectum ..... **Erreur ! Signet non défini.**

1.3. Physiologie du côlon..... **Erreur ! Signet non défini.**

a. Fonction d'absorption..... **Erreur ! Signet non défini.**

b. Fonction de sécrétion ..... **Erreur ! Signet non défini.**

c. Rôle du microbiote intestinal..... **Erreur ! Signet non défini.**

1.4. Physiologie de rectum ..... **Erreur ! Signet non défini.**

2. Cancer colorectal ---------- *Erreur ! Signet non défini.*

2.1. Facteurs de risque du cancer colorectal..... **Erreur ! Signet non défini.**

2.2. Epidémiologie du côlon-rectum ..... **Erreur ! Signet non défini.**

2.2.1. -Au niveau mondial ..... **Erreur ! Signet non défini.**

2.2.2. En Algérie ..... **Erreur ! Signet non défini.**

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

2.3.1. Classification anatomopathologique du cancer colorectal**Erreur ! Signet non défini.**

2.3.1.1. Sous-types histopathologiques des adénocarcinomes**Erreur ! Signet non défini.**

- L'adénocarcinome mucineux ..... **Erreur ! Signet non défini.**
- Le carcinome à cellules en bague à chaton **Erreur ! Signet non défini.**
- Le carcinome médullaire ..... **Erreur ! Signet non défini.**
- L'adénocarcinome micropapillaire ..... **Erreur ! Signet non défini.**

2.3.2. Classification moléculaire..... **Erreur ! Signet non défini.**

I. CMS1 ..... **Erreur ! Signet non défini.**

II. CMS2 ..... **Erreur ! Signet non défini.**

III. CMS3 ..... **Erreur ! Signet non défini.**

IV. CMS4 ..... **Erreur ! Signet non défini.**

2.3.3. Classification TNM ..... **Erreur ! Signet non défini.**

2.4. Physiopathologie et cancérogenèse ..... **Erreur ! Signet non défini.**

2.4.1. Cancérogenèse ..... Erreur ! Signet non défini.
2.4.1.1. La voie classique (séquence adénome–carcinome) ..Erreur ! Signet non défini.
2.4.1.2. La voie des néoplasies serrées ..... Erreur ! Signet non défini.
A. La voie serrée sessile ..... Erreur ! Signet non défini.
B. La voie serrée traditionnelle ..... Erreur ! Signet non défini.
2.4.2. Mécanismes moléculaires de la carcinogenèse Erreur ! Signet non défini.
2.4.2.1. L'instabilité chromosomique (CIN) ..... Erreur ! Signet non défini.
2.4.2.2. Instabilité microsatellitaire (MSI) ..... Erreur ! Signet non défini.
2.4.2.3. Phenotype CpG Island Methylator (CIMP) Erreur ! Signet non défini.
2.5. Prise en charge thérapeutique du cancer colorectal ..... Erreur ! Signet non défini.
2.5.1. Traitement chirurgical ..... Erreur ! Signet non défini.
2.5.2. Traitements médicamenteux ..... Erreur ! Signet non défini.
2.5.2.1. Chimiothérapie ..... Erreur ! Signet non défini.
2.5.2.2. Immunothérapie ..... Erreur ! Signet non défini.
2.5.2.3. Thérapies ciblées ..... Erreur ! Signet non défini.

Chapitre 02 : ---------- « Profil pharmacologique et toxicologique de L'irinotecan ».

1. Généralité sur L'irinotecan ---------- *Erreur ! Signet non défini.*
1.1. Utilisation clinique et associations thérapeutiques Erreur ! Signet non défini.
1.2 Formulations disponibles ..... Erreur ! Signet non défini.

2. La pharmacocinétique de l'irinotecan ---------- *Erreur ! Signet non défini.*
3.1 Administration ..... Erreur ! Signet non défini.
3.2 Distribution ..... Erreur ! Signet non défini.
3.3 Métabolisme de l'irinotecan ..... Erreur ! Signet non défini.
3.3.1. Conversion en SN-38 (activation) ..... Erreur ! Signet non défini.
3.3.2. Inactivation par glucuronidation ..... Erreur ! Signet non défini.
3.3.3. Métabolisme par cytochromes P450 ..... Erreur ! Signet non défini.
3.3.4 Métabolisme par β-glucuronidases ..... Erreur ! Signet non défini.
3.4 . Élimination de l'irinotecan ..... Erreur ! Signet non défini.

4. Profil de toxicité et effets indésirables de l'irinotecan------ *Erreur ! Signet non défini.*
4.1 . Diarrhée ..... Erreur ! Signet non défini.
4.1.1. La diarrhée précoce ..... Erreur ! Signet non défini.
4.1.2. La diarrhée tardive ..... Erreur ! Signet non défini.
4.1.3. Mécanisme de la diarrhée induite par l'irinotecan ... Erreur ! Signet non défini.
4.2. Neutropénie ..... Erreur ! Signet non défini.

CHAPITRE 03 : ..... « Le gène UGT1A1, ses polymorphismes et leur impact pharmacologique ». .....

1. Généralités sur les UDP-glucuronosyltransférases (UGTs) *Erreur ! Signet non défini.*

2. Le gène UGT1A1 ---------- *Erreur ! Signet non défini.*

2.1. Identification et localisation chromosomique du gène UGT1A1 .... Erreur ! Signet non défini.
2.2. Organisation structurale du locus UGT1 ..... Erreur ! Signet non défini.
2.3. Expression et régulation du gène UGT1A1 ..... Erreur ! Signet non défini.
2.3.1. Expression tissulaire du gène UGT1A1 ..... Erreur ! Signet non défini.
2.3.2. Régulation du gène UGT1A1 ..... Erreur ! Signet non défini.
2.4. Fonctions biologiques de l'enzyme UGT1A1 ---------- Erreur ! Signet non défini.
2.4.1. Métabolisme de la bilirubine ..... Erreur ! Signet non défini.
2.4.2. Détoxification des xénobiotiques ..... Erreur ! Signet non défini.
2.4.3. Métabolisme des médicaments ..... Erreur ! Signet non défini.
2.5. Importance physiopathologique du gène UGT1A1 ------ Erreur ! Signet non défini.
2.5.1. Hyperbilirubinémies héréditaires ..... Erreur ! Signet non défini.
 Syndrome de Crigler–Najjar (CN) ..... Erreur ! Signet non défini.
 Syndrome de Gilbert (GS) ..... Erreur ! Signet non défini.
2.5.2. Hyperbilirubinémie néonatale ..... Erreur ! Signet non défini.
3. Variabilité génétique du gène UGT1A1 ---------- Erreur ! Signet non défini.
3.1. Concept de polymorphisme génétique ..... Erreur ! Signet non défini.
3.2. Principaux polymorphismes du gène UGT1A1 . Erreur ! Signet non défini.
 Polymorphisme UGT1A1*28 ..... Erreur ! Signet non défini.
 Polymorphisme UGT1A1*6 ..... Erreur ! Signet non défini.
4. Impact des polymorphismes UGT1A1 en pharmacologie-- Erreur ! Signet non défini.
4.1. Relation entre le gène UGT1A1 et l'irinotécan .. Erreur ! Signet non défini.
4.2. Influence des polymorphismes sur la toxicité .... Erreur ! Signet non défini.
4.2.1 Neutropénie ..... Erreur ! Signet non défini.
4.2.2 Diarrhée sévère ..... Erreur ! Signet non défini.
4.3. Implications cliniques et perspectives thérapeutiques .. Erreur ! Signet non défini.
4.3.1. Intérêt du dépistage génétique ..... Erreur ! Signet non défini.
4.3.2. Adaptation thérapeutique de l'irinotecan ..... Erreur ! Signet non défini.
4.3.3. Perspectives de la pharmacogénétique dans la médecine personnalisée 38
Chapitre 04 : « Techniques de recherche biologiques et moléculaires ».....
1. Techniques d'extraction de l'ADN génomique ---------- Erreur ! Signet non défini.
1.1. Définition et importance de l'extraction de l'ADN Erreur ! Signet non défini.
1.2. Étapes de l'extraction de l'ADN ..... Erreur ! Signet non défini.
A. Lyse cellulaire ..... Erreur ! Signet non défini.
B. Séparation ADN / protéines ..... Erreur ! Signet non défini.
C. Purification de l'ADN ..... Erreur ! Signet non défini.
1.3. Méthodes d'extraction de l'ADN ..... Erreur ! Signet non défini.
1.3.1. Méthode phénol-chloroforme ..... Erreur ! Signet non défini.
1.3.1.1. Définition ..... Erreur ! Signet non défini.

1.3.1.2. Principe et étapes ..... Erreur ! Signet non défini.
1.3.2. Méthode par colonne (kits commerciaux) ..... Erreur ! Signet non défini.
1.3.2.1. Définition ..... Erreur ! Signet non défini.
1.3.2.2. Principe et étapes ..... Erreur ! Signet non défini.

2. Techniques d'amplification de l'ADN et de génotypage --- *Erreur ! Signet non défini.*
2.1. Définition du génotypage ..... Erreur ! Signet non défini.
2.2. Techniques d'amplification de l'ADN et de génotypage Erreur ! Signet non défini.
2.2.1. PCR (Polymerase Chain Reaction) ..... Erreur ! Signet non défini.
2.2.1.1. Principe d'amplification exponentielle de l'ADN Erreur ! Signet non défini.
2.2.1.2. Étapes de la PCR ..... Erreur ! Signet non défini.
2.2.2. PCR multiplex ..... Erreur ! Signet non défini.
2.2.2.1. Principe ..... Erreur ! Signet non défini.
2.2.2.2. Applications ..... Erreur ! Signet non défini.
2.2.3. PCR-RFLP ..... Erreur ! Signet non défini.
2.2.3.1. Principe ..... Erreur ! Signet non défini.
2.2.3.2. Applications de la PCR-RFLP ..... Erreur ! Signet non défini.
2.2.4. PCR en temps réel (qPCR) ..... Erreur ! Signet non défini.
2.2.4.1. Principe ..... Erreur ! Signet non défini.
2.2.4.2. Composants de la réaction de qPCR ..... Erreur ! Signet non défini.
2.2.4.3. Stratégies de détection fluorescente ..... Erreur ! Signet non défini.
2.2.4.4. Quantification en PCR en temps réel (qPCR) ... Erreur ! Signet non défini.

3. Phénotypage enzymatique et techniques analytiques ------- *Erreur ! Signet non défini.*
3.1. Définition du phénotypage enzymatique ..... Erreur ! Signet non défini.
3.2. Techniques analytiques ..... Erreur ! Signet non défini.
3.2.1. Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC) Erreur ! Signet non défini.
3.2.1.1. Définition générale de la HPLC ..... Erreur ! Signet non défini.
3.2.1.2. HPLC avec détection UV ..... Erreur ! Signet non défini.
 Définition ..... Erreur ! Signet non défini.
 Principe ..... Erreur ! Signet non défini.
 Application au phénotypage enzymatique de UGT1A1 Erreur ! Signet non défini.
3.2.1.3. Chromatographie Liquide Couplée à la Spectrométrie de Masse (LC-MS/MS) Erreur ! Signet non défini.
 Définition ..... Erreur ! Signet non défini.
 Principe ..... Erreur ! Signet non défini.
 Application au phénotypage enzymatique de UGT1A1 Erreur ! Signet non défini.
 Applications ..... Erreur ! Signet non défini.

Partie II : ..... Étude expérimentale.

CHAPITRE 01 : ..... « Matériels et méthodes ».

Aperçu général de l'étude ---------- *Erreur ! Signet non défini.*

1. Objectif général ---------- *Erreur ! Signet non défini.*

2. Type et lieu de l'étude ---------- *Erreur ! Signet non défini.*

3. Population de l'étude ---------- *Erreur ! Signet non défini.*

4. Taille de l'échantillon et mode d'échantillonnage ---------- *Erreur ! Signet non défini.*

5. Recueil des données ---------- *Erreur ! Signet non défini.*

5.1. Données générales ..... **Erreur ! Signet non défini.**

5.2. Données cliniques ..... **Erreur ! Signet non défini.**

5.3. Données thérapeutiques ..... **Erreur ! Signet non défini.**

5.4. Suivi biologique ..... **Erreur ! Signet non défini.**

- Paramètres hématologiques : ..... **Erreur ! Signet non défini.**
- Paramètres biochimiques : ..... **Erreur ! Signet non défini.**

5.5. Données génétiques ..... **Erreur ! Signet non défini.**

6. Matériel ---------- *Erreur ! Signet non défini.*

6.1. Matériels, réactifs et appareils utilisés ..... **Erreur ! Signet non défini.**

6.1.1. Matériels et consommables..... **Erreur ! Signet non défini.**

6.1.2. Équipements ..... **Erreur ! Signet non défini.**

6.1.3. Réactifs utilisés selon les étapes analytiques .. **Erreur ! Signet non défini.**

6.1.4. Appareillage..... **Erreur ! Signet non défini.**

7. Méthodes de la qPCR ---------- *Erreur ! Signet non défini.*

7.1. Prélèvement des échantillons sanguins..... **Erreur ! Signet non défini.**

7.2. Protocole d'extraction de l'ADN génomique ..... **Erreur ! Signet non défini.**

7.2.1. Conditions générales ..... **Erreur ! Signet non défini.**

7.2.2. Principe de la méthode..... **Erreur ! Signet non défini.**

7.2.2.1. Les étapes expérimentales ..... **Erreur ! Signet non défini.**

A. Lyse cellulaire et digestion enzymatique .... **Erreur ! Signet non défini.**

B. Fixation de l'ADN sur la colonne..... **Erreur ! Signet non défini.**

C. Étapes de lavage ..... **Erreur ! Signet non défini.**

D. Élution de l'ADN ..... **Erreur ! Signet non défini.**

7.3. Conditions de Conservation de l'ADN ..... **Erreur ! Signet non défini.**

7.4. Quantification de l'ADN par fluorométrie (Qubit®).... **Erreur ! Signet non défini.**

7.4.1. Principe de la méthode de quantification..... **Erreur ! Signet non défini.**

7.4.3. Préparation des échantillons biologiques..... **Erreur ! Signet non défini.**

7.4.3. Acquisition des données et analyse des concentrations en ADN. **Erreur ! Signet non défini.**

7.4.4. Ajustement des concentrations et préparation des échantillons. **Erreur ! Signet non défini.**

7.5. Amplification par PCR pour le génotypage du polymorphisme UGT1A1*28 Erreur ! Signet non défini.
7.5.1. Préparation des réactions et mise en place du dispositif expérimental Erreur ! Signet non défini.
7.6. Mise en place de la qPCR et lancement de l'amplificationErreur ! Signet non défini.
7.7. Démarrage de l'instrument ..... Erreur ! Signet non défini.
7.8. Validation de l'amplification par PCR en temps réel et modalités d'interprétation ..... Erreur ! Signet non défini.
8. Conditions de sécurité et bonnes pratiques---------- Erreur ! Signet non défini.
9. Remarques méthodologiques et exigences de qualité analytique--Erreur ! Signet non défini.
10. Analyse statistique ---------- Erreur ! Signet non défini.
Chapitre 02 : ..... « Présentation des résultats de l'étude ».
1. Caractéristiques générales de la population étudiée-------- Erreur ! Signet non défini.
2. Caractéristiques épidémiologiques et cliniques de la population étudiéeErreur ! Signet non défini.
2.1. Profil épidémiologique ..... Erreur ! Signet non défini.
2.1.1. Répartition selon le sexe ..... Erreur ! Signet non défini.
2.1.2. Répartition selon l'âge ..... Erreur ! Signet non défini.
2.1.3. Données anthropométriques..... Erreur ! Signet non défini.
2.1.4. Répartition de la population selon le statut tabagiqueErreur ! Signet non défini.
2.2. Profil clinique..... Erreur ! Signet non défini.
2.2.1. Antécédents médicaux..... Erreur ! Signet non défini.
2.2.1.1. Antécédents personnels..... Erreur ! Signet non défini.
2.2.1.2. Antécédents familiaux..... Erreur ! Signet non défini.
2.2.2. Présentation clinique initiale..... Erreur ! Signet non défini.
2.2.2.1. Symptômes révélateurs ..... Erreur ! Signet non défini.
2.2.2.2. Localisation tumorale ..... Erreur ! Signet non défini.
2.2.2.3. Métastases ..... Erreur ! Signet non défini.
 Présence de métastases..... Erreur ! Signet non défini.
2.2.2.4. Répartition des adénocarcinomes selon le degré de différenciation histopathologique ..... Erreur ! Signet non défini.
2.3. Profil thérapeutique de la population étudiée ... Erreur ! Signet non défini.
2.3.1. Protocoles à base d'irinotecan..... Erreur ! Signet non défini.
2.3.2. Nombre de cures reçues..... Erreur ! Signet non défini.
2.3.3. Dose moyenne d'irinotecan par cure..... Erreur ! Signet non défini.
2.4. Profil biologique initial ..... Erreur ! Signet non défini.
2.4.1. Paramètres biochimiques ..... Erreur ! Signet non défini.
2.4.2. Paramètres hématologiques ..... Erreur ! Signet non défini.

3. Caractérisation pharmacogénétique du gène UGT1A1 ---- Erreur ! Signet non défini.
3.1. Distribution des génotypes ..... Erreur ! Signet non défini.
3.1.1. Polymorphisme UGT1A1*28 ..... Erreur ! Signet non défini.
3.1.2. Polymorphisme UGT1A1*6 ..... Erreur ! Signet non défini.
3.2. Fréquences alléliques ..... Erreur ! Signet non défini.
3.3. Vérification de l'équilibre de Hardy–Weinberg Erreur ! Signet non défini.
3.4. Association entre les génotypes UGT1A1*28 et les caractéristiques cliniques et thérapeutiques des patients ..... Erreur ! Signet non défini.
3.5. Évolution du profil de la bilirubine selon les génotypes UGT1A1*28 entre la première et la deuxième cure de chimiothérapie..... Erreur ! Signet non défini.

« Chapitre 03 : ..... Discussion ».

1. Caractéristiques épidémiologiques et cliniques de la population étudiéeErreur ! Signet non défini.
1.1 Profil épidémiologique ..... Erreur ! Signet non défini.
1.1.1 Répartition des patients selon le sexe ..... Erreur ! Signet non défini.
1.1.2 Répartition selon l'âge ..... Erreur ! Signet non défini.
1.1.3 Données anthropométriques..... Erreur ! Signet non défini.
1.2 Profil clinique et thérapeutique ..... Erreur ! Signet non défini.
1.2.1 Antécédents médicaux..... Erreur ! Signet non défini.
1.2.1.1 Antécédents personnels..... Erreur ! Signet non défini.
1.2.2 Symptômes révélateurs ..... Erreur ! Signet non défini.
1.2.3 Localisation tumorale ..... Erreur ! Signet non défini.
1.2.4 Métastases ..... Erreur ! Signet non défini.
1.2.5 Répartition des adénocarcinomes selon le degré de différenciation histopathologique ..... Erreur ! Signet non défini.
1.3 Prise en charge thérapeutique..... Erreur ! Signet non défini.
1.3.1 Protocoles à base d'irinotecan..... Erreur ! Signet non défini.
1.3.2 Nombre de cures reçues..... Erreur ! Signet non défini.
1.3.3 Dose moyenne d'irinotecan par cure..... Erreur ! Signet non défini.
1.4 Profil biologique initial ..... Erreur ! Signet non défini.
1.4.1 Paramètres biochimiques ..... Erreur ! Signet non défini.
1.4.2 Paramètres hématologiques ..... Erreur ! Signet non défini.

2 Caractérisation pharmacogénétique du gène UGT1A1 ---- Erreur ! Signet non défini.
2.1 Distribution des génotypes..... Erreur ! Signet non défini.
2.1.1 Polymorphisme UGT1A1*28 ..... Erreur ! Signet non défini.
2.1.2 Polymorphisme UGT1A1*6 ..... Erreur ! Signet non défini.
2.2 Fréquences alléliques ..... Erreur ! Signet non défini.
2.3 Association entre les génotypes UGT1A1*28 et les caractéristiques cliniques et thérapeutiques des patients ..... Erreur ! Signet non défini.
2.3.1 Génotypage UGT1A1*28 et sexe..... Erreur ! Signet non défini.
2.3.2 Génotypage UGT1A1*28 et âge et IMC..... Erreur ! Signet non défini.

2.3.3 Génotypage UGT1A1*28 et localisation tumorale.... Erreur ! Signet non défini.
2.3.4 Génotypage UGT1A1*28 et métastases hépatiques .. Erreur ! Signet non défini.
2.3.5 Génotypage UGT1A1*28 et dose d'introductionErreur ! Signet non défini.
2.3.6 Génotypage UGT1A1*28 et bilirubinémie..... Erreur ! Signet non défini.
CONCLUSION GÉNÉRALE .....
LES REFERENCES……..
Annexe .....
Résumé.....

Résumé

Introduction

Le gène UGT1A1 code l'enzyme UDP-glucuronosyltransférase 1A1, impliquée dans la détoxification hépatique et le métabolisme de nombreuses substances, dont l'irinotécan, un médicament utilisé dans le traitement du cancer colorectal métastatique. Le polymorphisme UGT1A1*28 peut diminuer l'activité enzymatique et modifier le métabolisme de ce médicament, entraînant une variabilité de la réponse thérapeutique et du risque de toxicité. Cette étude a été réalisée afin de déterminer la fréquence du polymorphisme UGT1A1*28 chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique traités par irinotécan.

Matériels et méthodes

L'ADN génomique a été extrait à partir d'échantillons sanguins périphériques, puis quantifié et analysé par génotypage moléculaire à l'aide de la PCR en temps réel (qPCR), permettant l'identification des différents génotypes.

Résultats et discussion

L'analyse génotypique a identifié trois génotypes du polymorphisme UGT1A1*28 : *1/*1, *1/*28 et *28/*28. Le génotype *1/*1 est le plus fréquent (57,1 % ; n = 4), suivi du génotype *1/*28 (28,6 % ; n = 2) et du génotype *28/*28 (14,3 % ; n = 1). Ces résultats mettent en évidence la présence du polymorphisme UGT1A1*28 dans la population étudiée et suggèrent une fréquence notable de l'allèle muté, pouvant avoir des implications en pharmacogénétique, notamment pour la réponse et la tolérance à certains traitements tels que l'irinotécan.

Conclusion

En conclusion, l'identification des polymorphismes génétiques par des techniques de biologie moléculaire permet une meilleure compréhension des mécanismes biologiques impliqués dans les maladies. Ces approches renforcent le lien entre la biologie et la médecine en contribuant à une meilleure caractérisation des pathologies et à l'orientation des stratégies thérapeutiques.

Mots-clés

- Cancer colorectal ; Irinotécan ; Gène UGT1A1 ; Polymorphisme UGT1A1*28
  Extraction d'ADN génomique ; PCR en temps réel (qPCR)

Abstract

Introduction

The **UGT1A1** gene encodes the enzyme uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A1 (UDP-glucuronosyltransferase 1A1), which plays a key role in hepatic detoxification and the metabolism of numerous substances, including irinotecan, a chemotherapeutic agent used in the treatment of metastatic colorectal cancer. The **UGT1A1*28** polymorphism may reduce enzymatic activity and alter the metabolism of this drug, leading to variability in therapeutic response and toxicity risk. This study was conducted to determine the frequency of the **UGT1A1*28** polymorphism in patients with metastatic colorectal cancer treated with irinotecan.

Materials and Methods

Genomic DNA was extracted from peripheral blood samples, quantified, and subsequently analyzed by molecular genotyping using real-time polymerase chain reaction (qPCR), enabling the identification of the different genotypes.

Results and Discussion

Genotypic analysis identified three **UGT1A1*28** genotypes: *1/*1, *1/*28, and *28/*28. The *1/*1 genotype was the most frequent 57.1% (; n = 4), followed by *1/*28 28.6% (n = 2) and 28*/*28 14.3% (n = 1). These findings demonstrate the presence of the UGT1A1*28* polymorphism in the studied population and suggest a notable frequency of the mutant allele, which may have pharmacogenetic implications, particularly regarding the response and tolerance to treatments such as irinotecan.

Conclusion

In conclusion, the identification of genetic polymorphisms using molecular biology techniques contributes to a better understanding of the biological mechanisms involved in disease. These approaches strengthen the link between biology and medicine by improving disease characterization and supporting the development of personalized therapeutic strategies.

Keywords

- Colorectal cancer; Irinotecan; UGT1A1 gene; UGT1A1*28 polymorphism; Genomic DNA extraction; Real-time PCR (qPCR)

الملخص

المقدمة

يشفّر جين **UGT1A1** إنزيم يوريدين ثنائي الفوسفات غلوكورونوزيل ترانسفيراز 1-A1 (UDP-glucuronosyltransferase 1A1)، الذي يشارك في إزالة السموم الكبدية واستقلاب العديد من المواد، بما في ذلك الإيرينوتيكان، وهو دواء يُستخدم في علاج سرطان القولون والمستقيم النقيلي. وقد يؤدي تعدد الأشكال الجيني **UGT1A1*28**إلى انخفاض النشاط الإنزيمي وتغيير استقلاب هذا الدواء، مما يسبب تباينًا في الاستجابة العلاجية وخطر السمية. أُجريت هذه الدراسة بهدف تحديد تواتر تعدد الأشكال **UGT1A1*28**لدى المرضى المصابين بسرطان القولون والمستقيم النقيلي والذين يتلقون علاجًا بالإيرينوتيكان.

المواد والطرق

تم استخلاص الحمض النووي الجينومي (DNA) من عينات الدم المحيطي، ثم قياس كميته وتحليله عن طريق التنميط الجيني الجزيئي باستخدام تفاعل البوليميراز المتسلسل الآني(qPCR) ، مما أتاح تحديد الأنماط الجينية المختلفة.

النتائج والمناقشة

أظهر التحليل الجيني وجود ثلاثة أنماط جينية لتعدد الأشكال **UGT1A1*28**وهي: *1/*1و *1/*28و 28*/*28.وكان النمط الجيني *1/*1 هو الأكثر شيوعًا بنسبة 57.1 % (n = 4) ، يليه النمط 28*/*1 *بنسبة 28.6%(n = 2) ، ثم النمط 28*/*28بنسبة 14.3 % (n = 1) وتؤكد هذه النتائج وجود تعدد الأشكال UGT1A1*28* في العينة المدروسة، كما تشير إلى تواتر ملحوظ للأليل الطافر، وهو ما قد تكون له آثار مهمة في مجال علم الوراثة الدوائي، خاصة فيما يتعلق بالاستجابة للعلاج وتحمل الأدوية مثل الإيرينوتيكان.

الخاتمة

في الختام، يساهم التعرف على تعدد الأشكال الجينية باستخدام تقنيات البيولوجيا الجزيئية في تحسين فهم الآليات البيولوجية المرتبطة بالأمراض. كما تعزز هذه المقاربات التكامل بين علم الأحياء والطب من خلال تحسين توصيف الأمراض والمساهمة في توجيه الاستراتيجيات العلاجية الشخصية.

الكلمات المفتاحية:

- سرطان القولون والمستقيم؛ الإيرينوتيكان؛ جين **UGT1A1**؛ تعدد الأشكال **الوراثي UGT1A1*28**؛ استخلاص الحمض النووي الجينومي؛ تفاعل البوليميراز المتسلسل الكمي في الزمن الحقيقي **(qPCR)**