République Algérien Démocratique et Populaire

Ministère de L'enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique

Université De Médéa Yahia FARES de Médéa



Faculté des Sciences

Département des Sciences de la Nature et de la Vie

Mémoire Présenté pour obtenir le diplôme de Master Par :

BERSALI Amel **GHERNAOUTI Ikram** **KHELIL CHERFI Amira**

Spécialité : **Biologie et Pathologie Cellulaire**

THEME :

Etude Epidémiologique sur le Cancer Colorectal dans deux Wilaya du Centre : la Wilaya de Médéa et la Wilaya de Blida

Devant les jurys compose de:

Mr. KHAMES M.	MCA	Université de Médéa	Examinateur I
Meme. SLAMA Nada	Doctorante	Université de Médéa	Examinateur II
Meme. BENACHOUR Karine	Professeur	Université de Médéa	Encadreur
Meme. BAHRIA Karima	Doctorante	Université de Médéa	Co-Encadreur

Année Universitaire
2020-2021

Remerciement

Tout d'abord

Nous aimerons remercier Dieu de nous avoir donné la volonté et le courage de pouvoir mener ce travail à terme
Et nous remercions également et sincèrement notre promotrice la Professeur BENACHOUR Karine de nous 'avoir fait l'honneur de nous encadrer et notre co-promotrice
BAHRIA Karima pour ces orientations et ces conseils tout le long de notre travail et nous tenons à adresser nos vifs remerciements aux membres de jury qui ont ferons l'honneur de juger et de l'enrichir par leurs propositions.

Nous tenons à remercier aussi profondément tous les membres de service d'oncologie surtout les médecins DJELLAOUI Abderrahim, DEBIEB A et monsieur AZEDIN pour leurs aides et leurs soutiens et d'avoir étaient à nos côtés.

Un grand remercîment aux malades atteints de cancer colorectal pour leur patience et courage de répondre à notre questionnaire malgré leurs souffrances.

En fin, nous remercions tous nos enseignants sans exception de l'université Yahia Farés à Médéa de nous avoir constamment guidées et soutenues dans notre formation durant ces années universitaires.

En préambule à ce mémoire,

Je souhaite adresser mes remerciements Les plus sincères à Dieu de m'accorder des connaissances de la science, et de m'avoir aidés à réaliser ce travail.

Ce travail est dédié mon adorable père Mohamed : qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études. Il n'est pas de mots assez forts pour exprimer mon immense amour et ma profonde Gratitude pour tous les sacrifices et les efforts qu'avez consentis pour mon éducation.

À mon adorable mère Rachida kessaghli : Aucun mot ne saurait exprimer tout ce que je ressens pour toi, je te remercie pour tout le soutien exemplaire et l'amour exceptionnel que tu me portes depuis mon enfance et j'espère que ta bénédiction m'accompagne toujours. Tu me seras à jamais l'exemplaire de sagesse, de bonté. En ce jour, j'espère réaliser chère mère et douce créature un de tes rêves, sachant que tout ce que je pourrais faire ou dire ne pourrait égaler ce que tu m'as donné et fait pour moi.

Je prie Dieu, le tout puissant, de vous accorder santé et longue vie afin que je puisse Vous combler à mon tour sans jamais vous décevoir.

À mes chers frères farid, hichem, pour leur soutien moral, et leurs sacrifices le long de ma formation que dieu vous bénisse et surviller dans votre vie.

À tous les cancéreux : Je prie Dieu de tout cœur qu'il vous garde très longtemps en bonne santé...

Je le dédie particulièrement à tous mes oncles et tantes, cousins et cousines.

À mes chères collègues : Ikram que je souhaite beaucoup de réussite, du bonheur et de santé et spécialement à son petit Iyadou. Amira que le dieu t'aide pour tes prochains projets et surtout pour la réalisation de ton rêve inchallah.

À tous les cancéreux : Je prie Dieu de tout cœur qu'il vous garde très longtemps en bonne santé...

À mes amies et collègues : Imène ben aissa, Feriel mecène, Meriem hachelfi, Amina belahouane.

À tous ceux qu'on aime et qui nous aime et à tous ceux qui ont l'amour d'apprendre.

Amel

À l'aide de dieu tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie, J'ai pu réaliser ce travail que je dédie :

À la lumière de mes yeux, l'ombre de mes pas et le bonheur de ma vie mon père Àllah yerhmo qui m'a apporté son appui durant toutes mes années d'étude, pour son sacrifice et soutien qui m'ont donné confiance, courage et sécurité.

À ma chère maman qui m'a appris le sens de la persévérance tout au long de mes études, pour sa sacrifice ses conseils et ses encouragements.

À mon cher mari Mohamed, pour tout l'encouragement, le respect et l'amour que tu m'as offert, je dédie ce travail, qui n'aurait pas pu achever sans ton éternel soutien et optimisme. Tu es un modèle d'honnêteté, de loyauté et de force caractère. J'espère te combler et te rendre toujours heureux.

À mon petit-fils Mohamed Iyad, aucune dédicace, ne peut valoir pour exprimer toute ma tendresse et mon affection vis-à-vis de lui, mon fils car le fait de savoir qu'il est là me donner davantage le courage et la volonté de mener à bien mes travaux. Puisse le bon DIEU daigne le faire grandir dans la sagesse, la bonne santé et l'intelligence nécessaire.

À mon très chère frère Hocine et mes très chères sœurs Amel et Rihab, pour tous les moments d'enfance passés avec vous. Les mots ne suffiront guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je vous porte. Qu'il me soit permis aujourd'hui de vous assurer ma profonde et grande reconnaissance.
À toute ma famille maternelle et paternelle Surtout, et la famille de mon mari sans exception

À mon Trinôme Amel et Amira qui ont partagées avec moi les moments difficiles de ce travail.
À mes chères Amis A tous mes professeurs de l'université de Médéa sans oublier mes braves Amies de la promotion

Ikram

AL HAMDOULILLAH

Je dédie ce modeste travail à ma source de bonheur mes chers parents qui m'ont toujours poussé et motivé dans mes études surtout à ma mère qui es toujours présente pour m'encourager et me dire avancer, c'est le jour de vous dire merci pour tout le bonheur que vous m'avez donné, que Dieu vous donne santé.
C'est un moment de plaisir de dédier ce mémoire aussi à mes chers frères Hocine, Mohamed et Abdelhafid qu'Allah leur guide vers le bon chemin.

À mes grands-parents Lakhal, Hmida, Nacira et Djamila que Dieu leur prête longue vie.

À tous les membres de ma famille et toute personne porte le nom KHELIL CHERFI et HAFRI.

À mes cousins et cousines et surtout à mes chouchous d'amour Maria, Dounia, Rafik et Wassim.

Spécialement, à une personne qui mérite de mentionner leur nom dans mon mémoire mon oncle Kamel, je vous dis merci merci et mille merci qu'Allah vous protège et vous guide.

À mon trinôme : Ikram que dieu protège son petite famille, son mari et surtout le petit Iyad, et à Amel que Dieu s'accorde la réussite dans sa vie.
Finalement, à toutes mes camarades sans exception : Hadjar, Ferial, Amina, Radjaa, Hanen, Nawel, Selma, Raounak et Fatima et tous mes amis de promotion de deuxième année master en biologie et pathologie cellulaire.
Toute personne qui occupe une place dans mon cœur.

Amira

Résumé :

Le cancer colorectal est classé parmi les trois premiers cancers du monde, c'est une maladie multifactorielle dont le développement est dû à des facteurs héréditaires et environnementaux.

L'augmentation alarmante de la fréquence du CCR dans le monde et en Algérie, associée aux limites thérapeutiques du traitement conventionnel et au taux faible de survie, nous pousse à, d'abord essayer d'établir un constat en quantifiant l'importance de ce problème sanitaire, puis à chercher les facteurs qui influencent la fréquence et la distribution de cette pathologie dans notre population.

Le présent travail se subdivise en deux parties :

- La première consiste en une étude rétrospective réalisée sur un échantillon de 163 cas du CCR traités par chimiothérapie entre 2018 et 2022 au niveau du service d'oncologie /chimiothérapie de l'hôpital Frantz Fanon de Blida et dont le but était de déterminer le profil anatomopathologique des patients.
- La deuxième est une étude prospective par le moyen d'un questionnaire, réalisée au niveau du service d'oncologie de l'hôpital Mohamed BOUDIAF à Médéa et le service d'oncologie/chimiothérapie de l'hôpital Frantz FANON à Blida, sur un échantillon de 53 patients dans le but d'identifier le maximum des facteurs génétiques et environnementaux participants au développement de cancer colorectal.

L'objectif de cette recherche était de déceler avec précision les facteurs de risques, identifier les groupes à haut risque au sein de la population étudiée et mieux connaître l'évolution de la pathologie au fil des années.

Les paramètres épidémiologiques étudiés comprennent le sexe, la tranche d'âges, la distribution géographique, les antécédents personnels et familiaux, les facteurs de risques et les maladies associées ainsi que les outils de diagnostiques et les approche thérapeutiques préconisés.

L’étude rétrospective nous a permis d’accumuler les données suivantes :

Le stade III est le plus fréquent avec 54% des cas à majorité de type adénocarcinome bien différencié (58%). Le foie est le principal site métastatique (34%) et le FOLFOX a été la chimiothérapie la plus utilisée chez nos patients avec 48% des cas.

L’étude prospective nous a permis de recenser les données suivantes :

Le groupe d'âge le plus touché était de 50-74 ans, avec une légère prédominance féminine. Le cancer colique est le plus fréquent avec un taux de 53% face au cancer rectal qui lui en compte 35% seulement. Le diabète est classé le premier parmi les antécédents médicaux avec 32% des cas suit par hypertension avec 23% des cas.

La symptomatologie est prédominée par les douleurs abdominales comme un des premiers signes révélateurs de la maladie.

Les antécédents familiaux de néoplasie ont été signalés chez 23% des patients révélant le rôle de la génétique ou de l’hygiène de vie similaires entre les membres de la même famille sur le développement du CCR.

Le tabagisme actif est présent chez 52% des hommes alors qu’il est -avec l’éthylisme- complétement absent chez le sexe féminin. Ce dernier compte cependant 56% d’exposition au tabagisme passif.

La consommation de sucre, de boisson gazeuse et de gras associée à un manque d’activité a été rapportée chez la plus part des malades.

L’analyse des résultats nous a permis d’évaluer l’implication de la prédisposition génétique et le rôle des facteurs environnementaux dans le déclenchement de la pathologie.

Mots clés : cancer colorectal, étude épidémiologie, étude rétrospective, étude prospective, facteur de risque.

Abstract:

Colorectal cancer is ranked among the top three cancers in the world, it is a multifactorial disease whose development is due to hereditary and environmental factors.

The alarming increase in the incidence of CRC worldwide and in Algeria, combined with the therapeutic limits of conventional treatment and the low survival rate, prompts us to first try to establish a finding by quantifying the importance of this health problem, then to look for the factors that influence the frequency and distribution of this pathology in our population.

This work is divided into two parts:

• The first consists of a retrospective study carried out on a sample of 163 CCR cases treated with chemotherapy between 2018 and 2022 at the oncology/chemotherapy department of the Frantz Fanon Hospital in Blida to determine the profile pathology of patients.

• The second is a prospective study by means of a questionnaire, carried out at the level of the oncology department of the Mohamed BOUDIAF hospital in Médéa and the oncology/chemotherapy department of the Frantz FANON hospital in Blida, out of a sample of 53 patients to identify the maximum genetic and environmental factors involved in the development of colorectal cancer.

The epidemiological parameters studied include sex, age group, geographic distribution, personal and family history, risk factors and associated diseases, and recommended diagnostic tools and therapeutic approaches.

The retrospective study allowed us to collect the following data:

Stage III is most common with 54% of majority cases of well-differentiated adenocarcinoma type (58%). The liver is the main metastatic site (34%) and FOLFOX was the most used chemotherapy in our patients with 48% of cases.

The prospective study identified the following data:

The most affected age group was 50-74 years, with a slight female predominance. Colic cancer is the most common with a rate of 53% compared to rectal cancer which counts 35% only. Diabetes is ranked first among medical history with 32% of cases following hypertension with 23% of cases.

The symptomatology is dominated by abdominal pain as one of the first signs revealing the

disease.
Family history of neoplasia was reported in 49% of patients revealing the role of similar genetics or lifestyle hygiene between members of the same family on the development of CRC.
Active smoking is present in 52% of men while it is completely absent in the female sex with ethyl. However, the latter accounts for 56% of exposure to passive smoking.
The consumption of sugar, soft drink and fat associated with lack of activity has been reported in most patients.

Analysis of the results allowed us to assess the implication of genetic predisposition and the role of environmental factors in triggering the pathology.

Keywords: colorectal cancer, epidemiology study, retrospective study, prospective study, risk factor.

ملخص:

صنف سرطان القولون والمستقيم ضمن أهم ثلاث سرطانات في العالم ، وهو مرض متعدد الأورام يرجع نموه إلى عوامل وراثية وبيئية .

إن الزيادة المثيرة للجزع في عدد حالات الإصابة باتفاقية حقوق الطفل في جميع أنحاء العالم وفي الجزائر ، واقتران ذلك بالحدود العلاجية للعلاج التقليدي وانخفاض معدل البقاء على قيد الحياة ، ويدفعنا أولا إلى محاولة التوصل إلى نتيجة عن طريق تحديد أهمية هذه المشكلة الصحية ، ثم البحث عن العوامل التي تؤثر على تواتر وتوزيع هذا علم الأمراض في سكاننا.

وينقسم هذا العمل إلى جزأين:

• وتتألف الأولى من دراسة بأثر رجعي أجريت على عينة من 163 حالة من حالات CCR تم علاجها بالعلاج الكيميائي بين عامي 2018 و 2022 في قسم الأورام/العلاج الكيميائي في مستشفى فرانتز فانون في البليدة لتحديد خصائص الأمراض للمرضى.

• والثانية هي الدراسة المرتقبة بواسطة استبيان ، ونفذت على مستوى قسم الأورام في مستشفى محمد بوضياف في ميديا وقسم الأورام/العلاج الكيميائي في مستشفى فرانتز فانون في البليدة ، من بين عينة من 53 مريضا لتحديد العوامل الجينية والبيئية القصوى التي تنطوي عليها الإصابة بسرطان القولون.

وكان الهدف من هذا البحث هو تحديد عوامل الخطر بدقة ، وتحديد الفئات المعرضة لخطر كبير في مجموعات الدراسة ، واكتساب رؤية متعمقة لتطور علم الأمراض على مر السنين.

وتشمل البارامترات الوبائية التي تمت دراستها نوع الجنس ، والفئة العمرية ، والتوزيع الجغرافي ، والتاريخ الشخصي والأسري ، وعوامل الخطر والأمراض المرتبطة بها ، والأدوات التشخيصية والنهج العلاجية الموصى بها.

وقد سمحت لنا الدراسة الرجعية بجمع البيانات التالية:

والمرحلة الثالثة هي الأكثر شيوعاً مع 54% حالات الأغلبية من نوع الأدينوكارسينوما المتمايزة جيداً) 58 .(%والكبد هو الموقع الرئيسي (34%) ، وكان العلاج الكيميائي الفولفوكس هو العلاج الأكثر استخداماً في مرضانا مع 48% من الحالات .

وقد حددت الدراسة المتوقعة البيانات التالية:

وكانت الفئة العمرية الأكثر تضررا هي 50-74 سنة ، مع وجود هيمنة طفيفة على الإناث .وسرطان الكوليك هو الأكثر شيوعاً مع معدل 53% مقارنة بسرطان المستقيم الذي يشكل 35%فقط .يصنف السكري في المرتبة الأولى بين التاريخ الطبي مع 32 ٪ من الحالات التي تتبع ارتفاع ضغط الدم مع 23 ٪ من الحالات.

ويهيمن الألم البطني على الأعراض كأحد العلامات الأولى التي تكشف المرض.

تم الإبلاغ عن التاريخ الأسري للأورام الجديدة في 49 ٪ من المرضى الذين يكشفون عن دور علم الوراثة المماثل أو النظافة في نمط الحياة بين أفراد نفس الأسرة في تطوير اتفاقية حقوق الطفل.

التدخين النشط موجود في 52% من الرجال بينما هو غائب تماماً في جنس الأنثى مع الإيثيل .بيد أن هذه الأخيرة تشكل 56% من التعرض للتدخين السلبي.

وأبلغ معظم المرضى عن استهلاك السكر والشراب الناعم والدهون المرتبطة بنقص النشاط.

وقد أتاح لنا تحليل النتائج تقييم الآثار المترتبة على الاستحواذ الجيني ودور العوامل البيئية في تحريك علم الأمراض.

الكلمات الرئيسية: سرطان القولون ، دراسة علم الأوبئة ، دراسة رجعية ، دراسة محتملة ، عامل خطر.

Table des matières :

Remerciement

Dédicaces

Résumé

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tables

Introduction……..…..01

Chapitre I : Généralité sur le cancer colorectal

I. Epidémiologie du cancer colorectal…….....……....03

I.1. Epidémiologie des cancers dans le monde……03

I.2. Epidémiologie du cancer colorectal dans le monde……..……..04

I.3. Epidémiologie du cancer colorectal dans les pays du Maghreb et du Moyen orient……. 05

I.3.1. Dans les pays du Maghreb……..…….05

I.3.2. Dans les pays du moyen orient…….……....……..06

I.4. Epidémiologie du cancer colorectal en Algérie……..…….……...08

II. Anatomie, histologie et physiologie du côlon et du rectum…… ……...10

II.1.Côlon……..…10

II.2. Rectum……..11

II.3. Histologie du côlon et du rectum……..11

II.3.1.Côlon ……..…11

II.3.2. Rectum…….....12

II.4. La physiologie du côlon et du rectum…….. 12

III. Les facteurs de risque……..……14

III.1. L'âge……....14

III.2. Le sexe……...…. 14

III.3. Les maladies inflammatoires de l'intestin…… 14

III.4. Antécédent personnel de polypes /adénomes……..15

III.5. Antécédents familiales de polypes et CCR……..……...15

III.6. Risque génétique…….. .15

III.7. Hygiène de vie……16

III.7.1. Régime alimentaire……..16

III.7.1.1. La viande rouge……16
III.7.1.2. La charcuterie……...16
III.7.1.3. La graisse ……...……..17
III.7.1.4. Les sodas……...17
III.7.1.5. Les sucres……..17
III.7.1.6. Produits laitiers……17
III.7.1.7. Fruits et légumes……...18
III.7.1.8. La vitamine D……18
III.8. Le stress/stress oxydatif……...19
III.9. Habitude toxique……..19
III.9.1. Le tabagisme……19
III.9.2. L'ethylisme……..20
III.10. L'activité physique et l'obésité……..20
IV. Aspects moléculaires du développement du cancer colorectal…….21
IV.1. Altérations génétiques et Modifications épigénétiques……...21
IV.1.1. L'instabilité chromosomique……....21
IV.1.2. L'instabilité des microsatellites……..….23
IV.1.3. L'hypermythelation d'ADN…….24
IV.2. Les principales voies de signalisation impliquées dans la carcinogenèse colorectales……24
IV.2.1. La voie de signalisation TGF-β……24
IV.2.2. La voie de signalisation WNT……..……25
IV.2.3. La voie de signalisation TP53……...……...26
IV.2.4. La voie de signalisation PI3K……...27
IV.3. Les voies de développement du CCR……..28
IV. Aspects anatomopathologiques du cancer colorectal……...…….30
V.1. L'aspect macroscopique……...30
V.2. L'aspect microscopique 'Histo-pathologique' ……33
VI. Classification TNM et stade du CCR ……36
VI.1. Classification par stade pTNM ……..38
VI.2. Les grades de différenciation ……..39
VI. Le diagnostic de CCR…… 39
VI.1. L'interrogatoire et l'examen clinique……. 40
VI.2. L'examen complémentaire……. 40
VI.3. Analyses biologiques ……...……..41

VI.3.1. Le bilan standard ……41
VI.3.1.1. Les examens systématiques ……..41
VI.3.1.2. Des examens optionnels ……41
VI.3.2. Dosage de marqueurs tumoraux……..…… 41
VII. Le Traitement…… 43
VII.1. La chirurgie…… 43
VII.2. La radiothérapie ……43
VII.3. La chimiothérapie…….. 44
VII.4. La thérapie ciblée ……..44
VII.5. L'immunothérapie ……44
VIII. La Prévention……...……..44

Chapitre II : Matériels & Méthodes
I. Présentation du travail……...….46
II. Etude prospective……...…46
II.1. La population et type de l'étude……...46
II.2. L'objectif de l'étude ……46
II.3. Recueil et Traitement des données ……...…46
III. Etude rétrospective…….. 46
III.1. La population et type de l'étude…….. 46
III.2 L'objectifs de l'étude ……...47
III.3. Sources des données……47
III.4. Traitement des données ……...47
IV. Limite de l'étude……...……...……47

Chapitre III : Résultats et Discussions
I. Résultat et discussion de l'étude prospective ……..……48
I.1. Etude des facteurs des risques du CCR dans la population de la wilaya de Médéa……..48
I.1.1. Le sexe ……48
I.1.2. L'âge ……...49
I.1.3. Le lieu d'habitat ……..50
I.1.4. La localisation de tumeur…….....51
I.1.5. Antécédents familiales ……52
I.1.6. Les antécédents médicaux personnels…….53

I.1.7. Les habitudes toxiques……54
I.1.8. Les habitudes alimentaires……..56
I.1.9. La répartition de CCR selon l'IMC…….57
I.1.10. Les symptômes……..58
II. Résultat et discussion de l'étude rétrospective……60
II.1. Etude des facteurs des risques du CCR dans la population de la wilaya de Blida……60
II.1.1. Selon la localisation tumorale……60
II.1.2. Selon l'aspect macroscopique……61
II.1.3. Selon le degré de différenciation……61
II.1.4. Selon la métastase……...62
II.1.5. Selon le stade……..63
II.1.6. Selon le traitement thérapeutique…….. 64
Conclusion et perspectives……..66
Références bibliographiques

Liste des abréviations

AAP: Abdomino-Périnéale

ACE : Antigène Carcino-Embryonnaire

ADK : Adénocarcinome

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AFP : Alpha- Foetoprotéine

APC: Adenomatous Polyposis Coli

Arg: Arginine

ATM: Ataxia telangiectasia mutated

ATR: Ataxia telangiectasia and Rad3-related protein (ATR

AUBMC : Centre Médical de l'Université Américaine de Beyrouth

BG: Bas Grade

BRAF: B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase

SMAD4: Family Member 4

CA50 : Carbohydrate Antigen50

CAC : Maladie Calcique Coronaire

CCR: Cancer Colorectal

CHK1: Checkpoint kinases1

CHK2 : Checkpoint kinases2

CIRC : Centre International De Recherche Sur Le Cancer

CMS: Classification Moléculaire Consensuelle

CpG: Cytosine–phosphate–guanine

DCC: Deleted Colorectal Cancer

EGF: Epidermal Growth Factor

EGFr : Anticorps monoclonaux anti-récepteurs de l'EGF

ERO : Espèces Oxygénées Réactives

GF-1: Insulin-Like Growth Factor 1

GICA : Gastro-Intestinal Carbohydrate Antigen

Gly : Glycine

GTP : Guanosine triphosphate

HAS : Haute Autorité De Santé

HG : Haut Grade

HNPCC : Cancer Colique Héréditaire

IMC : Indice De Masse Corporelle
INCA : Institut National du Cancer
INSP: Institut National de Santé Publique
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
KRAS: Kirsten rat sarcoma viral
Kras: kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene
LDH : Lactate Déshydrogénase
LS : Syndrome de Lynch
MAP: Mitogen-Activated Protein
MC : Maladie De Crohn
Mdm2: Murine Double Minute 2
MENA: Middle Eastern and North African
MLH1: MutL homolog1
MMR: Mismatch Repair
MNT: Maladies Non Transmissibles
MSI : Instabilité des Microsatellites
MSL : Multiple Symmetric Lipomatoxis
MSS : Microsatellite Stable
MT : Marqueurs Tumoraux
mToR : cible mammifère de la rapamycine
MYH Million Years Hence
MYH mutation: MYH-associated polyposis
NFS: Numération Formule Sanguine
NOS: Not Otherwise Specified
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ONS : Office National des Statistiques
PAF : Polypose Adénomateuse Familiale
PAF: Platelet Activating Factor
PAS: Periodic Acid Schiff
PCR: Polymerase Chain Reaction
PI3K:Phosphoinostide3-Kinase
Wnt: Wingless signaling pathway
pTNM : TNM Pathologique
RCH : Rectocolite Hémorragique

RNF43: Ring finger protein 43

SMAD4: SMAD Family Member 4

SO: Stress Oxydatif

TGF-β: transforming growth factor β

TP53 : Tumor Protein 53

TPA : Antigène Tissulaire Polypeptidique

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

WCRF: World Cancer Research Fud Internasional

Liste des Figures :

Figure 01: Carte montrant les taux d'incidence (mondiaux) des cancers……03
Figure 02: Carte montrant les taux de mortalité (mondiaux) normalisés……05
Figure 03: Prévalence (%) du CCR selon le sexe et la topographie……09
Figure 04: Anatomie du côlon……10
Figure 05: Anatomie du rectum……..11
Figure 06: Coupe histologique montrant les différentes couches……12
Figure 07: Les différentes couches de la paroi du rectum……..12
Figure 08: La voie de signalisation de TGF- β……25
Figure 09: La voie de signalisation de WNT……...……26
Figure 10: La voie de signalisation de P53……...……...27
Figure 11: La voie de signalisation de PI3K……28
Figure 12: Les voies de la cancérogenèse colorectale…….30
Figure 13: Localisation des CCR…….30
Figure 14: Tumeur éxophytique, bourgeonnantte de 5x5 cm……..31
Figure 15: Polypes glandulokystiques fundiques sporadiques montrant des lésions……..32
Figure 16: Adénocarcinome lieberkuhnien avec infiltration de la sous-muqueuse…….33
Figure 17: Muqueuse colique siège d'un carcinome coloide muqueux……..34
Figure 18: adénocarcinomes à cellules en bague à chaton (signet ring cells)…….34
Figure 19: aspect histologique de carcinome médullaire…….35
Figure 20: Aspects typiques en anatomopathologie de lésions……36
Figure 21: les différents stades au cours de la progression de la carcinogénèse……...…..38
Figure 22 : La répartition du cancer colorectal dans la population de la wilaya de Médéa….48
Figure 23: La répartition du cancer colorectal dans la population de la wilaya de Médéa…..49
Figure 24: Répartition des cas de cancer colorectale selon les zones d'habitations……...…50
Figure 25 : La répartition en fonction de la localisation du CCR selon l'âge……..51
Figure 26 : La répartition des malades selon les ATCD familiaux……..52
Figure 27 : La répartition de CCR selon les antécédents personnels……...53
Figure 28 : La répartition des malades selon les habitudes toxiques……...55
Figure 29 : La répartition des maladies selon les habitudes alimentaire…….56
Figure 30 : La répartition de CCR selon l'indice de masse corporel……..58
Figure 31 : Symptômes révélateurs du CCR……...59
Figure 32 : Répartition des patients selon la localisation de la tumorale……60

Figure 33 : Répartition des cas selon l'aspect macroscopique……...61
Figure 34 : La répartition des cas selon le degré de différenciation de tumeur……..62
Figure 35 : Répartition des cas selon la métastase……..…63
Figure 36 : Répartition des cas selon les stades……**...**……64
Figure 37 : Répartition des malades selon le type de traitement……..…65

Liste des Tableaux:

Tableau 01: Classification des polypes colorectaux…….32
Tableau 02: Les différentes classifications TNM du cancer colorectal……37
Tableau 03: Les différents stades du cancer colorectal……38
Tableau 04: Grade de différenciation…….. 39
Tableau 05: Les principales caractéristiques des MT utilisés dans le CCR…….42

Introduction

Introduction

Le cancer colorectal représente un problème majeur de santé mondiale, C'est le troisième cancer dans le monde après le cancer du poumon et le cancer du sein affectant les hommes et les femmes de tous les groupes raciaux et ethniques, il touche le plus souvent ceux âgés de 50 ans ou plus et est plus répondu dans les pays industrialisés (Gado et al., 2014). La "montée" du cancer colorectal dans les pays développés peut être attribuée au vieillissement de plus en plus population, habitudes alimentaires modernes défavorables et augmentation des facteurs de risque, tels que le tabagisme, le manque exercice physique et l'obésité (Kuipers et al., 2015).

En 2018, le CCR occupait la deuxième position en termes de mortalité dans le monde avec environ 881 000 de décès et un taux de mortalité (mondiale) de 8,9cas/100000 habitants chez les deux sexes ; Pour la même année, environ 1 096 000 nouveaux cas du CCR étaient diagnostiqués dans 191 pays dans le monde (Rawla et al., 2019).

L'Algérie enregistre près de 6.500 nouveaux cas du cancer colorectal (CCR), dont 3.500 chez les hommes et 3.000 cas chez les femmes, selon les registres du cancer de l'Institut national de santé publique (INSP). Les oncologues imputent cette augmentation de la prévalence de ce CCR, au cours des dernières années, à la qualité de l'alimentation qui est dominée par la consommation de certains produits industrialisés et d'autres produits gras et salés, au tabac, à la sédentarité et à d'autres facteurs génétique (Karoui et al., 2007)**.** Néanmoins, l'incidence de ce cancer demeure faible par rapport aux pays développés, en dépit du fait qu'elle est en constante augmentation (Ministère de la santé 2020).

La majorité des CRC se développent lentement à partir de polypes ou d'adénomes adénomateux. L'épithélium intestinal a un haut taux de rotation, ce qui en fait un point névralgique pour les transformations malignes telles que le CCR (Aran et al., 2016). Le développement du CRC est un processus en plusieurs étapes qui comprend une séquence d'altérations génétiques, histologiques et morphologiques qui s'accumulent au fil du temps. En outre, selon l'origine des mutations, le CRC peut être classé comme familial, sporadique et héréditaire, sur la base duquel un plan thérapeutique est créé (Farooqi et al., 2019)**.**

L'objectif de cette étude est de mettre en évidence, les paramètres épidémiologies classiques comme l'âge, sexe, lieu d'habitat…, évaluer l'implication de la prédispotion génétique familiale et l'histoire personnelle du patient dans le développement du CCR, aussi que le rôle de différents facteurs environnementaux dans le déclanchement de la pathologie, notamment le style de vie et le régime alimentaire. Ce travail sera scindé en deux parties :

- Une partie prospective : réalisée sur des patients atteints de CCR, au niveau des deux services d'oncologie, celui de l'hôpital de Mohamed Boudiaf de Médéa et celui de CHU Frantz Fanon de Blida durant trois mois en 2021, à l'aide d'un questionnaire portant sur des facteurs génétique et environnementaux.
- Une partie rétrospective : Réalisée sur des patients atteints de CCR, dans l'hôpital de Frantz Fanon de Blida au service d'oncologie en 2021, visant à traiter des dossiers de malades sur une période de 3 années consécutives soit de 2018 à 2020.

Les données collectées permettront de prévoir, les actions prioritaires et les moyens à mettre en œuvre pour obtenir un diagnostic précoce et une efficacité thérapeutique maximale.

Chapitre I

Généralités sur le cancer colorectal

I. Epidémiologie de cancer colorectal :

I.1. Epidémiologie des cancers dans le monde :

Le cancer existe fort probablement depuis l'origine de la vie et reste la maladie jugée la plus grave, loin du sida et les maladies cardio-vasculaires (Fabre et al. 2000). Classé parmi les maladies non transmissibles (MNT), il est responsable de la majorité des décès dans tous les pays du monde (Bray et al., 2018).

Selon les estimation de l'organisation mondiale de la santé (OMS) en 2015, le cancer est la première ou la deuxième cause de décès avant l'âge de 70 ans dans 91 pays sur 172, et il se classe troisième ou quatrième dans 22 autres pays (Bray et al., 2018).

Au niveau mondial, plus de 50% des cas et des décès par cancer en 2018 ont été signalé en Asie, suivie de l'Europe avec 23,4% du total des cas et 20,3% des décès, et l'Amérique avec 21% d'incidence et 14,4% de mortalité (BRAY et al, 2013). Parallèlement, les taux de décès par cancer en Asie (57,3%) et en Afrique (7,3%) sont plus élevés que les taux d'incidence (48,4% et 5,8%, respectivement) en raison de la répartition différente des types de cancer et des taux de létalité plus élevés dans ces région (Ferlay et al., 2021).

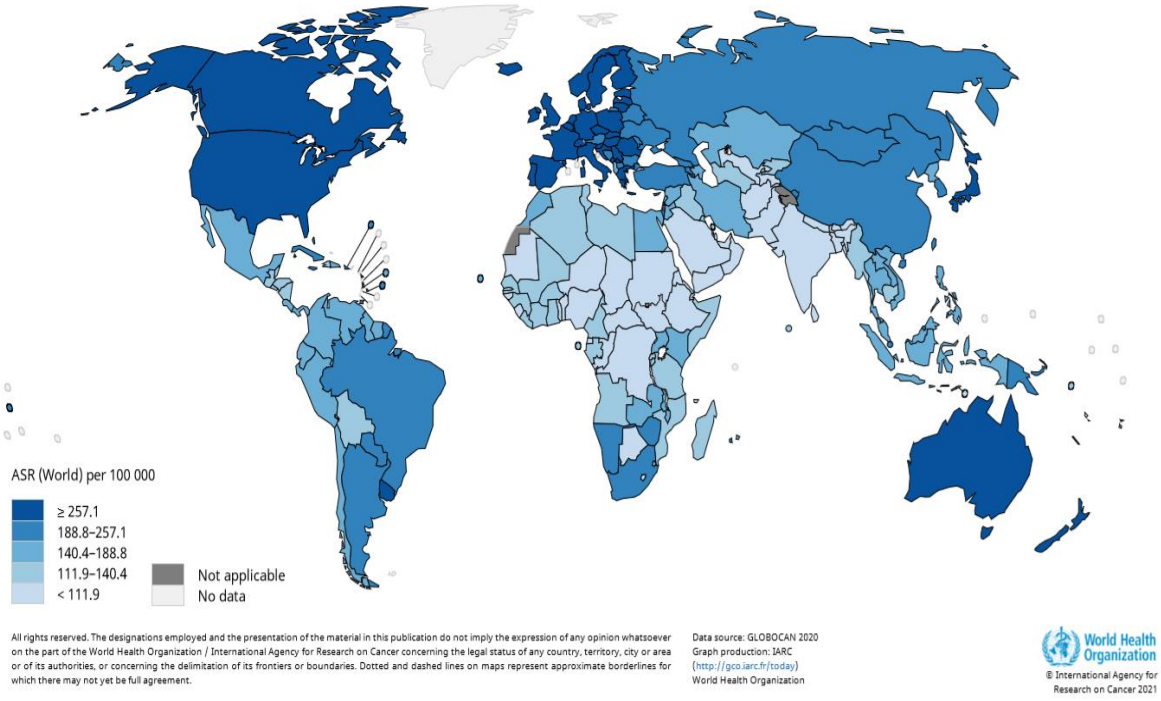


Figure 01: Carte montrant les taux d'incidence (mondiaux) des cancers cnormalisés selon l'âge estimés en 2020, des deux sexes, tous âges confondus (Ferlay et al., 2021).

I.2. Epidémiologie du cancer colorectal dans le monde :

L'incidence du CCR est connue pour ses larges variations mondiales avec une prédominance dans les pays industrialisés et les populations ayant un statut socioéconomique élevé. Il était plus fréquent en Amérique du Nord, en Europe de l'ouest, en Australie, en Nouvelle Zélande et moins fréquent en Afrique, en Amérique du Sud et au sud de l'Asie Centrale (Jemal A, Bray F, 2011). Cependant, une tendance à la hausse a été remarquée dans les pays où les taux d'incidence ont longtemps été faibles tels que les pays en voie de développement et le Japon, qui faisait l'exception des pays développés (Potter JD, Lindor NM, 2009).

Des études réalisées entre 2009 et 2014 montrent que le taux d'incidence du cancer rectal était de 10,9 cas/100 000 personnes au Royaume-Uni et de 13,6cas/100 000 personnes en Norvège d'une part, et d'autre part 19 cas/100 000 personnes au Royaume-Uni et de 24,5 cas/100 000 personnes en Norvège pour le cancer du côlon, bien que l'incidence globale du cancer du côlon se soit stabilisé et ait par la suite diminué en Australie, au Canada et en Nouvelle-Zélande, puis elle a augmenté au Danemark et en Norvège. En Irlande et au Royaume-Uni l'incidence globale a augmenté aussi, mais semble diminuer ces dernier années (Araghi et al., 2019).

En 2018, environ 1 096 000 nouveaux cas du CCR étaient diagnostiqués dans 191 pays dans le monde. Les taux d'incidence étaient de 19,7cas/100000 habitants chez les hommes et de 23,6 cas /100000 habitants chez les femmes, bien que le taux d'incidences dans les pays où l'incidence de développement humaine est élevée il était de 30,1 cas/100000 habitants chez les hommes et de 20,9cas/100000 habitants chez les femmes, et dans les pays où l'incidence de développement humaine est faible il était de 8,4 cas chez les hommes et de 5,9 cas chez les femmes pour 100 000 habitants. En terme de mortalité le CCR occupait la deuxième position dans le monde avec environ 881 000 de décès en 2018, avec un taux de mortalité (mondiale) de 8,9cas/100000 habitants chez les deux sexes (Rawla et al., 2019).

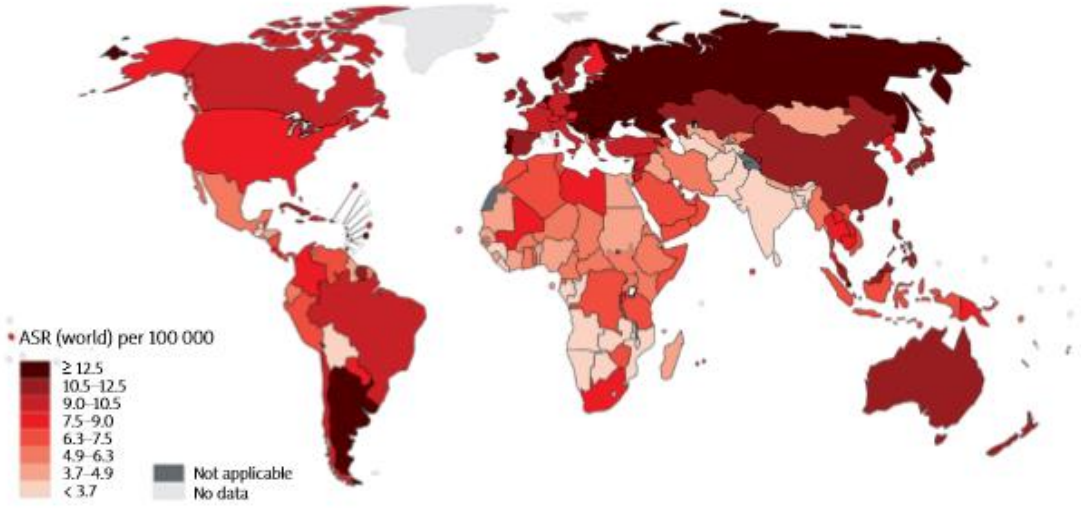


Figure 02 : Carte montrant les taux de mortalité (mondiaux) normalisés selon l'âge estimés en 2018, de CCR des deux sexes, tous âges confondus (Ferlay et al., 2021).

I.3. Epidémiologie du cancer colorectal dans les pays du Maghreb et du Moyen orient :

Par rapport aux pays occidentaux, l'incidence du CCR dans la région MENA (Middle Eastern and North African) est faible, mais elle semble avoir augmenté de manière significative au cours de la dernière décennie (Mint Sidi Deoula et al., 2020).

I.3.1. Dans les pays du Maghreb :

En 2017 le CCR occupait, en termes d'incidence, la première position en Algérie, la deuxième en Tunisie et la troisième au Maroc, pendant qu'il représentait la deuxième cause de décès en Tunisie et la troisième en Algérie et au Maroc (Abdelaziz et al., 2019).

Au Maroc, le registre des cancers digestifs de Casablanca aurait placé le cancer colorectal en deuxième position chez l'homme et la première position chez la femme après le cancer de l'estomac (Amarti A, 2008). À l'heure actuelle, l'incidence du CCR est en augmentation comme le prouve l'évolution de l'incidence de ce cancer dans la région du grand Casablanca qui est passée de 7,3 cas/100000 habitants en 2004-2007 à 9,6 cas/1000000 habitants en 2008-2012 pour les deux sexes confondus ,ce qui le rend le premier cancer digestif par son incidence, surclassant le cancer de l'estomac (Imad et al., 2020).

D'autres études réalisées entre 2005-2012 montrent aussi que les taux d'incidence de CCR normalisé selon l'âge sont passés de 3,8 à 8,4 cas chez les hommes et de 2,6 à 7,4 cas chez les femmes pour 100 000 habitants. Pour la mortalité le CCR est également la troisième cause de décès par cancer chez les hommes et les femmes au Maroc avec un taux de 1,2 cas (S. Deoula et al., 2020).

En Tunisie, le cancer colorectal vient au premier rang de tous les cancers chez les deux sexes (Gharbi et al., 2010)**,** entre 1994 et 2009 le CCR était représenté environ 6909 nouveaux cas qui ont été enregistré dans le nord de la Tunisie, avec 13,2 cas/100000 habitants chez les hommes et 11,5 cas/100000 habitants chez les femmes en moyenne, les prévisions à long terme montraient que les taux d'incidence pour 2024 serait de 39,3 cas/100000 habitants pour les hommes et 22,9 cas/100000 habitants pour les femmes (Khiari et al., 2017).

La Mauritanie, ne dispose pas d'un registre des cancers ni à l'échelle régionale ni à l'échelle nationale, il est donc difficile d'approcher avec exactitude l'incidence et la prévalence des CCR, sauf une étude réalisée entre 2008 et 2012 au centre Hospitalier National de Nouakchott sur 225 cas de cancer colorectal dont il s'agissait de 131 hommes et 94 femmes avec 83 cas de cancer du rectum et 142 cas de cancer du côlon *(Mauritania : Colorectal Cancer, 2020).*

En Libye, le cancer colorectal était classée en deuxième positions parmi les autres cancers avec 10% de cas chez les hommes et de 9% de cas chez les femmes en 2003 (El Mistiri et al., 2010)**.** Selon le registre du cancer de Benghazi, le taux d'incidence du CCR en 2004 était de 8,4 cas/100 000 habitants pour les hommes et 8,2 cas/100 000 habitants pour les femmes, et le taux de mortalité était de 3,9 cas/100 000 habitants chez les hommes et 3,6 cas/100 000 habitants chez les femmes (El Mistiri et al., 2010).

I.3.2. Epidémiologie du CCR Dans les pays du moyen orient :

Bien que les chiffres rapportés pour le CCR dans les pays arabes soient bien inférieurs à ceux des pays développés, son incidence a augmenté considérablement au cours des dix dernières années (Arafa & Farhat, 2015).

Les étude épidémiologiques dans ces pays restent très rares et limitées, en voici quelque exemple :

L'Egypte :

Le CCR est classé en septième rang parmi les types du cancer les plus fréquent pour les deux sexes (Shalaby et al., 2021), avec environ 1070 cas de cancer du rectum en 2020 (à l'exclusion du cancer du côlon) (Metwally et al., 2019). Il représente 3,47 % des cancers masculins et de 3% des cancers féminins chez les patients égyptiens, parmi eux 29 à 31% d'incidence croissante a été notée pour les jeunes patients adultes diagnostiqués avec un CCR (Shalaby et al., 2021).

L'Arabie Saoudite :

Le CCR est l'un des types du cancer les plus fréquents, il est classé le deuxième chez les hommes et le troisième chez les femmes, l'incidence de la maladie a été la plus élevée dans la capitale, Riyad, où elle a atteint 14,5cas/100000 habitants en 2010 (Alsanea et al., 2015).

En 1994, le taux de croissance était estimé à de 3,2% avec 253 cas de CCR au registre saoudien du cancer, par contre en 2010 ils ont signalé 1033 cas avec un taux d'incidence du cancer rectal qui représente 41% de tous les cancers colorectaux diagnostiqués en même année. D'après la même étude, l'âge médian a été stable vers 60 ans pour les hommes et 55 ans pour les femmes (Alsanea et al., 2015). Le taux d'incidence est toujours en augmentation au cours des 15 dernières années, il a approché un plateau avec un pourcentage de 9.4 % pour les saoudiens mais il est toujours inférieur par rapport aux États-Unis pour la même période qu'était de 39 % en 2010 (Taïbi et al., 2020).

Le Soudan :

Ce payé représente un taux d'incidence de 1509 concernant le cancer colorectal en 2017 et une valeur de 8.3 par rapport à l'incidence standardisée selon l'âge avec un taux de survie de 5 ans pour les deux sexes qu' est toujours inférieur à celui des États-Unis. D'après les études qui ont été faites ; il existe des facteurs qui peuvent également avoir réduit la survie qui sont, comme le manque de soins spécialisés dédiés ainsi que le fait que le cancer rectal représente une proportion plus élevée de tous les cancers colorectaux (Alsanea et al., 2015).

Le Liban :

Le CCR représente l'un des taux d'incidence les plus élevés avec 1109 cas diagnostiqués en 2018, ce qui en fait le deuxième cancer le plus fréquent chez les femmes libanaises et le quatrième chez les hommes libanais. L'étude a été menée au Centre médical de l'Université américaine de Beyrouth (AUBMC), l'un des plus grands centres de santé au Liban (Tfaily et al., 2019).

Le taux d'incidence du CCR en 1990 était de 383 cas et d'une incidence standardisée selon l'âge de 17.3, par contre en 2017 ils ont trouvé que le taux d'incidence est plus élevé que le précédent avec 1692 cas chez les deux sexes et un taux d'incidence standardisé de 28,1 dont les cas des deux période représentée en valeurs 62.7% selon l'âge (Safiri et al., 2019).

La Palestine :

Le CCR représente un taux d'incidence de 432 cas en 2017, et une variation en pourcentage des taux d'incidence normalisés selon l'âge de 5.5% par rapport aux années 1990 ou son taux d'incidence était de 149 (Safiri et al., 2019).

I.4. Epidémiologie du CCR en Algérie :

Selon l'Office national des statistiques (ONS) algérien, le CCR est le cancer digestif le plus fréquent en Algérie, il est classé en quatrième position chez les hommes avec une fréquence de 14.75% et le deuxième après le cancer du sein chez les femmes avec 9.66 % de fréquence (Hamdi Cherif et al. 2015).

En 2016, 6.000 nouveaux cas ont été enregistrés, avec une incidence de 25 cas/100 000 habitants chez l'homme et 20 cas/100 000 habitants chez les femmes, contre 12,1 et 11 par 100.000 habitants chez les hommes et les femmes respectivement en 2012 (KORTA, 2016).

Le taux d'incidence de CCR déclaré en 2017 était de 2821 de cas avec une incidence standardisée selon l'âge de 8.6 (Safiri et al., 2019). L'âge des hommes atteints par le CCR était plus élevé que l'âge des femmes (65 vs 56ans) (NEGRICHI et al., n.d. 2019), le cancer du côlon est plus fréquent chez les femmes avec un pourcentage plus élevé de 69%, par rapport au cancer du rectum qui est plus fréquent chez les hommes avec un pourcentage de 30,9% (Hamdi Cherif et al., 2015).

En 2018, les taux de CCR classent l'Algérie à la première place parmi les pays Nord africains, avec environ 3000 morts et plus de 5500 nouveaux cas. Néanmoins, l'incidence du CCR dans L'Algérie reste inférieure à celle de nombreux pays méditerranéens en Europe du Sud (Abbes et al., 2018).

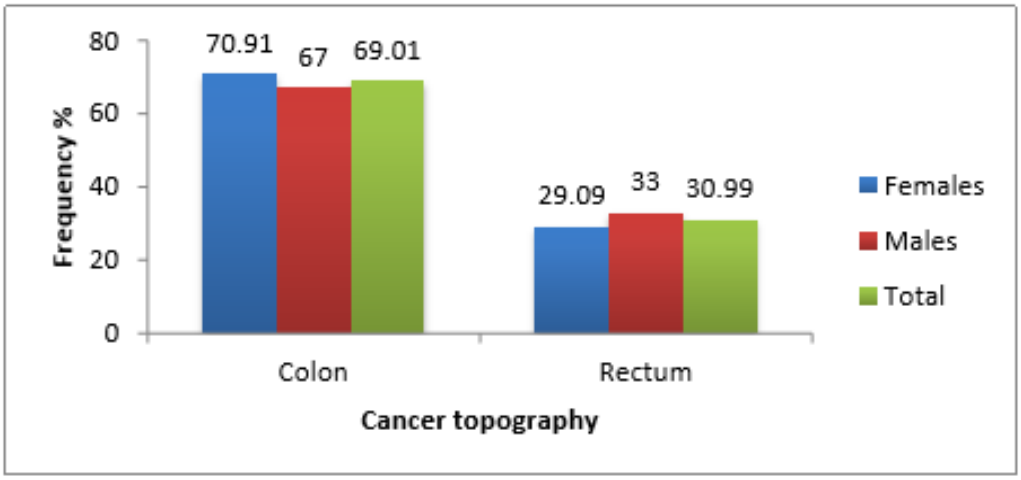


Figure 03 : Prévalence (%) du CCR selon le sexe et la topographie (NEGRICHI et al., n.d. 2019).

Des étude était réalisé de 2006 jusqu'à 2016 montré que, Batna a enregistré le pourcentage de 37% cas suivi par Annaba de 24% cas, tandis que Biskra, Khenchela, Tébessa et Sétif avait des fréquences comprises entre 9 % et 5 % (NEGRICHI et al., n.d.2019).

Au niveau de la wilaya de Tlemcen, le CCR occupe la troisième position avec un taux d'incidence 8.5cas/ 105 habitants chez les femmes avec un âge moyen de 59.7 ±2.7 ans pour le cancer colique et 57.3 ±3.5 pour celui du rectum. Le taux d'incidence est de 9cas/ 105 habitants chez les hommes occupant la deuxième position, avec un âge moyen 60 ±2.4 ans pour le cancer colique et 57.5 ±3.5 ans pour celui du rectum (Registre des Cancers de Tlemcen, 2010).

Selon le registre du cancer D'Oran (2006), les CCR occupant la troisième position après le cancer du sein et du col utérin chez la femme et en deuxième position après le cancer du poumon chez l'homme avec une incidence standardisée de 5 cas /100000 habitants chez l'homme et 3,6 cas /100000 habitants chez la femme (Registre des cancers d'Oran, 2006).

II. Anatomie du côlon et du rectum :

II.1. Côlon :

Le côlon (ou gros intestin) représente la partie du tube digestif située entre la valvule de Bauhin (fin de l'intestin grêle) et le rectum, qui élabore et véhicule les matières fécales (Jean-Pierre Wainsten, 2009). Sa longueur est d'environ 150 cm de long, en commençant par le caecum et se terminant avec le bord anal (Erdogan & Lee, 2020).

Le côlon est un tube musculaire et muqueux qui comporte quatre sections : côlon droit ou ascendant, transverse, gauche ou descendant et sigmoïde. La première section, le côlon ascendant, débute en bas à droite de l'abdomen et remonte jusqu'au foie. Il marque alors un angle droit, formant le côlon transverse, qui traverse l'abdomen de droite à gauche, puis un nouvel angle à gauche et vers le bas, formant le côlon descendant, vertical et accolé en arrière au péritoine. À l'entrée du bassin, il forme une anse mobile, le côlon sigmoïde, qui se termine par le rectum, accolé en avant du sacrum et situé en grande partie derrière le péritoine (Jean-Pierre Wainsten, 2009).

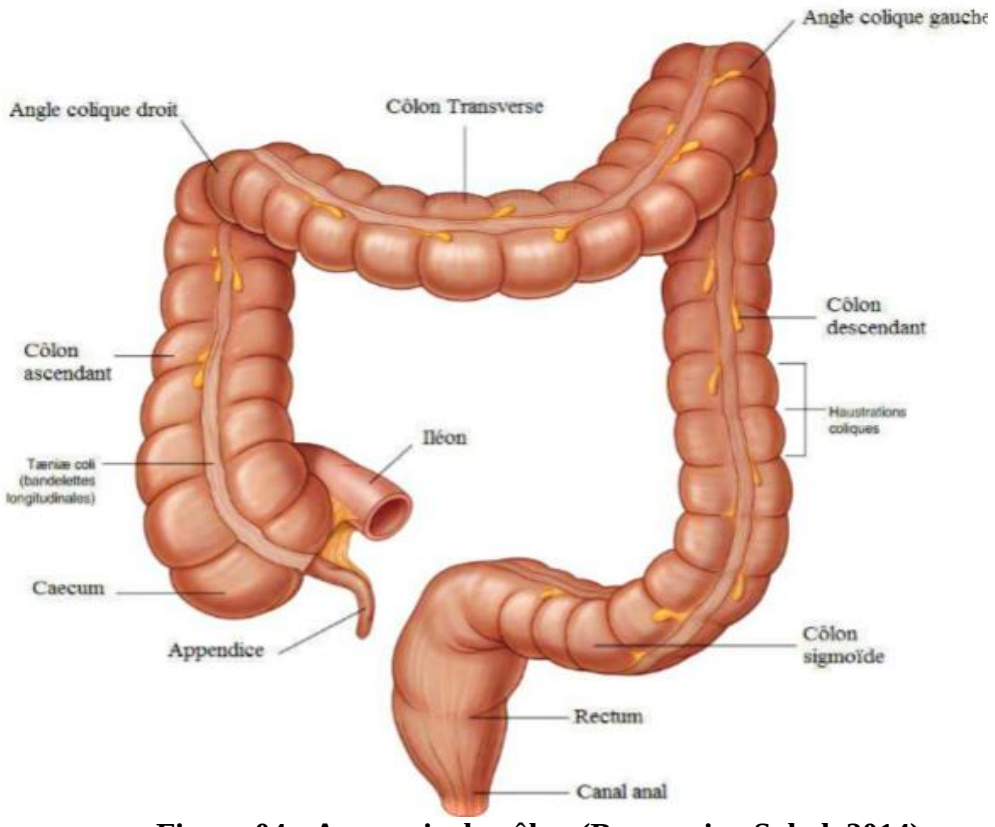


Figure 04 : Anatomie du côlon (Beaugeri et Sokol, 2014).

II.2. Rectum :

Le rectum est la partie terminale du gros intestin (Arne et Nicole, 2002), moins sinueux que les autres parties de ce dernier, il débute au niveau de la 3e vertèbre sacrée et descend en avant du sacrum et du coccyx (Jean-Pierre Wainsten, 2009).

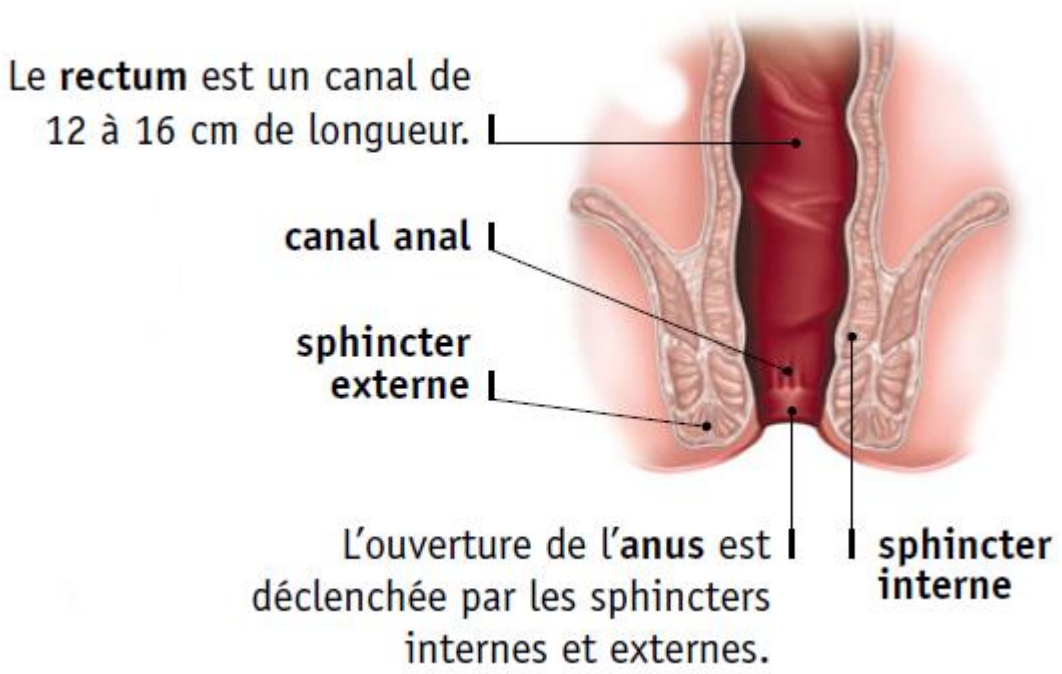


Figure 05: Anatomie du rectum (Stéphane Batigne, 2015).

II.3. Histologie du côlon et du rectum :

II.3.1. Côlon :

Le gros intestin est constitué de quatre principales couches qui sont:

1. La muqueuse qui est composée d'un épithélium cylindrique simple, et formée de plis longitudinaux constitués par des cellules absorbantes (les entérocytes) et des cellules caliciformes associées avec des glandes de Lieberkühn (Wheater et al., 1979) (Barbara Young, 2013).
2. La sous-muqueuse ou la lamina propria qui contient du collagène, les lymphocytes T intraépithéliaux et les agrégats lymphoïdes qui font partie des mécanismes de défense (Barbara Young, 2013).
3. La musculeuse muqueuse est une caractéristique importante de la grande muqueuse intestinale.
4. La couche externe est une membrane très fine qui couvre le tube intestinal connue par le nom de séreuse (Jorge & Wexner, 1997) (Schäffler et al. 2004).

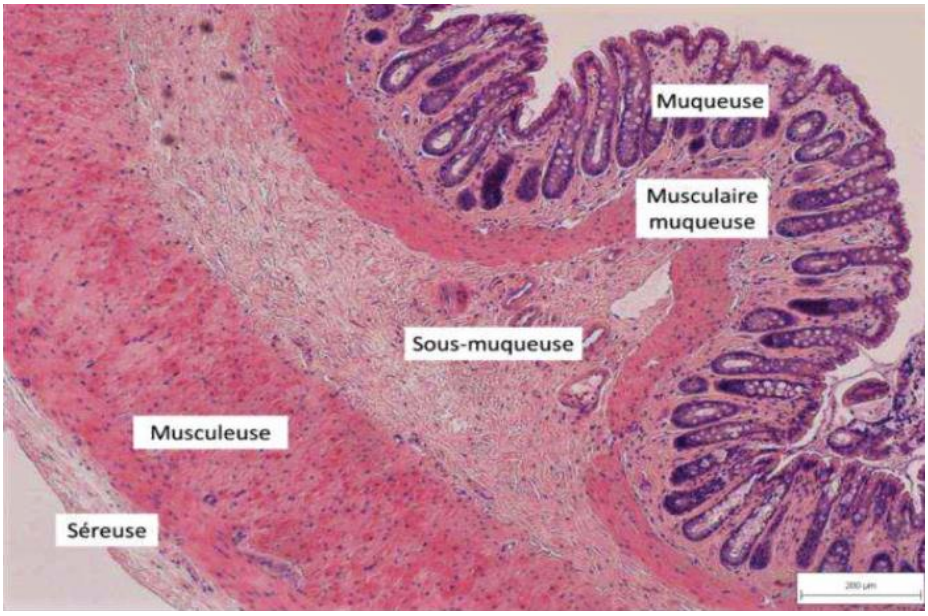


Figure 06: Coupe histologique montrant les différentes couches de la paroi du gros intestin (G x40) (Coloration Hématoxyline-Éosine-Safran) (Usunier, 2016).

II.3.2. Rectum :

Les composants du rectum sont comme ceux du côlon (la muqueuse, la sous muqueuse, la muscularis propria et la séreuse) (Lee and Kim, 1998), sauf pour la séreuse ou la couche longitudinale qui forme trois bandes longitudinales distinctes appelées taeniae coli (Barbara Young, 2013).

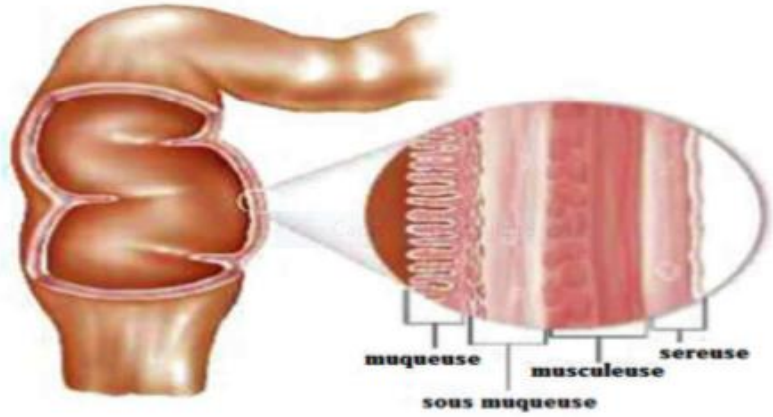


Figure 07: Les différentes couches de la paroi du rectum (BARAetal.,2010).

II.4. La physiologie du côlon et du rectum :

Le côlon et le rectum sont les lieux de transit et de stockage ou les mouvements péristaltiques du côlon permettent la progression du contenu intestinal vers le rectum, en outre le rôle physiologique important joué par ces derniers est :

1. L’absorption de l'eau et les électrolytes.
2. La synthèse des vitamines à partir de sa flore intestinale.
3. La dégradation des matières alimentaires ayant échappées à l’absorption intestinale est assurée par la flore bactérienne du côlon (Kalmogho, 2001) (FoxxOrenstein, Umar et al., 2014) (Hirayama, 1981).

III. Les facteurs de risque :

III.1. Age :

Avant l'âge de 40 ans, le CCR est très rare. 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 et l'âge moyen des personnes au moment du diagnostic est de 70 ans (HOWARD et al., 2008).

Bien qu'il y ait eu un déclin progressif ou une stabilité de l'incidence du CCR parmi la population âgée dans certains pays au cours des dernières années, cela contraste fortement avec une incidence croissante chez les jeunes adultes, des preuves récentes indiquent une augmentation de sa fréquence chez les tranches d'âges de 20 à 49 ans (Connell et al.,2007).

III.2. **Le sexe :**

La répartition du cancer colorectal selon le sexe montre un sex-ratio équilibré, légèrement en faveur des femmes (El Housse et al., 2014).

Environ les trois quarts des CCRs précoces surviennent entre 40 et 49 ans avec les deux sexes sont également touchés, comme le révèle une rétrospective, qui a détecté une augmentation annuelle taux d'incidence pour 100 000 jeunes adultes de 1,5 % chez les hommes et de 1,6 % chez les femmes. Cependant, une autre étude a mis en évidence une légère prédominance masculine. Dans cette étude, les taux d'incidence étaient de 4,9, 9,9, 16,4 et 30,8 chez les hommes et de 4,2, 7,6, 15,3 et 25,9 chez les femmes, pour les tranches d'âge de 30-34, 35-39, 40-44 et 45-49 ans, respectivement (Cheng et al.,2017).

III.3. Les maladies inflammatoires de l'intestin :

Le risque de cancer colorectal est environ 5 fois plus important chez les sujets atteint de maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique ou RCH) que dans la population générale appariée pour l'âge (Reimund et al.,2003).

Au cours de la RCH par exemple, ce risque est estimé à 2 % après 10 ans d'évolution de la maladie, 8 % après 20 ans et 18 % après 30 ans. Un certain nombre de facteurs de risque ont permis d'identifier une population cible : durée d'évolution de la RCH supérieure à 8- 10 ans et jeune âge au moment de la découverte de la RCH (Reimund et al.,2003).

Il a aussi été démontré que la maladie de Crohn augmentait le risque de cancer colorectal, mais pas au même degré que la colite ulcéreuse (Safiri et al., 2019).

III.4. Antécédent personnel de polypes /adénomes :

Une personne ayant des antécédents d'adénomes a un risque accru de développer un CCR par rapport à une personne sans antécédents d'adénomes (Rawla et al., 2019). Le risque de développement d'un carcinome est plus élevé chez les patients présentant un adénome de plus d'un centimètre (multiplié par 3,6) et chez les patients présentant des adénomes multiples (multiplié par 6,6) (Viguier et al., 2003). Le degré de risque d'avoir un CCR dans le cas des atteints d'un adénome chez les sujets est similaire à celui des apparentés de sujets atteints d'un CCR (BOYLE et al. 2011).

III.5. Antécédents familiales de polypes et CCR :

Les antécédents familiaux de cancer colorectal sont considérés comme un facteur de risque indépendant (Cho et al., 2019). Les personnes avec une membre de la famille de premier degré (comme le père ou la mère ; un frère ou une sœur ou un enfant) atteint d'un CCR ont un risque élevé de développer ce cancer, le risque est plus accentuer pour le cancer du côlon que pour le cancer du rectum (BOYLE et al. , 2011). Il est de 2 % pour un parent atteint, et passe de 2,8% à 5,7% lorsque les deux parents atteints. Cela concerne environ 10 à 15% de la population (Viguier et al., 2003).

III.6. Risque génétique :

Certaines personnes ont hérité des erreurs génétiques qui les prédisposent plus à développer le CCR ou les polypes (Association canadienne du cancer colorectal, 2013; Haggar & Boushey, 2009; Winawer, 1999). Ces derniers représentent environ 35% du risque de CCR (Monahan et al., 2020).

Les syndromes héréditaires qui augmentent le risque de développer le CCR représente 5 à 10 % des cas de CCR (Haggar & Boushey, 2009; Société canadienne du cancer, 2016). Un de ces syndromes les plus caractérisé est le syndrome de Lynch ou cancer colorectal héréditaire sans polypose lié à une mutation germinale d'un des gènes impliqués dans le système de réparation des mésappariements qui surviennent au cours de la réplication de l'ADN engendrant la formation de polypes dans le revêtement du côlon, du rectum ou des deux, mais pas en aussi grand nombre que dans le cas de polypose adénomatuse familiale PAF, le deuxième syndrome héréditaire le plus fréquent représentant moins de 1% de l'ensemble des cas de CCR, les personnes touchées développent des milliers de polypes dans la surface intérieure du gros intestin (Association canadienne du cancer colorectal, 2013; Haggar & Boushey, 2009), et lorsque les polypes ne sont pas enlevés, le CCR pourrait apparaitre dès l'âge de 40 ans (Haggar & Boushey, 2009).

III.7. Hygiène de vie :

III.7.1. Régime alimentaire :

Le CCR est le cancer le plus directement influencé par l'alimentation, notamment une alimentation riche en viandes rouges, graisses animales et pauvre en fibres (Boutron- Ruault, 2007). Aussi, la désorganisation du rythme des repas et le grignotage ont été associés à une augmentation du risque de CCR (Giovannucci et al., 1995).

III.7.1.1. La viande rouge :

La consommation excessive de viande rouge retrouve une association avec le risque de CCR probablement en rapport avec la cuisson des protéines qui serait une source d'amines hétérocyclique carcinogènes (Boutron- Ruault, 2007).

Selon l'Haute Autorité de Santé « HAS », une étude réalisée en 2013 rapporte que la consommation de viandes rouges (bœuf, veau, mouton, agneau, porc, chèvre) et des viandes transformées (viandes conservées par fumaison, séchage, salage ou addition de conservateurs) augmente le risque de cancer colorectal (Litt, 2013).

Sur le plan culinaire, plusieurs études ont montré qu'il y'avait une augmentation du risque de tumeurs colorectales chez les consommateurs de viandes cuites à haute température (friture, grillades) (LE MARCHAND et al., 2001), cette dernière permet de produire des amines hétérocycliques à partir de la créatinine musculaire par réaction de Maillard1 ou par pyrolyse (NORAT et al., 2001).

III.7.1.2. La charcuterie :

La charcuterie et la viande transformée sont classées dans la catégorie des agents cancérogènes. Ces aliments augmentent le risque de CCR, mais aussi de cancer de la prostate et du pancréas. Selon l'étude du CIRC, chaque portion de 50 grammes de viande transformée consommée tous les jours augmente le risque de CCR de 18%. Un autre organisme de recherche cité par l'AFP a montré que chaque année 34 000 décès par cancer à travers le monde seraient imputables à une alimentation riche en charcuteries contre un million pour le tabac (L'OBS 2015).

Les mécanismes mis en jeu sont liés à l'apport de sels nitrites ou à la production de composés N-nitrosés cancérogènes, radicaux libres et de cytokines pro-inflammatoires liés à l'excès de fer héminique. Les nitrites ingérés sont classés dans le groupe des agents probablement cancérogènes pour l'homme (Charg & Ann, 2021).

III.7.1.3. Les graisse :

Il existe une forte corrélation entre la mortalité par cancer du côlon et la consommation de graisses d'origine animale (Faivre Jean, 2001). L'alimentation riche en graisse augmente la production d'acide biliaire ce qui provoquerait une hyper prolifération de l'épithélium colorectal ce qui favoriserait la formation des tumeurs (Jacobs et al., 2007).

Les matières grasses ajoutées à l'alimentation (beurre, crème et saindoux) sont particulièrement riches en acides gras saturés. Ces lipides stimulent le relevage des acides biliaires et la réabsorption de 95% de ces derniers (Nagengast et al., 1995 ; Monte et al.,2009). Les 5% restants sont métabolisés par la flore intestinale et interviennent dans la toxicité des acides biliaires en transformant les acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires souvent toxiques (Monte et al., 2009). De même, les acides biliaires peuvent provoquer des dommages à l'ADN, et induire des mutations sur le gène Kras impliqué dans la cancérogenèse colorectale (Narahara et al., 2000 ; Bernstein etal., 2009).

III.7.1.4. Les sodas :

Selon une étude suédoise publiée en 2012, les sodas favorisent les risques de cancer. En effet, les hommes qui consomment une canette par jour de cola ou autre limonade sont sujets à un risque accru de CCR (L'OBS, 2015).

III.7.1.5. Les sucres :

Les aliments sucrés sont des composants importants de l'apport énergétique global, malgré le fait qu'ils ont été suspectés d'augmenter le risque de CCR. Cependant, d'après l'WCRF(World Cancer Research Fud internasional), il n'existe pas d'association significative entre la charge ou l'index glycémiques et le risque de CCR (Centre et al., 2012). D'autre part ils ont été trouvés qu'il y'à une association positive entre la consommation de glucides et l'augmentation de risque d'adénome. Les glucides impliqués sont les glucides à index glycémique élevé tels que le sucre et les féculents issus de céréales (maïs, blé, riz) raffinées (WCRF, 1997).

III.7.1.6. Produit laitier :

Des données scientifiques fiables suggèrent que le lait et les produits laitiers pourraient jouer un rôle significatif dans la réduction du risque de CCR (PARVIZ, 2009). Les composants des produits laitiers qui pourraient expliquer cet effet bénéfique comprennent le calcium, la vitamine D, l'acide butyrique, les sphingolipides, les probiotiques et les acides linoléiques conjugués (ALC) (PUFULETE, 2008).

Le calcium favoriserait la différentiation et l'apoptose et inhiberait la croissance des cellules colorectales normales ou cancéreuses. Il peut également se lier aux acides biliaires et aux acides gras et ainsi empêcher les dommages que pourraient produire ces molécules sur la muqueuse intestinale. De plus, la diminution de risque associée à certains produits laitiers comme les yaourts, indépendamment de l'apport en calcium, suggère un effet des bactéries lactiques (probiotiques) assez bien documenté sur le plan expérimental (Centre et al., 2012).

De façon intéressante, les laitages augmentent le niveau du facteur de croissance L'IGF-1, qui peut servir de révélateur de tumeurs (Maliou et al., 2015).

III.7.1.7. Fruits et légumes :

La méta-analyse réalisée par RIBOLI et NORAT montre qu'une augmentation de 100 g/j de la consommation de fruits ou de légumes est associée à une diminution significative de 10 % du risque de CCR (RIBOLI & NORAT, 2003 ; KUNZMANN et al., 2016).

Les facteurs liés à l'alimentation protectrice documentés au cours des dernières années comprennent l'ingestion de légumes, de fruits et de grains entiers. L'effet protecteur est lié à la teneur en fibres alimentaires qui dilue, absorbe et élimine les cocarcinogènes et/ou les promoteurs de tumeurs présents dans l'intestin (Campos et al., 2005). D'autre part, la flore microbienne transforme les fibres par fermentation en acides gras à chaîne courte qui pourraient avoir un rôle protecteur vis-à-vis de la cancérogénèse colorectale (Centre et al., 2012).

La consommation globale des fibres a montré un effet protecteur contre le cancer du côlon, mais aussi la prévention contre la récurrence des polypes colorectaux chez les hommes. (Wei MY et al, 2008).

III.7.1.8. La vitamine D:

La vitamine D'un nutriment essentiel et important pour la minéralisation osseuse et l'homéostasie calcique, a également des effets au-delà de l'os et du calcium. De nombreuses études ont montré son rôle antinéoplasique, notamment dans le CCR (HUNCHAREK et al., 2009 ; JOHN A. et al.,2015).

Les données épidémiologiques suggèrent que l'insuffisance en vitamine D, exprimée par des faibles concentrations sériques de 1,25 (OH)2D observée dans les populations nordiques est associée à une incidence accrue des MII (maladie inflammatoire de l'intestin), du CCR et du CAC (la maladie calcique coronaire). D'autres études ont démontré une diminution significative du risque de CAC et de CCR associé à un apport élevé de vitamine D (Raftery T et al, 2015). Le niveau élevé de cette vitamine a non seulement réduit la morbidité et la mortalité

associées à ces deux types de cancer, mais a aussi prolongé significativement la survie des patients présentant des métastases colorectales avancées (Ren S et al 2005).

III.8. Le stress/stress oxydatif:

Les études qui ont investigué le stress en tant que facteur de risque de cancer sont nombreuses. Des études sur l'animal ont mesuré des modifications biologiques liées au stress : baisse des facteurs immunitaires, modifications hormonale, etc. Mais il n'est pas forcément évident que l'on puisse transposer les résultats à l'Homme. Les études épidémiologiques se heurtent à plusieurs difficultés méthodologiques, et leurs résultats sont souvent contradictoires. Seule une association avec l'augmentation du risque de maladies cardiovasculaires a été mise en évidence (Kivimäki, 2012).

A l'échelle cellulaire cela est représenté par le stress oxydatif (SO). Ce dernier survient lorsque l'équilibre entre les oxydants et les antioxydants est perturbé en raison de l'épuisement des antioxydants ou l'accumulation excessive des espèces oxygénées réactives (ERO), ce qui conduit à des dommages cellulaire (SKRZYCKI et al., 2015).

L'étude de ZUIKOV en 2014 a montré que le déséquilibre relatif au système antioxydant des erythrocytes chez les patients atteints de CCR améliorent la survie des cellules cancéreuses (ZUIKOV et al., 2014).

III.9. Habitude toxique :

III.9.1. Le tabagisme :

Selon les données de la littérature, les fumeurs ont un risque important de développer le CCR et le taux de mortalité dû au CCR est 25% plus élevé chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Les adénomes avancés et les polypes néoplasiques se produisent beaucoup plus fréquemment chez les fumeurs et une corrélation entre les adénomes néoplasiques et le nombre de cigarettes fumées quotidiennement, les années de dépendance au tabac et l'âge auquel l'habitude a commencé sont observées (Botteri et al., 2008, Liang et al., 2017).

L'effet du tabagisme est expliqué par l'effet des carcinogènes contenus dans la fumée de la cigarette qui seraient responsables d'altérations irréversibles des gènes au niveau de la muqueuse colorectale. Le tabagisme faciliterait la croissance tumorale par l'induction, l'angiogenèse et/ou la suppression de l'immunité à médiation cellulaire (Moore HG et al., 2001, Mizoue T, 2011).

III.9.2. Ethylisme :

Des études comparatives portant sur différentes populations ont prouvé l''impact de la consommation de boissons alcoolisées sur le risque de développement de cancers colorectaux (Boutron- Ruault, 2007). Certains résultats indiquent une corrélation positive entre la consommation d'alcool avec un accent particulier sur la consommation excessive d'alcool et la survenue d'un adénome avancé. Par conséquent, limiter la consommation d'alcool dès le plus jeune âge peut réduire le CCR (Lee et al, 2016,Mizukami et al., 2017).

III.10. L'activité physique et l'obésité :

L'activité physique :

La pratique d'une activité physique, quelle que soit sa intensité ou son type est considérée comme un facteur protecteur qui diminue le risque de développer un adénome et un cancer du côlon et du rectum (Howard et al.,2008) (Wolin et al.,2011). L'activité physique peut atténuer l'inflammation, accroître la fonction immunitaire et aider à régulariser les taux d'insuline, ce qui est susceptible de réduire le risque de développer CCR (KUSHI et al., 2012).

L'obésité :

D'après une méta-analyse qui a porté sur 56 études, chaque augmentation de 5 kg/m² d'indice de masse corporelle (IMC) était associée à une augmentation de 18% du risque de CCR. un IMC supérieur ou égal à 30kg/m² qui classifie un individu comme étant obèse augmente le risque de CCR jusqu'au 41% par rapport à un individu ayant un IMC inférieur à 23 kg/m² (Ning et al., 2010).

Cette hausse du risque a été signalée chez les hommes dont l'IMC est élevé, mais le lien entre l'IMC et le risque chez les femmes semble moins important (CHEN et al., 2012).

IV. Aspects moléculaires du développement du cancer colorectal

IV.1. Altérations génétiques et Modifications épigénétiques :

La cancérogenèse colique est généralement expliquée par un modèle multi-étapes : des altérations génétiques successives conduisent de la muqueuse colique normale à l'adénome puis au cancer in situ et enfin au cancer invasif, en plus des modifications épigénétique qui ont commencé à émerger comme un facteur important dans sa pathogénèse (Boige et al., 2004) (El Bairi et al., 2018).

En effet, les altérations des gènes impliqués dans la carcinogenèse colorectale sont sous-tendues par trois grands mécanismes:

- L'instabilité chromosomique.
- L'instabilité des microsatellites.
- Les mécanismes épigénétiques (hyperméthylation des ilôts CpG des promoteurs) (Karoui et al., 2007) .

IV.1.1. L'instabilité chromosomique :

L'instabilité chromosomique s'observe dès les stades très précoces de la carcinogenèse colorectale que l'on peut observer aussi dans la grande majorité des adénomes (Karoui et al., 2007).

Elle est présente dans environ 85 % des cas de CCR caractérisée particulièrement par la perte de matériel chromosomique, entraînant l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur identifiés, tels que APC (Adenomatous Polyposis Coli) sur le bras chromosomique 5q, ou TP53 sur le bras 17p, ou encore inconnus. La mise en évidence de ces pertes chromosomiques repose notamment sur l'amplification par PCR de séquences microsatellites dans l'ADN tumoral et non tumoral (Boige et al.,2004).

Le gène suppresseur de tumeur TP53 :

Le gène TP53, connu comme le gardien du génome il est responsable de l'induction de l'arrêt du cycle cellulaire dans les phases G1, G2 et S est induit par p53 et cette induction fournit un temps supplémentaire pour la réparation des dommages génomiques avant d'entrer dans les différentes étapes de la synthèse de l'ADN et de la mitose (Rivu et al., 2017). TP53 est le gène le plus souvent muté dans tous les cancers humains (Weinberg, 2014). Ces mutations sont présentes dans 60 % de tous les CRCs (Nakayama et Oshima, 2019), avec une prévalence plus élevée dans les CRC MSS (Microsatellite Stable) par rapport aux CRC MSI (Microsatellite Instable) (Kloth et al., 2016).

Des études ont révélé que l'allèle homozygote Arg72 a une activité induisant l'apoptose. Cette capacité élevée d'induction d'apoptose est due à sa localisation mitochondriale qui permet à p53 d'avoir une interaction directe avec la protéine BAK pro-apoptotique représente une capacité accrue à proliférer les cellules cancéreuses et conduit ainsi à des tumeurs colorectales; le polymorphisme TP53 Arg72Pro pourrait être un biomarqueur essentiel dans la modification du risque de cancer colorectal (Rivu et al., 2017).

La protéine KRAS :

KRAS (oncogène viral du sarcome du rat Kirsten), un oncogène du virus du sarcome de souris situé sur le chromosome 12, est un membre de la famille des gènes RAS associés aux tumeurs humaines il est également connu sous le nom de gène p21. Le réseau Cancer génome Atlas (TCGA) a réalisé une caractérisation moléculaire complète des tumeurs réséquées du côlon et du rectum représentant environ 40 à 52 % des cas de CCR avec une mutation du gène KRAS qui a été considéré comme l'une des cibles « indélicates » dans le traitement du cancer (Meng et al., 2021) .

Les mutations les plus couramment identifiées dans le gène KRAS dans les tumeurs solides humaines conduisent à des substitutions d'acides aminés dans les codons 12, 13 et 61 de la protéine KRAS, Ces derniers abrogent complètement la fonction GTP ase normale de la protéine Ras et augmentent sa demi-vie activée et entraînant une stimulation non régulée des voies de transduction du signal en aval, indépendamment des signaux externes. (Linardou et al., 2011).

Cliniquement, il a été rapporté que les mutations somatiques de KRAS sont un marqueur pronostique indépendant pour les patients atteints de CCR ne recevant aucun traitement après une chirurgie ou recevant un traitement par chimiothérapie standard. (Linardou et al., 2011).

Le gène DCC :

Le DCC (gène supprimé dans le cancer colorectal) se mappe sur le chromosome 18q21 et est un gène clé impliqué dans la carcinogenèse colorectale (Gonzalez et al., 2017). Il code pour une protéine transmembranaire de type adhérence des cellules neuronales. Il a été suggéré comme une protéine de contrôle de la division cellulaire et joue un rôle essentiel dans le développement embryonnaire et la différenciation cellulaire (Zhang et ; al., 2003). Il est considéré comme un principal candidat pour l'effet biologique du chromosome 18q AI (Gonzalez et al., 2017).

Des altérations génétiques peut déclencher sur le gène DCC, y compris des délétions

homozygotes fréquentes de l'extrémité 5 (Rai et al., 2013), le polymorphisme du codon 201 impliquant la substitution de Arg par Gly de DCC a été observé plus fréquemment chez les patients atteints de cancer colorectal à un stade avancé, ce dernier a déjà été rapporté comme étant associé au carcinome colorectal (Raï et al., 2013).

L'expression plus faible de la protéine DCC dans le CCR peut accélérer la dédifférenciation et expliquer la progression de la tumorigenèse colorectale (Zhang et al., 2003).

Cliniquement : le statut AI/DCC du chromosome 18q a le potentiel de définir un groupe de patients pouvant bénéficier d'une chimiothérapie adjudante après une chirurgie potentiellement curative (Gonzalez et al., 2017).

IV.1.1.1. La polypose adénomateuse familiale :

Deux gènes sont responsables des polyposes familiales : le gène APC (localisé sur le chromosome 5q21), avec une transmission génétique dominante et le gène MYH (situé sur le chromosome 1p34), avec une transmission autosomique récessive. Ce syndrome est observé chez 1/8300 à 1/14025 des naissances vivantes. Le risque de cancer colique est proche de 100% à l'âge de 50 ans pour les sujets non pris en charge. L'âge moyen du cancer est de 39 ans. Ce syndrome représente moins de 1% de l'ensemble des cancers coliques (BENAMOUZIG et al., 2005 ; POULSEN et al., 2008).

Le diagnostic repose sur l'analyse du gène APC, prescrite dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique. Cette analyse est proposée lors du primodiagnostic d'une polypose adénomateuse colorectale compatible avec une PAF (cas index) ou, lorsque la mutation familiale est déjà identifiée, aux apparentés (test prédictif). La prise en charge des sujets atteints de PAF nécessite une équipe pluridisciplinaire expérimentée (Bonnet.,2014).

IV.1.2. L'instabilité des microsatellites :

L'instabilité des microsatellites (MSI) est détectée dans environ 15 % de tous les CCRs, 3% d'entre eux sont associés au syndrome de Lynch (LS) et les 12% restants sont sporadiques principalement dus à une hyperméthylation du promoteur du gène MLH1 (Salins et al., 2021).

Les microsatellites sont des séquences répétées mono- à tétranucléotiques largement répandues dans le génome, particulièrement sujettes à des erreurs d'appariement (mésappariements) survenant lors de la réplication. Ces erreurs qui surviennent de manière physiologique sont normalement réparées grâce au système de réparation des mésappariements de l'ADN (DNA mismatch repair ou MMR), pour ce type de l'instabilité est due à l'inactivation

d'un des gènes impliqués dans ce système (Karoui et al., 2007).

IV.1.3. L'hypermythelation d'ADN :

À côté de ces mécanismes d'instabilité génétique, plusieurs phénomènes épigénétiques dont l'hyperméthylation des îlots CpG des promoteurs semblent être impliqués dans une proportion importante de tumeurs colorectales (Karoui et al., 2007).

Dans le génome humain, environ 50% de tous les gènes codant pour les protéines contiennent des régions riches en CG avec leurs promoteurs ou îlots CpG. L'inactivation de ces gènes induite par l'hyperméthylation du promoteur des gènes suppresseurs de tumeur dans le CRC a été surveillée à chaque étape de la vue histologique de la séquence adénome-carcinome (El Bairi et al.,2018).

IV.2. Les principales voies de signalisation impliquées dans la carcinogenèse colorectales :

IV.2.1. La voie de signalisationTGF-β :

La signalisation du TGF-β est activée par la liaison des ligands du TGF-β au récepteur TGF-β de type I et de type II, respectivement (TGFβRI et TGFβRII). Des études antérieures ont montré que le TGF-β favorise la métastase tumorale dans des modèles murins génétiquement modifiés alors que des études précliniques des antagonistes du TGF-β ont montré un effet anti-tumoral. Les transducteurs de signaux les plus importants pour la transmission de la signalisation TGF-β sont les Smads (Dai et al.,2018).

Une fois liés au TGF-β, les récepteurs de type II phosphorylent et activent les récepteurs de type I. Ensuite, les facteurs de transcription Smad (Smad 2 et 3) sont phosphorylés et autorisés à se lier à Smad 4, qui va finalement accélérer l'invasion tumorale et les métastases (Massague, 2008). Des preuves convaincantes montrent que le TGF-β1 joue un rôle clé dans le développement et progression du cancer colorectal (Gulubova et al., 2013). Il y a donc un besoin urgent d'un inhibiteur efficace du TGF-β1 pouvant être utilisé en clinique pour le traitement du CCR (Dai et al.,2018).

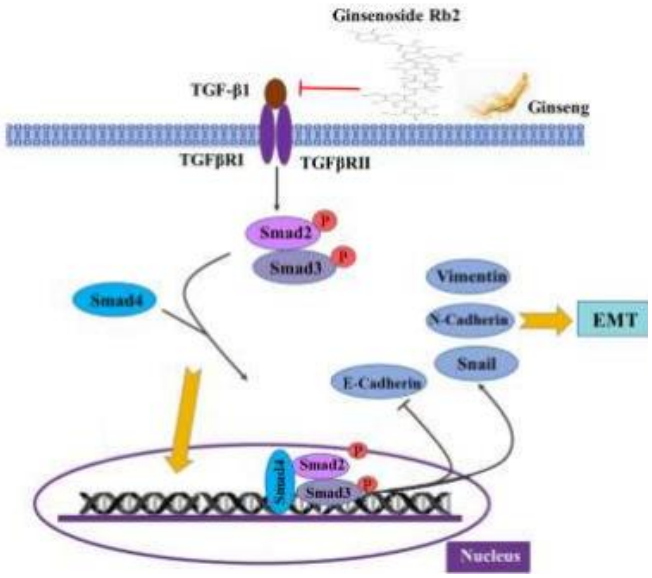


Figure 08: La voie de signalisation de TGF- β (Dai et al.,2018).

IV.2.2. La voie de signalisation WNT :

La voie de signalisation Wnt/β-caténine joue un rôle essentiel au cours du développement embryonnaire et de l'homéostasie des tissus adultes par la régulation de divers processus cellulaires, notamment la différenciation, la prolifération, la migration et l'adhésion (Michelli et al., 2020). 90 % des CCR ont une voie Wnt/β-caténine désordonnée (Helderman et al.,2021).

Dans la grande majorité des tumeurs colorectales sporadiques, la voie Wnt est dérégulée par des mutations de l'APC et d'autres composants, tels que la β-caténine, l'Axine ou la Ring Finger Protein 43 (RNF43) (Michelli et al., 2020).

La complexité et l'hétérogénéité de la voie Wnt dans la carcinogenèse mammaire et colorectale ; indiquent l'importance de stratifier les patientes atteintes d'un CCR à l'aide de bio marqueurs prédictifs appropriés afin de maximiser l'efficacité des thérapies ciblées contre la voie Wnt (Michelli et al., 2020).

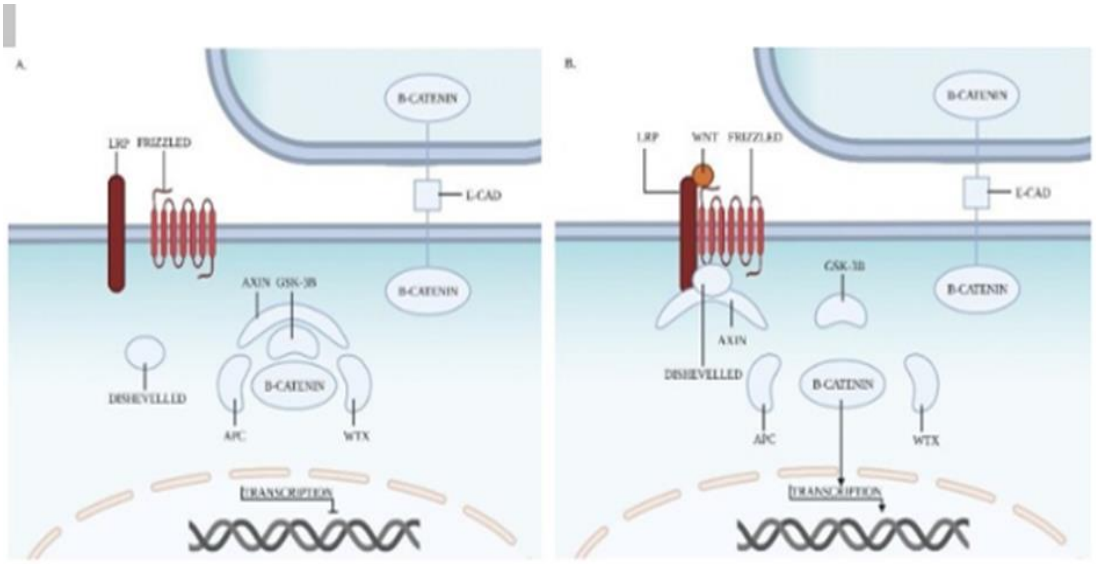


Figure 09: La voie de signalisation de WNT (Helderman et al., 2021).

IV.2.3. La voie de signalisation TP53 :

TP53 est activé en réponse aux dommages à l'ADN et au stress oncogène et coordonne diverses réponses cellulaires qui sont importantes pour la suppression tumorale. Le facteur de transcription p53 transactive MDM2, qui est la principale ubiquitine ligase E3 ciblant p53 pour la dégradation du protéasome, créant ainsi une boucle de rétroaction négative. Dans les cellules non stressées, MDM2 et sa protéine partenaire MDM4 sont les principaux régulateurs de la stabilité de p53. Lors d'un stress cellulaire, le blocage de l'interaction de p53-MDM2/MDM4 est le principe majeur de la stabilisation de p53. Les dommages à l'ADN entraînent l'activation des kinases de réponse aux dommages à l'ADN ATM et ATR et de leurs substrats CHK2 et CHK1. La phosphorylation de p53, MDM2 et MDM4 par ces kinases stabilise p53 en antagonisant l'interaction p53-MDM2 (Liebl and Hofmann., 2021).

En réponse à l'activation de l'oncogène, la protéine ARF, qui est activée par des facteurs de transcription de la famille E2F, restreint l'activité de MDM2, stabilisant ainsi p53 (Liebl and Hofmann., 2021).

TP53 est l'un des gènes suppresseurs de tumeur les plus importants et le principal point de contrôle du cycle cellulaire, sa perte peut donc entraîner la progression de la tumeur en permettant une prolifération excessive. La perte de 17q-TP53, qui code pour p53, est un événement fréquent dans le CCR car elle joue un rôle dans la succession classique de l'adénocarcinome. De plus, bien qu'une association entre la perte de TP53 et des taux de survie plus faibles ait été trouvée, TP53 n'est pas considéré comme un marqueur pronostique utile car les données actuelles sont insuffisantes pour sa validation (Mármol et al.,2017).

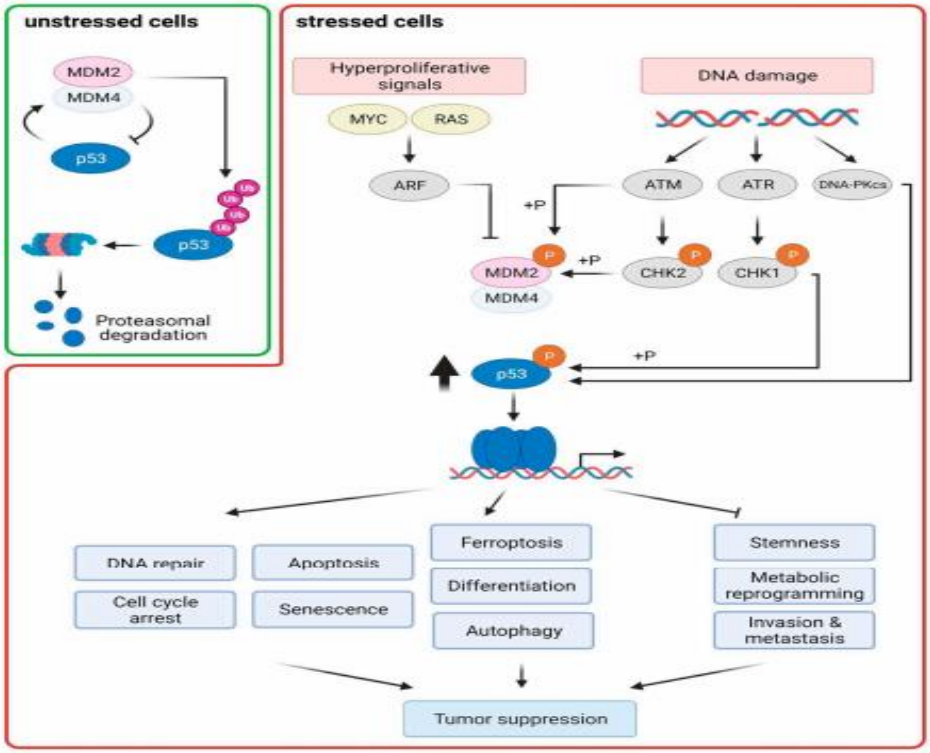


Figure 10: la voie de signalisation de P53 (Liebl and Hofmann.,2021).

IV.2.4. La voie de signalisation PI3K :

La voie de signalisation PI3K joue un rôle décisif dans la croissance et la prolifération cellulaire (Chen et al., 2020) . Elle phosphoryle le phosphatidylinositol-4,5-diphosphate (PIP2) pour former le phosphatidylinositol-3, 4, 5-triphosphate (PIP3) situé au niveau de la membrane plasmique et il est associé principalement à l'activation d'AKT/PKB, qui active à son tour une série des protéines conduisent à la prolifération cellulaire, la croissance cellulaire et la résistance à l'apoptose (Kloth et al., 2016). Dans le cas du CCR, les mutations somatiques dans les gènes qui codent pour des protéines qui activent, terminent ou traduisent la signalisation PI3K sont très répandues (Chen et al. ; 2020).

Un PI3K particulier, PIK3CA, est impliqué dans plusieurs types de cancer, dont 15 à 25 % de tous les CCR. L'activation de mutations dans PIK3CA entraîne une surproduction de PIP3 et donc une prolifération, une croissance et une survie cellulaires incontrôlées. Les mutations dans PIK3CA se produisent plus fréquemment dans les CCR MSI que dans les CCR MSS (Kloth et al., 2016). Des mutations dans PIK3CA conduiront à une surexpression de PI3K phosphorylée, favorisant la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses colorectales (Chen et al. ; 2020). Le gène PIK3CA codant pour la sous-unité catalytique p110α a été muté dans environ 10 % des CCRs (Wang et al. 2018).

Cliniquement : La cible mammifère de la rapamycine (mTOR), en tant que site clé pour PI3K pour lier 4E-BP1 et S6K1, joue un rôle important dans le traitement du CCR (Francipane et Lagasse 2014).

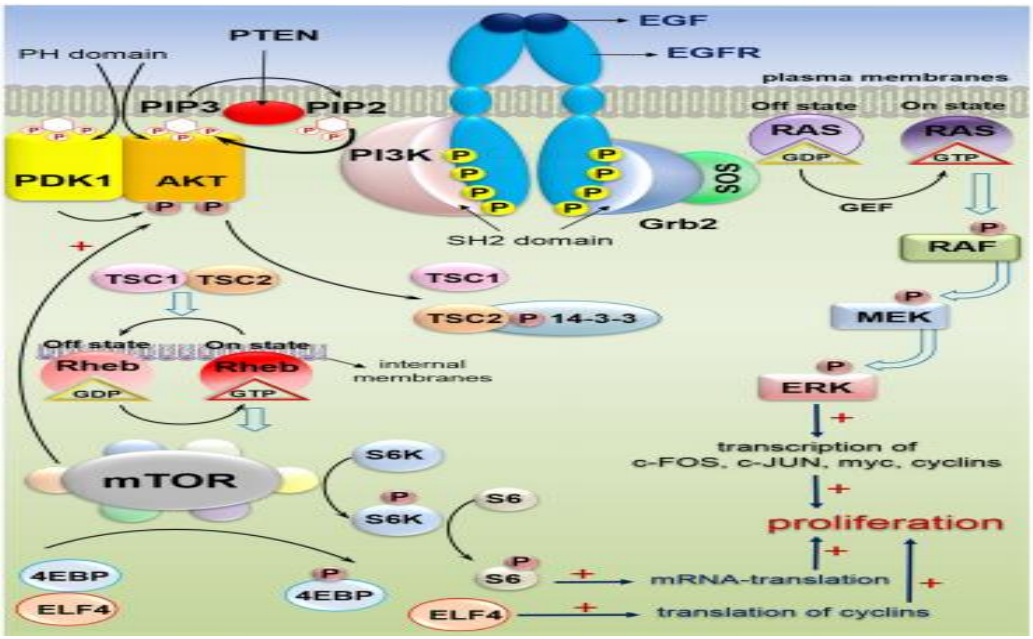


Figure 11: La voie de signalisation de PI3K (Koveitypour et al.,2019).

IV.3. Les voies de développement du CCR :

Le développement et la croissance d'un tissu ou d'un organe sont conditionnés par des processus complexes permettant la régulation des différentes étapes de la vie d'une cellule : la phénomènes sont aussi mis en jeu lors du renouvellement des cellules dont la durée de vie est limitée (Hubert, 2018), donc le CCR se développe à travers trois voies distinctes :

La voie classique :

Dans cette voie l'accumulation progressive d'altérations génétiques et épigénétique entraine la transformation des cellules en petit adénome, puis grande adénome et enfin en cancer. L'inactivation des mutations de l'APC (Adénomatous Polyposis Coli), entraine une sur activation de la voie de signalisation de l'aténine C de Wnt/β, ce qui entraine une prolifération cellulaire et un développement d'adénomes incontrôlés. Les mutations subséquentes de l'oncogène KRAS favorisent la croissance et l'inactivation subséquente du TP53 contribue à la progression vers le CCR (Keum and Giovannucci, 2018).

Pour la formation du cancer colorectal, la grande majorité des cancers proviennent d'un polype qui commence par une crypte aberrante, puis évolue vers un adénome précoce (< 1cm de taille, avec une histologie tubulaire ou tubulovillaire). L'adénome progresse ensuite vers un adénome avancé (> 1 cm de taille, avec une histologie vilaine) avant de finalement devenir un CCR (Kuipers et al. 2019).

La voie dentelée :

Dans laquelle le CCR se développe par des adénomes dentelés (principalement des adénomes dentelés sessiles). Ce modèle est mis en évidence par la progression des cellules normales vers polype hyperplasique, vers l'adénome dentelé sessile et enfin vers le CCR (Keum &Giovannucci, 2019). Il y a deux évènements moléculaires caractéristiques de la voie dentelée :

La mutation de l'oncogène BRAF :

Elle est considérée comme un évènement précoce critique qui induit une prolifération cellulaire incontrôlée par l'activation constitutive de la voie MAPK, contribuant à la formation de polypes hyperplasiques (Keum and Giovannucci, 2019).

Le CIMP (The CpG island methylator phenotype):

Ce phénotype favorise les progressions subséquentes vers l'adénome sessile et le CCR, et par conséquent, les adénomes élevés et le CCR du CIMP sont fréquemment attribuables à la voie sessile. La positivité du CIMP était présente dans environ 75% des adénomes sessile et dans 90% des adénocarcinomes sessiles dans les études (Keum and Giovannucci, 2019).

Certain cancer colorectaux ont évolué à partir d'un sous ensemble de polypes appelés polypes dentelés qui sont classés en trois catégories :

- Polypes hyperplasiques
- Adénome sessiles dentelés
- Adénome sessiles traditionnels (Kuipers et al, 2015).

La voie inflammatoire :

Cette voie inclue une inflammation chronique, chez les patients atteint du MII (Maladie Inflammatoire de l'Intestin) en particulier de colite ulcéreuse. Chez ces patients, la cancérogénèse progresse de l'absence de dysplasie à la dysplasie indéterminée, à la dysplasie de grade inférieur, vers la dysplasie de grade élevé et enfin vers le CCR. Dans la voie inflammatoire les mutations de TP53 représente un évènement précoce, les mutations de l'APC se produisant peu fréquemment et tard dans la cancérogénèse (Keum and Giovannucci, 2019).

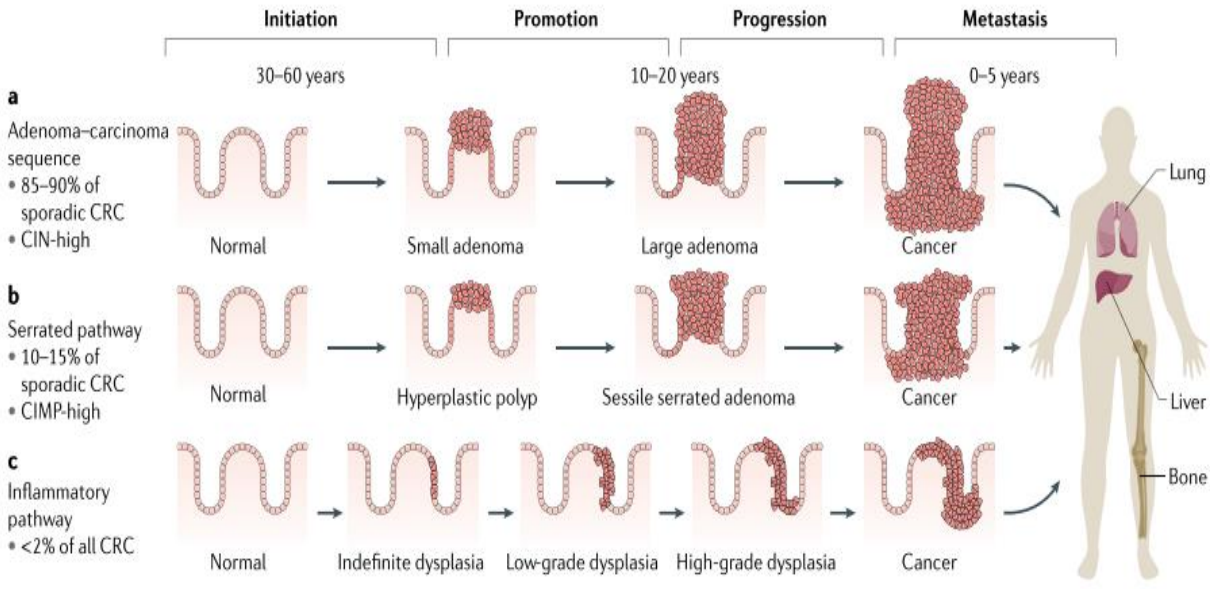


Figure 12: les voies de la cancérogenèse colorectale (Keum and Giovannucci, 2019).

V. L'aspect anatomopathologique :

Les CCR sont divisés en carcinomes du colon droit ou proximaux (caecum, colon ascendant et transverse), carcinomes du colon gauche (du pli splénique jusqu'à sigmoïde) et des carcinomes rectaux (Lounis and Bessad, 2020). Il existe deux aspects :

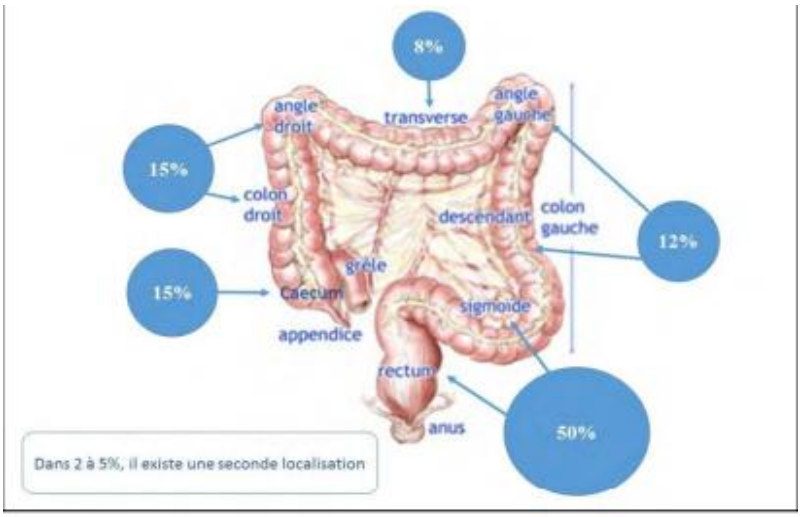


Figure 13: Localisation des CCR (Mellerous, 2016).

V.1. L'aspect macroscopique :

Il est influencé par l'histoire naturelle des tumeurs, le diamètre colique et la consistance des selles (déshydratation des fèces favorise l'ulcération) (Lounis and Bessad,2020). Comme dans tous les cancers de surface, l'aspect macroscopique comprend les formes suivant :

La forme ulcéro-infiltrante ou endophytique :

C'est la plus fréquente des formes macroscopiques (65%), elles sont faites d'une ulcération mesurant plusieurs cm de diamètre, recouvert d'une muqueuse normale en externe et carcinomateuse à l'intérieur. Lorsque les deux bourrelets latéraux d'extensions se rejoignent, ils se soudent puis s'ulcèrent et constituent la virole qui rétrécit nettement le côlon à la palpation, l'ulcération est dure à la coupe. La tumeur est une masse blanchâtre, parfois parsemée de petites plages nécrotique (Mallem ,2010).

La forme végétante ou bourgeonnante :

La forme végétante représente environ 25% des formes macroscopique. C'est une masse exophytique sessile, irrégulière et friable, faisant saillie dans la lumière colique. La masse tumorale peut atteindre 10 cm de diamètre (Mallem, 2010).



Figure 14: Tumeur éxophytique, bourgeonnantte de 5x5 cm à surfce villeuse située sur la limite de résection distale ; polype d'aspect « framboisé » à large pédicule, à distance de la tumeur principale (Lounis and Bessad, 2020)**.**

Linite plastique rectal :

La linite rectale primitive est une tumeur rare mais extrêmement agressive, représentant moins de 1/1000 de tous les cancers coliques et rectaux, elle est plus fréquente chez l'homme. Caractériser par une réaction desmoplastique distinct résultant en une paroi rigide et épaissie du gros intestin. Les carcinomes ne peuvent concerner qu'une partie ou la circonférence du gros intestin (Samlani-Sebbane et al. 2008).

Les formes polypoïdes :

Sont de nature hétérogène, mais la plupart (>90%) sont découvert de façon fortuite et relèvent de l'endoscopie, la majorité de polype (> ~ 85%) est de nature bénigne. Le risque de malignité ou d'évolution maligne des polypes gastrique est étroitement dépendant de leur nature et celui-ci est dominé par les adénomes, parmi les formes des polypes on distinguera les polypes d'origine épithéliale et non-épithéliale (Toole, 2012).

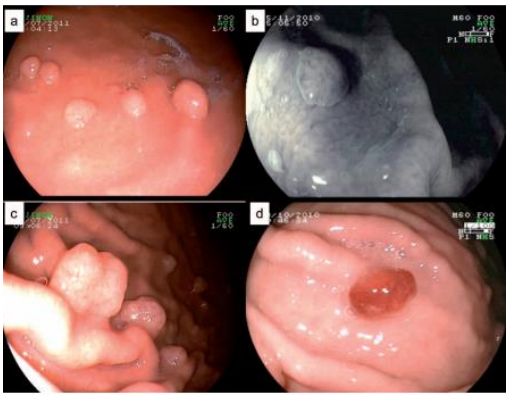


Figure 15: Polypes glandulokystiques fundiques sporadiques montrant des lésions (Toole, 2012)**.**

Classification des polypes :

Tableau 01: classification des polypes colorectaux (Müller, 2000)

Polypes non néoplasiques • Polype hyperplasique • Polype de Peutz-Jeghers • Polype juvénile • Polype inflammatoire (ou pseudo-polype) • Polype lymphoïde	
Polypes néoplasiques • Adénome tubulo-villeux • Adénome tubuleux • Adénome villeux	**Risque de cancérisation** • intermédiaire • faible • élevé
Polyposes • Polypose adénomateuse familiale • Syndrome de Peutz-Jeghers · • Polyposes diverses	• très élevé • peu élevé • peu élevé
Syndrome HNPCC (cancer colique héréditaire)	très élevé
Des lésions sous-muqueuses de type mésenchymateux (lipome, léiomyome, formations lymphoïdes,...) peuvent également prendre la forme de polypes qui sont alors recouverts par une muqueuse normale.	

V.2. L'aspect microscopique 'Histo-pathologique' :

La majorité des CCR sont des adénocarcinomes, histologiquement correspondant à une prolifération néoplasique maligne plus ou moins différenciée, d'architecture tubulo-papillaire ayant envahi la sous muqueuse à travers la muscularis mucosae. Les adénocarcinomes sont souvent de type NOS (Not Otherwise Specified), et d'autre sous-types histologique (Lounis and Bessad, 2020), parmi eux on distingue :

L'adénocarcinome (ADK) dit « lieberkhunien » *:*

Il est classé en fonction de sa ressemblance avec le tissu normal, évaluée en fonction de structures glandulaires dans la tumeur, et peut être :

-Bien différencié (10 à 30% des cas) avec une structure glandulaire conservée et un stroma fibro-vasculaire en quantité équilibrée avec la prolifération épithéliale,

-Moyennement différencié (50 à 80% des cas) avec une structure glandulaire irrégulières, riches en mitose, et des massifs cellulaires pleins,

-Peu différencié avec de rares structures glandulaires, la sécrétion de mucus (mise en évidence par les colorations PAS [periodic acid Schiff] ou bleu Alcian) est très minime, les atypies cellulaires sont nombreuses et le stroma assez abondant (.ARNOULD L, 2002, ARFA N, 2006).



Figure 16: Adénocarcinome lieberkuhnien avec infiltration de la sous-muqueuse (ARFA N, 2006).

Les formes histologiques particulières :

Les formes les plus répondues sont :

Adénocarcinome mucineux / carcinome colloïde muqueux :

C'est une forme histologique particulière de l'adénocarcinome colorectal, se présentant macroscopiquement sous un aspect gélatineux avec histologiquement de vastes plages de mucus (plus de 50 % de composante mucineuse) parsemées et ou bordées de cellules mucipares dites en « bague à chaton » (Taleb et al., 2017), il est peu différencié de haut grade et souvent de type MSI-High (Lounis and Bessad, 2020).

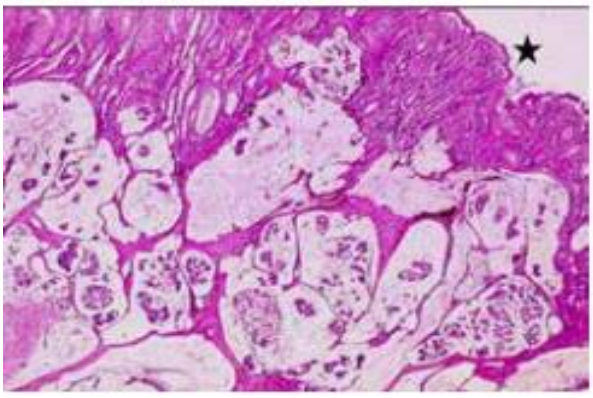


Figure 17: Muqueuse colique siège d'un carcinome coloide muqueux ; plage de mucus >50% dissociant les couche musculaires. HEX100 (Lounis and Bessad, 2020)**.**

Le Carcinome à cellule en bague à chaton :

Il représente moins de 1% de tous les CCR, sont des cellules muco-sécrétant avec une large vacuole de mucine intra-cytoplasmique repoussant le noyant aplati à l'un des pole cellulaires. Il existe une association fréquente avec le syndrome de lynch et une forte incidence de MSL (Lounis and Bessad, 2020).

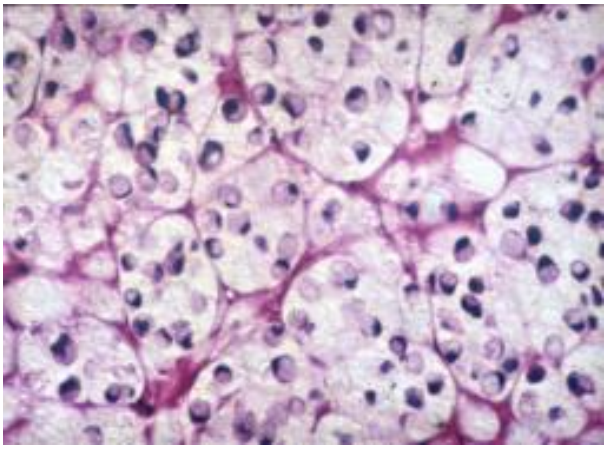


Figure 18: adénocarcinomes à cellules en bague à chaton (signet ring cells); stroma réaction conjonctive collagène majeure expliquant l'aspect infiltrant "linitique"(Mucad K, 2011)

Le Carcinome médullaire :

C'est un type histologique plus rare, dont l'incidence rapportée est d'environ 0,03% (Lanza, G et al., 1999). Il est caractérisé par des cellules aux noyaux vésiculeux, avec des nucléoles proéminents, et un cytoplasme éosinophile. Il s'y associe une abondante réaction lymphocytaire, avec la présence de nombreux lymphocytes intra-épithéliaux. Ce type histologique est dans la majorité des cas de phénotype MSI, et est associé à un bon pronostic avec un risque plus faible de métastases ganglionnaires ou à distance (Thirunavukarasu, P. et al., 2010).

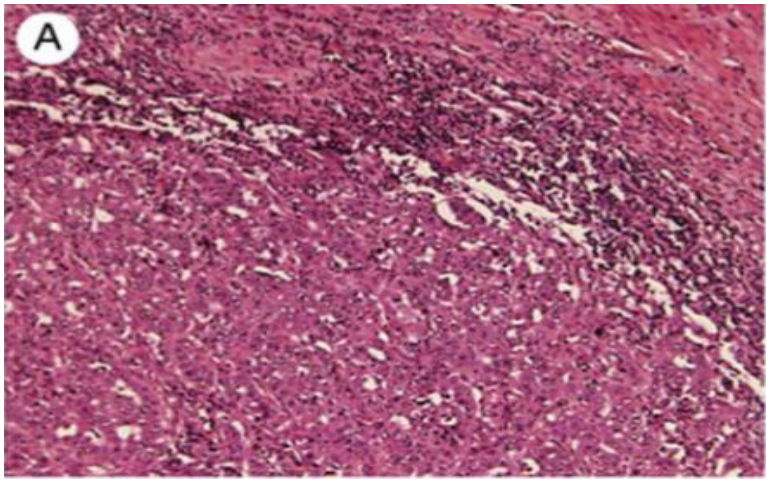


Figure 19: aspect histologique de carcinome médullaire (grossissement d'origine ×25) (Thirunavukarasu et al.2014)**.**

L'adénocarcinome festonné:

Ce type histologique est caractérisé par son architecture dite « festonnée » ou étoilée et appartient au même spectre lésionnel que les lésions festonnées incluant les polypes hyperplasiques, les adénomes sessiles festonnés et les adénomes festonnés traditionnels. Ces lésions sont caractérisées par leur voie de carcinogenèse différente des CCR lieberkhuniens (Murcia, O. et al., 2016).

Le type festonné est généralement associé à la voie CIMP, appelée par certains la « voie festonné », caractérisée par une hyperméthylation de certains promoteurs de gènes et par des altérations de la voie de signalisation des MAP kinases (Mitogen-activated protein kinases) (Murcia, O. et al., 2016). En effet il a été décrit dans la voie festonnée que les mutations des gènes KRAS et BRAF seraient des événements précoces, induisant une prolifération cellulaire anormale de l'épithélium colique sous forme de « cryptes festonnées ou hyperplasiques aberrantes » Ces lésions seraient des précurseurs des CCR de type festonné (Rosenberg, D. W. et al., 2007).

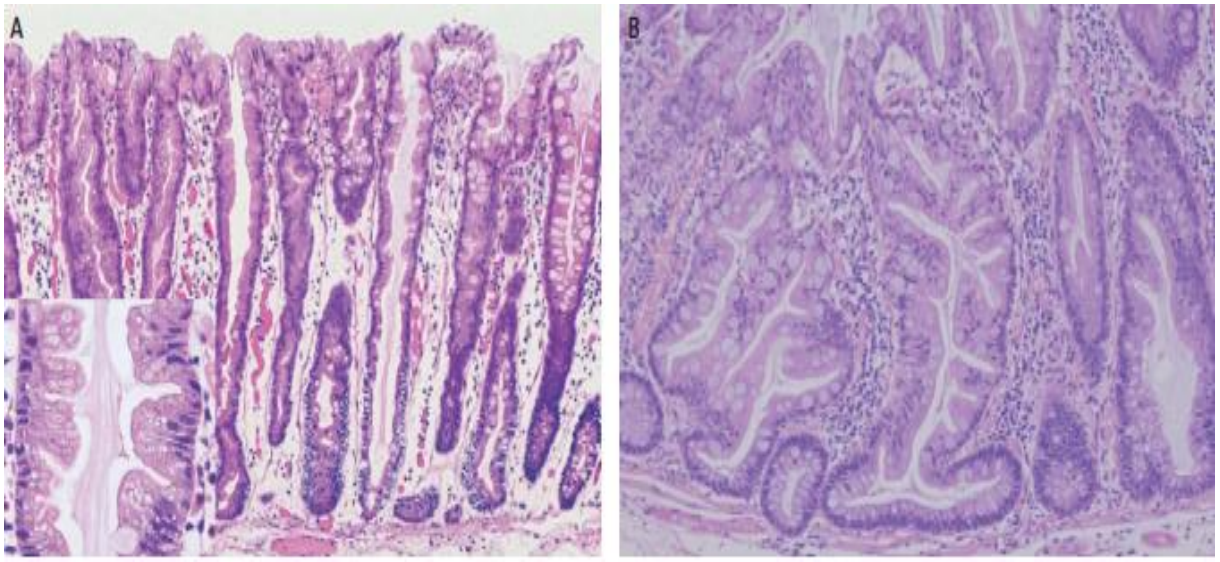


Figure 20: Aspects typiques en anatomopathologie de lésions « festonnées » avec épithélium crénelé bordant les cryptes (Palazzo,2018)**.**

Le Carcinome indifférencié :

C'est une tumeur rare qui manque les signes de différenciation morphologiques, immuno-histochimiques et moléculaires en dehors de la nature épithéliale de la tumeur. Il diffèrent du carcinome médullaire par son caractère mal limité et infiltrant, et l'absence de l'infiltrat lymphoplasmocytaire abondant, caractéristique du sous type médullaire (Lounis and Bessad, 2020).

Autres sous types :

Adénocarcinome micro-papillaire, adenoma-like, sarcomatoide, carcinome adéno-squameux (Lounis and Bessad, 2020).

VI. Classification TNM et stade du CCR :

La classification des tumeurs est fondée sur leur organe ou tissu d'origine, leur type histologique, et leur degré de malignité (Hubert, 2018), et comportant leur degré d'extension tumorale (T), leur envahissement ganglionnaire (N) et leur diffusion métastatique (M) (SCOTTEet al.,2002), la classifications TNM du cancer colorectal est résumé dans le tableau suivant :

Tableau 02: les différentes classifications TNM du cancer colorectal (Lasser, 2006).

Tumeur primitive (T) :	
Tis	Carcinome in situ : tumeur intra-épéthélial ou envahissant la lamina propria (intramuquese) sans extention à la sous- muqueuse à traverse la muscularise mucusae
T1	Tumeur envahissant la sous- muqueuse sans la dépasser
T2	Tumeur envahissant la musculeuse sans la dépasser
T3	Tumeur envahissant à traverse la sous- muqueuse la sous séreuse sans atteinder le révetement mésothéliale et le tissu pérocolique non péritonéalisé
T4a	Tumeur perforant le péritoine viscérale
T4b	Tumeur envahissant un organe de voisinage
Ganglions régionaux (N)	
N0	Absence de métastase ganglionaire régionale
N1a	Métastase dans un ganglion lymphatique régionale
N1b	Métastase dans 2à3 ganglions lymphatiques régionaux
N1c	Dépôts tumoraux « satellite » dans la sous séreuse, ou dans le tissu pérocolique ou périrectale non pérotonisé, avec absence de métastase ganglionaire métastique
N2a	Métastase dans 4à6 ganglions lymphatiques régionaux
N2b	Métastase dans plus de 6 ganglions lymphatiques régionaux
Nx	Statute ganglionaire non evaluable
Métastase (M)	
M0	Absence de métastase
M1a	Présence de métastase à distance confinee un organe
M1b	Présence de métastase atteignant plus d'un site métastique, ou atteinte du pérotoine
Mx	Statute métastique inconnu

VI.1. Classification par stade pTNM :

La classification TNM pathologique (pTNM) se base sur l'examen de la tumeur et d'autres tissus une fois qu'on les a enlevés par chirurgie. La classification pathologique est clairement indiquée par l'ajout de la lettre p devant le T, le N ou le M. Le pTNM correspond aux catégories de la classification TNM **(LUISSE, 2010).**

Tableau 03: les différentes stades du cancer colorectal (LUISSE, 2010).

Stade 0	pTisN0M0
Stade I	pT1-T2N0M0
Stade IIA	pT3N0M0
Stade IIB	pT4aN0M0
Stade IIC	pT4bN0M0
Stade IIIA	pT1-T2N0M0 et pT2aN0M0
Stade IIIB	pT3-T4aN1M0 pT2-T3N2aM0 et pT1-T2N2bM0
Stade IIIC	pT4aN2aM0 pT3-T4aN2bM0 et pT4bN1-N2M0
Stade IV A	Tout T, tout N, M1a
Stade IV B	Tout T, tout N, M1b

Selon l'INCA(2010), la répartition en fonction des quatre stades est identique avec 26% pour le stade I, 21% pour le stade II et III et 26% pour le stade IV (Mazeau-Woynar and Cerf, 2010).

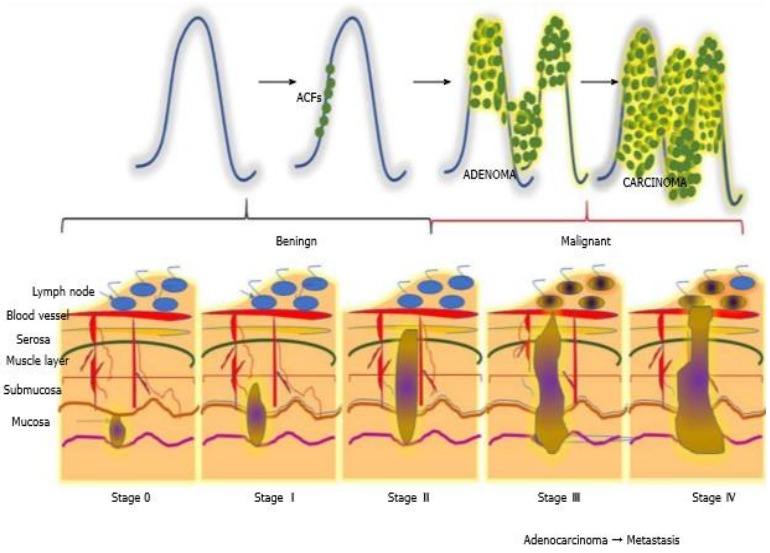


Figure 21: les différents stade au cours de la progression de la carcinogénèse (Pandurangan et al, 2018.)**.**

VI.2. Les grades de différenciation :

L'évaluation du grade de différenciation selon l'OMS reposait sur quatre grades, et sur une évaluation semi-quantitative du pourcentage de glandes. La dernière version de la classification OMS (2010) propose uniquement deux grades, le bas grade, regroupant tumeurs bien et moyennement différenciées et le haut grade, regroupant les tumeurs peu ou indifférenciées. Selon l'OMS, ce grade doit être appliqué uniquement aux ADK lieberkhüniens (Olschwang et al, 2005).

Tableau 04: Grade de différenciation (l'OMS, 2010).

Formation glandulaire	Catégorie de Différenciation	Grade	Nouvelle Classification
> 95%	Bien différenciée	1	**Bas grade (BG)**
50-95%	Moyennement différenciée	2	
0-49%	Peu différenciée	3	**Haut grade (HG)**
Absence de formation glandulaire, ou autre contingent	Indifférenciée	4	

VI. Le diagnostic de CCR :

Au moment du diagnostic, 14% à 17% des patients atteints de CCR présentent des métastases hépatiques synchrones. Ceci est considéré comme un mauvais facteur pronostique avec moins de 5% du taux de survie à 5 ans dans les années 90, le taux de survie global dépasse maintenant 40%, en raison de la mise en œuvre d'approches multidisciplinaires et de schémas de chimiothérapie qui ont conduit à une augmentation du nombre de patients susceptibles d'être opérés à des fins curatives (Raoux et al., 2020).

Le diagnostic de cancer colique est porté dans la majorité des cas devant des symptômes suivants:

- Des rectorragies ;
- Des symptômes digestifs (troubles du transit, douleurs abdominales) ;

- Alternance diarrhée/constipation ;
- Une masse abdominale ou rectale ;
- Une obstruction intestinale ;
- Une anémie ferriprive sans cause évidente (Faivre et al., 2008.).

Selon l'institut nationale du cancer, lorsqu'une personne présente des symptômes d'un cancer colorectal ou qu'une anomalie est décelée lors d'un examen médical (test de dépistage, coloscopie), un certain nombre d'examens doivent être réalisés afin d'établir un diagnostic (Faivre et al.,2008). Le diagnostic a plusieurs objectifs :

- Confirmer la présence d'un cancer ;
- Identifier le type de cancer dont il s'agit ;
- Trouver l'emplacement où le cancer a pris naissance ;
- Déterminer l'étendue du cancer (son stade) ;
- Élaborer un plan de traitement adapté (INDC 2018).

VI.1. L'interrogatoire et l'examen clinique:

L'interrogatoire précise les antécédents carcinologiques personnels et familiaux à la recherche d'une maladie héréditaire, et permet la réalisation d'un arbre généalogique. L'examen clinque consiste en un examen de l'abdomen, toucher pelvien, palpation des aires ganglionnaires et évaluation de l'état général (Viguier et al., 2003).

VI.12. L'examen complémentaire :

Sigmoidoscopie-coloscopie :

C'est un examen essentiel pour le diagnostic du CCR. Par cet examen diagnostic et thérapeutique, le médecin peut analyser la muqueuse rectale et colique jusqu'à la valvule de Bauhin (limite de l'intestin grêle) pour effectuer une biopsie, retirer des polypes ou détecter la présence de tumeurs. Le médecin insère un tube souple muni d'une lumière (endoscope) dans le rectum. Sa sensibilité pour le diagnostic du cancer est de plus de 95% (MONGE et al.,2007).

L'imagerie :

Le bilan initial prévoit une échographie hépatique et une radiographie pulmonaire ou un scanner thoraco-abdo-pelevien. L'imagerie va permette de localiser les métastases. En cas de cancer du rectum, peuvent être recommandées pour une évaluation locorégionale : une échoendoscopie rectale et/ou, une IRM rectale (Faivre et al., 2008).

L'échographie particulièrement permet la recherche de localisations hépatiques infra-cliniques (signes que l'on peut observer chez le malade avant que les symptômes apparaissent) (DALYSCHVEITZER et al.,2003).

Lavement baryté en double contraste **:**

Ce test effectué en radiologie, fournit l'image du gros intestin. Il permet de visualiser la lésion avec une sensibilité moindre que la coloscopie. Il ne permet pas la confirmation histologique du diagnostic. Cet examen garde son intérêt lorsque la coloscopie est contre indiquée (en cas de syndrome occlusif aigu) (MONGE et al., 2007).

VI.3. Analyses biologiques:

VI.3.1. Le bilan standard :

Les examens systématiques **:** Evaluation de la fonction rénale (clairance à la créatinine), hépatique. Dosage des plaquettes, NFS (Numération Formule Sanguine) et bilan lipidique (LDH, Lactate déshydrogénase) (Haute Autorité de Santé, 2011).

Des examens optionnels **:** peuvent être demandés selon les besoins pour le bilan préthérapeutique en fonction de l'âge et de l'état clinique du patient (Haute Autorité de Santé, 2008).

VI.3.2. Dosage de marqueurs tumoraux :

Les marqueurs tumoraux (MT) sont des molécules synthétisées par des tumeurs et présentes à des quantités mesurables dans le sang. Il n'existe pas actuellement de marqueurs idéals des cancers, la plupart manquent de sensibilité et de spécificité (CABARROT et al., 2007). Il existe différents MT à savoir les antigènes carbohydrates: CA50 (Carbohydrate Antigen50), le CA242, CA724 et l'antigène tissulaire polypeptidique (TPA). En règle générale, les MT utilisés dans la prise en charge des CCR sont l'antigène carcino- embryonnaire (ACE) et le CA19-9. Il consiste en un dosage des ACE (Antigène Carcino-embryonnaire) et le CA 19-9 ou GICA (Gastro-Intestinal Carbohydrate Antigen) fait systématiquement lors du bilan initial d'un CCR (Mármol et al., 2016), le tableau suivant résume les principales caractéristiques de MT ACE et CA19-9 :

Tableau 05: les principales caractéristiques des MT utilisés dans le CCR (CABARROT et al., 2007).

	ACE	**CA19-9**
Nature chimique	Glycoprotéines sériques	
Poids moléculaire	200 000 Da	10 000 Da
Origine	Ag embryonnaire secrété par la tumeur	Ag provenant des cellules matures
Famille	Immunoglobulines	Mucines
Localisation	Présents à la surface cellulaire de l'intestin, du foie, du pancréas et dans le sang fœtal	Ag membranaires présents dans les tissus fœtaux et chez l'adulte sain, dans le pancréas, l'estomac, les voies biliaires, le foie, les glandes salivaires, les bronches, les poumons et la prostate
Rôles	Molécules d'adhésion, interviennent dans l'agrégation des cellules du CCR, facilitent les métastases au foie et au poumon	
Taux de sensibilité	69%	36%
Taux de spécificité	70%	97%
Efficacité de l'association ACE-CA19-9	Obtention de 76% de sensibilité et 91% de spécificité	
Valeurs usuelles	< 5 ng/ml	< 37 µg/ml
Influence de l'âge et du sexe	Pas d'influence sur leurs taux sériques	

VII. Le Traitement :

VII.1. La chirurgie :

La chirurgie colique :

-Formes non compliquées : l'extension tumorale dépasse rarement 1 à 2cm au-delà de la tumeur macroscopique ainsi des marges de sécurité de 5cm sont suffisantes**.**

-Formes compliquées : dans certains cas de formes compliquées occlusives ou performatives, l'intervention est réalisée en plusieurs temps, avec colostomie (DALY-SCHVEITZERS et al., 2003).

La chirurgie rectale :

Deux interventions radicales sont possibles :

- La réalisation par voie antérieure similaire à la chirurgie colique avec anastomose colorectale, voire colo-anale. Il s'agit de l'intervention de choix des formes hautes recto-sigmoïdiennes, étendues plus récemment à des topographies de plus en plus basses.
- L'amputation rectale à double voie abdomino-périnéale (AAP), conduisant à une exérèse ano-rectale complète avec colostomie définitive (DALY-SCHVEITZERS et al., 2003).

La chirurgie des métastases :

Les métastases hépatiques et pulmonaires peuvent être traitées de manière curative par une exérèse chirurgicale. La chirurgie doit être suivie d'une prévention des thromboses (par anticoagulation) à poursuivre en moyenne un mois après l'intervention (LAMAZOU et al., 2008).

VII.2. La radiothérapie :

La radiothérapie est plus souvent administrée pour traiter le cancer du rectum que le cancer du côlon, elle est de deux types : la radiothérapie externe et la curiethérapie.

Dans la radiothérapie externe, le faisceau de rayons est dirigé sur la tumeur tandis que dans la curiethérapie, l'élément radioactif est placé à l'intérieur de la tumeur, ce qui permet de traiter le cancer de façon très focalisée. La radiothérapie détruit les cellules cancéreuses dont la croissance est incontrôlable, mais elle peut également endommager les cellules saines environnantes. Heureusement, elles sont capables de se régénérer après la fin de la thérapie (SMALLEYSR et al., 2006).

VII.3. La chimiothérapie :

La chimiothérapie est utilisée afin d'éliminer d'éventuelles cellules cancéreuses que les examens n'auraient pas pu détecter. La chimiothérapie de base pour le cancer colorectal utilise des médicaments appelés fluoropyrimidines, administrés comme traitement unique (monothérapie) ou en association avec d'autres médicaments (DEVAUCHELLE and MULLER.,2006).

Parmi les traitement de chimiothérapie le plus couramment utilisés : bevacizumab, FOLFOX, XELOX et FOLFIRI (Van Cutsem et al.,2009) .

VII.4. La thérapie ciblée :

Le développement des thérapies ciblées a constitué une avancée majeure dans la prise en charge des patients atteints de cancer colorectal métastatique, avec en particulier le ciblage de la voie du récepteur de l'EGF (epidermal Growth Factor) par des anticorps monoclonaux anti-récepteurs de l'EGF (EGFr). La liaison de l'EGF à son récepteur active des voies de signalisation intracellulaires conduisant à la prolifération des cellules tumorales. Le blocage de la voie de signalisation du récepteur de l'EGF est ciblé par le (EGFR) et le (VEGF) (Viret and Gonçalves,. 2009).

VII.5. L'immunothérapie :

L'apport de l'immunothérapie de la nouvelle génération reste limité dans le cancer colorectal. L'efficacité des inhibiteurs de checkpoints immunitaires a été montrée chez les patients avec des tumeurs MSI (instabilité des microsatellites), liées à une déficience du système MMR (mismatch repair). La classification moléculaire consensuelle (CMS) des cancers colorectaux a récemment été proposée et permet de mettre en lumière différents mécanismes d'échappement immunitaire propres à chaque sous-type. Le sous-type CMS1 dit « immunitaire » présente un profil hypermuté avec un profil immunitaire favorable à l'activité des inhibiteurs de checkpoints immunitaires (Cohen et al., 2019).

VIII. La Prévention :

La prévention dépend de la situation génétique du sujet. S'il n'y a aucun antécédent personnel ou familial de cancer ou de polyadénome colique, la prévention repose sur la recherche de saignement occulte (caché) à l'aide de 3 analyses de selles. S'il existe des antécédents de cancer ou de polyadénomes, la prévention repose sur des coloscopies de dépistage, l'âge de survenue du cancer chez les parents du sujet détermine l'âge de la première

coloscopie. La fréquence des coloscopies est le plus souvent de une tous les 5 ans. En cas de polypose dans la famille, les règles de dépistage sont différentes, tenant compte de la nature de la polypose (Jean-Pierre Wainsten, 2009).

Chapitre 2

Matériels & Méthodes

I. Présentation du travail et population étudiée :

Notre travail consiste en une étude prospective, sur des patients atteints de cancer colorectal suivis pour traitement ou observation au niveau de deux établissements hospitalier : le service d'oncologie au niveau de l'hôpital Mohamed Boudiaf de Médéa et le service d'oncologie/chimiothérapie au niveau de l'hôpital Frantz Fanon de Blida.

II. Etude prospective :

II.1. La population étudiée :

Il s'agit d'une enquête qui s'est déroulée à l'aide d'un questionnaire portant sur des facteurs génétique et environnementaux et l'étude a inclus 53 cas de cancers primitifs du colon et/ou du rectum, d'âges compris entre 26 et 88 ans, rencontrés pendant la période 31/03/2021 Et 15/06/2021 au niveau de deux service d'oncologie cités ci-dessus.

II.2. L'objectif de l'étude :

En plus des paramètres épidémiologies classiques comme l'âge, sexe, lieu d'habitat…, nous avons voulu à travers cette étude, évaluer l'implication de la prédispotion génétique familiale et l'histoire personnelles du patient dans le développement du CCR, mais aussi le rôle de différents facteurs environnementaux dans le déclanchement de la pathologie, notamment le style de vie et le régime alimentaire.

II.3. Recueil et Traitement des données :

Les informations ont été recueillies par contact direct avec les patients au niveau des services hospitaliers concerné après avoir eu leur consentement, elles ont été saisies et traitées par le logiciel Excel, permettant une analyse statistique descriptive.

III. Etude rétrospective :

III.1. Population et type de l'étude :

Il s'agit d'une analyse rétrospective et descriptive des profils anatomopathologique de 163 patients atteints de CCR, sous chimiothérapie et pris en charge pour chimiothérapie par le service d'oncologie de l'Etablissement Public Hospitalier Frantz Fanon de Blida, pendant la période 2018-2020. Elle a inclus des cas de cancers primitifs du colon et du rectum, d'âges compris entre 27 et 83 ans et résidant dans différentes wilayas de l'Algérie.

III.2. L'objectif de l'étude :

A travers de cette étude, on a cherché à discerner les paramètres anatomopathologiques de la population étudiée : la localisation tumoral et métastatique, l'aspect anatomopathologique, les différents stades tumoral et le grade de différenciation.

III.3. Sources des données :

Le recueil des données des différents paramètres étudiés a été réalisé en élaborant une fiche de renseignements préétablie qui comporte les informations enregistrées à partir des registres de cancer et des dossiers médicaux des patients au niveau du service concerné.

III.4. Traitement des données :

Les données recueillies et rapportées sur les fiches d'exploitation ont été saisies et traitées par le logiciel Excel, permettant l'analyse statistique descriptive des paramètres étudiés.

IV. Limite de l'étude :

Durant notre étude on a rencontré plusieurs difficultés et contraintes ayant parfois biaisé certaines données et qui ont influé la qualité aspirée :

- L'absence des renseignements cliniques pour la plupart des cas recrutés.
- Interdiction d'accès aux dossiers médicaux au niveau de service d'oncologie à l'hôpital des patients de Médéa.
- La présence permanente au niveau de l'unité était vraiment difficile durant la période du stage en raison de la situation épidémiologique qui sévit à l'échelle mondiale (pandémie COVID-19) et le risque d'être infecter a été possible.

Chapitre 3

Résultats & Discussions

I. Etude prospective :

I.1. Etude des facteurs de risques du CCR dans la population de la wilaya de Médéa et Blida, enquête à l'aide d'un questionnaire :

L'étude épidémiologique prospective réalisée sur des patients atteints de CCR, au niveau des deux services d'oncologie, celui de l'hôpital de Mohamed Boudiaf de Médéa et celui de CHU Frantz Fanon de Blida durant trois mois en 2021 ; nous a permis de recensée un effectif de 53 patients atteints du cancer colorectal. A partir de cet échantillon nous avons réalisé une répartition selon les facteurs suivants :

I.1.1. Le sexe :

La répartition du cancer colorectal selon le sexe, montre comme l'indique (la figure 22) , que la population féminine est légèrement plus touchée parce que sur les 53 patients interrogés, 30 femmes sont atteintes 57% contre 23 hommes 43% .

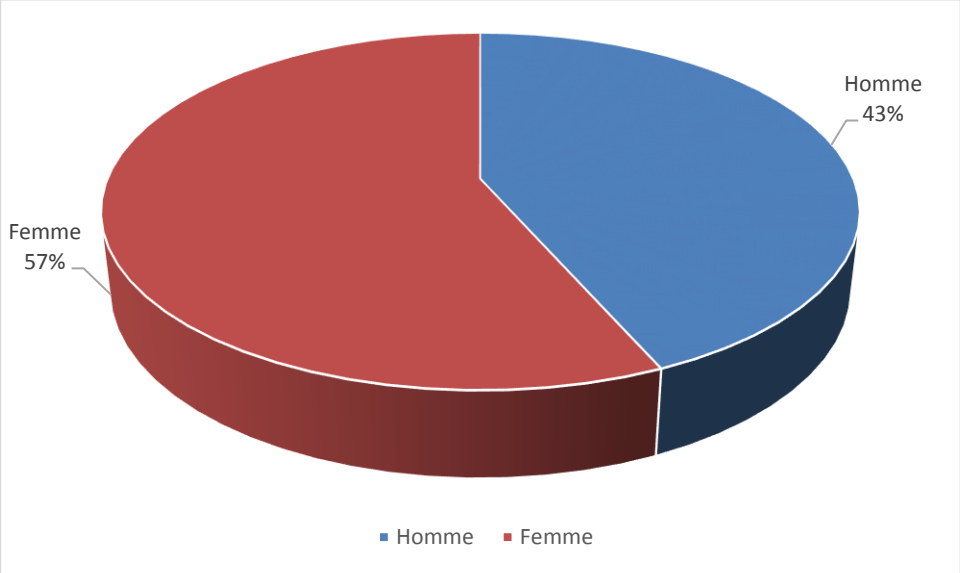


Figure 22 : La répartition du cancer colorectal dans la population de la wilaya de Médéa, selon le sexe.

En 2016, Bourgarel et al indique qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux sexes. Le dépistage a concerné respectivement 24,3 % de femmes et 23,8 % d'hommes âgés de 50 à 74 ans (Bourgarel et al.,2016).

Contrairement à nos résultats, dans un analyse de 501 patients, Meddah a trouvé que la répartition du cancer du côlon selon le sexe indique que la population masculine est la plus touchée sans être significative, 272 hommes sont atteints (54,3 %) contre 229 femmes, soit (45,7 %) (Meddah et al.,2009).

L'étude de NORA et al fait ressortir une grande fréquence du cancer colorectal avec une surreprésentation de la population masculine et des sujets jeunes (Norat et al.,2013).

Une autre étude a montré que les sujets de sexe masculin étaient atteints dans 34 cas (59,6%) et ceux de sexe féminin dans 23 cas (40,4%), avec un sex-ratio de 1,5 (Darré et al.,2014).

D'après les résultats de Holme et al, concernant la mortalité par le cancer colorectal, ils ont observé qu'il y'a une réduction de 37 % chez les hommes, mais peu ou pas de réduction chez les femmes (Holme et al., 2018).

I.1.2. L'âge :

L'apparition du cancer colorectal augmente avec l'âge. Nos résultats vont de ce sens ou on a constaté que la tranche d'âge la plus touchée est celle des 50-74 ans comme le montre la figure. Lorsqu'on considéré le sexe, une prédominance féminine est notée pour la tranche d'âge 50-74 ans, tandis que c'est le sexe masculin qui domine la tranche d'âge > 75 ans.

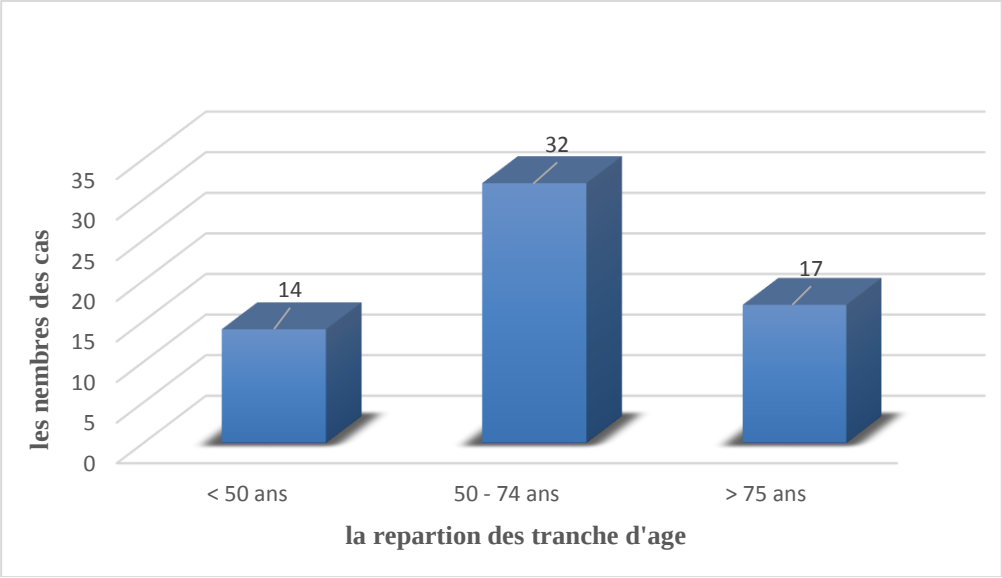


Figure 23 : La répartition du cancer colorectal dans la population de la wilaya de Médéa selon l'âge et le sexe.

Nos résultats sont presque identique à celles obtenues par NEGRICHI et son équipe qui montre que les tranches d'âge les plus touchées étaient entre 50 et 69 ans chez les hommes et les femmes dans la population de Sétif (NEGRICHI et al.,2018).

Une autre équipe a trouvé que l'âge moyen global de l'atteinte de la maladie dans l'Ouest algérien avoisine les 53,5 ± 1,4 à 95 % d'intervalle de confiance chez les deux sexes confondus (Meddah et al.,2009).

En 2019, l'étude d'Imad montre que le risque du cancer colorectal augmentait avec l'âge quel que soit le sexe. La tranche d'âge la plus touchée était comprise entre 60-65 ans (Imad et al., 2019).

Les résultats de notre étude ressemblent à celles de Belhamidi qui a rapporté que l'âge moyen au diagnostic est de 72,8 ans pour les femmes et que l'âge moyen pour les hommes est de 69,5 alors que l'incidence est identique pour les 2 sexes jusqu'à 60 ans, puis le cancer devient prédominant chez les hommes (Belhamidi et al., 2018).

Contradictoirement, l'étude des incidences de ce cancer chez le sujet jeune révèle qu'il y a une forte incidence en Arabie Saoudite avec 21 à 23% des cas, l'Italie avec 17%, le Japon avec 10%. Dans les pays occidentaux cette fréquence est faible (Bertario L et al.,2001) (Kam M et al.,2004). Une étude réalisée en 2014, confirme les résultats précédents ou l'âge des patients variait de 22 à 87 ans, avec une moyenne de 46,7 ans (Darré et al.,2014).

1.1.3. Le lieu d'habitat :

Selon la répartition des cas de CCR en fonction de l'habitat nous avons constaté que, 51% des patients vivaient dans des zones urbaines alors que 49% venaient dans des zones rurales (Figure 24).

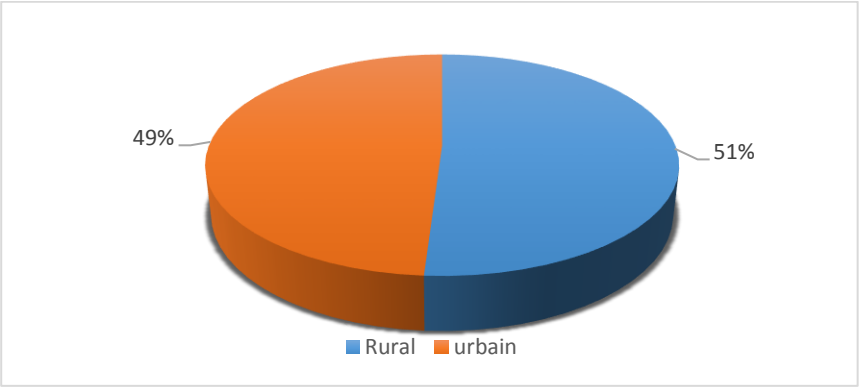


Figure 24 : Répartition des cas de cancer colorectale selon les zones d'habitations.

Des études similaire réalisé par Gittell et Temple montre que les patients vivants à part égales aussi bien en zones rurales qu'urbaines, reflètent un risque aussi accru de développer un cancer même dans un environnement plus sains à la campagne à l'abri du stress et de la pollution environnementale surtout omniprésente en ville. Toutefois, les cas de cancer recensés en zones rurales sont souvent fait à des stades avancés et tardifs pour des raisons de disparités sociales comme il a été rapporté par la littérature, ce qui pourrait expliquer leur nombre souvent inférieur

à celui des villes (Gittell et al., 2008 ; Temple and Rare ,2020). D'autre études trouvés que, les patients habitants dans le milieu urbain sont plus exposés au risque du CCR avec OR = 1,46, p = 10−2 (Hatime et al,2016.).

I.1.4. La localisation de tumeur :

Pour la localisation de la tumeur sur le cadre colique, trois sites ont été déterminés : côlon, rectum et sigmoïde. Notre étude montre que la fréquence de personnes atteintes de CCR avec la localisation colique est de 53%, suivie de 35% de localisation rectal, et 11% du site sigmoïde.

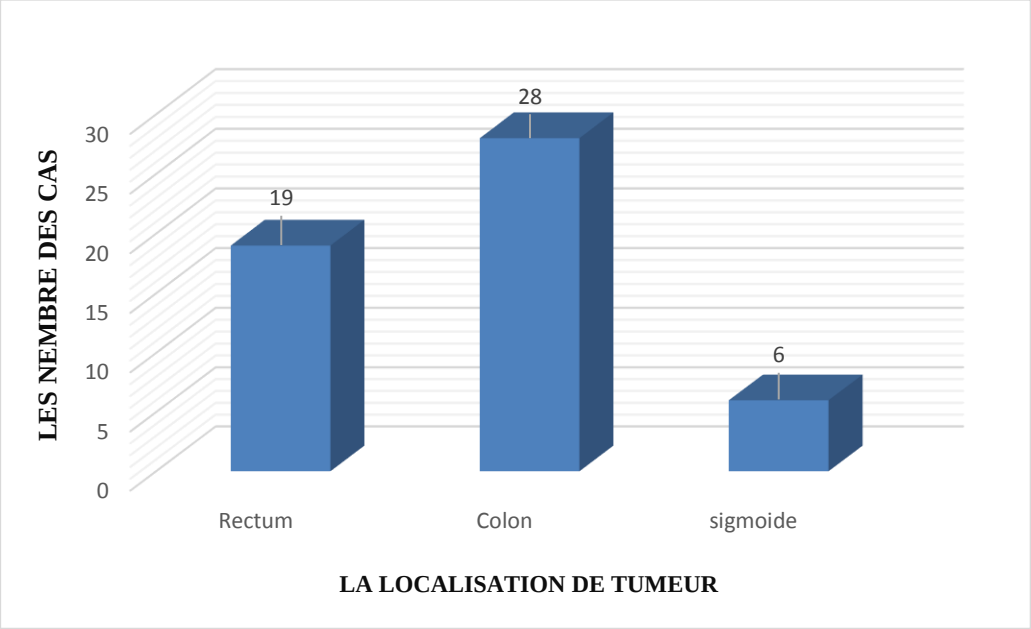


Figure 25 : La répartition en fonction de la localisation du CCR selon l'âge.

Nos résultats sont similaires à celle d'Imad qui indique que, le cancer colorectal touchait dans sa population d'étude, le côlon dans 52% des cas et le rectum dans 48%. Le cancer colique a été retrouvé principalement sur le colon sigmoïde chez 33% des patients (Imad et al., 2019).

Ces données s'opposent à ceux d'El Housse et son équipe qui ont rapporté une prédominance du cancer rectal par rapport au cancer colique (El Housse et al.,2015). L'étude de Hatime a également signalé que le cancer du rectum représente (48,2 %) de l'échantillon suivi du cancer du côlon (44,3 %) (Hatime et al,2016).

Le cancer du côlon sigmoïde occupe la troisième place dans notre étude alors que la littérature rapporte que le cancer du côlon sigmoïde occupe la première place (Hallem.,2010).

Faivre a montré que les différences d'incidence d'une région du monde à l'autre sont beaucoup plus marquées pour le cancer du côlon que pour le cancer du rectum(FaivreJ.,2001).

I.1.5. Antécédents familiales :

Dans notre étude, on a trouvé que l'histoire familiale -l'atteinte d'un membre de la famille par le CCR- est présente chez 23% des cas, suivi de la présence d'un autre type de cancer ou d'un autre cancer digestif chez 15% et 11% des cas respectivement.

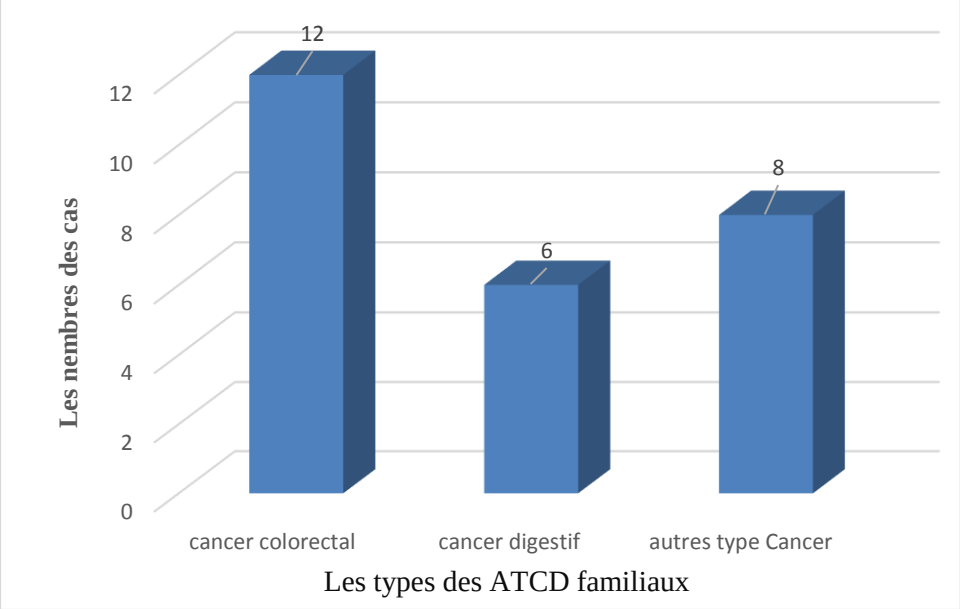


Figure 26 : La répartition des malades selon les ATCD familiaux.

En 2019, les études d'Imad et al révèle que la présence d'antécédents familiaux de cancer colorectal est un facteur de risque important d'apparition du cancer colorectal. Dans notre série, 7% des patients avaient au moins un antécédent familial de cancer colorectal et d'autres types de cancer ont été notés chez 16% des patients. Ce chiffre concorde avec ceux retrouvés dans la littérature. Une méta-analyse incluant 59 études a estimé que le risque relatif de développer un CCR en cas d'antécédent familial au premier degré est de 2,24. Ce risque passait à 3,97 si deux antécédents familiaux au premier degré existaient (Imad et al., 2019).

L'études de Philippe rapporte que près de 10 à 15 % des cancers colorectaux se manifestent chez des personnes ayant des antécédents familiaux de CCR, c'est-à-dire plusieurs cas de cancer du côlon ou du rectum dans la famille proche (Philippe,2001).

Une étude similaire a noté la présence d'onze cas de cancer digestif (12,90%) et de quatre cas de cancer non digestif (6,45%). De plus, 98% des cas étaient de type sporadique, en accord avec des données précédemment rapportées qui stipulaient que 95% des CCR étaient de type sporadique et 5% étaient de type familial (Abbes et al., 2018).

Concrètement, environ 5% des patients diagnostiqué d'un cancer colorectal auront hérité de cette prédisposition génétique (Brut et al .,2005).

Quelques modèles ont été précédemment développés pour déterminer le risque de CCR en incluant des variantes génétiques courantes. L'ajout d'informations génétiques dans un modèle augmente considérablement la précision discriminatoire par rapport à un modèle utilisant uniquement les antécédents familiaux (Jeon et al., 2018).

L'identification des antécédents familiaux de cancer en particulier des antécédents familiaux de cancer colorectal est importante pour sa gestion et sa prévention (Katballe et al., 2001).

I.1.6. Les antécédents médicaux personnels :

Les antécédents personnels étaient dominés par le diabète avec 32% de la totalité suivi de l'hypertension avec 23% des cas, et de 11% pour l'appendicectomie et 15% pour la cholécystectomie.

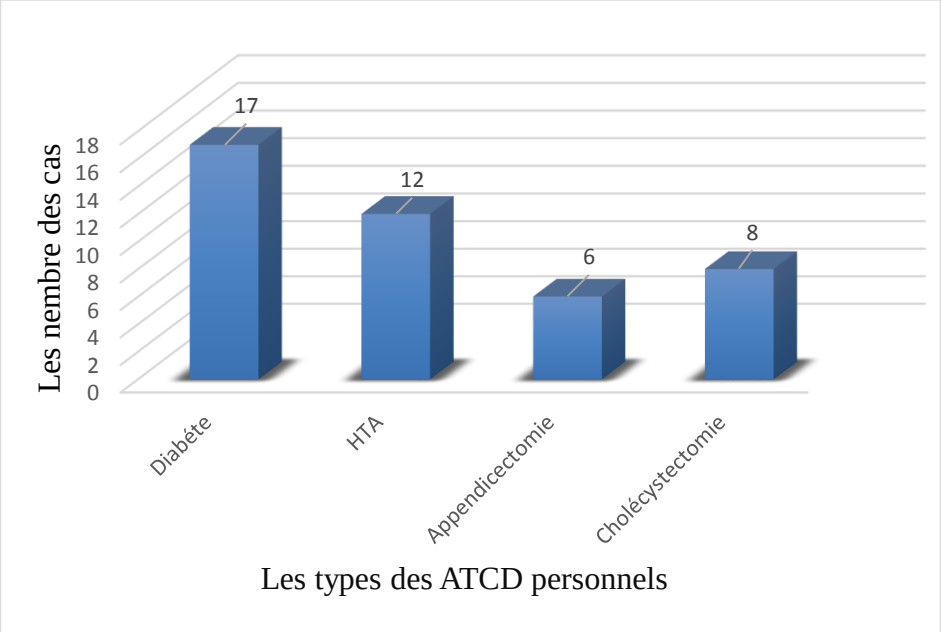


Figure 27 : La répartition de CCR selon les antécédents personnels.

Effectivement, certaines pathologies exposent au risque de CCR, comme le diabète type II qui augmenterait le risque de CCR d'environ 29% (Rodriguez-Bigas et al.,2006).

L'étude de Piyachaturawat rapporte que le diabète sucré peut être considéré comme un facteur de risque de cancer colorectal ou l'intolérance au glucose et le diabète sucré sont également associés à une incidence accrue d'adénome colique. La résistance à l'insuline et l'hyperinsulinémie peuvent également jouer des rôles critiques, mais les mécanismes détaillés

sont encore à l'étude (Piyachaturawat et al., 2016).

Il a aussi été démontré que l'hypertension est un facteur de risque important dans le développement d'un cancer. Une grande étude observationnelle prospective en 2011 a observé que les patients présentant une pression artérielle élevée présentaient une incidence accrue de cancers, y compris le type colorectal (Sud et al., 2018). L'hypertension induite par le bevacizumab peut prédire de manière significative la survie sans progression et la survie globale chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (Zhang et al., 2018).

Pour la cholystéctomie, des études confirme notre résultats ; cette dernière expose les individus au risque de cancer du côlon (Rodriguez-Bigas et al., 2006). Dans une de cohorte, le risque de CCR n'était élevé que la première année après la cholécystectomie et les 3 premières années après l'appendicectomie (Lee et al., 2018).

Des études antérieures concernant l'association entre la cholécystectomie et le CCR ont montré des résultats incohérents, l'analyse couvrant 9 études de cohorte ont montré un risque légèrement accru (RR, 1,22 ; IC à 95 %, 1,08 à 1,38), et le résultat n'était significatif que pour le cancer du côlon (Lee et al., 2018).

Une étude précédente a rapporté que le nombre de cellules tueuses naturelles dans le tissu de l'appendice est le plus élevé chez les patients présentant une inflammation de l'appendice et le plus faible chez les patients atteints de cancer du côlon et d'appendices normaux (Wu et al., 2015).

I.1.7. Les habitudes toxiques :

Dans cette partie de l'étude, le pourcentage du tabagisme actif et l'éthylisme est nul pour le sexe féminin, la population masculine est la seule touchée avec une fréquence de 52% patients. Quant au tabagisme passif qui a une influence indirect sur le développement des cancers, les femmes sont plus touchées que les hommes avec 56% et 39% respectivement.

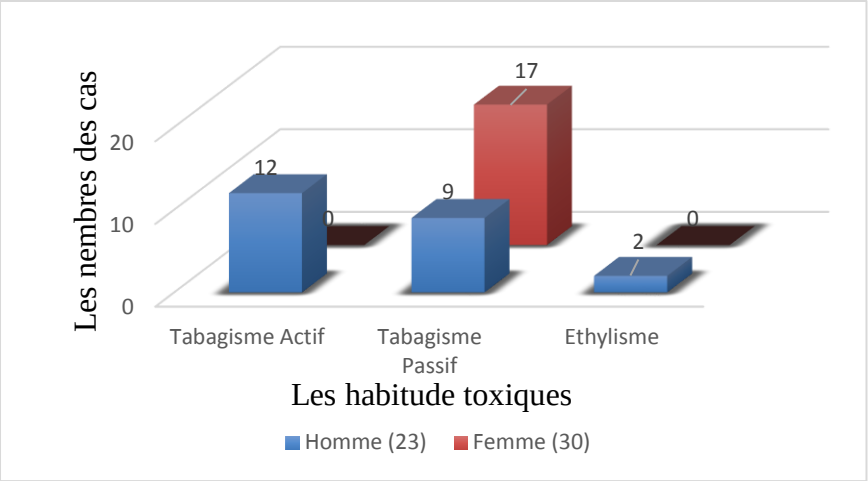


Figure 28 : La répartition des malades selon les habitudes toxiques.

Negrichi et ses collègues ont constaté que la prévalence du tabagisme actif, et du tabagisme passif était élevée chez les patients atteints de CCR comparativement aux témoins. L'association du tabac avec le risque de CCR était significative pour le tabagisme passif et actif combiné ainsi que pour le tabagisme passif seul (Negrichi & Taleb, 2021).

D'après 19 autres études de cohort sur les tabagismes passifs et actifs, ils ont été trouvés 65,5 cas / 100 000 pour les tabagismes actif, et 54,7 cas / 100 000 pour les tabagismes passifs, ce qui correspond à une augmentation du risque absolu de CCR (Botteri et al., 2008).

Des études épidémiologiques indiquant des associations positives entre le tabagisme et le risque de cancer colorectal ont été rapportées (Wei et al ., 2011). Le tabagisme à long terme augmente le risque de mortalité par cancer colorectal et la probabilité d'une mutation se produisant dans certains gènes (Botteri et al., 2008).

La consommation d'alcool est très peu retrouvée dans notre population d'étude (2 cas/24) en plus d'être exclusivement masculine.

L'alcool agit comme un solvant, il favorise donc la diffusion d'autres cancérigènes dans les cellules, comme par exemple ceux qu'apporte la fumée de cigarette. L'alcool peut aussi induire une carence en folate dans le côlon et le rectum, en diminuant son absorption ou en inhibant des enzymes (Seitz et Becker, 2007).

I.1.8. Les habitudes alimentaires :

Pour illustrer quelques comportements alimentaires et l'hygiène de vie de nos patients, les réponses détaillées à notre questionnaire s'avèrent primordiales. Notre objectif vise à identifier le lien entre les aliments qui augmente le risque de CCR, et les aliments qui ont un effet protecteur.

D'après nos résultats, la consommation de sucre, de boisson gazeuse et de gras a été rapportée avec 42%, 53%, 35% respectivement d'une part, et d'autre part, une alimentation jugée équilibrée avec une consommation forte de fruit et de légume chez 66% des patients.

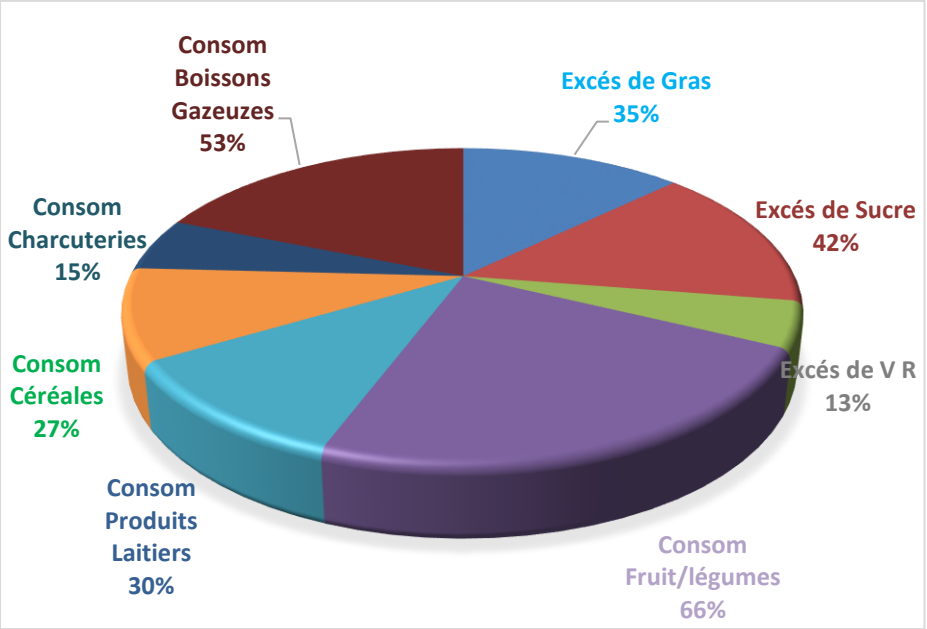


Figure 29 : La répartition des maladies selon les habitudes alimentaire.

Les résultats de Campos.GF, indiquent qu'un régime végétarien ne protège pas nécessairement contre le CCR. Les facteurs liés à l'alimentation protectrice documentés au cours des dernières années comprennent l'ingestion de légumes, de fruits et de grains entiers. L'effet protecteur est lié à la teneur en fibres alimentaires, qui dilue, absorbe et élimine, les carcinogènes et / ou les promoteurs de tumeurs présents dans l'intestin (Campos et al., 2005).

Des résultats qui vent dans le même sens ont été obtenu par C.Mazri et al, dans la wilaya de Bouira où 62% des patients prennent un petit déjeuner très pauvre en fibres et 34% prennent des repas froids et ceux de la restauration rapide basée sur les fritures et grillades (Mazri et al., 2020)

Néanmoins, d'autre études de cohortes et études de cas/témoins suggèrent qu'un régime de type « prudent » caractérisé par une forte consommation de fruits et légumes est associé à un risque réduit de CCR de 17 % et à l'inverse qu'un régime de type « occidental » est associé à un risque augmenté de CCR de 19 % (Magalhaes et al.,2012).

Dans la même optique, le groupe de Bostick a observait une association positive entre la consommation de sucre et le risque de tumeurs intestinales. De même, dans cette étude, il existait une relation dose-effet entre risque de cancers colorectaux et consommation de produits sucrés. Les mécanismes invoqués pour expliquer ces associations passent en particulier par l'hyperinsulinisme (Mckeown-Eyssen et al., 1994 ; Giovannucci, 1995).

Les matières grasses augmentent le risque de CCR par la production de composés radicalaires génotoxiques ou la formation d'amines hétérocycliques lors de la cuisson, car leurs excès modifient l'équilibre de la flore intestinale, ce qui est susceptible de transformer les acides biliaires en composés chimiques cancérogènes (Stoeckli et al., 2004).

La consommation des viandes rouges et des charcuteries augmente le risque de CCR, divers mécanismes biologiques ont été proposés pour expliquer les associations observées avec la viande et les charcuteries. Une des hypothèses fait intervenir le mode de cuisson des viandes (Bastide, 2011). Ceci n'est pas forcément valide dans notre étude ou la consommation de la viande rouge n'a été signalée que chez 13% d'individus de notre échantillon.

Selon le rapport du WCRF (World Cancer Research Fund International) et de l'AICR (American Istitute for Cancer Research), il y'aurait probablement une association inverse entre la consommation de laitages et le risque de CCR (WCRF/AICR, 2010). Une analyse a mis en évidence une diminution de risque de cancer du côlon distal de 27 % et celui du rectum de 20 % chez les buveurs de plus de 250 g de lait par jour comparés à ceux buvant moins de 70 g/j (Aune et al., 2012).

I.1.9. La répartition de CCR selon l'IMC :

L'incidence de masse corporelle permet d'évalué la matière grasse d'une personne, de déterminer sa corpulence, il est calculé par la formule suivant (IMC = La masse/ La taille^2) (Bair, 2015). Il comprend quatre valeurs principales :

- Poids insuffisant = < 18,5
- Poids normal = 18,5- 24,9
- Surpoids= 25-29,9
- Obésité= 30 ou plus

Dans notre population d'étude, 43% des patients avaient un poids normal et 19% étaient considérés comme obèses.

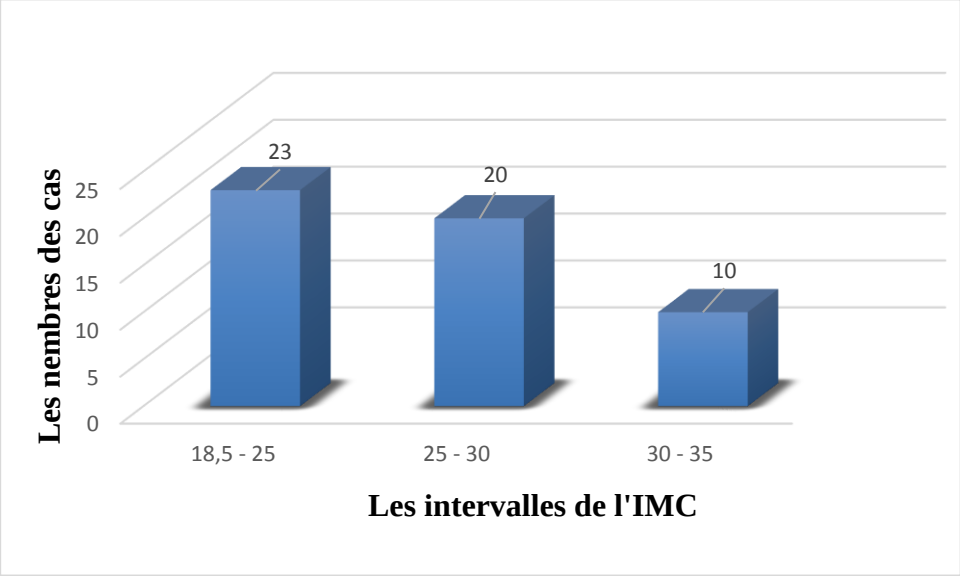


Figure 30 : La répartition de CCR selon l'indice de masse corporel.

Mazri et son équipe ont trouvé que 52% des patients atteints CCR avaient poids normal, et 40 % des patients malades souffraient d'un surpoids, ce qui engendre une augmentation de plusieurs hormones chez eux en particulier chez le genre féminin associée à la contraception, et le développement de la résistance à l'insuline comme facteur de syndrome métabolique, tandis que 5% souffre d'une obésité (Mazri et al., 2020).

Une autre analyse a montré que l'indice de masse corporelle a permis de retrouver un surpoids chez 53% des patients contre 26% des témoins et une obésité chez 14% des patients vs 6% des témoins (P = 0,0001) (Imad et al., 2019).

Bardou quant à lui, a soumis que, l'excès de poids corporel, tel que défini par l'IMC, a été associée à plusieurs maladies et comprend les sujets en surpoids (IMC≥25–29,9 kg/ m2) ou obèse (IMC≥30 kg/m2). Surpoids et obésité constituent le cinquième risque de mortalité globale, ce qui représente au moins 2,8 millions de décès d'adultes chaque année. De plus, environ 11% des cas de CCR ont été attribués au surpoids et à l'obésité chez les européens (Bardou et al.,2013)

I.1.10. Les symptômes :

Le mode de présentation initiale de notre étude est caractérisé par la prédominance de manière significative de deux symptômes : les douleurs abdominales avec 66% puis les troubles de transit avec 43%. Les rectorragies, l'anémie et l'occlusion arrivent au second plan avec des fréquences de 36%, 28%, 28% respectivement.

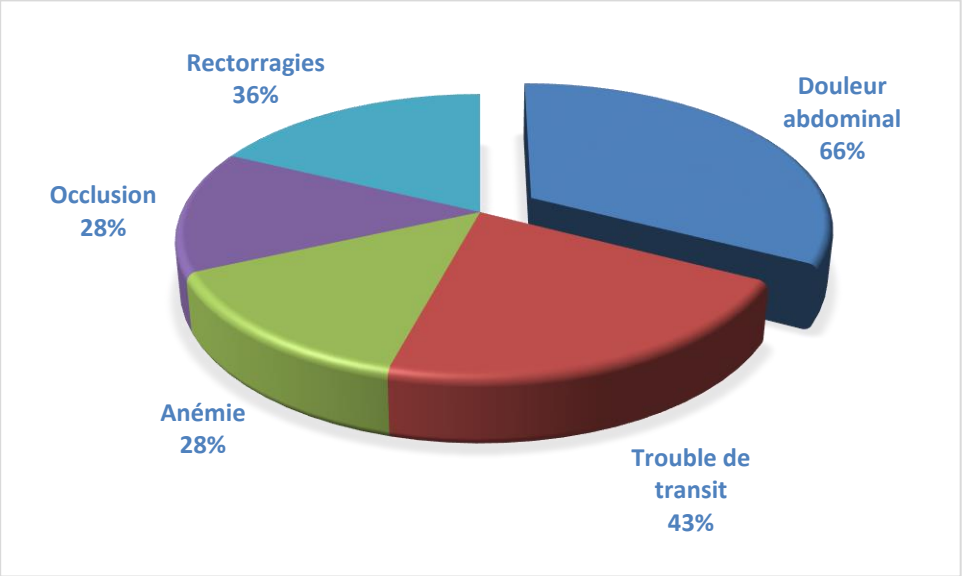


Figure 31 : Symptômes révélateurs du CCR.

Nos résultats sont en accord avec celle d'Abbes et son équipe, qui confirme que les douleurs abdominales sont les symptômes révélateurs les plus fréquents qui poussent généralement le malade à venir consulter le médecin (Abbes et al., 2018).

Dans la même étude, le syndrome rectal a été observé chez 19,35% des cas et l'hémorragie digestive sous forme de rectorragie, un signe révélateur alarmant, a permis de révéler la présence de CCR dans 41,94% des cas. En outre, ils ont observé la présence du syndrome sub-occlusif chez 1,61% des cas et du trouble du transit chez 19,35% (Abbes et al., 2018).

Par contre ; les troubles du transit sont précisément marqués dans le cas du cancer du côlon selon ABID et al. (2004) (ABID et al., 2004).

Dans la littérature, les ¾ des patients atteints d'un cancer du rectum présentent des rectorragie. Dans la série des cancers du rectum d'ABID et al, les rectorragie sont également les signes majeurs. Elles sont décrites chez 87% des patients (ABID et al., 2004). Alors que dans la série tunisienne de TEBRA et al, les rectorragie sont le symptôme prédominant avec un taux de 82% (TEBA et al., 2006).

Due au saignement de la tumeur, à la dénutrition Et à l'inflammation chronique. Selon la littérature, l'anémie serait présente dans 8% des cas de CCR (Liu et Kaffes, 2011).

II. Etude rétrospective :

II.1. *Etude des facteurs de risques du CCR chez les patients traités par chimiothérapie au niveau du CHU de Blida :*

L'étude épidémiologique rétrospective réalisée sur des patients atteints de CCR et traités par chimiothérapie au niveau du service d'oncologie/chromothérapie à l'hôpital Frantz Fanon de Blida, nous a permis d'analyser les dossiers médicaux de 163 patients ayant suivis leur traitement entre la période 18/04/2018 Et 18/11/2020.

Nous avons réalisé une répartition selon les paramètres suivants :

II.1.1. Selon la localisation tumorale :

Dans notre série, le rectum est le site tumoral le plus fréquent 36%, suivi par le colon droit 23%, le côlon gauche 17%, le colon transverse 7%, puis le sigmoïde 17% et le caecum 3%.

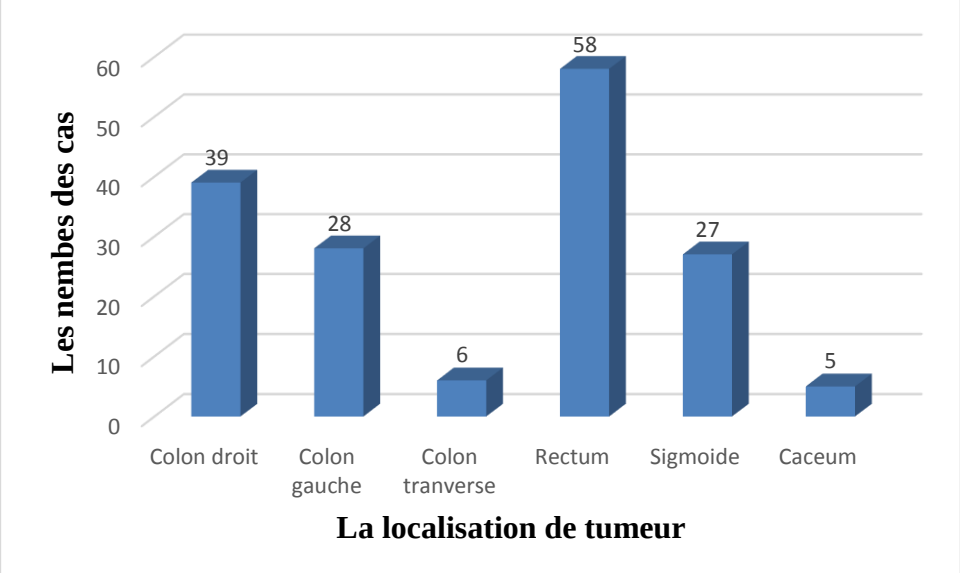


Figure 32 : Répartition des patients selon la localisation de la tumorale.

Ces données sont analogues à ceux Lahmidani, d 'El Housse et al, et Sedkaoui qui ont rapporté une prédominance du cancer rectal par rapport au cancer colique (Lahmidani, 2011) (El housse et al., 2015) (Sedkaoui, 2015).

Des résultats pareils montrent que le tiers inférieur du rectum est le siège le plus fréquent, selon la série de Belhamidi et al 52,3% des tumeurs siègent au niveau du bas rectum. Dans notre série, 50% des cas ont des tumeurs du recto-sigmoide (Belhamidi et al., 2018).

Par contre, l'étude de Hallem montre que le cancer du côlon sigmoïde occupe la première place, suivi par le cæcum et le côlon descendant, puis le cancer du le côlon ascendant et enfin,

le cancer du côlon transverse (Hallem, 2010).

II.1.2. Selon l'aspect macroscopique :

Nos résultats montrent que la majorité des patients possèdent une dominance de processus ulcéro-bourgeonnant avec 48%, suivie de processus sténosant et tumoral avec 37% et sténosant avec 17%, et un faible pourcentage de processus néoplasique de 4%.

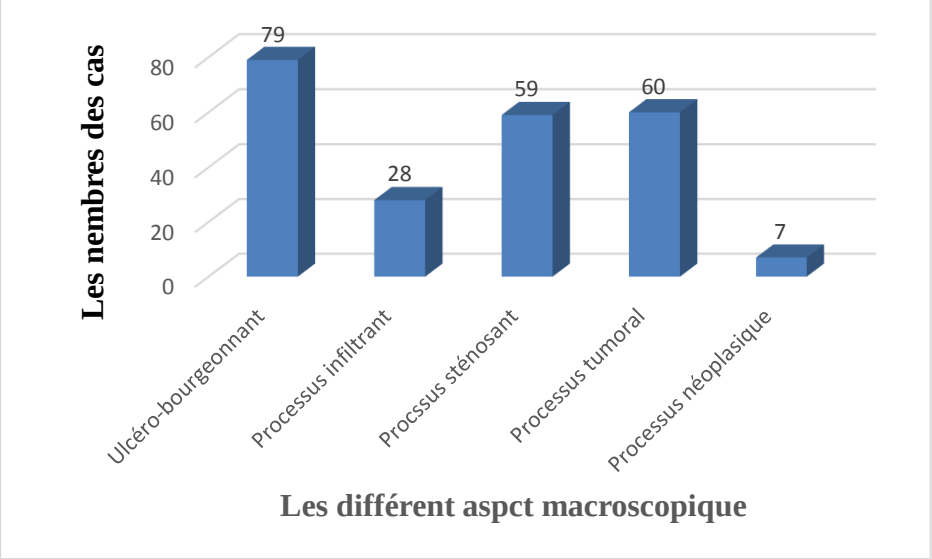


Figure 33 : La répartition des cas selon l'aspect macroscopique.

Les résultat de Imad et al, sont similaires à celles-ci et montrent que le CCR se présentait essentiellement sous forme ulcéro-bourgeonnante dans 62% des cas (Imad et al., 2019).

D'autre étude montre que la forme ulcéro-bourgeonnante est la plus fréquente. Elle représente 65% des cas alors que la forme végétante représente 25%. En comparant aux autres séries, on constate une fréquence plus élevée de la forme ulcérobourgeonnante dans notre étude avec une fréquence de 91,6% (Belhamidi et al., 2018).

II.1.3. Selon le degré de différenciation :

Les adénocarcinomes bien différenciés sont majoritaires dans notre série, ils représentent 58% et sont suivis des formes moyennement et peu différenciée avec des fréquences respectives de 26% et 6% de notre population étudiée.

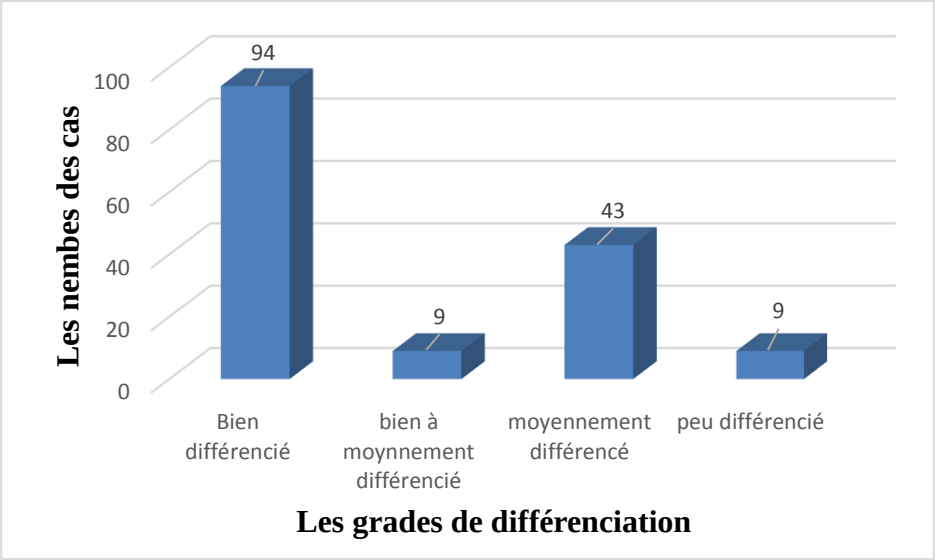


Figure 34 : Diagramme de la répartition des cas selon le degré de différenciation de la tumeur.

Ces résultats sont analogues à ceux de Dem et al, Ghalek et al, qui ont publié que la forme bien différenciée est dominante soit 58,6% suivie des formes moyennement et peu différenciée avec des fréquences respectives de 27,3 et 14,1% (Dem et al., 2000)) (Ghalek et al.,2003).

L'étude de Tebibel et al, constate une prédominance d'adénocarcinomes bien différenciés 85.07% suivie des formes moyennement et peu différenciée (Tebibel et al., 2014).

Une seconde étude a également montré que l'ADK bien différencié est majoritaire avec un taux de 70 à 75% tandis que l'ADK moyennement et indifférencié sont retrouvés respectivement : 23.33% et 3.33% contre 10% et 5% dans la littérature selon VIGUIER et al. (2003).

II.1.4. Selon la métastase :

La présence des cas métastatique (89) cas a permis de classer la localisation des métastases à distance en observant une dominance hépatique avec 34% suivie par la localisation pulmonaire avec 13%, et par la localisation surrénalien et ganglionnaire en même temps avec 5%.

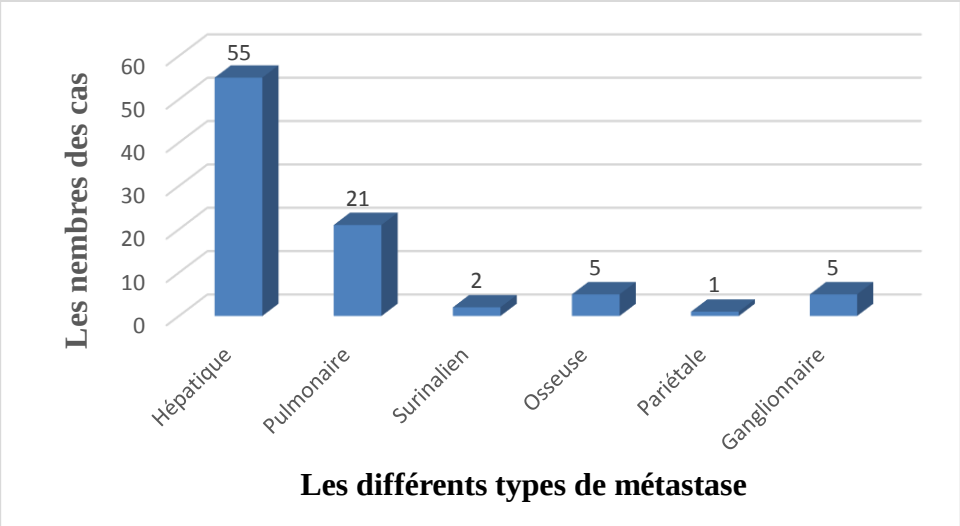


Figure 35 : La répartition des cas selon la métastase.

La métastase des cellules cancéreuse colique vers le foie représente le cas le plus observé dans notre étude ; probablement parce que le sang est drainé à travers le système porte vers le foie dans le colon. Du foie, l'organe suivant est les poumons, via le cœur (Van der Geest et al ., 2015).

Selon l'étude de Chan et al, les métastases pulmonaires ont besoin de plus de temps pour se développer par rapport aux métastases hépatiques, car le foie est considéré comme un organe immunosuppresseur c'est un organe immunologiquement unique, composé de cellules hématopoïétiques et parenchymateuses résidentes qui contribuent souvent à un microenvironnement relativement tolérant (Chan et al.,, 2011).

II.1.5. Selon le stade:

Les résultats montre que le stade III est le plus fréquent dans notre étude avec un pourcentage de 54%, suive de stade IV avec 32% et enfin 7% des cas noté en stade II (Figure 36).

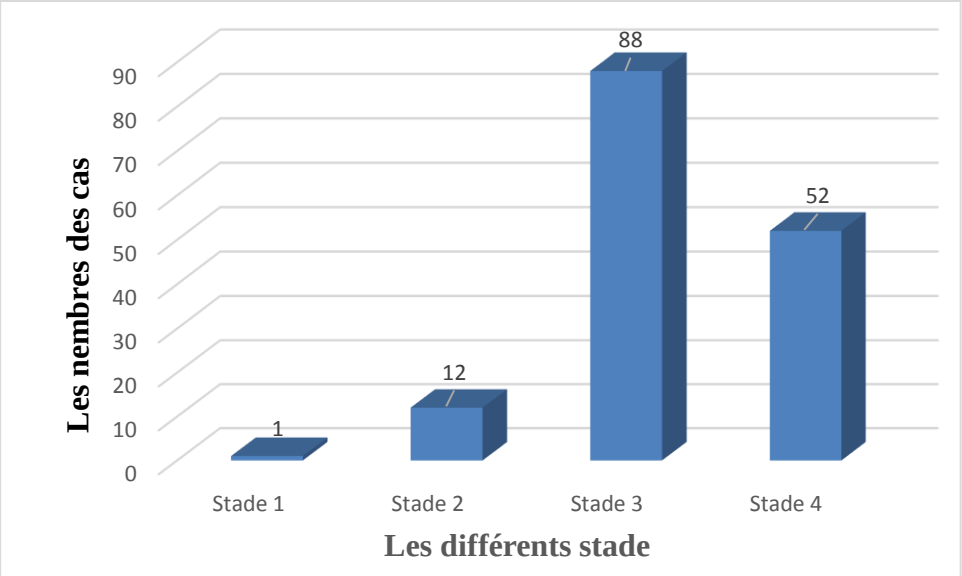


Figure 36 : La répartition des cas selon les stades.

Les stades III et IV étaient les stades dominants dans cette série et cela est le résultat d'un diagnostic tardif soit par négligence des malades ou des médecins qui passe à côté d'un tel diagnostic devant des signes digestives jugés banals.

Une étude similaire montre que, 40% de la population étudiée avait un cancer colorectal au stade III et le stade IV a été retrouvé chez 36% des patients (Imad et al., 2019).

A l'inverse, l'étude de Mesli et al montre que la survie des différents stades tumoraux dans notre série, les stades III et IV (19% a trois ans) avaient un taux de survie plus faible, tandis que les stades I et II avaient meilleur taux de survie (79% à trois ans). Ces mêmes résultats sont retrouvés dans 2 études multi variées comparant les stades tumoraux (Mesli et al., 2016).

Pour la classification TNM, les stades T2 et T3 sont les plus fréquents dans la littérature. Dans la série de kelli, 54% des malades avaient un stade T3 et dans la série de Lahmidani et al, le stade T2 représente 61,8% (Belhamidi et al., 2018).

II.1.6. Selon le traitement thérapeutique :

Le traitement protocolaire le plus fréquemment utilisé est celui fait à partir du FOLFOX avec 48% et FOLFIRI avec 35%, suivi de XELODA avec 14% et LV5FU2 avec 7% des patients.

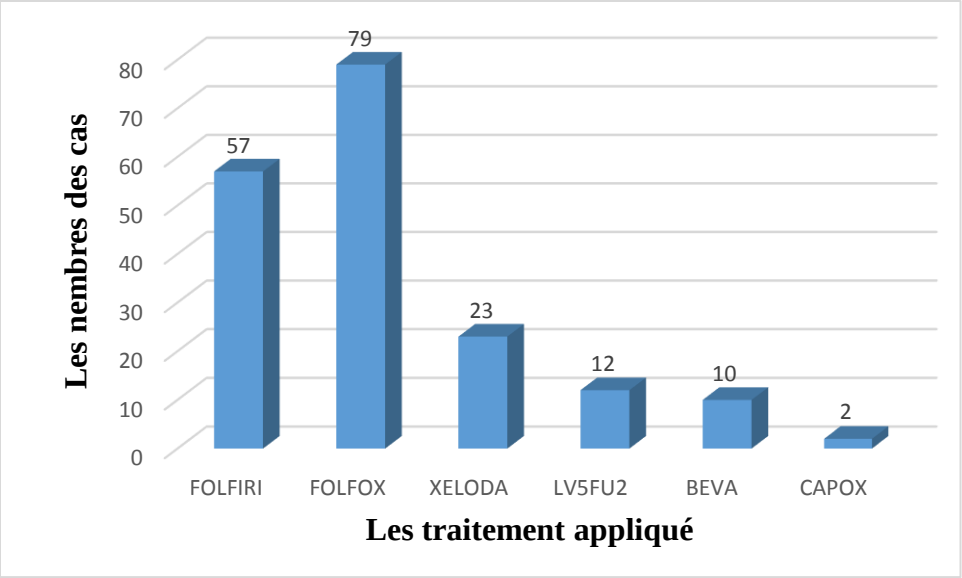


Figure 37 : La répartition des malades selon le type de traitement.

Ces résultats sont similaire à ceux de PASSARDI (2013) sur 376 patients ayant subi le traitement de type FOLFOX / FOLFIR.

Contrairement l'étude de Gharbi et al, montre que les protocoles de chimiothérapie étaient le protocole Fufol (acide folinique et 5-fluoro-uracile) dans 76 % des cas et le protocole LV5FU2 simplifié dans 13 % des cas. Pour le groupe 2, les protocoles étaient le Folfiri dans 83 % des cas, le LV5FU2 simplifié dans 12 % des cas et le protocole Folfox 4 (oxaliplatine : 85 mg/m2 + LV5FU2 simplifié) dans 5 % des cas (Gharbi et al., 2010)

D'autre étude montre que le protocole le plus appliqué chez les patients était le XELOX+BEVA. Ce protocole est une association entre la chimiothérapie classique (Oxaliplatine associé au Capecitabine : XELOX), et la thérapie ciblée (Bevacizumab) +. L'addition des antimitotiques récents tels que 5-Fluorouracile (5-FU). Leucovorin, irinotecan (FOLFIRI) et Oxaliplatin (FOLFOX) en fortes concentrations a permis de diminuer la dissémination des cellules tumorales par la voie portale et péritonéale, permettant ainsi une diminution des récidives hépatiques et péritonéale (Abbes et al., 2018).

Les deux protocoles xelox et folfox sont des traitements de la première ligne du cancer colorectal en situation métastatique repose sur une polychimiothérapie à base de fluoropyrimidine à laquelle on associe soit l'oxaliplatine soit l'irinotecan. Aucune étude n'a démontré une supériorité d'un protocole vis-à-vis d'un autre (Mansoury, 2018).

Conclusion & Perspectives

Conclusion et perspectives:

Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent dans le monde chez les deux sexes, le taux d'incidence et de mortalité de cette pathologie varient considérablement selon les pays.

De nombreuses études ont été dédiées aux CCR dans le monde visant l'amélioration des pratiques médicales, aussi bien sur le plan diagnostique que thérapeutique. En effet, la recherche épidémiologique ; en apportant des renseignements sur la fréquence de ce cancer, les facteurs de l'environnement favorisant sa survenue, les maladies associées ; les moyens de diagnostic et les thérapies utilisées, permet d'envisager une stratégie efficace de lutte contre la pathologie.

Cependant, il est très regrettable de constater qu'à ce jour les travaux de recherche qui ont été consacrés aux CCR en Algérie sont rares, limités et fragmentaires. De plus, la fréquence et l'incidence des CCR, ainsi que la mortalité par cette pathologie ne sont pas estimées avec précision. En outre, il n'y a pratiquement aucune initiative de dépistage ni de recommandations pour les personnes à haut risque.

Pour y remédier, il est primordial d'instaurer une politique de santé publique adéquate en vue de permettre un diagnostic précoce et une prise en charge correcte des patients atteints par le CCR. Avec une détection précoce et un traitement adéquat, les chances de guérison sont grandes pour de nombreux cancers.

Nous avons essayé de couvrir le maximum d'éléments en relation avec le cancer colorectal. Ce travail nous a permis aussi de diriger une approche visant à la détermination des facteurs de risque et les facteurs protecteurs susceptibles d'avoir un lien avec l'atteinte par le CCR.

Comme perspectives, il serait intéressant de penser à quelques recommandations que nous estimons nécessaires pour améliorer le pronostic de ce cancer dans notre région et dans notre pays :

- Organiser des journées de formation médicale périodiques à l'intention des médecins, afin de sensibiliser ces dernies par rapport aux signes cliniques d'alarme qui pourraient être détectés chez leurs patients en consultation, et qui doivent faire évoquer le diagnostic de cancer colorectal ;

- Organiser des journées de formation et de sensibilisation sur l'hygiène de vie et des habitudes alimentaire saines afin d'implanter cette culture dans la société, donc réduire le l'incidence de ces pathologies liées à l'alimentation.

- Lancer une compagne de dépistage basée sur une enquête épidémiologique préalable, pour évaluer les facteurs de risques chez les populations cibles à haut risque.

Bibliographie

Abbes, A., Rechreche, H., Brinet, R., Boulkhiout, S., Souilah, N., & Benali, M. (2018). Retrospective study of epidemiological, clinicopathological and biological profils of 62 colorectal cancers cases in Jijel provence (Algeria). Journal of Fundamental and Applied Sciences, 10(1), 59. https://doi.org/10.4314/jfas.v10i1.5

Abdelaziz, A. Ben, Melki, S., Nouira, S., Abdelaziz, A. Ben, Khelil, M., Azzaza, M., & Mokni, M. (2019). Cancers in the central Maghreb: Epidemiology from 1990 to 2017 and trends in 2040. Tunisie Medicale, 97(6), 739–770.

Arafa, M. A., & Farhat, K. (2015). Colorectal cancer in the Arab world - Screening practices and future prospects. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 16(17), 7425–7430. https://doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.17.7425

Araghi, M., Soerjomataram, I., Bardot, A., Ferlay, J., Cabasag, C. J., Morrison, D. S., De, P., Tervonen, H., Walsh, P. M., Bucher, O., Engholm, G., Jackson, C., McClure, C., Woods, R. R., Saint-Jacques, N., Morgan, E., Ransom, D., Thursfield, V., Møller, B., … Arnold, M. (2019). Changes in colorectal cancer incidence in seven high-income countries: a population-based study. The Lancet Gastroenterology and Hepatology, 4(7), 511–518. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30147-5

ARNOULD L Aspects anatomopathologiques généraux des tumeurs et de leur extension, Implications pronostiques et thérapeutiques. Cancer/Radiothérapie, 13e congres national de la Societe francaise de radiotherapie oncologique 6, Supplement 1, 61–69. 2002

Baik, S. H., Ko, Y. T., Kang, C. M., Lee, W. J., Kim, N. K., Sohn, S. K., ... & Cho, C. H. (2008). Robotic tumor-specific mesorectal excison of rectal cancer: short-term outcome of a pilot randomized trial. Surgical endoscopy, 22(7), 1601-1608.

Bair, J. (2015). µ À propos de l ’ indice de masse corporelle. 3–7.

Bardou, M., Barkun, A. N., & Martel, M. (2013). Obesity and colorectal cancer. Gut, 62(6), 933–947.

Belhamidi, M. S., Sinaa, M., Kaoukabi, A., Krimou, H., Menfaa, M., Sakit, F., & Choho, A. (2018). Epidemiological and pathological profile of colorectal cancer: about 36 cases. The Pan African Medical Journal, 30, 159.

BENAMOUZIG R., CHAUSSADE S et OLSCHWANG- S. (2005). Les polyposes coliques : Attitudes pratiques. GastroenterolClinBiol

Bertario L, Russo A, Sala P et al. « Gentype and phenotype factors as determinants of desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis ». Int J Cancer. 2001

Boige, Valérie, et al. “Cancer Colorectal : Altérations Moléculaires Pronostiques.” Gastroentérologie Clinique et Biologique, vol. 28, no. 1, 2004, pp. 21–32, doi:https://doi.org/10.1016/S0399-8320(04)94836-1

Bonnet, D. (2014). Polypose adénomateuse familiale et oncogénétique. Archives de Pédiatrie, 21(5, Supplement 1), 92–93. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0929-693X(14)71477-0

Botteri, E., Iodice, S., Bagnardi, V., Raimondi, S., Lowenfels, A. B., & Maisonneuve, P. (2008). Smoking and Colorectal Cancer. Jama, 300(23), 2765. https://doi.org/10.1001/jama.2008.839

Bourhis, J., Sire, C., Graff, P., Grégoire, V., Maingon, P., Calais, G., ... & Aupérin, A. (2012). Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or withoutconcomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. The lancet oncology, 13(2), 145-153.

Bourgarel, S., et al. “Le Cancer Colorectal et Son Dépistage Chez Les Personnes Déficientes Intellectuelles Vivant En Institution En France.” Oncologie, vol. 18, no. 4, Springer,

2016, pp. 265–70

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 68(6), 394–424. https://doi.org/10.3322/caac.21492

CABARROT E., LAGRANGE J-L et ZUCKER J-M. (2007). Cancérologie générale. Elsevier Masson, 2éme Ed, Paris

Campos F.G. (2005). Diet and colorectal cancer: current evidence for etiology and prevention. Nutr Hosp

Centre, C., Recherche, D., Populations, S., Roussy, I. G., Villejuif, F.-, Paris-sud, U., Tubiana, E. M., Vaillant, É., & Villejuif, F.-. (2012). Mise au point Nutrition et cancer colorectal Nutrition and colorectal cancer. 4, 109–117. https://doi.org/10.4267/2042/47602

Chan T., Wiltrout, R. H., & Weiss, J. M. (2011). Immunotherapeutic modulation of the suppressive liver and tumor microenvironments. International immunopharmacology, 11(7), 879-889.

Chapitre 5 Cancer du rectum. (2021).

Charg, M. I. I., & Ann, A. F. (2021). Module : Alimentation, métabolisme et santé. 2020–2021.

Chen, Yi, et al. "Excess Body Weight and the Risk of Primary Liver Cancer: An Updated Meta-Analysis of Prospective Studies." European Journal of Cancer, vol. 48, no. 14, Elsevier, 2012, pp. 2137–45.

Cohen, Romain, et al. "Traitement Des Cancers Colorectaux Par Immunothérapie: Aller Au-Delà de MSI Avec La Classification Moléculaire (CMS) ET La Charge Mutationnelle." Bulletin Du Cancer, vol. 106, no. 2, Elsevier, 2019, pp. 151–61.

Connell, Louise C., et al. "The Rising Incidence of Younger Patients with Colorectal Cancer: Questions about Screening, Biology, and Treatment." Current Treatment Options in Oncology, vol. 18, no. 4, Springer, 2017, p. 23.

Darré, T., et al. "Profil Histo-Épidémiologique Des Cancers Colorectaux Au Togo." Journal Africain d'Hépato-Gastroentérologie, vol. 8, no. 4, Springer, 2014, pp. 226–29.

DEVAUCHELLE, Patrick, and Claude MULLER. "Actualités Thérapeutiques En Cancérologie Vétérinaire." Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France, Académie vétérinaire de France, Paris (FRA), 2009.

El Bairi, Khalid, et al. "Decoding Colorectal Cancer Epigenomics." Cancer Genetics, vol. 220, Elsevier Inc., 1 Jan. 2018, pp. 49–76, doi:10.1016/j.cancergen.2017.11.001

EL HINDY, Nicolai, BANKFALVI, Agnes, HERRING, Arne, et al. Correlation of aquaporin-1 water channel protein expression with tumor angiogenesis in human astrocytoma. Anticancer research, 2013, vol. 33, no 2, p. 609-613.

El Housse, H., et al. "Profils Épidémiologique et Anatomoclinique d'une Population Marocaine Atteinte de Cancer Colorectal." Journal Africain Du Cancer/African Journal of Cancer, vol. 7, no. 2, Springer, 2015, pp. 95–99.

El Mistiri, M., Pirani, M., El Sahli, N., El Mangoush, M., Attia, A., Shembesh, R., Habel, S., El Homry, F., Hamad, S., & Federico, M. (2010). Cancer profile in Eastern Libya: Incidence and mortality in the year 2004. Annals of Oncology, 21(9), 1924–1926. https://doi.org/10.1093/annonc/mdq334

Erdogan, A., & Lee, Y. Y. (2020). Chapter 8 - Colon and pelvic floor anatomy and physiology (S. S. C. Rao, Y. Y. Lee, & U. C. B. T.-C. and B. N. and M. Ghoshal (Eds.); pp. 113–126). Academic Press. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813037-7.00008-X

Faivre, J., Lepage, C., & Viguier, J. (2009). Cancer colorectal : du diagnostic au dépistage. Gastroenterologie Clinique et Biologique, 33(8–9), 660–671. https://doi.org/10.1016/j.gcb.2009.07.008

Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: an overview. International Journal of Cancer. https://doi.org/10.1002/ijc.33588

Foxx-Orenstein, A. E., Umar, S. B., & Crowell, M. D. (2014). Common anorectal disorders. Gastroenterology & hepatology, 10(5), 294.

Gharbi, O., Chabchoub, I., Limam, S., Hochlef, M., Ben Fatma, L., Landolsi, A., Gahbiche, S., Braham, A., Mokni, M., Ajmi, S., Letaief, R., Ben Hadj Hamida, R., & Ben Ahmed, S. (2010). Prognostic factors and survival of metastatic colorectal cancer in the Sousse University Hospital (Tunisia): Comparative study of two treatment period of 200 patients. Bulletin Du Cancer, 97(4), 445–451. https://doi.org/10.1684/bdc.2010.1083

Gittell J. H., Weinberg, D., Pfefferle, S., & Bishop, C. (2008). Impact of relational coordination on job satisfaction and quality outcomes: a study of nursing homes. Human Resource Management Journal

Gray's Anatomie pour les étudiants, Richard L. Drake (traduit de Drake, Vogl, Mitchell, Gray's Anatomy for Students, 2nd ed, 978044306952). Elsevier Masson, 2e édition, 2011. Figure 4.74Gray's Anatomie pour les étudiants ,2011)

Hatime, Z., Deoula, M. M. S. O., El Kinany, K., Benidder, A., & El Rhazi, K. (2016). Indice de masse corporelle et cancer colorectal au Maroc: quel type de relation? Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique, 64, S238–S239.

Haute Autorité de Santé, H. (2011). Dosage de la créatininémie , évaluation du débit de filtration glomérulaire et rapport albuminurie / créatininurie dans le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique. Note de Cadrage, 38.

Haute Autorité de Santé. (2008). Cancer colorectal. Guide- Affection Longue Durée. 36.

Howard, Regan A., et al. "Physical Activity, Sedentary Behavior, and the Risk of Colon and Rectal Cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study." Cancer Causes & Control, vol. 19, no. 9, Springer, 2008, pp. 939–53.

Hubert, P. (2018). Généralités sur les tumeurs 26/04/2018.

Imad, F. E., Drissi, H., Tawfiq, N., Bendahhou, K., Benider, A., & Radallah, D. (2020). A case-control study on dietary risk factors for colorectal cancer in Morocco. Pan African Medical Journal, 35, 1–14. https://doi.org/10.11604/pamj.2020.35.59.18214

jean-pierree WAINSTEN ."LE Larousse Médical". Larousse 2006 la quatrième édition .1113 page .ISBN978-2-03-582292-5.

Jacobs, E. T., Thompson, P. A., & Martínez, M. E. (2007). Diet, gender, and colorectal neoplasia. Journal of Clinical Gastroenterology, 41(8), 731–746. https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3180338e56

Jorge, J. M., & Wexner, S. D. (1997). Anatomy and physiology of the rectum and anus. The European Journal of Surgery = Acta Chirurgica, 163(10), 723–731.

Kam M H, Eu K W, Barken CP et al.Colorectal cancer in the young: a 12- year review of patients 30 years or less Black publish Ltd. Colorectal disease. 2004;

Kalmogho D-E. (2001). Les cancers du côlon et du rectum au Burkina Faso: une revue de 86 cas collige au centre hospitalier national Yalgado Ouedraogo de Ouagadougou et au centre hospitalier national Souro Sanon de Bobo-Dioulasso. Thèse doctorat, Université d'Ouagadougou, 10

Karoui, M., et al. "Carcinogenèse Colorectale: 2. Mécanismes Génétiques et Épigénétiques de La Progression Tumorale et Classification Moléculaire Des Cancers Colorectaux." Journal de Chirurgie, vol. 144, no. 2, Elsevier, 2007, pp. 97–104.

Keum, N. N., & Giovannucci, E. (2019). Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology, 16(12), 713–732. https://doi.org/10.1038/s41575-019-0189-8

Khiari, H., Ben Ayoub, H. W., Khadhra, H. Ben, & Hsairi, M. (2017). Colorectal cancer incidence trend and projections in Tunisia (1994 - 2024). Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 18(10), 2733–2739. https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.10.2733

Kondiles, Bethany R., et al. "Muscle." Neuroprosthetics: Theory and Practice: Second Edition, 2017, doi:10.1142/9789813207158_0004.

Koveitypour, Z., Panahi, F., Vakilian, M., Peymani, M., Seyed Forootan, F., Nasr Esfahani, M. H., & Ghaedi, K. (2019). Signaling pathways involved in colorectal cancer progression. Cell and Bioscience, 9(1), 1–14. https://doi.org/10.1186/s13578-019-0361-4

Kuipers, E. J., Grady, W. M., Lieberman, D., Seufferlein, T., Sung, J. J., Boelens, P. G., Van De Velde, C. J. H., & Watanabe, T. (2015). Colorectal cancer. Nature Reviews Disease Primers, 1, 1–25. https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.65

Lasser P.(2006), Géneralité sur la chirugie d'éxérese des cancers coliques. Problémes techniques généraux et stratégies thérapeutiques .techniques chirugicales – Appareiledigestife ; 40-555

Lee W. J., Sandler, D. P., Blair, A., Samanic, C., Cross, A. J., & Alavanja, M. C. (2007). Pesticide use and colorectal cancer risk in the Agricultural Health Study. International journal of cancer.

Litt, A. G. (2013). Dépistage et prévention du cancer colorectal actualisation de référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé(EPS).

Lounis, K., & Bessad, S. (2020). Anatomie-pathologique des cancers colorectaux. V, 36–40.

Mármol, I., Sánchez-de-Diego, C., Dieste, A. P., Cerrada, E., & Yoldi, M. J. R. (2017). Colorectal carcinoma: A general overview and future perspectives in colorectal cancer. International Journal of Molecular Sciences, 18(1). https://doi.org/10.3390/ijms18010197

Mauritania : Colorectal cancer. (2020). June, 2020.

Mazri, C., Chimbo, S., & Medjkouh, H. (2020). Etude epidemiologique du cancer colorectal, dans la wilaya de bouira en algerie et l'influence de l'alimentation. Algerian Journal of Environmental Science and Technology, 6(4), 1551–1557.

Meddah, D., et al. "Étude Épidémiologique Du Cancer Du Côlon Chez Des Patients de l'Ouest Algérien." Journal Africain Du Cancer/African Journal of Cancer, vol. 1, no. 1, Springer, 2009, pp. 31–35.

Mesli, S. N., Regagba, D., Tidjane, A., & Abi-Ayad, C. (2016). Analyse des facteurs histo-pronostiques du cancer du rectum non métastatique dans une série ouest Algérienne de 58 cas au CHU-Tlemcen. Pan African Medical Journal, 24, 1–7. https://doi.org/10.11604/pamj.2016.24.5.8580

Mint Sidi Deoula, M., El Kinany, K., Hatime, Z., Boudouaya, H. A., & El Rhazi, K. (2020). Meat and colorectal cancer in Middle Eastern and North African countries: Update of literature review. Public Health Reviews, 41(1), 1–13. https://doi.org/10.1186/s40985-020-00127-4

MONGE M., BERGERON C., LACROIX I., OLICHON D et SCHLAGETER M-H. (2007). Cancérologie et Biologie : marqueurs tumoraux organe par organe. Elsevier Masson, Belgique, 230.

Müller HJ. Veranlagungen für Kolorektal karzinome. In: Nationales Krebs Bekämpfungs programm Darmkrebs, Bundesamt für Gesundheit und Schweizerische Krebs.ligapeut, 2000;S. 49–5

Negrichi, S., & Taleb, S. (2021). Hereditary, environmental, and dietary risk factors of

colorectal cancer: a case-control study in the Algerian East. Environmental Science and Pollution Research, 28(10), 12372–12381. https://doi.org/10.1007/s11356-020-10378-y

Olschwang, S., Bonäti, C., Feingold, J., Frébourg, T., Grandjouan, S., Lasset, C., Laurent-Puig, P., Lecuru, F., Millat, B., Sobol, H., Thomas, G., & Eisinger, F. (2005). HNPCC syndrome (Hereditary Non Polyposis Colon Cancer): Identification and management. Revue de Medecine Interne, 26(2), 109–118. https://doi.org/10.1016/j.revmed.2004.06.004

Norat, Teresa, et al. "Meat, Fish, and Colorectal Cancer Risk: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition." Journal of the National Cancer Institute, vol. 97, no. 12, Oxford University Press, 2005, pp. 906–16

Palazzo, M. (2018). Polypes et polyposes festonnés.

Pandurangan, A. kumar, Divya, T., Kumar, K., Dineshbabu, V., Velavan, B., & Sudhandiran, G. (2018). Colorectal carcinogenesis: Insights into the cell death and signal transduction pathways: A review. World Journal of Gastrointestinal Oncology, 10(9), 244–259. https://doi.org/10.4251/wjgo.v10.i9.244

Poulsen, Marie Louise Mølgaard, and M. L. Bisgaard. "MUTYH Associated Polyposis (MAP)." Current Genomics, vol. 9, no. 6, Bentham Science Publishers, 2008, p. 420.

Rawla, P., Sunkara, T., & Barsouk, A. (2019). Epidemiology of colorectal cancer: Incidence, mortality, survival, and risk factors. Przeglad Gastroenterologiczny, 14(2), 89–103. https://doi.org/10.5114/pg.2018.81072

Reimund, J., Laurent, C., Chenard, M., Bellocq, J., Freund, J., Kedinger, M., Duclos, B., & Baumann, R. (2003). Cancer colorectal au cours de la rectocolite hémorragique. Hépato-Gastro & Oncologie Digestive, 10(6), 415–423.

S. Deoula, M., El Kinany, K., Huybrechts, I., Gunter, M. J., Hatime, Z., Boudouaya, H. A., Benslimane, A., Nejjari, C., El Abkari, M., Badre, W., El Feydi, A. E., Afkir, S., Abda, N., & El Rhazi, K. (2020). Consumption of meat, traditional and modern processed meat and colorectal cancer risk among the Moroccan population: A large-scale case–control study. International Journal of Cancer, 146(5), 1333–1345. https://doi.org/10.1002/ijc.32689

Safiri, S., Sepanlou, S. G., Ikuta, K. S., Bisignano, C., Salimzadeh, H., Delavari, A., Ansari, R., Roshandel, G., Merat, S., Fitzmaurice, C., Force, L. M., Nixon, M. R., Abbastabar, H., Abegaz, K. H., Afarideh, M., Ahmadi, A., Ahmed, M. B., Akinyemiju, T., Alahdab, F., … Malekzadeh, R. (2019). The global, regional, and national burden of colorectal cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet Gastroenterology and Hepatology, 4(12), 913–933. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30345-

Salama, S., Grynberg, M., Lamazou, F., Frydman, N., Frydman, P. R., & Fanchin, P. R. (2008). Assistance médicale à la procréation. La Revue du praticien, 58, 319

Salins, A. Guyot D'Asnières, et al. "Discordance between Immunochemistry of Mismatch Repair Proteins and Molecular Testing of Microsatellite Instability in Colorectal Cancer." ESMO Open, vol. 6, no. 3, Elsevier, 2021, p. 100120.

Samlani-Sebbane, Z., Eddafali, B., Guennoun, N., & Krati, K. (2008). La linite plastique rectale primitive, une tumeur exceptionnelle. Gastroenterologie Clinique et Biologique, 32(5 SUPPL. PART 1), 530–531. https://doi.org/10.1016/j.gcb.2007.12.025

Schäffler, A., Schölmerich, J., & Büchler, C. (2005). Mechanisms of disease: adipocytokines and visceral adipose tissue—emerging role in intestinal and mesenteric diseases. Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology, 2(2), 103-111

Seitz HK,Stickel F (2009). Acetaldehyde as an underestimated risk factor for cancer

development: role of genetics in ethanol metabolism
Smalley, S. R., Benedetti, J. K., Williamson, S. K., Robertson, J. M., Estes, N. C., Maher, T., ... & Macdonald, J. S. (2006). Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. Journal of Clinical Oncology, 24(22), 3542-3547.
Taleb, S., Lemdaoui, N., & Benacer, M. (2017). Radiothérapie conformationnelle des cancers du rectum : faut-il définir des contraintes spécifiques pour la vessie ? Carcinome colloïde muqueux du rectum : quelle attitude thérapeutique ? Cancer / Radiotherapie, 23(6–7), 832. https://doi.org/10.1016/j.canrad.2019.07.104
Temple K., & &rarr et V. (2020). "Doing Something Exceptional": Rural Communities and Colorectal Cancer Screening - The Rural Monitor. Retrieved 29 July 2020.
Thirunavukarasu, P., Sathaiah, M., Singla, S., Sukumar, S., Karunamurthy, A., Pragatheeshwar, K. D., Lee, K. K. W., Iii, Z., Kane, K. M., & Bartlett, D. L. (2014). NIH Public Access. 37(4), 901–907.
Toole, D. O. (2012). Prise en charge des lésions polypoïdes gastriques par les endoscopistes. 21–34.
Van Cutsem, Eric, et al. "Safety and Efficacy of First-Line Bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and Fluoropyrimidines in Metastatic Colorectal Cancer: The BEAT Study." Annals of Oncology, vol. 20, no. 11, Elsevier, 2009, pp. 1842–47.
Viguier J, Bourlier P, Karsenti D, De Calan l, Danquechin Dorval E (2003). « Cancer du côlon » Encycl méd Chir. Gastro entérologie, 68(9) : 10-18.
Viret, Frédéric, and Anthony Gonçalves. "Cancer Colorectaux Métastatiques et Thérapies Ciblées Anti-EGFR." Médecine/Sciences, vol. 25, EDK, 2009, pp. 13–21.
Wei P. L., Lin, S. Y., & Chang, Y. J. (2011). Cigarette smoking and colorectal cancer: from epidemiology to bench. Journal of Experimental & Clinical Medicine,
Wang, X., Zhang, G., Cheng, Z., Dai, L., Jia, L., Jing, X., ... & Yang, M. (2018). Knockdown of LncRNA-XIST suppresses proliferation and TGF-β1-induced EMT in NSCLC through the Notch-1 pathway by regulation of miR-137. Genetic testing and molecular biomarkers, 22(6), 333-342.
YOUNG, Barbara, WOODFORD, Phillip, et O'DOWD, Geraldine. Wheater's functional histology E-Book: a text and colour atlas. Elsevier Health Sciences, 2013.