

# Risque du cancer du côlon et polymorphismes d'IGF1 en Tunisie

## IGF1 polymorphisms and colon cancer risk in Tunisian population

Haifa Dhifallah<sup>1</sup>, Sana Aissi<sup>1</sup>, Manel Njima<sup>2</sup>, Abdelfatteh Zakhama<sup>2</sup>, Abderraouf Kenani<sup>1</sup>.

*1-Laboratoire de Recherche LR18ES40 «Environnement, Inflammation, Signalisation et Pathologie», Département de Biochimie, Faculté de Médecine de Monastir*

*2-Laboratoire d'Anatomie et Cytopathologie, CHU Fattouma Bourguiba de Monastir*

### RÉSUMÉ

**Introduction:** L'Insulin-like Growth Factor 1 (IGF1) est un facteur de croissance peptidique qui favorise la prolifération cellulaire et inhibe l'apoptose.

**But :** Examiner l'association des cinq polymorphismes d'IGF1 (rs12423791, rs1019731, rs5742632, rs2033178 et rs2373722) avec le risque de survenu du cancer du côlon en Tunisie.

**Méthodes :** L'étude comprenait 76 carcinomes du côlon inclus dans du blocs de paraffine et fixés au formol, ainsi que le cancer du côlon normal apparié. Les cinq polymorphismes de l'IGF1 ont été déterminés par PCR-RFLP (polymorphisme de longueur des fragments de restriction).

**Résultats :** Des différences significatives des fréquences génotypiques et alléliques des cinq polymorphismes de l'IGF1 examinés ont été déterminées entre les tissus tumoraux et les tissus sains des patients atteints du cancer du côlon ( $p < 0,01$ ). Tandis que, aucune association significative n'a été trouvée entre les variations génétiques des polymorphismes d'IGF1 et les paramètres clinico-pathologiques dans les tissus tumoraux. Comme prévu pour rs2373722, une corrélation statistiquement significative a été détectée entre la localisation tumorale et la présence de l'allèle muté (A) (OR = 0,49; IC 95% 0,25-0,99;  $P = 0,04$ ).

**Conclusion :** Cette analyse montre que les polymorphismes du gène IGF1, rs12423791, rs1019731, rs5742632, rs2033178 et rs2373722 sont associés au risque du cancer du côlon dans la population tunisienne.

### Mots-clés

Cancer du côlon, IGF1, polymorphisme, PCR-RFLP

### SUMMARY

**Background:** Insuline-like growth factor I (IGF1) is a peptide growth factor that promotes cell proliferation and inhibits apoptosis.

**Aim:** To examine the association of genetic variants in IGF1 (rs12423791, rs1019731, rs5742632, rs2033178 and rs2373722) with risk of colon cancer in Tunisia.

**Methods:** The study included 76 formalin-fixed paraffin embedded primary colorectal carcinomas and paired normal colon. The five IGF1 polymorphisms were determined by polymerase chain-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP).

**Result:** A significant differences in genotypes and alleles frequency of the five examined IGF1 polymorphisms was determined between tumor and healthy tissues of colon cancer patients ( $P < 0,01$ ). While, no significant association was found between genetic variation in IGF1 variants and clinic-pathological parameters in tumors tissues. Except for rs2373722, a statistically significant correlation was detected between tumor localization and the presence of the (A) mutated allele (OR=0,49; 95% CI 0,25-0,99;  $P = 0,03$ ).

**Conclusion:** This analysis shows that IGF1 gene polymorphisms rs12423791, rs1019731, rs5742632, rs2033178 and rs2373722 are associated with the risk of colon cancer in Tunisian population.

### Key-words

Colon cancer, IGF1, polymorphism, PCR-RFLP

---

## INTRODUCTION

---

Le cancer du côlon constitue un réel problème de santé publique en Tunisie comme dans le monde. Il est l'un des exemples les plus caractéristiques d'une carcinogenèse multiséquentielle qui s'étale le plus souvent sur une dizaine d'années. (Rammeh et al., 2014). En Tunisie, le CCR constitue le 2<sup>ème</sup> cause de décès par cancer (OMS, 2014).

L'ensemble du système IGF est caractérisé par deux hormones sécrétées (IGF-1 et IGF-2), deux récepteurs (IGF-1R et IGF-2R) et plusieurs protéines de liaison (IGFBP1-7) (Sato et al., 2015). L'accumulation de preuves indique que l'axe de l'IGF est impliqué dans la progression du cancer chez l'homme (Pollak, 2008). La signalisation IGF-1 peut contribuer à chaque étape de la progression du cancer: transformation maligne, croissance tumorale, invasion locale et métastases à distance et résistance au traitement (Durzynska, 2014). L'IGF-I régule positivement l'expression des protéines anti-apoptotiques telles que Bcl-xl via l'activation de la voie de signalisation PI3K/AKT. Cette dernière est impliquée dans l'inactivation des caspases, en particulier la caspase- 9, et dans l'inhibition d'apoptose (Pollak, 2008). Les taux d'IGF circulants et de leurs protéines de liaison ont été associés à différents types de cancers, notamment les cancers colorectaux, du sein et de la prostate (Mcelholm et al., 2010).

---

## MÉTHODES

---

### Patients

Durant la période d'étude s'étalant entre 2006 et 2016, 76 patients tunisiens admis à l'hôpital Fattouma Bourguiba de Monastir pour un cancer du côlon, confirmés histologiquement, ont été analysés à la recherche des mutations ponctuelles au niveau du gène IGF-I. Les patients sélectionnés n'ont pas subi ni chimiothérapie, ni radiothérapie. Les caractéristiques clinico-pathologiques des patients ont été obtenus via la lecture des comptes rendus anatomopathologiques et la relecture microscopique des lames histologiques afin de repérer les zones tissulaires représentatives à étudier.

Cette série a été répartie selon les variables épidémiologiques tels que l'âge, le sexe et la topographie (côlon distal et côlon proximal) ainsi que les autres critères histopronostiques en l'occurrence le stade d'envahissement local et à distance (classification TNM, Duke et stades groupés) ainsi que l'invasion tumorale.

Pour chaque patient, nous avons obtenu des échantillons inclus en paraffine du tissu tumoral et du tissu sain fixés au formol.

### Préparation d'ADN

L'ADN tumoral et normal ont été extraits à partir des sections de tissu de 20 mm d'épaisseur obtenues à partir de blocs inclus en paraffine à l'aide du kit ReliaPrep™gDNA (Promega, Madison, USA).

### Mise en évidence des polymorphismes du gène IGF-I

Notre étude a porté sur l'analyse de cinq polymorphismes (rs12423791, rs1019731, rs5742632, rs2033178 et rs2373722) appartenant au gène IGF-I. Ces polymorphismes ont été mis en évidence par une amplification par PCR suivi d'un génotypage par la méthode de digestion utilisant des endonucléases spécifiques (PCR-RFLP). Les produits de PCR ont ensuite été soumis à une digestion par enzymes de restriction spécifique pour chaque polymorphisme.

### Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS (version 20) (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). La comparaison des fréquences alléliques et génotypiques a été réalisée par le test  $\chi^2$ . Les Odds ratio (OR) et l'intervalle de confiance à 95% (IC 95%) ont été estimés par la régression logistique binaire. Les OR ont été calculés pour évaluer la force d'association entre le polymorphisme génétique des individus et le risque de survenue de cancer du colon. Les tests ont été considérés comme statistiquement significatifs pour  $p \leq 0,05$ .

---

## RÉSULTATS

---

### Contexte clinique des patients

Soixante-seize patients ont été atteints du cancer du côlon (34 hommes, 42 femmes) avec un âge moyen de 59 ans (extrêmes: 27-100 ans). Parmi ces patients, 24 (31,6%) avaient moins de 50 ans et 52 (68,4%) étaient âgés de plus de 50 ans. 41 (53,9%) des tumeurs provenaient du côlon proximal et 35 (46,1%) du côlon distal. Sept patients étaient en stade TNM I (9,2%), 24 étaient en stade II (31,6%), 36 étaient de stade III (47,4%) et 9 étaient de stade IV (11,8%) (Tableau 1).

**Tableau 1:** Critères clinico-pathologiques des patients atteints du cancer du côlon

Critères clinico-pathologiques	Patients
Moyenne d'âge (ans)	59 (27 – 100)
< 50	24 (31,6%)
≥ 50	52 (68,4%)
<b>Sexe</b>	
Masculin	34 (44,7%)
Féminin	42 (55,3%)
<b>Localisation tumorale</b>	
Côlon proximal	41 (53,9%)
Côlon distal	35 (46,1%)
<b>Classification TNM</b>	
I	7 (9,2%)
II	24 (31,6%)
III	36 (47,4%)
IV	9 (11,8%)
<b>Classification Duke</b>	
A	7 (9,2%)
B	26 (34,2%)
C	34 (44,7%)
D	9 (11,8%)
<b>Invasion tumorale</b>	
pT1	2 (2,6%)
pT2	5 (6,6%)
pT3	52 (68,4%)
pT4	17 (22,4%)

Polymorphismes de l'IGF1 et le risque du cancer du côlon  
Le modèle de Hardy Weinberg a été appliqué à toutes les données, et les résultats ont montré que les distributions de génotype ont été cohérentes avec les valeurs attendues ( $P > 0,05$ ). L'odds ratio (OR) de l'association du cancer du côlon a été déterminé en utilisant l'allèle homozygote de type sauvage comme référence pour les deux autres génotypes.

Les fréquences du génotype et des allèles des SNP analysés, les OR et les taux de signification (P) pour chaque SNP étudié sont présentés dans le tableau 2. L'étude statistique des cinq polymorphismes du gène IGF1 a montré qu'il existe une différence statistiquement significative entre les tissus tumoraux et les tissus sains des patients atteints du cancer du côlon dans la fréquence des trois génotypes: homozygotes sauvages, hétérozygotes et homozygotes mutés.

Les tissus tumoraux ont présenté une fréquence plus élevée de génotypes mutés par rapport aux tissus

sains dans des proportions de 71% contre 26,3%; 29% contre 6,6%; 46,1% contre 7,9% et 39,5% contre 9,2% pour rs2033178, rs5742633, rs2373722 et rs1242791 respectivement. À l'inverse, la fréquence du génotype sauvage du rs1019731 est plus élevée dans les tissus sains que dans les tissus tumoraux (25,2% contre 7,9%). En plus, les fréquences alléliques ont montré une différence statistiquement significative dans les tissus tumoraux par rapport aux tissus sains pour les cinq polymorphismes. De ce fait, l'allèle muté s'est révélé être un facteur de risque dans l'apparition de tumeurs dans notre série avec un OR égal à 6,14; 4,15; 6,8 et 4,43 respectivement pour rs2033178, rs5742632, rs2373722 et rs12423791; et un facteur de protection pour rs1019731 avec OR égal à 0,43.

**Tableau 2:** Distribution des fréquences génotypiques et alléliques des polymorphismes du gène IGF-I entre tissus sains et tissus tumoraux

SNP	Variation	Tissu sain n (%)	Tissu tumoral n (%)	OR (95% IC)	P	
rs2033178	TT	29 (38,2)	4 (5,3)	1		
	TC	27 (35,5)	18 (23,7)	4,83 (1,45-16,10)	0,01	
	CC	20 (26,3)	54 (71)	19,58 (6,11-62,72)	<0,001	
	TT + TC	56 (73,7)	22 (28,9)	0,15 (0,07-0,29)	<0,001	
	TC + CC	47 (61,8)	72 (94,7)	11,11 (3,67-33,64)	<0,001	
	T	85 (55,9)	26 (17,1)	1		
	C	67 (44,1)	126 (82,9)	6,14 (3,62-10,44)	<0,001	
	HWE	3,82	2,6			
	rs5742632	AA	49 (64,5)	20 (26,3)	1	
		AG	22 (28,9)	34 (44,7)	3,79 (1,79-7,99)	<0,001
GG		5 (6,6)	22 (29)	10,78 (3,58-32,44)	<0,001	
AA + AG		71 (93,4)	54 (71)	0,17 (0,06-0,49)	0,001	
AG + GG		27 (35,5)	56 (73,7)	5,08 (2,54-10,17)	<0,001	
A		126 (78,9)	74 (48,7)	1		
G		32 (21,1)	78 (51,3)	4,15 (2,51-6,85)	<0,001	
HWE		1,27	2,22			
rs1019731		CC	27 (35,5)	43 (56,6)	1	
		CA	30 (39,5)	27 (35,5)	0,57 (0,29-1,15)	0,114
	AA	19 (25)	6 (7,9)	0,2 (0,07-0,56)	0,002	
	CC + CA	57 (75)	70 (92,1)	3,89 (1,46-10,38)	0,007	
	CA + AA	49 (64,5)	33 (43,4)	0,42 (0,22-0,81)	0,01	
	C	84 (56,3)	113 (74,3)	1		
	A	68 (44,7)	39 (25,7)	0,43 (0,26-0,69)	<0,001	
	HWE	3,09	1,36			
	rs2373722	GG	50 (65,8)	13 (17,1)	1	
		GA	20 (26,3)	28 (36,8)	5,39 (2,33-12,44)	<0,001
AA		6 (7,9)	35 (46,1)	22,44 (7,78-64,72)	<0,001	
GG + GA		70 (92,1)	41 (53,9)	0,08 (0,03-0,21)	<0,001	
GA + AA		26 (34,2)	63 (82,9)	9,32 (4,35-19,97)	<0,001	
G		120 (78,9)	54 (35,5)	1		
A		32 (21,1)	98 (64,5)	6,8 (4,07-11,36)	<0,001	
HWE		3,3	2,91			
rs12423791		GG	47 (61,8)	18 (23,7)	1	
		GC	22 (29)	28 (36,8)	3,32 (1,53-7,24)	0,003
	CC	7 (9,2)	30 (39,5)	11,19 (4,18-29,99)	<0,001	
	GG + GC	69 (90,8)	46 (60,5)	0,16 (0,06-0,38)	<0,001	
	GC + CC	29 (38,2)	58 (76,3)	5,22 (2,59-10,55)	<0,001	
	G	116 (76,3)	64 (42,1)	1		
	C	36 (23,7)	88 (57,9)	4,43 (2,71-7,26)	<0,001	
	HWE	3,02	3,31			

Concernant les paramètres clinicopathologiques, nous avons également analysé la corrélation entre les polymorphismes et le sexe, l'âge, la localisation tumorale et la classification clinique. La distribution des génotypes des 5 SNP de l'IGF1 avec les différents paramètres est résumée dans le tableau 3.

**Tableau 3:** Analyse de l'association entre les fréquences des paramètres clinicopathologiques et la distribution génotypique et allélique pour chaque SNP dans les tissus tumoraux des patients atteints du cancer du côlon

Variables	rs2033178				
	TT	TC	CC	T	C
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Sexe</b>					
Masculin	1 (25)	10 (55,6)	23 (42,6)	12 (46,2)	56 (44,4)
Féminin	3 (75)	8 (44,4)	31 (57,4)	14 (53,8)	70 (55,6)
OR (95% IC)	1	0,27(0,02-3,08)	1,27(0,24-6,72)	1	1,07 (0,46-2,5)
P		0,290	0,500		0,954
<b>Age</b>					
<50	2 (50)	4 (22,2)	18 (33,3)	8 (30,8)	40 (29,9)
≥50	2 (50)	14 (77,8)	36 (66,7)	18 (69,2)	86 (70,1)
OR (95% IC)	1	3,5(0,37-33,31)	2 (0,26-15,38)	1	0,96 (0,38-2,38)
P		0,276	0,500		0,893
<b>Localisation tumorale</b>					
Côlon proximal	3 (75)	9 (50)	29 (53,7)	15 (57,7)	67 (53,2)
Côlon distal	1 (25)	9 (50)	25 (46,3)	11 (42,3)	59 (46,8)
OR (95% IC)	1	3 (0,26-34,58)	2,59(0,25-26,46)	1	1,2 (0,51-2,82)
P		0,378	0,423		0,838
<b>Classification TNM</b>					
I + II	2 (50)	8 (44,4)	21 (38,9)	12 (46,2)	50 (39,7)
III + IV	2 (50)	10 (55,6)	33 (61,1)	14 (53,8)	76 (61,3)
OR (95% IC)	1	1,25(0,14-10,94)	1,57(0,21-12,02)	1	1,3 (0,56-3,05)
P		0,840	0,663		0,694
<b>Classification Duke</b>					
A + B	3 (75)	8 (44,4)	22 (40,7)	14 (53,8)	52 (41,3)
C + D	1 (25)	10 (55,6)	32 (59,3)	12 (46,2)	74 (58,7)
OR (95% IC)	1	3,75(0,33-43,13)	4,36(0,43-44,73)	1	1,66 (0,71-3,88)
P		0,290	0,215		0,337

**Tableau 3:** Analyse de l'association entre les fréquences des paramètres clinicopathologiques et la distribution génotypique et allélique pour chaque SNP dans les tissus tumoraux des patients atteints du cancer du côlon (Suite)

Variables	rs5742632			T n (%)	C n (%)
	AA n (%)	AG n (%)	GG n (%)		
<b>Sexe</b>					
Masculin	8 (40)	14 (41,2)	12 (54,5)	30 (40,5)	38 (48,7)
Féminin	12 (60)	20 (58,8)	10 (45,5)	44 (59,5)	40 (51,3)
OR (95% IC)	1	0,95 (0,31-2,94)	0,56(0,16-1,89)	1	0,72 (0,38-1,36)
P		0,932	0,348		0,395
<b>Age</b>					
<50	6 (30)	12 (35,3)	6 (27,3)	24 (32,4)	24 (30,8)
≥50	14 (70)	22 (64,7)	16 (72,7)	50 (67,6)	54 (69,2)
OR (95% IC)	1	0,79 (0,24-2,58)	1,14(0,3-4,36)	1	1,08 (0,55-2,14)
P		0,691	0,845		0,963
<b>Localisation tumorale</b>					
Côlon proximal	9 (45)	18 (52,9)	14 (63,6)	36 (48,6)	46 (59)
Côlon distal	11 (55)	16 (47,1)	8 (36,4)	38 (51,4)	32 (41)
OR (95% IC)	1	0,73 (0,24-2,21)	0,47(0,14-1,61)	1	0,66 (0,35-1,25)
P		0,574	0,228		0,265
<b>Classification TNM</b>					
I + II	8 (40)	13 (38,2)	10 (45,5)	29 (39,2)	33 (42,3)
III + IV	12 (60)	21 (61,8)	12 (54,5)	45 (60,8)	45 (57,7)
OR (95% IC)	1	1,08 (0,35-3,34)	0,8(0,24-2,73)	1	0,88 (0,46-1,68)
P		0,898	0,721		0,821
<b>Classification Duke</b>					
A + B	9 (45)	14 (41,2)	10 (45,5)	32 (43,2)	34 (43,6)
C + D	11 (55)	20 (58,8)	12 (54,5)	42 (56,8)	44 (56,4)
OR (95% IC)	1	1,17 (0,38-3,56)	0,98(0,29-3,32)	1	0,98 (0,52-1,87)
P		0,784	0,976		0,904

  

Variables	rs1019731			C n (%)	A n (%)
	CC n (%)	CA n (%)	AA n (%)		
<b>Sexe</b>					
Masculin	18 (41,9)	14 (51,9)	2 (33,3)	50 (44,2)	18 (46,2)
Féminin	25 (58,1)	13 (48,1)	4 (66,7)	63 (55,8)	21 (53,8)
OR (95% IC)	1	0,67(0,54-1,76)	1,44(0,24-8,73)	1	0,92 (0,45-1,92)
P		0,415	0,692		0,491
<b>Age</b>					
<50	12 (27,9)	11 (40,7)	1 (16,7)	35 (31)	13 (33,3)
≥50	31 (72,1)	16 (59,3)	5 (83,3)	78 (69)	26 (66,7)
OR (95% IC)	1	0,56(0,2-1,56)	1,94(0,2-18,33)	1	0,89 (0,41-1,95)
P		0,268	0,565		0,966
<b>Localisation tumorale</b>					
Côlon proximal	22 (51,2)	14 (51,9)	5 (83,3)	58 (71,7)	24 (86)
Côlon distal	21 (48,8)	13 (48,1)	1 (16,7)	55 (28,3)	15 (14)
OR (95% IC)	1	0,97(0,37-2,55)	0,21(0,02-1,95)	1	0,66 (0,31-1,39)
P		0,955	0,210		0,179
<b>Classification TNM</b>					
I + II	20 (46,5)	08 (29,6)	3 (50)	48 (42,5)	14 (35,9)
III + IV	23 (53,5)	19 (70,4)	3 (50)	65 (57,5)	25 (64,1)
OR (95% IC)	1	2,07(0,74-5,73)	0,87(0,16-4,8)	1	1,32 (0,62-2,8)
P		0,164	0,873		0,299
<b>Classification Duke</b>					
A + B	21 (48,8)	09 (33,3)	3 (50)	51 (45,1)	15 (38,5)
C + D	22 (51,2)	18 (66,7)	3 (50)	62 (54,9)	24 (61,5)
OR (95% IC)	1	1,91(0,7-5,18)	0,96(0,17-5,27)	1	1,25 (0,59-2,64)
P		0,205	0,957		0,341

**Tableau 3:** Analyse de l'association entre les fréquences des paramètres clinicopathologiques et la distribution génotypique et allélique pour chaque SNP dans les tissus tumoraux des patients atteints du cancer du côlon (Suite)

Variables	rs2373722			G n (%)	A n (%)
	GG n (%)	GA n (%)	AA n (%)		
<b>Sexe</b>					
Masculin	4 (30,8)	16 (57,1)	14 (40)	24 (44,4)	44 (44,9)
Féminin	9 (69,2)	12 (42,9)	21 (60)	30 (55,6)	54 (55,1)
OR (95% IC)	1	0,33(0,08-1,35)	0,67(0,17-2,59)	1	0,98 (0,5-1,92)
P		0,123	0,558		0,547
<b>Age</b>					
<50	7 (53,8)	05 (17,9)	12 (34,3)	19 (35,2)	29 (29,6)
≥50	6 (46,2)	23 (83,1)	23 (65,7)	35 (65,8)	69 (71,4)
OR (95% IC)	1	5,37(1,25-23,05)	2,24(0,61-8,16)	1	1,29 (0,64-2,62)
P		<b>0,02</b>	0,223		0,297
<b>Localisation tumorale</b>					
Côlon proximal	7 (53,8)	11 (39,3)	23 (65,7)	25 (73,4)	57 (75,9)
Côlon distal	6 (46,2)	17 (60,7)	12 (34,3)	29 (26,6)	33 (24,1)
OR (95% IC)	1	1,8(0,48-6,81)	0,61 (0,17-2,22)	1	0,49 (0,25-0,99)
P		0,384	0,452		<b>0,03</b>
<b>Classification TNM</b>					
I + II	6 (46,2)	08 (28,6)	17 (48,6)	20 (37)	42 (42,9)
III + IV	7 (53,8)	20 (71,4)	18 (51,4)	34 (63)	56 (57,1)
OR (95% IC)	1	2,14(0,55-8,39)	0,91(0,25-3,25)	1	0,78 (0,39-1,6)
P		0,274	0,882		0,300
<b>Classification Duke</b>					
A + B	7 (53,8)	09 (32,1)	17 (48,6)	23 (42,6)	43 (43,9)
C + D	6 (46,2)	19 (68,9)	18 (52,4)	31 (57,4)	55 (56,1)
OR (95% IC)	1	2,46(0,64-9,49)	1,24(0,35-4,43)	1	0,95 (0,49-1,86)
P		0,190	0,746		0,508

dans les tissus tumoraux des patients atteints du cancer du côlon (Suite)

Variables	rs12423791			G n (%)	C n (%)
	GG n (%)	GC n (%)	CC n (%)		
<b>Sexe</b>					
Masculin	08 (44,4)	11 (39,3)	15 (50)	27 (42,2)	41 (46,6)
Féminin	10 (55,6)	17 (60,7)	15 (50)	37 (57,8)	47 (53,4)
OR (95% IC)	1	1,24(0,37-4,1)	0,8(0,25-2,59)	1	0,84 (0,44-1,6)
P		0,729	0,709		0,354
<b>Age</b>					
<50	07 (38,9)	09 (32,1)	08 (26,7)	23 (35,9)	25 (28,4)
≥50	11 (61,1)	19 (67,9)	22 (73,3)	41 (64,1)	63 (71,6)
OR (95% IC)	1	1,34(0,39-4,62)	1,75(0,5-6,08)	1	1,41 (0,71-2,82)
P		0,640	0,379		0,209
<b>Localisation tumorale</b>					
Côlon proximal	08 (44,4)	17 (60,7)	16 (53,3)	33 (51,6)	49 (55,7)
Côlon distal	10 (55,6)	11 (39,3)	14 (46,7)	31 (48,4)	39 (44,3)
OR (95% IC)	1	0,52(0,16-1,72)	0,7(0,22-2,27)	1	0,85 (0,44-1,62)
P		0,282	0,552		0,367
<b>Classification TNM</b>					
I + II	06 (33,3)	11 (39,3)	14 (46,7)	23 (35,9)	39 (44,3)
III + IV	12 (66,7)	17 (60,7)	16 (53,3)	41 (64,1)	49 (55,7)
OR (95% IC)	1	0,77(0,22-2,67)	0,57(0,17-1,93)	1	0,7 (0,36-1,37)
P		0,683	0,366		0,192
<b>Classification Duke</b>					
A + B	06 (33,3)	12 (42,9)	15 (50)	24 (37,5)	42 (47,7)
C + D	12 (66,7)	16 (57,1)	15 (50)	40 (62,5)	46 (52,3)
OR (95% IC)	1	0,67(0,19-2,29)	0,5(0,15-1,68)	1	0,66 (0,34-1,27)
P		0,519	0,263		0,138

L'analyse statistique des distributions génotypiques et alléliques des rs2033178, rs5742632, rs1019731 et rs12423791 n'a montré aucune association significative avec les critères clinicopathologiques et pronostiques des patients de notre série.

En revanche, l'étude statistique de la fréquence génotypique de rs2373722 a montré une association statistiquement significative entre le génotype hétérozygote GA et l'âge ( $P=0,02$ ). En plus, pour les fréquences alléliques, il existe une corrélation statistiquement significative entre la localisation tumorale et la présence de l'allèle A muté ( $P = 0,03$ ; OR = 0,49 IC 95% 0,25-0,99).

---

### DISCUSSION

---

L'Insulin-like Growth Factor 1 (IGF1) est un facteur de croissance peptidique qui favorise la prolifération cellulaire et inhibe l'apoptose. Notre étude est pour objectif d'étudier la relation de la variation génétique du gène IGF1 avec les risques du cancer du côlon. Comme mentionné dans le résultat, les cinq polymorphismes d'IGF1 ont montré une association significative entre les tissus sains et les tissus tumoraux des patients atteints du cancer du côlon. Quatre variantes génétiques de l'IGF1, à savoir rs12423791, rs2033178, rs2373722 et rs5742632, ont été identifiées comme facteurs de risque du cancer du côlon et une variante génétique, à savoir rs1019731, a été identifiée comme facteur protecteur du cancer du côlon.

En ce qui concerne rs12423791, une différence significative dans la distribution des génotypes a été observée entre les tissus tumoraux et les tissus sains des patients atteints du cancer du côlon ( $P < 0,01$ ) et la fréquence de l'allèle (C) dans notre population est plus élevée dans les tissus tumoraux que dans les tissus sains (OR 4,43; IC 95% 2,71-7,26;  $P < 0,001$ ). Dans d'autres études, l'allèle mineur (C) du rs12423791 est significativement associé à un risque élevé de cancer de la prostate ( $P = 0,015$ ) (Tsuchiya et al., 2013) et de cancer du pancréas ( $P = 0,007$ ) (Nakao et al., 2011).

De plus, selon certains auteurs, le polymorphisme rs2033178 n'a pas été associé aux maladies coronaires ( $p=0,55$ ) (Ricketts et al., 2011) et au risque de différents types de cancer comme le cancer de la prostate ( $p=0,14$ ) (Johansson et al., 2007) et le cancer du sein ( $p=1$ ) (Henningson et al., 2011). Dans notre étude, l'analyse génotypique et allélique ce variant a montré une relation significative entre les tissus tumoraux et les tissus sains avec le risque du cancer du côlon ( $P < 0,01$ ).

Le polymorphisme rs5742632 est également associé de manière significative à la fréquence de la distribution génotypique et allélique avec le risque du cancer du côlon ( $P < 0,01$ ). Ces résultats sont en indiscordance avec le cancer de la prostate ( $P = 0,78$ ) (Johansson et al., 2006) et le cancer du sein ( $P = 0,82$ ) (Henningson et al., 2011). De la même manière, le polymorphisme rs2373722 a montré une corrélation significative dans la distribution génotypique et allélique avec le risque du cancer du côlon ( $P < 0,001$ ). Dans d'autres études, aucune différence significative n'a été trouvée entre ce polymorphisme et le risque de survenue de différents types de cancer ( $P > 0,1$ ) (myélome, cancer de l'endomètre, du sein et de la prostate) (Patel et al., 2008; Birmann et al., 2009); McGrath et al., 2011; Su et al., 2011).

Concernant l'IGF1 rs1019731, notre étude a montré une corrélation significative dans la distribution des génotypes entre les tissus sains et les tissus tumoraux des patients atteints du cancer du côlon ( $P < 0,01$ ). En plus, une association significative a été observée dans les fréquences alléliques dans notre population. La fréquence de l'allèle (A) a été significativement plus faible dans les tissus tumoraux que dans les tissus sains (OR 0,42; IC à 95%: 0,26-0,69;  $P < 0,001$ ). Cependant, contrairement à nos données, certaines études ont démontré un manque de corrélation entre rs1019731 d'IGF-I et le risque du cancer du sein, de la prostate et de l'endomètre (Johansson et al., 2006 ; Patel et al., 2008 ; Henningson et al., 2011 ; McGrath et al., 2011; Su et al., 2011). Néanmoins, un rapport de Shi et al. est en contraste avec ces derniers résultats et suggère que l'allèle mineur (A) de ce SNP était associé à une diminution du risque de cancer du sein dans le groupe Européen (OR 0,67 ; IC 95% 0,53-0,84 ;  $p < 0,01$ ) (Shi et al., 2016).

Dans le présent rapport, aucune association significative n'a été retrouvée entre les antécédents clinico-pathologiques (sexe, âge, localisation tumorale et classification clinique) dans les tissus tumoraux des patients atteints du cancer du côlon. A l'exception du polymorphisme rs2373722, nous avons établi une corrélation significative entre la localisation tumorale et la présence de l'allèle mineur (A) (OR 0,49; IC à 95% 0,25-0,99;  $P = 0,03$ ).

---

### CONCLUSION

---

Nous avons décrit que les polymorphismes du gène IGF-1 pourraient être associés au risque du cancer du côlon dans

la population tunisienne. Cependant, aucune association significative n'a été détectée entre les polymorphismes de l'IGF1 et les variables clinico-pathologiques, comme indiqué précédemment.

Déclaration d'intérêts : Aucun conflit d'intérêts n'a été déclaré par les auteurs.

## RÉFÉRENCES

1. Rammeh S, Sabbegh Znaidi N, Arfaoui A et al. Immunohistochemical analysis of mismatch repair proteins in colorectal adenomas. *Tunis Med* 2014;92:622-5.
2. Organisation Mondiale de la Santé. Cancer country profiles. 2014.
3. Sato Y, Inokuchi M, Takagi Y et al. Relationship between expression of igfbp7 and clinicopathological variables in gastric cancer. *J Clin Pathol* 2015;68:795-801.
4. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signaling in neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2008;8:915-28.
5. Durzynska J. IGF axis and other factors in HPV-related and HPV-unrelated carcinogenesis (Review). *Oncology Reports* 2014;32:2295-306.
6. Mcelholm AR, Mcknight AJ, Patterson CC et al. A population-based study of IGF axis polymorphisms and the esophageal inflammation, metaplasia, adenocarcinoma sequence. *Gastroenterol* 2010;139:204-12.
7. Tsuchiya N, Narita S, Inoue T et al. Insuline-like growth factor-1 and haplotypes influence the survival of prostate cancer patients with bone metastasis at initial diagnosis. *BMC Cancer* 2013;13:150.
8. Nakao M, Hosono S, Ito H et al. Interaction between IGF-1 polymorphisms and overweight for the risk of pancreatic cancer in Japanese. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2011;2:354-66.
9. Ricketts SL, Rensing KL, Holly JM et al. Prospective study of insulin-like growth factor-1, insulin like growth factor-binding protein 3, genetic variants in the IGF1 and IGFBP3 genes and risk of coronary artery disease. *Int J Mol Epidemiol Genet*. 2011;2:261-85.
10. Johansson M, McKay JD, Wiklund F et al. Implications for prostate cancer of Insuline-like growth factor-1 (IGF-1) genetic variation and circulating IGF-1 levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4820-6.
11. Henningson M, Hietala M, Torngren T, Olsson H, Jernstrom H. IGF1 htSNPs in relation to IGF-1 levels in young women from high-risk breast cancer families: implications for early-onset breast cancer. *Fam Cancer* 2011;10:173-85.
12. Johansson M, McKay JD, Stattin P et al. Comprehensive evaluation of genetic variation in IGF1 gene and risk of prostate cancer. *Int J Cancer* 2006;120:539-42.
13. Patel AV, Cheng I, Canzian F et al. IGF-1, IGFBP-1 and IGFBP-3 polymorphisms predict circulating IGF levels but not breast cancer risk: finding from the breast and prostate cancer cohort consortium (BPC3). *PLoS ONE* 2008;3:e2578.
14. Birmann BM, Tamimi RM, Giovannucci E et al. Insulin-like growth factor-1- and interleukin-6-related gene variation and risk of multiple myeloma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:282-8.
15. McGrath M, Lee IM, Burning J, De Vivo I. Common genetic variation within IGF1, IGFII, IGFBP-1 and IGFBP-3 and endometrial cancer risk. *Gynecol Oncol* 2011;120:174-8.
16. Su X, Colditz GA, Willett WC et al. Genetic Variation and Circulating Levels of IGF-I and IGFBP-3 in Relation to Risk of Proliferative Benign Breast Disease. *Int J Cancer* 2011;126:180-90.
17. Shi J, Aronson KJ, Grundy A et al. Polymorphisms of insulin-like growth Factor 1 Pathway genes and Breast cancer risk. *Front Oncol* 2016;6:136.