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

Spécialité : Immunologie et Maladie infectieuses

Mémoire Présenté pour obtenir le diplôme de Master

Par :

SADOK Zahra

Sous La Direction De Professeur :

BENACHOUR Karin

THEME :

Etude épidémiologique du cancer colorectal dans la wilaya de Médéa.

Soutenu le : 22/09/2020

Mr. BACHEN, Mohamed	**Président**
Mr.BENAFERI, Nadir	**Examinateur**

بِسْمِ اللَّـهِ الرَّحْمَـٰنِ الرَّحِيمِ

C'est pour moi un réel plaisir de remercier toutes les personnes qui m'ont, de près ou de loin, d'une manière ou d'une autre, permis, par leur collaboration, leur soutien et leur avis judicieux, de mener à bien ce travail.

Je voudrais exprimer mes remerciements ainsi que ma profonde gratitude à ma directrice de thèse ***professeur BENACHOUR Karine*** *de l'université Yahia Farés de Médéa pour sa disponibilité et surtout ses conseils précieux, qui ont contribué à alimenter ma réflexion.*

Je remercie également tous mes enseignants de spécialité immunologie et surtout mon professeur ***OUMONA Mustafa,*** *Les plus grandes leçons ne sont pas tirées d'un livre mais d'un enseignant tel que vous. Merci d'avoir pris le temps de m'aider au cours de toutes ces années et de m'avoir accompagné dans la maîtrise de mes connaissances.*

Je désire aussi remercier ***Madame ELHASSANI Mouna*** *pour avoir eu la patience de répondre à mes innombrables questions, pour le temps qu'elle a consacré à m'apporter les outils méthodologiques indispensables à la conduite de cette étude.*

Je tiens à remercier Mon père ***Mr SADOK Djamel*** *; pour sa patience, ses conseils pleins de sens et pour le suivi et l'intérêt qu'il a porté à mes travaux.*

Je prends aussi un réel plaisir à remercier chaleureusement tous les membres du ***Service d'oncologie*** *pour leur aide, leur soutien permanent et encouragement incessants.*

Je tenais également à remercier toutes les personnes, responsables de ***la bibliothèque centrale*** *pour leur aide.*

بِسْمِ اللَّـهِ الرَّحْمَـٰنِ الرَّحِيمِ

يقول الله تعالى : وَلَا تُصَعِّرْ خَدَّكَ لِلنَّاسِ وَلَا تَمْشِ فِي الْأَرْضِ مَرَحًا إِنَّ اللَّهَ لَا يُحِبُّ كُلَّ مُخْتَالٍ فَخُورٍ[لقمان: 18

يا خالق الكون يا مبدع الخلق وخالق الإنسان في أحسن تقويم سبحانك سخرت لنا ما في السموات و الأرض تسخير تعريف وتكريم الشكر لك على كل شئ الشكر لك على العلم الذي رزقتني إياه، أدركت يا الله ان العلم هو معرفة لغاية وسر وجودنا تمعن وخشوع وخشية لله ومعرفة لله وتواضع مع خلق الله ,لا تزيننا واعتلاءا به .

اللهم اجعل نعم الدنيا متصلة بنعم الآخرة وأخرجنا من ظلمات الجهل والوهم إلى أنوار المعرفة والعلم.

إلى غاليتي التي ضحت من اجلي التي جعلت بسمتي بسمتها ودمعتي دمعتها, أجمل ما في حياتي لم تدخري أي جهد في سبيل إسعادي وتحقيق غاياتي حبيبتي هاهي ابنتك زهرة اليوم تتخرج أمي.

إلى صاحب السيرة العطرة، والفكر المستنير الشخص الذي شاركني أهم لحظاتي من أول يوم لدخولي المدرسة إلى مشاركتي في إعداد مذكرتي أبي.

إلى الكتف الذي اتكئ عليه إذا ما اشتدت بي الدنيا، ويحمل عني عبء الحياة وقسوتها, بوصلتي في شق طريق الحياة والذي شد الله عضدي به أخي أوسامة.

جمال القلب وصفائه الصوت العالي والبهجة المستمرة بالمنزل برغم سنك الصغير لكن دورك في حياتي كبير بطلي الصغير , عبد القادر.

إلى الشخص الذي علمني أعظم حروف وكلمات وآيات القران الحكيم الذي كان سندا لي ينصحني ويعاتبني حين أخطا ويدعمني حين أصوب, الشيخ مصطفى هاجري. والى كل طلبتي في الحلقة لن انسي دعائكم لي حبيبات.

إلى التي لم تكن انتقاء مني بل نعمة من عند الله غاليتي كريمة بن صاري

إلى التي لم تبخل لمد يد العون لي جارتي رفيدة.

إلى كل من شاركوني مسيرتي الجامعية أساتذتي واختص بذكرها الأستاذة منى الحسني قدوتي.

وجميع زملائي وصديقاتي العزيزات امينة, نور ,هاجر, وصديقتي كوثر.

ولن أنسى أستاذي الذي قدم لي يد العون أستاذي في الانجليزية محمد لعروسي الديلمي .

Résumé :

Le cancer colorectal (CCR) est un véritable problème de santé publique, il est le troisième cancer le plus fréquent à l'échelle nationale et mondiale.

Le présent travail traite de deux parties, la première représente une étude rétrospective et descriptive réalisée sur un échantillon de 100 cas du CCR sur une période s'étalant de 2016 à 2019 visant à déterminer le profil clinicopathologique du CCR.

La seconde correspond à une étude prospective réalisée sur 21 patients dont le but est d'identifier les facteurs de risque liés au développement du cancer colorectal .

L'étude menée au sein du service d'oncologie de l'hôpital Mohamed BOUDIAF de Médéa, nous a permis de recenser les données suivantes :

Le groupe d'âge le plus touché était de 60-70 ans,l'âge moyen touché par le cancer colorectal est de 65 ans pour les deux Sexes, avec une légère prédominance féminine.

Le cancer colique est le plus fréquent avec un taux de 55 % face au cancer rectal qui lui en compte 38% seulement .Le stade III est le plus fréquent avec 36% des cas à majorité de type adénocarcinome bien différencié (58%). Le foie est le principal site métastatique (68%) et la mutation KRAS représente la mutation la plus diagnostiquée dans le cancer colorectal.

La chimiothérapie a été prescrite chez la majorité de nos patients soit 94% selon un protocole chimiothérapie utilisant le XELOX et FOLFOX.

L'analyse des résultats nous a permis d'identifier plusieurs facteurs de risque incriminés dans le développement du cancer colorectal et dont la connaissance permet de prévenir et de mieux agir contre cette maladie tel que la qualité de l'eau de boisson et la consommation de tabac.

Mots clés : Cancer colorectal, génétique, chimiothérapie, étude épidémiologique, étude prospectifs

Abstract :

Colorectal cancer (CRC) is a real public health problem, it is the third most common cancer nationally and globally.

This work deals with two parts, the first represents a retrospective and descriptive study carried out on a sample of 100 cases of CRC over a period extending from 2016 to 2019 to determine the clinicopathological profile of CRC.

The second corresponds to a prospective study carried out on 21 patients whose aim is to identify the risk factors linked to the development of colorectal cancer.

The study conducted in the oncology department of Mohamed BOUDIAF hospital in Médéa enabled us to identify the following data:

The most affected age group was 60-70 years, the average age affected by colorectal cancer is 65 years for both sexes, with a slight female predominance.

Colonic cancer is the most common with a rate of 55% compared to rectal cancer which accounts for only 38%. Stage III is the most common with 36% of cases, the majority of which are well-differentiated adenocarcinoma (58%). The liver is the main metastatic site (68%) and the KRAS mutation is the most diagnosed mutation in colorectal cancer.

Chemotherapy was prescribed in the majority of our patients, ie 94% according to a chemotherapy protocol using XELOX and FOLFOX.

Analysis of the results enabled us to identify several risk factors implicated in the development of colorectal cancer, knowledge of which enables us to prevent and better act against this disease such as drinking water quality and tobacco consumption.

Keywords: Colorectal cancer, genetics, chemotherapy, epidemiological study, prospective study

الملخص:

يعد سرطان القولون والمستقيم (CRC) مشكلة صحية عامة حقيقية، فهو ثالث أكثر أنواع السرطان شيوعًا على المستوى الوطني والعالمي.

يتألف هذا العمل من جزأين ، يمثل الأول دراسة استعادية ووصفية أجريت على عينة من 100 حالة من حالات CRC على مدى فترة تمتد من سنة 2016 إلى 2019 لتحديد الملف الإكلينيكي للمرضي.

ويتوافق الثاني مع دراسة استطلاعية أجريت على 21 مريضًا بهدف تحديد عوامل الخطر المرتبطة بتطور سرطان القولون والمستقيم.

الدراسة التي أجريت في قسم الأورام بمستشفى محمد بوضياف بالمدية أتاحت لنا التعرف على البيانات التالية:

كانت الفئة العمرية الأكثر إصابة هي 60-70 سنة ، ومتوسط العمر المصاب بسرطان القولون والمستقيم 65 سنة لكلا الجنسين ، مع غلبة طفيفة للإناث.

سرطان القولون هو الأكثر شيوعًا بنسبة 55٪ مقارنة بسرطان المستقيم الذي يمثل 38٪ فقط ، المرحلة الثالثة هي الأكثر شيوعًا بنسبة 36٪ من الحالات ، معظمها سرطان غدي متمايز جيدًا (58٪). الكبد هو الموقع النقيلي الرئيسي (68٪) و كانت الطفرة KRAS هي أكثر الطفرات تشخيصًا في سرطان القولون والمستقيم.

تم وصف العلاج الكيميائي في غالبية مرضانا ، أي 94٪ وفقًا لبروتوكول العلاج الكيميائي باستخدام XELOX و FOLFOX.

مكننا تحليل النتائج من تحديد العديد من عوامل الخطر المتورطة في تطور سرطان القولون والمستقيم، والتي تمكننا معرفتها من الوقاية من هذا المرض والعمل بشكل أفضل ضده مثل جودة مياه الشرب و واستهلاك التبغ.

الكلمات المفتاحية : سرطان القولون والمستقيم ، علم الوراثة ، العلاج الكيميائي ، دراسة وبائية ، دراسة مستقبلية

Table des matières :

Remerciement

Dédicaces

Résumé

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tables

Introduction 1

Chapitre I : Généralités Sur Le Cancer Colorectal :

I. Caractéristiques épidémiologique des cancers et le cancer colorectal : 2

1.1. Epidémiologie des cancers dans le monde : 2

1.1.1. Epidémiologie du cancer colorectal dans le monde: 2

1.2. Epidémiologie des cancers en Algérie et ampleur du problème : 3

1.2.1. Epidémiologie du cancer colorectal en Algérie 3

II. Généralité sur le colon sur le colon et le rectum :..... 4

1.1. Anatomie du colon et du rectum : 4

1.1.1. Le colon :..... 4

1.1.2. Le rectum :..... 6

1.2. Histologie du colon et du rectum : 7

1.2.1. Du colon : 7

1.2.2. Du rectum : 8

1.3. Physiologie du colon et du rectum : 8

1.3.1. Du colon : 8

1.3.2 Du rectum :.....8

III. Le développement de cancer colorectal :..... 9

1.1. Les cellules souches du colon et la théorie des cellules souches cancéreuse : 9

1.1.1. Les différents types cellulaires de l'épithélium normal :..... 9

1.1.2. La théorie des cellules souches cancéreuses : 11

1.2. Développement du cancer et les facteurs de risque :..... 12

1.2.1. Les caractéristiques du cancer : 12

1.2.2. Les voies de développement du cancer colorectal : 13

1.2.3. Facteurs de risque :..... 15

1.2.3.1. Les facteurs de risques personnels : 15

1.2.3.2. Risque génétique et antécédents familiaux : 16
1.2.3.3. Une mauvaise hygiène de vie : mode de vie sédentaire est également lié à : 17
1.3. Classification anatomopathologique du cancer colorectal : 18
1.3.1 Macroscopie : 18
1.3.2 Microscopie / Histomorphologie : 19
1.4. Les Stades du cancer colorectal et les métastases : 22
1.4.1 Les Stades du cancer colorectal : 22
1.4.2 Les métastases du cancer colorectal : 23
IV. Le cancer colorectal à l'échelle moléculaire : 24
1.1. Les formes d'instabilité du génome tumoral observée dans les cancers colorectaux : 24
1.1.1. Instabilité chromosomique (CIN ou CN): 24
1.1.2. Voie d'instabilité des microsatellites (MSI) : 26
1.1.3. Le phénotype de méthylation du l'île CpG(CIMP) : 26
1.2. Les différentes voies de signalisation impliquées : 27
1.3. Les biomarqueurs moléculaires et cellulaires du cancer colorectal : 28
1.3.1. Motifs d'expression de micro ARN spécifique à une tumeur : 28
1.3.2. Dynamique de la longueur du télomère : 28
1.3.3. Biomarqueurs de l'angiogenèse : 28
1.3.4. Biomarqueurs inflammatoires : 29
1.3.5. Biomarqueurs Non invasifs : 29
1.3.6. Biomarqueurs d'outils: 29
V .Le microenvironnement tumoral et le système immunitaire : 31
1.1. Le microenvironnement tumoral : 31
1.1.1. Les fibroblastes associés aux tumeurs : 31
1.2. Généralité sur l'interaction entre le système immunitaire et le cancer : 31
1.2.1. L'immunoediting : la théorie des trois E : 31
1.3. Le système immunitaire et le cancer colorectal : 33
1.3.1 L'inflammation et développement du cancer colorectal : 33
1.3.2 L'immunité innée dans le cancer colorectal : 34
1.3.3 L'immunité adaptative dans le cancer colorectal : 36
VI. Diagnostic et Traitement : 38
1.1. Diagnostic du cancer colorectal : 38
1.1.1. Le cancer du côlon est généralement assez insidieux dans son développement : 38
1.1.2. Quelque technique de diagnostic du cancer colorectale : 39
1.2. Les traitements du cancer colorectal : 45

1.2.1. La chirurgie : 45
1.2.2. La radiothérapie : 45
1.2.3. La chimiothérapie : 45
1.2.4. La thérapies ciblées : 47
1.2.5. L'immunothérapie : 48

Chapitre II : Matériels et Méthodes :

I. Présentation du travail : 50
II. Méthodologie : 50
1.1. Etude rétrospective : 50
1.1.1. Population et type de l'étude : 50
1.1.2. Les objectifs de l'étude : 50
1.1.3. Sources des données : 50
1.1.4. Traitement des données : 50
1.2. L'étude prospective : 51
1.2.1. Les objectifs de l'étude : 51
1.2.2. Type de l'étude : 51
III. Limite de l'étude :..... 51

Chapitre III : Résultats et Discussion :

I. Résultat de l'étude rétrospective : 52
1. Aspect épidémiologique : 52
1.1 Caractéristiques de l'échantillon d'étude : 52
1.1.1 L'Âge : 52
1.1.2 Le sexe : 54
1.1.3 Association Âge et sexe : 56
2. Aspect para clinique : 58
2.1 Bilan initial : 58
2.1.1 Examens d'imagerie médicale préconisés : 58
2.1.2 Topographie tumorale : 59
2.1.3 Examens sanguins : 62
2.1.4 Aspect anatomopathologique : 63
2.2 Bilan d'extension *:* 65
2.2.1 Examens d'imagerie médicale préconisés : 65
2.2.2 Classification TNM : 66
2.2.3 Stadification du cancer colorectale : 69

2.2.4 Détection de mutations : 71
2.2.5 Modalités thérapeutiques : 72
II. Résultats de l'étude prospective : 78
1. Aspect clinique : 78
1.1. Motifs de consultation : 78
2. Aspect épidémiologique : 79
2.1 Selon les régions : 80
2.2 Niveau socio économique de la population étudiée : 81
2.3 .facteurs influençant le développement du cancer colorectal : 81
2.3.1 Antécédents familiaux : 81
2.3.2 Régime alimentaire : 83
2.3.3 qualité de l'eau de boisson : 84
2.3.4 Exercices physiques : 84
2.3.5 Consommation de tabac : 84
2.3.6 Le facteur stress : 85
2.4 Antécédents personnels médicaux : 86
2.4.1 Dans la sphère digestive : 86
2.4.2 Dans la sphère métabolique : 87
2.4.3 Dans la sphère inflammatoire : 87
Conclusion et perspective :……...88
Références bibliographiques
Annexes

Liste des Abréviations :

AJCC	American Joint Committee on Cancer
APC	Adenomatosous Polyposis Coli
ARN	Acide Ribonucléique
ADN	Acide Désoxyribonucléique
ASAT	Aspartate Aminotransferase
ALAT	Alanine Aminotransférases
bcl2	B-cell lymphoma 2,
BMPR1A	Bone morphogenetic protein receptor type 1A
BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
CAF	Cancer Associated Fibroblast
CCR	Cancer colorectal
CD25 +	Cluster of Differentiation 25
CD39	Cluster of Differentiation 39
CD4 +	Cluster of Differentiation 4
CD73	Cluster of Differentiation 73
CEA	Circulating embryonic carcino antigen
CIMP	The CpG island methylator phenotype
CIN	Chrosomique instability
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
CK1α / ε	Casine kinase 1α / ε
CRP	C-Recreative Protéine
CSC	Cancer Stem Cell
CT colonography	Computerized tomography colonography
CTC	Circulating Tumor Cells
CTL	Cytotoxic T lymphocyte
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-Associated protein 4
CTNNB1	Catenin Beta 1
DC	Dendritic Cells
DCC	DCC netrin 1 receptor
DNAs	stool DNA
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
FAP	Familial Adenomatous Polyposis
FasL	Soluble ligand Fas
FDA	The Food and Drug Administration
FIT	Fecal Immunohistochemistry Test
FOXP3	Forkhead box P3
GFOBt	Guaiac Fecal Occult Blood Test)
GSK-β	Glycogene Synthase kinase-β
HLA 1	Humen Leucocyte Antigene
HNPCC	Hereditairy Non Polypose colorectal cancer
IBD	Inflammatory Bowel Diseases
IEC	Intestinal Epithelial Cells
IFN-γ	Interferon gamma
IFOBt	Immunochemical Fecal Occult Blood Test

IgA	Immunoglobulin A
IgE	Immunoglobulin E
IL-10	Interleukin 10
IL-12	Interleukin 12
IL-1β	Interleukin1 β
IL-23	Interleukin 23
IL-4	Interleukin 4
IL-5	Interleukin 5
IL-6	Interleukin 6
IMC	l'indice de masse corporelle
INF-β.	Interferon beta
IRM	imagerie par résonance magnétique
KRAS	Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral
LDH	la lactate déshydrogénase
LMA	Lower Mesenteric Artery
LMV	Lower Mesenteric Vein
lncRNAs	Long non coding RNAs,
LOH	Lose of Heterozygosity
M1	Macrophage 1
M2	Macrophage 2
MAP	MUTYH Associated Polyps
MAPK	Mitogen Activated Protein Kinase
MC	Mastocyte
M-CSF	Macrophage Colony-Stimulating Factor
Mdm2	Murine Double Minute 2
MDRD	Modification of diet in renal disease
MHC	Major histocompatibility complex
mi ARN	micro ARN
MLH1	MutL homolog 1
MMR	DNA Mismatch Repair
MPS	Mononuclear Phagocytic System
MSH2	MutS homolog 2
MSH6	MutS homolog6
MSI	Microsatellites instability
MYH mutation	MYH-associated polyposis
NFS	Numération de la Formule
NK	Natural killer
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PD1	Programmed Death
PDL-1	Programmed Death-Ligand 1
PET	Positron emission tomography
PI3K	Phosphoinostide3-Kinase
PMS2.	PMS1homolog 2, Mismatch repair System
PTEN	phosphatase and Tensin Homolog
ROS	Reactive Oxygen Species
SC	Stem cell
SMA	Superior Mesenteric Artery
SMAD4	SMAD Family Member 4

SMV	Superior Mesenteric Vein
SSP	sessile serrated polyps
STAT-3	Signal Transducer and Activator of Transcription 3
TA	transit-amplifying cells
TAM	Tumor Associated Macrophage
TAN	Tumor Associated Neutrophile
TDM	Tomodensitométrie
TDO	Tryptophan 2,3-Dioxygenase
TGF-β	Transforming growth factor beta
TH1	Helper T cell 1
TH2	Helper T cell 2
TLR	Toll like Receptor
TME	Tumor Microenvironment.
TNF-α	Tumor Necrosis Factor Alpha
TP53	Tumorev protein P53
Treg	Regulatory T cells
UICC	l'Union internationale contre le cancer
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
Wip1	Wild-type p53-induced phosphatase 1
Wnt	Wingless signaling pathway

Liste des Figures :

Figure 1: Répartition par sexe et par âge de l'incidence et de la mortalité par le cancer colorectale …… 3

Figure 2 : Anatomie du colon. ……..4

Figure 3 : Vascularisation artérielle du côlon……....5

Figure 4 : Drainage veineux du tractus gastro-intestinal abdominal…….....6

Figure 5: Anatomie du Rectum et du canal anal …….....7

Figure 6: coupe transversale du côlon sigmoïde.....……..... ..8

Figure 7: Schéma d'une crypte colique avec le lignage des différents types cellulaires et les modèles possibles de transformation cancéreuse…… 10

Figure 8: Capacités acquise du cancer. ……..... 13

Figure 9: Les voies de la cancérogenèse colorectale. ……..... 15

Figure 10: Grosse morphologie du carcinome colorectal. ……..... 19

Figure 11 : Un segment d'un gros intestin recouvert de polypes adénomateux chez un patient atteint de polypose adénomateuse familiale. …….....19

Figure 12: Types histologiques du carcinome colorectal .....….....21

Figure 13: Les grades du carcinome colorectal ……..... .22

Figure 14: Classification clinique selon le stade TNM et sa valeur pronostique……..... 23

Figure 15: La voie de signalisationWnt dans l'état On et Off ... .25

Figure 16: Différentes classes de biomarqueurs moléculaires et cellulaires associés au cancer colorectal..... 30

Figure 17: Ensemble des cellules immunitaire qui présente dans la phase d'élimination.....32

Figure 18: Ensemble des cellules immunitaires qui présente dans la phase d'équilibre.....32

Figure 19: Ensemble des cellules immunitaires qui présente dans la phase..... 33

Figure 20: Cibles des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire actuellement approuvés par la FDA. 48

Figure 21: Répartition du nombre de cas par tranche d'âge tout sexe confondu.....52

Figure22 : Représentation graphique de la répartition des cas selon le sexe.....54
Figure23 : Représentation graphique de la répartition des cas selon l'âge et le sexe.....56
Figure24 : Représentation graphique des moyens endoscopique de diagnostic du cancer Colorectale.....59
.

Figure 25 : Représentation schématique de l'incidence du CCR au niveau de la hauteur du gros intestin.....60

Figure 26: Représentation graphique de la Répartition des cas selon la localisation tumorale..60

Figure 27:Répartition selon la localisation tumorale rectale.....62

Figure28 : Examens sanguins complémentaires pour le diagnostic d'un CCR.....63

Figure29 : Répartition des cas selon l'aspect macroscopique.....64

Figure30 : Répartition des cas selon les types histologiques.....64

Figure 31 : Répartition des cas selon le degré de différenciation de l'adénocarcinome..... 65

Figure 32 : Examens d'imagerie médicale préconisés dans le cadre du bilan d'extension 66

Figure 33: Répartition des cas selon le bilan d'extension de la tumeur..... 67

Figure34: Répartition des cas selon le statut ganglionnaire..... 67

Figure35: Répartition des cas selon la présence de métastases..... 68

Figure36 : Répartition des cas selon la localisation métastatique..... 69

Figure 37 : Répartition des Stades TNM..... 71
Figure38: Répartition des cas selon les mutations KRAS et MSI..... 72

Figure 39 : Répartition des cas selon l'option thérapeutique chirurgicale..... 73

Figure 40: Répartition des cas selon l'option du traitement chimio thérapeutique..... 75

Figure 41 : Répartition des cas selon les protocoles chimio thérapeutiques..... 76

Figure 42 : Répartition de cas selon le traitement par radiothérapie..... 77

Figure 43 : Répartition des cas selon les motifs de consultation..... 78

Figure 44: Répartition des cas de cancer colorectale selon les zones d'habitations..... 80

Figure 45: Répartition des cas de CCR selon le niveau socioéconomique..... 81

Figure46 : Représentation des facteurs influençant le développement du cancer colorectale.....82

Figure 47 : Répartition des cas selon les antécédents médicaux..... 86

Liste des Tableaux:

Tableau1 : Classification du carcinome colorectal Selon l'Organisation Mondiale de la Santé 20

Tableau 2 et 3 : Biomarqueurs moléculaires de Diagnostiques et de pronostiques respectivement utilisés dans la prise de décision clinique en matière de normes de soins dans le cancer colorectal.....44

Tableu 4 : Molécules chimiothérapeutiques et agents ciblés préconisés dans les traitements des cancers colorectaux par la Haute Autorité de Santé,France..... 46

Tableau 5 : Thérapie ciblée et agents ciblés préconisés dans les traitements des cancers colorectaux par la Haute Autorité de Santé, France.....47

Tableau6 : les stades de cancer colorectal selon la classification TN M..... 70

Tableau 7 : Méthodologie pour traité le cancer colorectal.....74

Introduction :

Actuellement, le cancer constitue un des problèmes majeurs de santé publique à l'échelle planétaire tant dans les pays développés que ceux en voie de développement. Il est l'une des principales causes de mortalité au niveau du globe selon l'OMS .**(Maamri, 2016)**

Le cancer colorectal(CCR) avait une faible incidence il y a plusieurs décennies. Cependant, il est devenu un cancer prédominant et représente maintenant environ 10% de la mortalité liée au cancer dans les pays occidentaux. La «montée» du CCR dans les pays développés peut être attribuée au vieillissement croissant de la population, aux habitudes alimentaires modernes défavorables et à une augmentation des facteurs de risque, tels que le tabagisme, le manque d'exercices physiques et l'obésité. **(Kuiper 2015)**

En Algérie, le cancer Colorectal représente avec 6500 cas annuels le premier cancer en termes de fréquence chez l'homme et le deuxième cancer chez la femme après le cancer du sein, il peut passer en première position chez la population générale dans les années à venir si aucun effort de prévention n'est instauré.Néanmoins, l'incidence de ce cancer demeure faible par rapport aux pays développés,en dépit du fait qu'elle est en constante augmentation. En effet, les CCR sont devenus les premiers cancers digestifs chez les deux sexes**.(Ministère de la santé 2020)**

La plupart des tumeurs colorectales se développent via a un processus en plusieurs étapes impliquant une série de changements histologiques, morphologiques et génétiques qui s'accumulent avec le temps coopérant pour générer des polypes du côlon qui évoluent vers le cancer colorectal .Le CCR est causé par des mutations qui ciblent les oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs et les gènes liés aux mécanismes de réparation de l'ADN. Selon l'origine de la mutation, les carcinomes colorectaux peuvent être classés comme sporadiques (70%); héréditaires (5%) et familiaux (25%). Les mécanismes pathogènes conduisant à cette situation peuvent être inclus dans trois types, à savoir l'instabilité chromosomique (CIN), l'instabilité microsatellitaire (MSI) et le phénotype de méthylation des îles CpG (CIMP) . **(Mármol, 2017)**

Au cours de la dernière décennie, le système immunitaire a été de plus en plus reconnu comme un contributeur important à la pathogenèse du cancer **(Hanahan, 2011)**. Les CCR, sont associées à divers infiltrats de cellules immunitaires **(McLean, 2011)**, les types de cellules du système immunitaire qui infiltrent ce dernier sont constitués de cellules du système immunitaire inné et adaptative .

L'objectif de cette étude est de mettre en exergue la situation épidémiologique de cette affection au niveau de la wilaya de Médéa et de s'initier à la connaissance et l'utilisation des approches et techniques biologiques, appliquées dans le diagnostic du à savoir les examens anatomopathologiques et histopathologiques. Ce travail sera scindé en deux parties :

- Une partie théorique : qui consiste à une étude bibliographique présentant des notions générales sur le côlon et le rectum (anatomie, histologie et physiologie) ainsi que sur le CCR (épidémiologie, facteurs de risque, carcinogenèse, l'échelle moléculaire, interaction entre le system immunitaire et le CCR, diagnostic et traitement).
- Une partie pratique : basée sur une étude rétrospective visant à traiter des dossiers de malades sur une période de 3 années consécutives soit de 2016 à 2019. La partie prospective quant à elle se fera à l'aide d'un questionnaire destiné aux malades sous traitement par chimiothérapie.

I. Caractéristiques épidémiologique des cancers et le cancer colorectal :

1.1. Epidémiologie des cancers dans le monde :

Les cancers sont considérés comme des maladies non transmissibles qui sont actuellement responsables d'une mortalité importante dans le monde, **(OMS , 2018)**.

La pathologie cancéreuse est classée au 21eme siècle comme la principale cause de décès et le plus important obstacle à l'accroissement de l'espérance de vie dans tous les pays du monde, ce ci dit, l'incidence du cancer et la mortalité par le cancer sont en pleine croissance dans le monde, les raisons sont complexes, la croissance et le vieillissement de la population, ainsi que des changements dans la fréquence et la répartition des principaux facteurs de risque, dont plusieurs sont associés à un développement socio-économique. **(Omron , 1971 ;Gersten and Wilmoth, 2002)**.

En effet, le cancer est donc un problème majeur de santé publique dans le monde, Selon l'OMS, le nombre de nouveaux cas de cancer en 2018 est estimé à 18,1 millions et le nombre de décès est de 9,6 millions. **(Bray ,2018)** . d'après l'extrapolation des données actuelles ,la fréquence des cancers pourrait augmenter à 26,4 millions de nouveaux cas par an en 2030, il est prévu que le nombre de décès s'élève à 17,5 millions, bien que son incidence soit en augmentation dans la plupart des régions du monde, ces taux d'incidence demeurent les plus élevés dans les régions les plus développées, mais la mortalité est relativement beaucoup plus élevé dans les pays en développement, faute de détection précoce et d'accès aux traitements**. (Ministère de la sante algérienne ,2020)**

Selon le rapport du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), les estimations les plus récentes pour 28 types de cancer dans 184 pays, les cancers les plus fréquemment diagnostiqués sont ceux du poumon (13%), du sein (11,5%) et le cancer colorectal (9,7%).**(Ministère de la sante algérienne ,2020)**

Pour l'ensemble des pays du monde et pour les deux sexes confondus, le cancer du poumon est aussi le cancer le plus souvent diagnostiqué (11,6 % du total des cas) il est considéré comme la principale cause de décès (18,4 % du total des décès par le cancer), suivi de près en ce qui concerne l'incidence , par le cancer du sein chez la femme (11,6 %), le cancer colorectal (10,2 %) et le cancer de la prostate (7,1 %) . Pour la mortalité, le cancer colorectal (9,2 %), le cancer de l'estomac (8,2 %), et le cancer du foie (8,2 %) viendront successivement après la mortalité par le cancer pulmonaire. **(Bray ,2018)**

1.1.1. Epidémiologie du cancer colorectal dans le monde:

Les taux d'incidence et de mortalité du cancer colorectal augmentent avec l'âge. Les taux sont plus élevés chez les hommes que chez les femmes, la différence devient évidente après 50 ans. (Fig., 01)

Toutes les études épidémiologiques dans le monde ont montré que le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent chez les hommes et le deuxième chez les femmes.

Dans le monde, environ 1,8 millions de cas de cancer colorectal ont été enregistrés en 2018. **(Bray, 2018)**

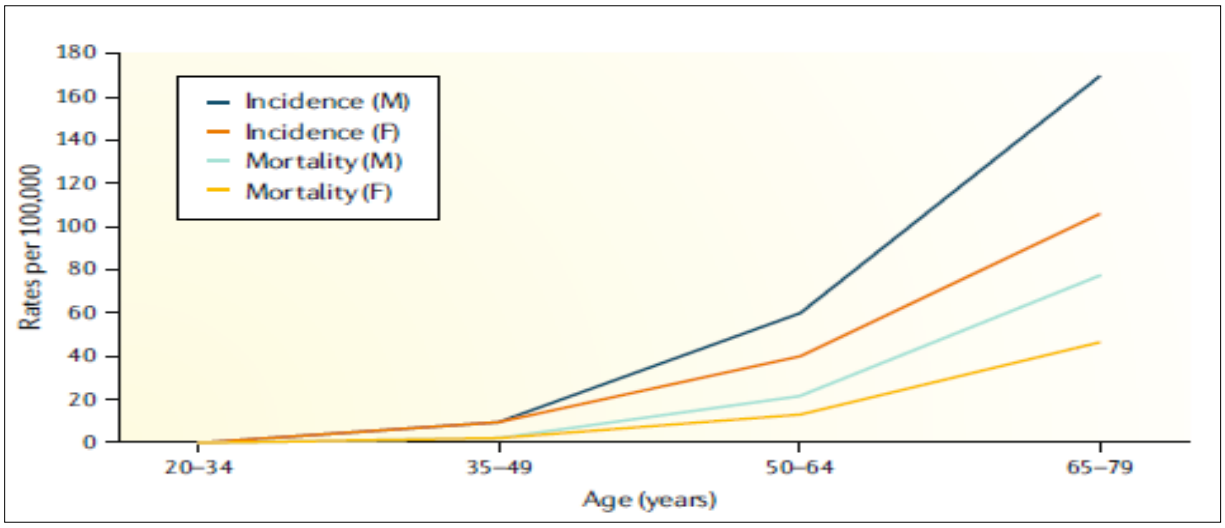


Figure 1: Répartition par sexe et par âge de l'incidence et de la mortalité par le cancer colorectale (Keum. Giovannucci 2019)

1.2. Epidémiologie des cancers en Algérie et ampleur du problème :

Le Cancer est l'un des principaux problèmes de santé publique en Algérie. Au cours des 25 dernières années, une augmentation significative de l'incidence des principaux types de cancers a été observée chez les deux sexes. De plus, le taux de survie à 5 ans est faible pour les tumeurs sévères en raison d'une difficulté d'accès aux soins du cancer et d'un cadre de soins de santé incomplet. . **(Hamdi-Cherif *et al.*,2015)**

Les cinq cancers les plus fréquents chez l'homme et pour la première fois le colorectal, le poumon, prostate, vessie et l'estomac ce qui représente à eux seuls 62% de l'ensemble des cancers masculins. Les quatre cancers les plus fréquents chez la femme représentent prés de 68,2% des cancers féminins (seins, colorectal, col de l'utérus et l'ovaire). **(Ministère de la sante algérienne, 2020)**

1.2.1. Epidémiologie du cancer colorectal en Algérie:

En Algérie, le cancer Colorectal représente avec 6500 cas annuels le premier cancer en termes de fréquence chez l'homme et le deuxième cancer chez la femme après le cancer du sein, il peut passer en première position chez la population générale dans les années à venir si aucun effort de prévention n'est instauré. Néanmoins, l'incidence de ce cancer demeure faible par rapport aux pays développés, en dépit du fait qu'elle est en constante augmentation. En effet, les CRC sont devenus les premiers cancers digestifs chez les deux sexes. **(Ministère de la sante algérienne ,2020)**

Cette année 2020, constitue pour l'Algérie à l'horizon de la clôture du premier Plan National Cancer 2015-2019, l'occasion de réitérer l'engagement des pouvoirs publics à mettre la prévention notamment la prévention des cancers en général, les cancers prévalent dont le cancer Colorectal au cœur du système de santé et le prochain Plan 2021-2025. **(Plan National Cancer ,2015-2019)**

II. Généralité sur le colon sur le colon et le rectum :

1.1. Anatomie du colon et du rectum :

1.1.1. Le colon :

Le côlon constitue avec le rectum et l'anus la dernière portion du système gastro-intestinal, il fait suite à l'intestin grêle, il est responsable des dernières étapes du processus de digestion. **(Marisa , 2015)**

Il se divise en quatre (4) segments : le caecum, le côlon ascendant, le côlon transverse (avant l'angle splénique), le côlon descendant et le côlon sigmoïde (Fig.2). **(Marisa, 2015)**

Les deux premiers segments constituent le côlon proximal et les deux derniers segments constituent le côlon distal (droit et gauche sont parfois employés pour proximal et distal). **(Marisa, 2015)**

Contrairement à l'intestin grêle, il a une longueur plus courte mais une lumière beaucoup plus grande. Il se distingue davantage de l'intestin grêle par la présence d'appendices omentaux, d'haustra et de teniae coli. **(Kahai *et al* .,2019)**

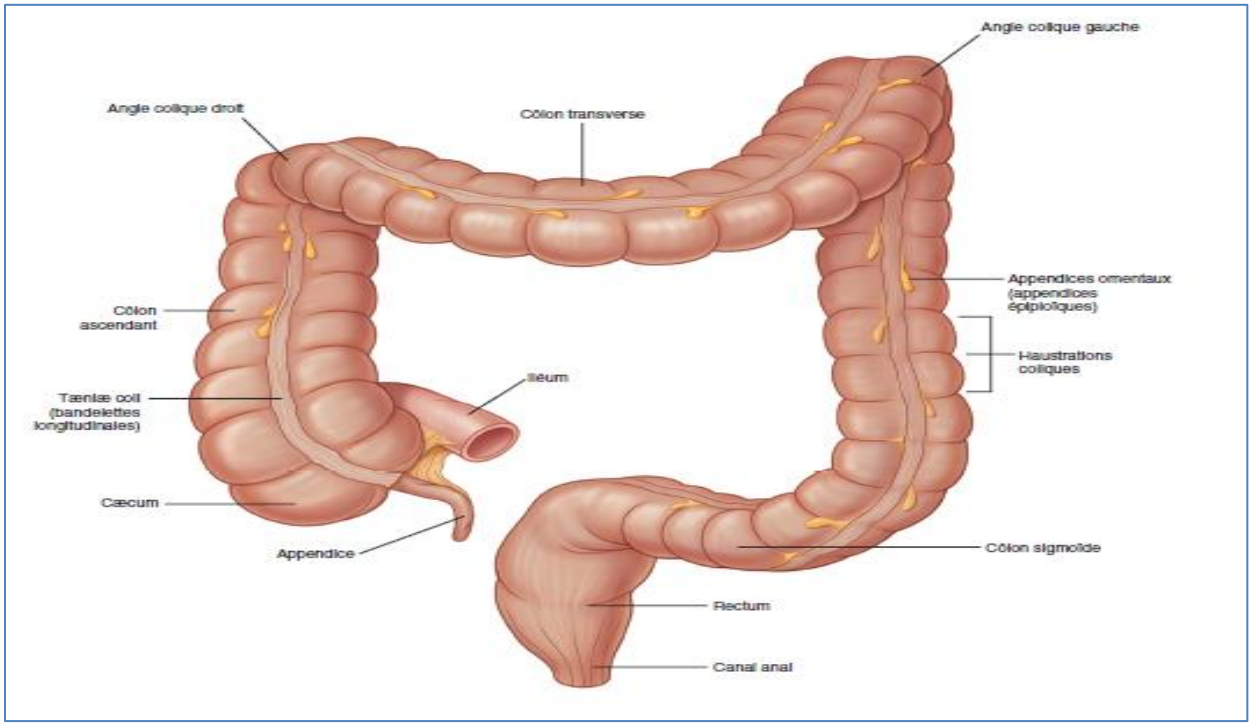


Figure 2 : Anatomie du colon. (Gray's Anatomie pour les étudiants ,2011)

a) Approvisionnent sanguin et lymphatique du colon:

L'approvisionnement en sang du côlon est assuré par l'artère mésentérique supérieure (SMA) et l'artère mésentérique inférieure (IMA). La communication entre ces deux vaisseaux se fait via l'artère marginale parallèle à la longueur du côlon entier. Les branches fournissant des parties spécifiques de l'intestin sont les suivantes : **(Kahai *et al* ., 2019)**

- Le caecum est fourni par l'artère iléo-colique, qui est une branche terminale du SMA. L'artère iléo-colique donne naissance à l'artère appendiculaire pour alimenter l'appendice.
- Le côlon ascendant et la flexion de la colique droite sont alimentés par les artères iléo-coliques et coliques droites, les deux branches du SMA.
- L'apport artériel au côlon transverse provient principalement de l'artère colique moyenne qui est une branche de la SMA. Il peut également recevoir l'apport sanguin des arcades anastomotiques entre les artères coliques droite et gauche qui forment collectivement l'artère marginale.
- Le côlon descendant et sigmoïde reçoit son sang des artères coliques et sigmoïdes gauches qui sont des branches de l'IMA. La transition de l'apport sanguin au niveau de la flexion colique gauche du SMA à l'IMA indique la transition embryologique de l'intestin moyen à l'intestin postérieur qui se produit à ce point, respectivement (Fig, 03)**.(Kahai *et al* .,2019)**

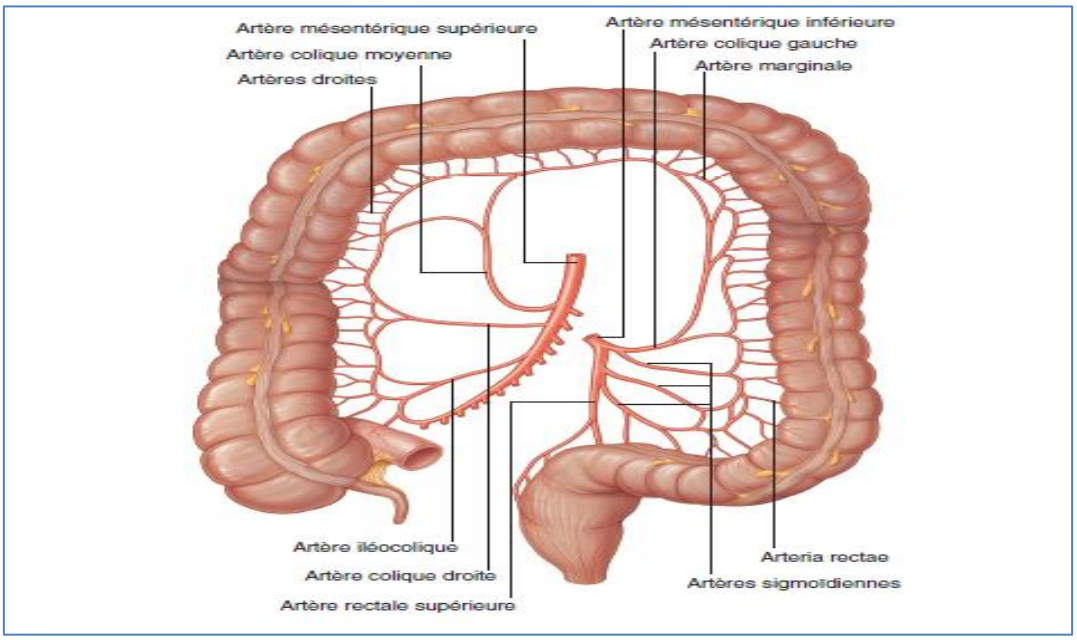


Figure 3 : Vascularisation artérielle du côlon. (Gray's Anatomie pour les étudiants, 2011)

b) Le drainage veineux du colon:

Accompagne généralement l'apport colique artériel, la veine mésentérique inférieure (IMV) se draine dans la veine splénique tandis que la veine mésentérique supérieure (SMV) rejoint la veine splénique pour former la veine porte hépatique. Les lymphatiques du gros intestin s'écoulent dans les ganglions lymphatiques associés aux principaux vaisseaux qui les alimentent (Fig ,04). **(Kahai *et al.*, 2019)**

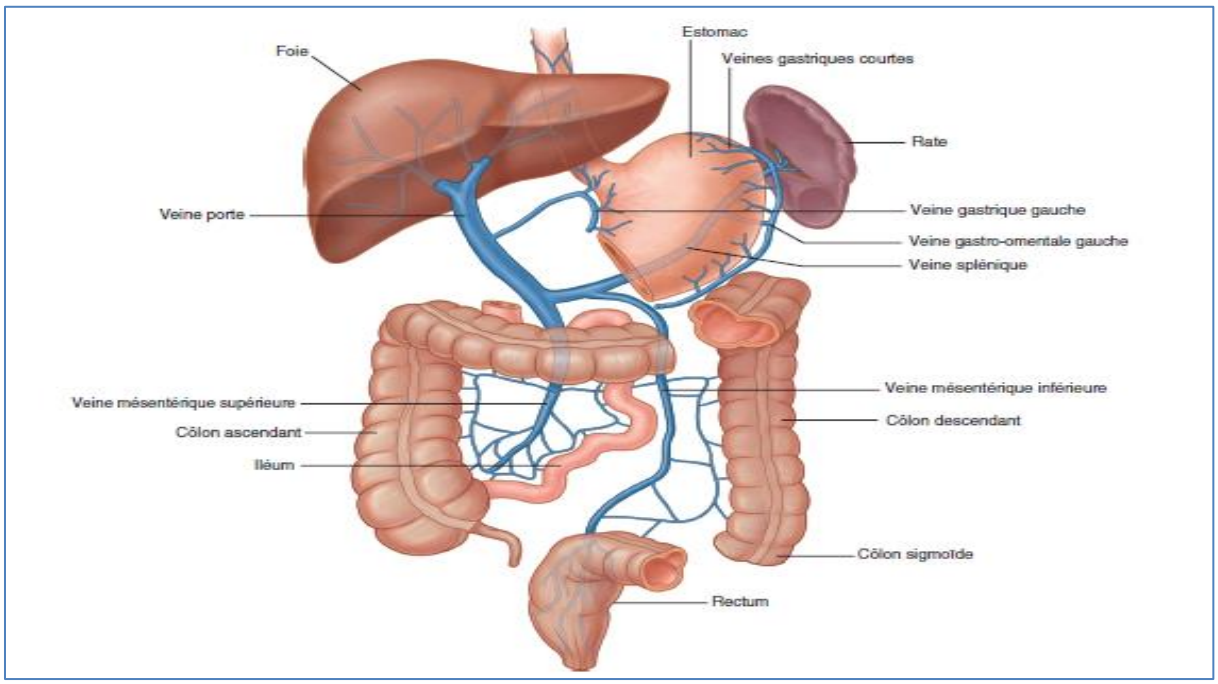


Figure 4 : Drainage veineux du tractus gastro-intestinal abdominal (Gray's Anatomie pour les étudiants ,2011).

c) Innervation du colon:

Le côlon ascendant et les deux tiers proximaux du côlon transverse reçoivent l'apport nerveux parasympathique, sympathique et sensoriel du plexus mésentérique supérieur.

Les structures dérivées de l'intestin postérieur qui comprennent le tiers distal du côlon transverse, le côlon descendant et le côlon sigmoïde, reçoivent une innervation parasympathique, sympathique et sensorielle du nerf du plexus mésentérique inférieur**. (Kahai *et al*. ,2019)**

1.1.2. Le rectum :

Le rectum commence au niveau de S3 autour du promontoire sacré en tant que continuation du côlon sigmoïde, cette partie du tractus gastro-intestinal est différenciée du côlon par la coalescence de taenia coli où les bandes musculaires se sont propagées pour former la couche musculaire longitudinale externe du rectum.

Le rectum mesure entre 12 et 15 cm de long entre la jonction recto-sigmoïde et la ligne dentée du canal anal (Fig ,05).**(Wang *et al* . ,2019)**

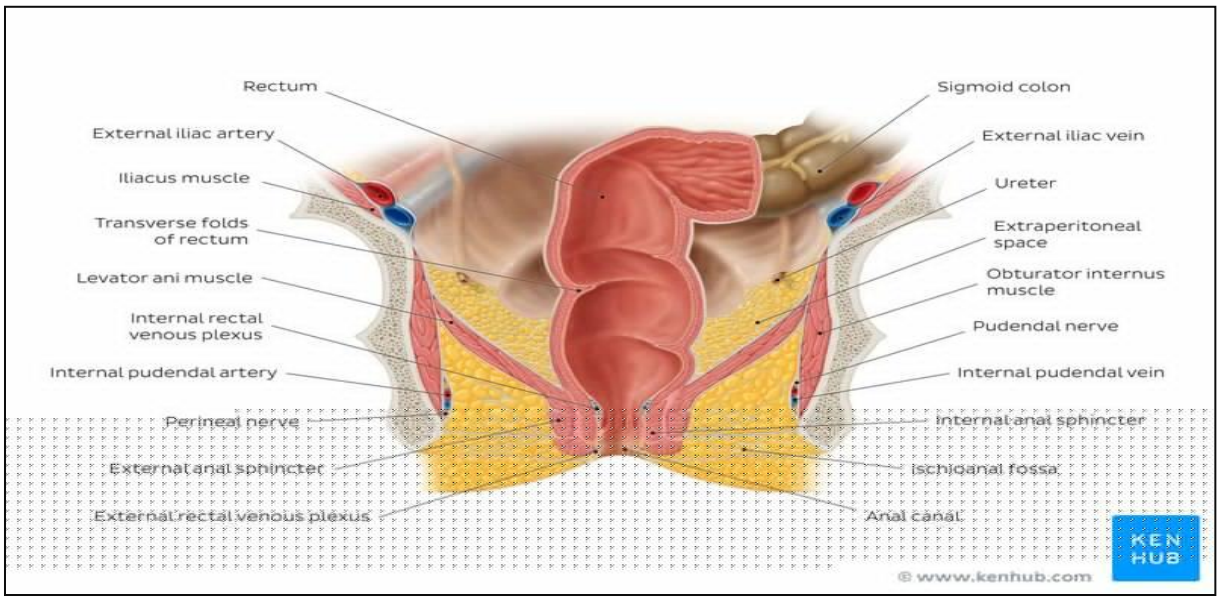


Figure 5: Anatomie du Rectum et du canal anal (kenhub, 2020) .

a) Approvisionnent sanguin et lymphatique du rectum :

Le rectum est alimenté par l'artère rectale supérieure (branche de l'artère mésentérique inférieure), l'artère rectale moyenne (branche de l'artère iliaque interne) et l'artère rectale inférieure (branche de l'artère pudendale interne de l'artère iliaque interne).

b) Le drainage veineux du rectum:

Les vaisseaux lymphatiques se déplacent le long des veines, (c'est pourquoi le carcinome rectal proximal se métastase préférentiellement au foie alors que le carcinome rectal distal se métastase plutôt aux poumons **(Kenhub , 2020)**

c) L'innervation du rectum:

L'innervation sympathique est portée par le plexus mésentérique inférieur et l'innervation parasympathique est portée par les nerfs splanchniques pelviens et le plexus hypogastrique inférieur**.(Kenhub ,2020)**

1.2. Histologie du colon et du rectum :

1.2.1. Du colon :

Le côlon forme un tube dont la paroi est constituée de quatre couches concentriques différentes **(Barker *et al* ., 2008)** :

1. La muqueuse, à la lumière du côlon, consistant en un épithélium simple spécialisé, organisé en cryptes (ou glandes), qui est responsable de l'absorption de l'eau et des nutriments.

2. La sous-muqueuse aussi appelée stroma ou chorion, contenant de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques, des fibres nerveuses et diverses cellules immunitaires.

3. La musculeuse constituée de plusieurs couches de muscles, qui va avec le système nerveux entérique permet l'évacuation du contenu du côlon vers le rectum

4. La serose qui constitue une partie du péritoine (la membrane qui entoure les viscères) (Fig, 06) **.**

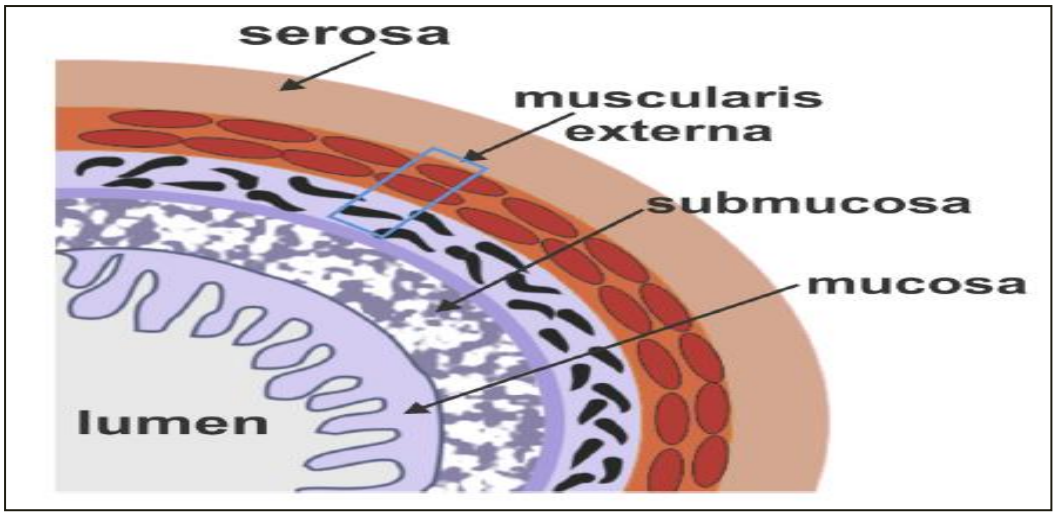


Figure 6: coupe transversale du côlon sigmoïde (Brozek-Pluska, Dziki *et al.* ,2020).

1.2.2. Du rectum :

1. Le rectum dérive de l'endoderme.
2. Les couches du rectum comprennent la muqueuse (qui comprend elle-même les cellules épithéliales cylindriques simples, la lamina propria et la muqueuse muscularis), la sous-muqueuse, la muscularis propria et la séreuse. **(Lee and Kim,1998)**

1.3. Physiologie du colon et du rectum :

1.3.1. Du colon :

Le gros intestin (colon) a trois 3 fonctions principales:

1. Absorber l'eau et les électrolytes

2. Produire et absorber les vitamines

3. Former et propulser les matières fécales vers le rectum pour l'élimination. **(Foxx-Orenstein, Umar *et al*., 2014)**

1.3.2. Du rectum :

Le temps rectal dans le processus digestif correspond au temps de la défécation qui met en jeu des mécanismes neuromusculaires semi-volontaires. Les contractions de la musculature circulaire du colon acheminent les matières fécales dans l'ampoule rectale ou rectum. L'anus est le point de sortie du rectum, il est dans les conditions normales fermé par un sphincter anal interne àmotricitéinvolontaire et un sphincter anal externe a motricité volontaire. **(Foxx-Orenstein, Umar *et al.* ,2014)**

III. Le développement de cancer colorectal :

1.1. Les cellules souches du colon et la théorie des cellules souches cancéreuse :

1.1.1. Les différents types cellulaires de l'épithélium normal :

L'épithélium intestinal est en perpétuel renouvellement (tous les 4-5 jours), ce tissu étant celui qui se renouvelle le plus dans le corps **(Van Der Flier and Clevers, 2009 ;Barker *et al* ., 2008)**, Il est formé de cryptes organisées en trois (3) compartiments spatialement distincts : le compartiment de prolifération à la base des cryptes, le compartiment d'amplification et de lignage cellulaire, et le compartiment de différentiation cellulaire .

L'épithélium est constitué de plusieurs types de cellules se répartissant différemment en fonction des compartiments, on distingue d'une part les cellules non différenciées, les cellules souches (SC) et les cellules progénitrices (ou "transit-amplifying cells", TA) et, d'autre part, les cellules différenciées. **(Van Der Flier and Clevers, 2009 ;Barker *et al* ., 2009)**

a) Les cellules souches du colon non différenciées :

Les cellules souches se trouvent à la base des cryptes, elles sont responsables, par leur renouvellement perpétuel, de la diversité cellulaire des cryptes. Les études convergent vers quatre (4) à six (6) cellules souches par crypte. Une Cellule souche se définit par sa longévité (souvent la vie entière) et par sa capacité de multi potence, c'est-à-dire à générer les cellules différenciées de son tissu. Elle est donc capable de se renouveler de manière illimitée et, à priori, de manière asymétrique pour donner d'une part une cellule fille très cyclante et une autre en remplacement de la cellule mère.

Les cellules souches sont souvent considérées comme quiescentes, car elles se diviseraient très peu fréquemment. Un certain nombre de cellules comme les cheveux suivent ce modèle. Malgré tout, selon Barker et al**(Barker *et al*., 2008)**, il n'y a pas de raison a priori qu'une SC soit quiescente et ne procède qu'à des divisions asymétriques,notamment les cellules souches les plus étudiées chez la drosophile sont très activement cyclantes. De même les cellules souches embryonnaires cyclent très rapidement mais ne font a priori jamais de division asymétrique.

La progénie des cellules souches, les progénitrices TA (Transit amplifying cells) se développent par plusieurs cycles de mitoses (près de 300 cellules par crypte par jour, contrairement aux SC, les TA ne font qu'un nombre limité de divisions) tout en migrant vers le haut des cryptes,en arrivant près de la lumière, les TA arrêtent leur cycle et finalisent leur processus de différenciation **(Merlos-Suárez *et al*. ,2011 ;Merlos-Suárez *et al* . ,2011).(Fig. 07)**

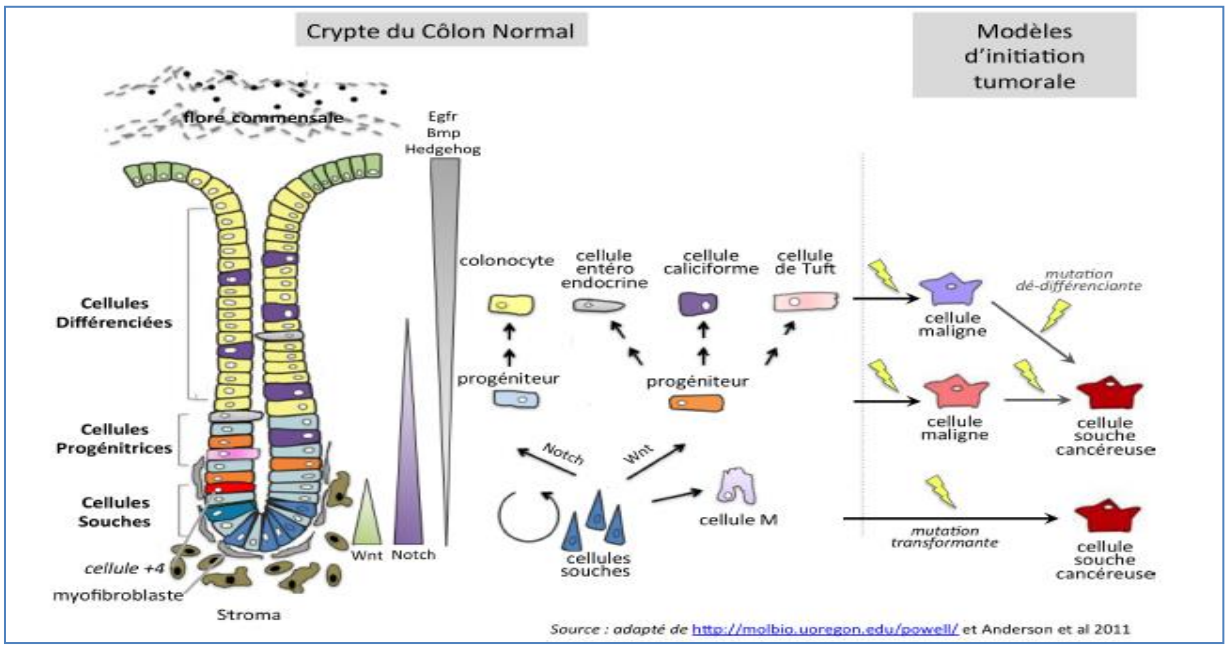


Figure 7: Schéma d'une crypte colique avec le lignage des différents types cellulaires et les modèles possibles de transformation cancéreuse.(Marisa, 2015)

b) Les cellules différenciées :

Quatre types principaux de cellules différenciées de morphologie différentes sont retrouvés, un (1) type absorbant et les trois (3) autres sécrétant :

• les colonocytes ou entérocytes : ce sont des cellules absorbantes, très abondantes dans l'intestin grêle, moins dans le côlon que l'on retrouve dans le haut des cryptes sur la partie directement en contact de la lumière.

• Les cellules caliciformes ou "Goblet cells" : elles sécrètent du mucus. Le nombre de ces cellules augmente du côlon au rectum de manière conjointe avec le degré de compaction des selles.

• Les cellules entéroendocrines : elles représentent moins de 1% des cellules épithéliales. Elles contrôlent la physiologie des intestins par la sécrétion de variété d'hormones comme la sérotonine, la substance P et la sécrétine.

• Les cellules de Paneth : très abondantes dans l'intestin grêle, elles ne sont retrouvées que dans le caecum, très rarement dans le reste du côlon. Elles ont un rôle dans la protection contre les agents pathogènes par la sécrétion d'agents antimicrobiens. Elles s'intercalent avec les cellules souches à la base des cryptes. **(Anderson *et al*., 2011)**

D'autres types cellulaires existent mais sont moins bien caractérisés comme les cellules Tuft et les cellules M. Les cellules différenciées migrent rapidement vers le haut de la crypte puis meurent ou sont rejetées dans la lumière du côlon après 4 à 8 jours. **(*Anderson et al* ., 2011)**

L'environnement des cellules souches (SC), ou niche, semble avoir un impact important sur le maintien, la régulation et l'auto-renouvellement de ces cellules mais la réalité de ce concept n'est pas encore clairement définie. En effet, en plus des cellules épithéliales adjacentes aux SC, de nombreuses cellules sont retrouvées dans le fond des cryptes qui pourraient interagir avec les SC : les myofibroblastes, les neurones entériques, les cellules endothéliales, les lymphocytes intraépithéliaux de même que d'autres composants comme la membrane basale **(Romagnolo, 2012).** Notamment, les myofibroblastes auraient un rôle important dans le maintien des CS pour leur rôle dans l'organogenèse et la réparation des tissus. Les voies Wnt, BMP, Notch et Sonic Hedgehog auraient un rôle majeur dans le maintien de la niche, les effecteurs de ces voies étant distribués différemment le long de l'axe de la crypte**. (Di Franco *el al* ., 2011)**

1.1.2. La théorie des cellules souches cancéreuses :

Dans ce contexte, le modèle classique de développement d'une tumeur, le modèle clonal ou stochastique, considère que toute cellule est capable de produire une tumeur. Les tumeurs sont toutefois hétérogènes d'un point de vue cellulaire avec divers degrés de différenciation des cellules et différents aspects morphologiques. La cellule initiatrice devrait donc être capable de donner naissance à une diversité de cellules **(Anderson *el al*., 2011)**. Ces dernières années a émergé l'idée que les cancers seraient une maladie des CS, la théorie des cellules souches cancéreuses (CSC). La première relation entre cancer et cellule souche remonte au début du 19ème siècle quand des similarités entre tumeurs et tissus embryonnaires ont été observées. Cela a donné naissance à la théorie "Embryonal Rest", postulant que les cancers sont causés par des cellules ayant des propriétés comparables à celles de l'embryon **(Nguyen *et al*., 2012)**.

La théorie des Cellules Souches Cancéreuses postule que les tumeurs primaires et les tumeurs métastatiques se développent à partir d'une petite population de cellules cancéreuses ayant la capacité d'auto-renouvellement et de multipotence qui sont capables d'initier et de maintenir une tumeur **(Anderson *et al* ., 2011)**. Le concept de CSC est souvent confondu avec le concept plus restreint qu'une cellule souche normale devienne cancéreuse, on parle alors de "cancerous stem cell" **(Nguyen *et al* ., 2012)**. En effet, les CSC peuvent provenir de CS normale, seul une mutation (génétique ou épigénétique) serait alors nécessaire pour la transformation tumorale. Mais elles peuvent également être issues de cellules progénitrices ou de cellules différenciées. Dans ces cas, deus (2) mutations sont nécessaires pour la transformation, une mutation transformante vers des cellules cancéreuse et une mutation dédifférenciante (La dédifférenciation est un processus de reprogrammation avec perte morphologique de l'identité de la lignée. Le terme est applicable à une situation où un type de cellule plus spécialisé perd l'expression de gènes spécifiques de lignage de fonctions tissulaires spécialisées et acquiert l'expression de gènes qui est observée à l'état primitif du développement tissulaire connexe. **(Jha, 2017)** Cette altération génétique dans les cellules tumorales résulte dans l'acquisition du phénotype des cellules souches car l'auto-renouvellement et la capacité à donner divers types cellulaires doivent être maintenus **(Anderson *et al*., 2011).** Dans ce modèle, seules les CSC ont le pouvoir de reproduire la tumeur, les autres cellules tumorales étant différenciées.

L'hétérogénéité tumorale proviendrait alors de mutations dans la CSC et la différenciation de sa progénie. L'identification des CSC n'est pourtant pas facile et plusieurs marqueurs différents des cellules normales ont été mis en évidence (CD24, CD29, CD44, CD133, CD166, ESA, LGR5, ALDH1, EPCAM) . **(Anderson *et al.* , 2011)**

1.2. Développement du cancer et les facteurs de risque :

Une multitude de facteurs environnementaux et génétiques seraient à l'origine de la genèse du cancer colorectale en altérant certains mécanismes de résistance à la cancérogenèse levant ainsi l'homéostasie cellulaire. **(Hanahan *et al.* , 2000)**

Ces critères d'identification de cette transformation ou caractéristiques du cancer se résument dans les ponts décrits ci- dessous.

1.2.1. Les caractéristiques du cancer :

- ✓ Echappement au système immunitaire : suppression immunitaire dans le microenvironnement tumoral par induction de cytokines locales
- ✓ Inhibition des suppresseurs de croissance: mutation et régulation négative des facteurs inhibiteurs de croissance et de leurs récepteurs
- ✓ Instabilité et mutation du génome: inactivation des mécanismes de réparation de l'ADN
- ✓ Immortalité réplicative: inhibition des mécanismes qui induisent la sénescence et l'induction de l'activité télomérase
- ✓ Détournement de l'énergie cellulaire : glycolyse aérobie (phénomène de Warburg) et glutaminolyse
- ✓ Orientation de la réponse immunitaire vers une variante TH2 : notion des TAM , TAN et CAF responsables de la genèse du microenvironnement tumorale avec sa matrice extracellulaire ainsi que ses neovaisseaux
- ✓ Induction de l'angiogenèse: induction de la formation de nouveaux vaisseaux sanguins
- ✓ Resistance à l'apoptose: échapper aux médiateurs autonomes et paracrines de l'apoptose
- ✓ Activation de l'invasion locale et distale (métastases): remodelage de la matrice extracellulaire pour favoriser la mobilité cellulaire et l'induction de la transition épithéliale – mésenchymateuse (Fig.08)**(Hanahan *et al* ., 2000 ;Hanahan *et al*.2011)**

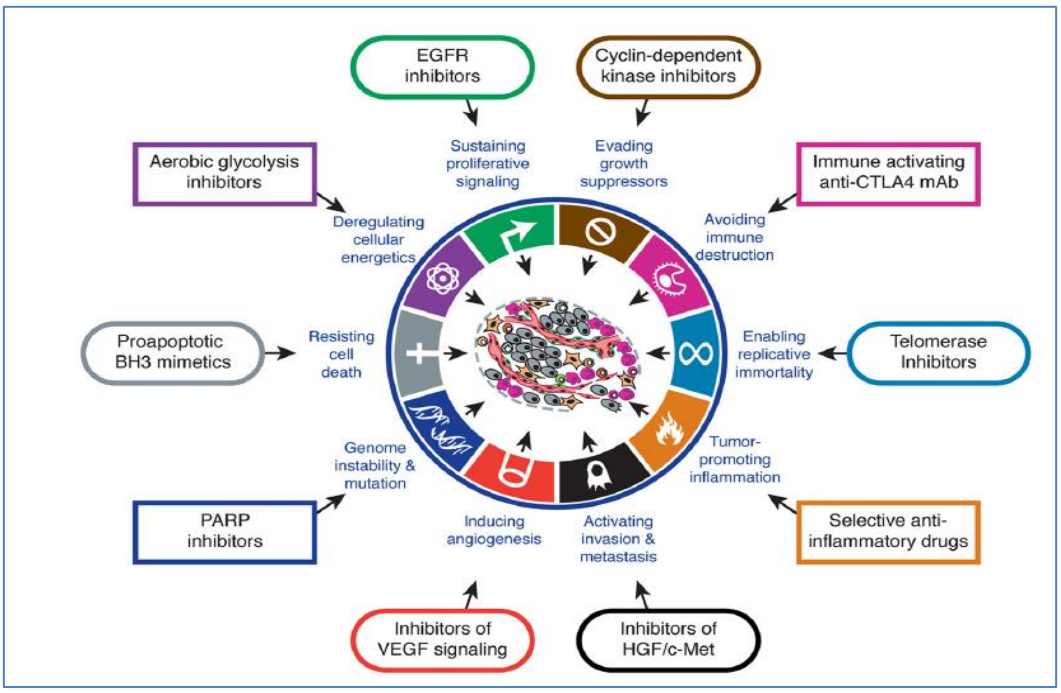


Figure 8: Capacités acquise du cancer . (Hanahan *et al* ., 2011).

La perte de la stabilité génomique et / ou épigénomique a été observée dans la majorité des lésions néoplasiques précoces du côlon (à savoir, les foyers cryptiques aberrants, les adénomes et les polypes dentelés) et est probablement un événement moléculaire et physiopathologique central dans l'initiation et la formation de cancer colorectal . **(Colussi *et al*., 2013 ;Grady and Carethers, 2008)**

Ces événements accélèrent l'accumulation des mutations et des altérations épigénétiques au sein des protooncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs, moteurs de la transformation cellulaire colique maligne. **(Fearon and Vogelstein, 1990 ;Kinzler and Vogelstein, 1996)**

La carcinogenèse colorectale passe par quatre (04) étapes : l'initiation, la promotion, la progression et la métastase (le foie est site métastatique le plus commun, suivie par les poumons et l'os). **(Keum *el al* . ,2019)**

1.2.2. Les voies de développement du cancer colorectal :

Le cancer colorectal (CCR) se développe à travers trois voies distinctes :(Fig.09)

a) Voie classique : Une conséquence d'adénocarcinome :

Cette voie classique explique la majorité des cas sporadiques de CCR Dans le modèle «classique» de formation du cancer colorectal, la grande majorité des cancers proviennent d'un polype commençant par une crypte aberrante évoluant vers un adénome précoce (<1 cm de taille, avec histologie tubulaire ou tubulovilleuse).

L'adénome évolue ensuite vers une forme d'adénome avancée (> 1 cm et / ou avec histologie villeuse) avant de se transformer en cancer colorectal.

Ce processus est du à l'accumulation de mutations et d'altérations épigénétiques dont la signature tumorale finale ne se manifeste généralement qu'au bout de 10 à 15 ans mais peut progresser plus rapidement dans certains cas (par exemple, chez les patients atteints de Syndrome de Lynch). **(Jones *et al* ., 2008)**

Bien que l'histologie des adénomes tubulaires conventionnels est assez homogène, la biologie moléculaire de ces polypes reste hétérogène, ce qui pourrait expliquer pourquoi certains adénomes évoluent vers un cancer colorectal (environ 10% des polypes) et d'autres pas . **(Luo *et al* .,2014)**

Cette voie est principalement associée au développement du sous-type positif d'instabilité chromosomique (CIN).

b) Voie dentelée :

Il s'agit d'un sous-ensemble de polypes appelés polypes dentelés sessiles, qui représentent environ 5 à 10 % de l'ensemble des polypes. Ces polypes dentelés surviennent par événements moléculaires et histologiques distincts des adénomes tubulaires. **(Goldstein, 2006 ;Bettington *et al* . ,2013)**

• Sont classés en trois (03) catégories :

Les polypes hyperplasiques, adénomes dentelés sessiles et adénomes dentelés traditionnelles. **(Bettington *et al*. ,2013)**

Les polypes dentelés sessiles ont le potentiel de se transformer en cancer colorectal dans l'ordre suivant : polype hyperplasique de polype dentelé sessile à l'adénocarcinome. **(Goldstein, 2006)**.

En outre, les polypes dentelés qui surgissent dans le côlon droit (qui comprend le caecum, côlon ascendant et le côlon transverse) montrent fréquemment une MSI(microsatellites instability) et une forme d'instabilité caractérisée par une épigénétique aberrante et excessive de la méthylation de l'îlot CpG, appelée : CIMP (The CpG island methylator phenotype) .

En revanche, les polypes qui surviennent dans le côlon gauche (qui comprend le côlon descendant, côlon sigmoïde et rectum) sont généralement microsatellites stables mais portent souvent des mutations dans KRAS, et un sous-ensemble de ces polypes a une forme atténuée de CIMP. **(Goldstein, 2006 ;Jass, 2004 ;Kambara *et al* ., 2004)**

c) Voie inflammatoire :

Poussées par une inflammation chronique, les cellules normales évoluent vers une dysplasie indéfinie, une dysplasie de bas grade, une dysplasie de haut grade et, enfin, un cancer.

En raison de la faible incidence des maladies inflammatoires de l'intestin et du traitement par colectomie prophylactique, cette voie explique moins de 2% de tous les CCR. **(Keum *et al*.,2019)**

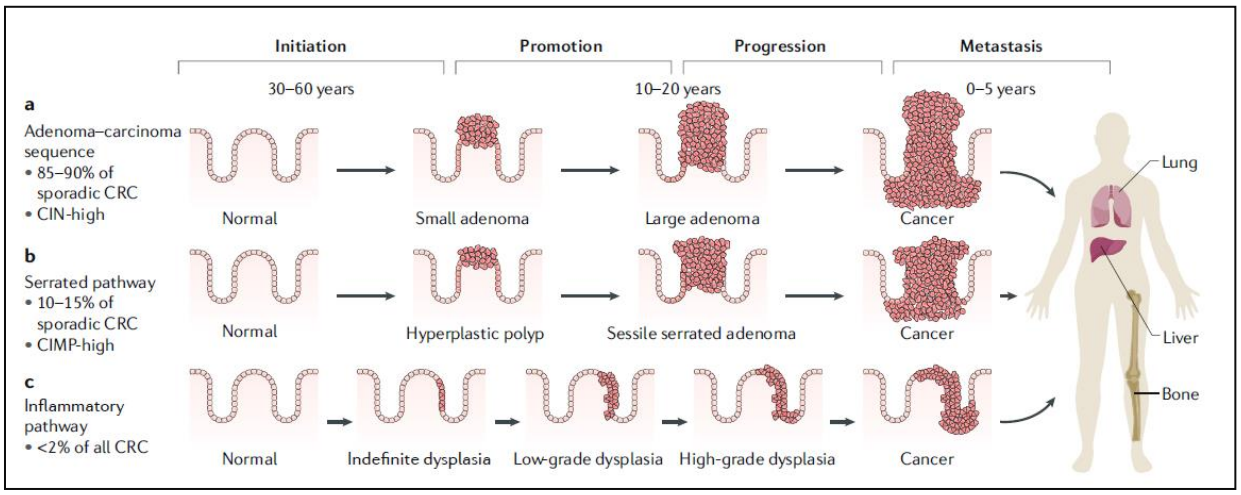


Figure 9: Les voies de la cancérogenèse colorectale. (Keum *et al* ., 2019)

1.2.3. Facteurs de risque :

Dans le monde, la probabilité de développer un cancer colorectal est d'environ 4 % à 5 %. Cependant, l'implication de prédispositions personnelles liées à des facteurs génétiques ou epigenetiques ainsi qu'a l'environnement immédiat de la personne a risque, ses habitudes alimentaires, son origine ethnique, son âge et autres , sont considérées comme des facteurs de risque qui augmenteraient les chances de développer des polypes évoluant en cancer.

1.2.3.1.Les facteurs de risques personnels :

a) <u>L'âge :</u>

Au-delà de la cinquième décennie de la vie, le risque de développer des CCR est nettement augmenté, alors que l'apparition de cancer colorectal au-dessous de l'âge de 50 ans est rare (à l'exception des cancers héréditaires**.(Levin *et al.* ,2008)**

b) <u>Le sexe :</u>

L'incidence et la mortalité du cancer colorectal dans les populations de plus de 65 ans sont plus élevées chez la femme que chez l'homme **(Ferlay *et al.*, 2015)**. De plus, l'espérance de vie de plus de plus de 5 ans chez les femmes de plus de 70 ans est plus faible que chez les hommes, **(Park *et al* ., 2013)**. Ce qui rend les femmes de cette tranche d'âge particulièrement susceptibles

Une récente revue systématique a rapportée une prédisposition féminine à développer un cancer du colon droit .**(Hansen and Jess, 2012)**

c) <u>Autres</u> :

Des antécédents personnels de maladie inflammatoire de l'intestin (IBD) Le risque chez les patients atteints de colite ulcéreuse est augmenté de 3,7 %, **(Asante, 2001)**, alors que ceux atteints de la maladie de Crohn ont un risque plus élevé de 2,5 % de cancer colorectal**.(Canavan *et al* . ,2006)**

1.2.3.2.Risque génétique et antécédents familiaux :

Le CCR est considéré dans la plupart des cas (75-80%) comme une maladie sporadique. Environ 2 à 8% des CCR sont causés par une prédisposition génétique, due à des variantes germinales pathogènes dans les gènes associés à un risque élevé de cancer. **(Yurgelun *et al* . ,2017 ;AlDubayan *et al*.,2018)**. Pour les personnes atteintes de certains syndromes héréditaires du cancer, les risques à vie de CCR peuvent approcher 50 à 80% en l'absence d'intervention endoscopique et / ou chirurgicale. . **(Stoffel and Yurgelun, 2016)**.

a) Syndromes de polypose :

La polypose adénomateuse familiale (FAP) : est une maladie autosomique dominante héréditaire rare caractérisée par la présence de centaines à des milliers de polypes dans le côlon et le rectum .**(Varesco, 2004)**

Il est caractérisé par une mutation germinale dans le gène de la polypose adénomateuse (APC), un gène suppresseur de tumeur (lié ou localisé sur le chromosome 5q21). Il s'agit d'une mutation précoce dans le développement du cancer colorectal et est l'événement déclencheur de la voie d'instabilité chromosomique (CIN) vers la tumorigenèse colorectale.

La voie CIN (APC) est également une voie moléculaire commune pour le CCR sporadique. Environ 1% de tous les CCR sont causés par la FAP et, s'ils ne sont pas traités, ils conduisent inévitablement au cancer **.(Varesco, 2004)**

Un autre syndrome associé à la polypose est la polypose associée à MUTYH (MAP) qui est une maladie récessive autosomique due à une mutation germinale du gène de réparation de l'excision de base MUTYH1. Il y a une fréquence de 1 % dans la population d'ascendance européenne et il est associé à un risque accru de 1,5 à 2 fois plus modérée pour le CCR, surtout avec un parent au premier degré ayant développé un CCR. **(Win *et al* ., 2014)**

b) Syndrome sans polypose :

Le syndrome de Lynch, précédemment appelé cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC), est un syndrome de prédisposition au cancer autosomique dominant causé par une mutation germinale dans l'un des quatre gènes de réparation des mésappariements (MMR) (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) ou au sein du gène de la molécule d'adhésion des cellules épithéliales (EPCAM) adjacent au gène MMR, MSH2**.(Bonadona *et al* ., 2011), (Ten Broeke *et al* ., 2015)**

En revanche, une déficience en ROR pour le CCR sporadique qui est présent dans 15 à 20% de tous les cancers du côlon, est principalement due à une inactivation épigénétique par la méthylation biallélique du promoteur du gène MLH1**(Poulogiannis *et al* . ,2010).** Un MMR défectueux (dMMR) conduit à l'échec de la réparation des erreurs lors de la réplication de petites séquences d'ADN répétitives, des microsatellites, et induit ainsi une instabilité microsatellitaire (MSI). **(Fujiwara *et al* .,1998) .**Environ 3% des nouveaux cas de CCR diagnostiqués sont causés par le syndrome de Lynch. Il est considéré comme un syndrome

multi tumoral dans lequel la tumeur maligne la plus courante est le CCR et le deuxième plus commun est le cancer de l'endomètre.

Alors que, d'autres sites tumoraux tels que l'estomac, les voies biliaires, les ovaires et le cerveau sont moins fréquents.**(Vasen *et al* ., 2013)**

Les CCR du syndrome de Lynch peuvent présenter des mutations KRAS mais pas des mutations BRAF tandis que les mutations BRAF (principalement dans le codon V6000) se produisent exclusivement dans les tumeurs dMMR sporadiques ou les tumeurs MSI-high (MSI-H).**(Domingo *et al* . ,2005)**

c) Syndromes familiaux :

À l'exception du syndrome FAP et de Lynch, les carcinomes et les adénomes se regroupent dans des familles dans lesquelles les gènes spécifiques n'ont pas été trouvés. Il existe un risque approximativement double de développer un CCR pour une personne dont un parent au premier degré est atteint de CCR et un risque quadruple pour au moins deux parents affectés **.(Johns and Houlston, 2001), (Baglietto *et al* ., 2006)**.On pense que 10 à 30% des cas de CCR sont attribués à ce syndrome.

1.2.3.3.Une mauvaise hygiène de vie : mode de vie sédentaire est également lié à :

a) L'obésité :

Un autre facteur de risque important de cancer colorectal, ce risque accru est lié à la fois à l'apport alimentaire et à l'augmentation des niveaux de tissu adipeux viscéral (TVA), un composant hormonal actif de la graisse corporelle totale qui peut favoriser le développement d'un cancer colorectal par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, ce qui conduit à une inflammation du côlon et du rectum, résistance à l'insuline et modulation des enzymes métaboliques telles que l'adiponectine ou la lectine**(Martinez-Useros and Garcia-Foncillas, 2016)**. Dans ce contexte, l'alimentation est fortement liée au risque de cancer colorectal, de sorte que des habitudes nutritionnelles malsaines augmenteraient les risques de développer un cancer colorectal jusqu'à 70% .**(Willett, 2005)**

b) La viande rouge :

Libère des groupes hémiques dans l'intestin, ce qui favorise la formation de composés cancérigènes N- nitroso ainsi que des aldéhydes cytotoxiques et génotoxiques par lipoperoxydation**(Bastide *et al*., 2011)**. La viande cuite à des températures élevées produit des amines hétérocycliques et des hydrocarbures polycycliques après digestion, les deux considérés comme cancérigènes potentiels. **(Santarelli *et al*. ,2008)**

c) Le tabagisme et la consommation d'alcool :

Augmentent également le risque de CCR. Dans le cas de la consommation d'alcool, l'acétaldéhyde (principal métabolite de l'éthanol) a été décrit comme cancérigène en augmentant le risque de développer un cancer colorectal parmi les populations en fonction des polymorphismes des enzymes du métabolisme de l'alcool **(Pöschl and Seitz, 2004)**.

Cependant, la relation entre la consommation d'alcool et le CCR n'est pas encore totalement élucidée. Le tabagisme, à son tour, peut augmenter les risques de souffrir de CCR jusqu'à 10,8% **(Botteri *et al.*, 2008)** en raison de la teneur élevée en cancérogènes tels que la nicotine, dont les métabolites peuvent facilement atteindre l'intestin et générer des polypes **(Botteri *et al.*, 2008) ,(Cross *et al.*, 2014)** . Bien que le tabagisme augmente le risque de CCR, aucune relation significative n'a été prouvée chez les fumeurs chroniques , qu'ils aient arrêté de fumer ou non**.(Liang *et al.*,2009)**

L'association du tabagisme s'est révélée beaucoup plus forte avec les tumeurs caractérisées par une forte instabilité microsatellitaire (cancers MSI-H) qu'avec d'autres sous-types moléculaires de CCR pour lesquels l'augmentation n'était que d'environ 10**%.(Carr *et al* . ,2018)**.La majorité des cancers MSI-H surviennent en raison du silençage genique induit par la méthylation du gène MLH1, indiquant un rôle potentiel du tabagisme dans les changements (potentiellement réversibles) de méthylation de l'ADN.

d) La vitamine D :

Il s'agit d'une hormone dotée a de nombreux effets physiologiques à savoir la régulation de l'homéostasie calcique, de l'immunité, de la sécrétion d'insuline ainsi que de la pression artérielle. Ses effets anticancéreux ont fait l'objet d'investigation au sein d'études observationnelles rapportant que des niveaux plus élevés de vitamine D sérique seraient associés à une fréquence plus faible de CCR, **(Giovannucci, 2009), (Woolcott *et al.*2010)**. Toutefois, les recherches menées *in vivo* au sein d'un modèle animale confirment l'effet anti-CCR de cette vitamine . **(Fichera *et al* ., 2007)**

e) Le microbiote intestinal :

Le microbiote intestinal est composé de milliers de milliards de microbes, dont la grande majorité sont des bactéries. **(Gill *et al*. 2006)**. Le terme microbiome fait référence au génome collectif hébergé par le microbiote. Les interactions microbiote-hôte comprennent un continuum de symbiose, de commensalisme et de pathogénicité. **(Hooper and Gordon, 2001)**

Les micro-organismes intestinaux jouent un rôle essentiel dans la physiologie et le métabolisme humains, avec leurs fonctions, notamment la synthèse de vitamines essentielles comme la vitamine K, l'extraction d'énergie à partir de glucides indigestes tels que les pectines, la modulation du système immunitaire humain et la prévention de la colonisation par des bactéries entéropathogènes. **(Ursell *et al* ., 2012 ;Geuking *et al* ., 2014 ;Chung and Kasper, 2010 ;Krishnan *et al* . ,2015)**

1.3. Classification anatomopathologique du cancer colorectal :

1.3.1 Macroscopie : La morphologie brute varie et est influencée à la fois par la phase de croissance au moment de la détection et par l'emplacement dans le gros intestin. Les petits carcinomes colorectaux ressemblent grossièrement aux adénomes et sont principalement de type polypoïde faisant saillie dans la lumière, des types pédonculés, semi-pédonculés ou sessiles, mais plats ou même déprimés **(Fenoglio-Preiser *et al.* ,2008).**Dans les carcinomes avancés, les schémas de croissance suivants existent:

- Polypoïde ou exophytique à croissance principalement intraluminale.

- Ulcérative ou endophytique avec une croissance principalement intra-muros, encore subdivisée en sous-groupes avec des marges nettement délimitées (le type de croissance le plus courant) ou sans frontières définies.

- Infiltration diffuse (linitis plastica): ce schéma de croissance se caractérise par une réaction desmoplastique distincte résultant en une paroi rigide et épaissie du gros intestin. Les carcinomes ne peuvent concerner qu'une partie ou la totalité de la circonférence du gros intestin. **(Fenoglio-Preiser *et al* .,2008).**

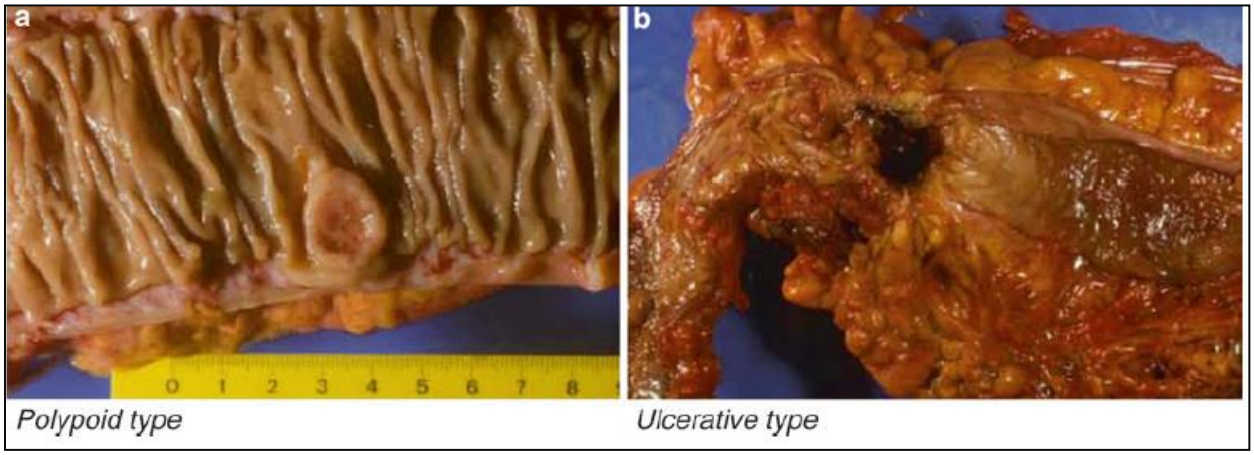


Figure 10: Grosse morphologie du carcinome colorectal. (Gatalica, 2016)



Figure 11 : Un segment d'un gros intestin recouvert de polypes adénomateux chez un patient atteint de polypose adénomateuse familiale. (Skarin *et al* . , 2003)

1.3.2 Microscopie / Histomorphologie :

•Adénocarcinome: ce type est de loin le plus fréquent et se définit par la présence d'épithélium glandulaire.

•Carcinome médullaire: également une variante rare caractérisée par une différenciation glandulaire minimale ou nulle et par des feuilles de cellules malignes montrantnoyaux

vésiculaires à nucléoles proéminents et cytoplasme abondant. Parmi les autres caractéristiques, on peut citer une infiltration proéminente par des lymphocytes intraépithéliaux, une association invariable avec une instabilité microsatellitaire de haut niveau (MSI-H) et un pronostic favorable.

• Adénocarcinome mucineux: cette désignation s'applique si> 50% de la tumeur est composée de mucine extracellulaire. Des flaques de mucine contiennentépithélium malin dans les structures acineuses, en forme de bande ou monocellulaires. Parfois, le terme adénocarcinome mucoïde ou colloïde est toujours utilisé.

• Adénocarcinome à cellules en anneau: cette variante est définie par la présence de>50% de cellules en anneau, c'est-à-dire des cellules tumorales avec desmucine intracytoplasmique et noyaux déplacés. En tant que tumeur primaire du colorectum, ce type est rare par rapport à l'estomac et est associé à un mauvais pronostic.

• Carcinome adénosquameux: tumeur inhabituelle du colorectum avec à la fois des carcinomes adéno et squameux. Ce diagnostic nécessite plus que de petits foyers occasionnels de différenciation squameuse qui constituent une découverte pas tout à fait rare dans adénocarcinome.

• Carcinome épidermoïde: il s'agit d'un type de tumeur très rare dans le colorectum caractérisé par la présence de ponts intercellulaires et de granules de kératohyaline.

• Carcinome indifférencié: ce type ne montre aucune structure glandulaire ou autre preuve de différenciation au-delà de celle d'un épithélium tumeural . **(Bosman *et al* .,2010)**

Tableau1 : Classification du carcinome colorectal
Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2010 ;Bosman *et al* ., 2010)

• Adénocarcinome
• Adénocarcinome de type comédon cribriforme
• Carcinome médullaire
• Carcinome micropapillaire
• Adénocarcinome mucineux
• Adénocarcinome dentelé
• Carcinome à cellules chevalières
• Carcinome adénosquameux
• Carcinome à cellules fusiformes
• Carcinome épidermoïde
• Carcinome indifférencié
• Carcinome neuroendocrinien (NEC)
• Grand NEC
• Petit NEC
• Carcinome adénoneuroendocrinien mixte

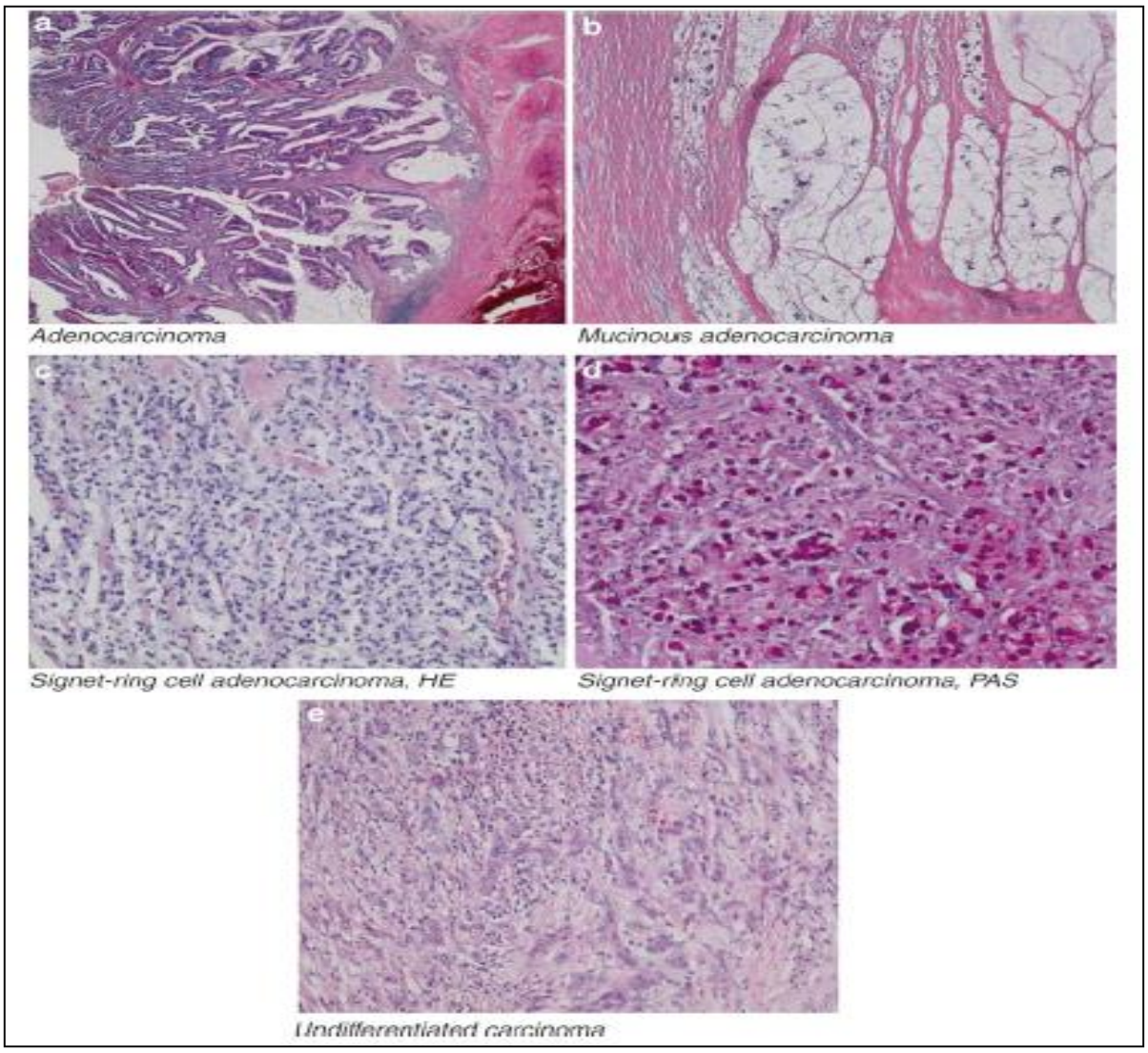


Figure 12: Types histologiques du carcinome colorectal. (Gatalica, 2016)

Le classement histopathologique sert d'indicateur pronostique en raison de sa corrélation avec l'agressivité d'une tumeur et peut influencer les décisions concernant le traitement. Il est basé sur des caractéristiques architecturales, en cas d'adénocarcinome du colorectum sur l'étendue de l'apparence glandulaire. Traditionnellement, le système de classement en quatre étapes également utilisé par la classification de l'Union internationale contre le cancer (UICC) est utilisé **(Sobin *et al*. ,2009)**:

G1: structure glandulaire uniforme bien différenciée constituée de glandes bien formées

G2: étape intermédiaire modérément différenciée entre G1 et G3

G3: tumeurs solides peu différenciées composées de glandes irrégulières à peine reconnaissables ou de cellules uniques disposées en grappes petites ou majeures, en partie avec une production de mucine et des restes déformation de glande

G4: indifférencié

Faible grade : englobant G1 et G2

Haute grade: englobant G3 et G4

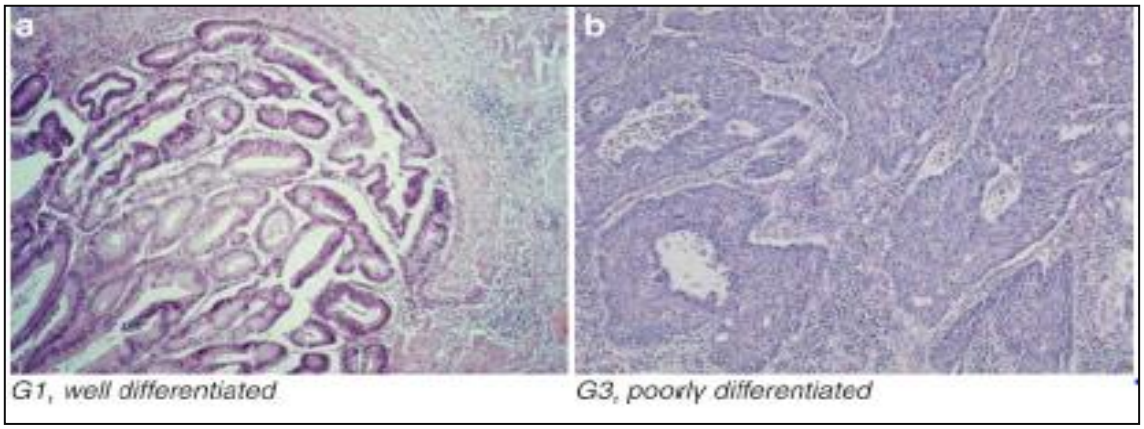


Figure 13: Les grades du carcinome colorectal .(Gatalica, 2016)

1.4. Les Stades du cancer colorectal et les métastases :

1.4.1 Les Stades du cancer colorectal :

Le système de classification actuel du cancer colorectal qui devrait être utilisé est le système de classification TNM.

La classification TNM est la classification proposée par l'American Joint Commetteon Cancer (AJCC) qui, depuis 1959, travaille sur la définition de standards de classificationdes cancers. Elle mesure l'étendue locale et à distance des cellules cancéreuses à 3niveaux :

1) l'envahissement de la tumeur primaire (T),

2) l'envahissement ganglionnaire périphérique et le nombre de ganglions touchés (N, pour node).

3) la dissémination métastatique (M).

Pour chaque niveau, un chiffre est donné puis le tout est combiné en 4 stades allant de I à IV.

Schématiquement, les stades I et II sont caractérisées par un envahissement de la paroi intestinale allant de la sous-muqueuse à la totalité de la paroi.

Le stade III par un envahissement de la paroi avec un envahissement ganglionnaire locorégional.

Le stade IV par la présence de métastase à distance, généralement dans le foie, les poumons ou le péritoine.

Le stade 0 correspond aux adénomes, c'est-à-dire que les cellules tumorales ne dépassent pas la lame basale.

Selon les données de l'INCA de 2010, la répartition en fonction des 4 stades est quasiment

Identique avec 26% de stades I, 21% de stades II, 21% de stades III et 26% de stades

IV (6% non déterminé) **. (Mazeau-Woynar and Cerf ,2010)**

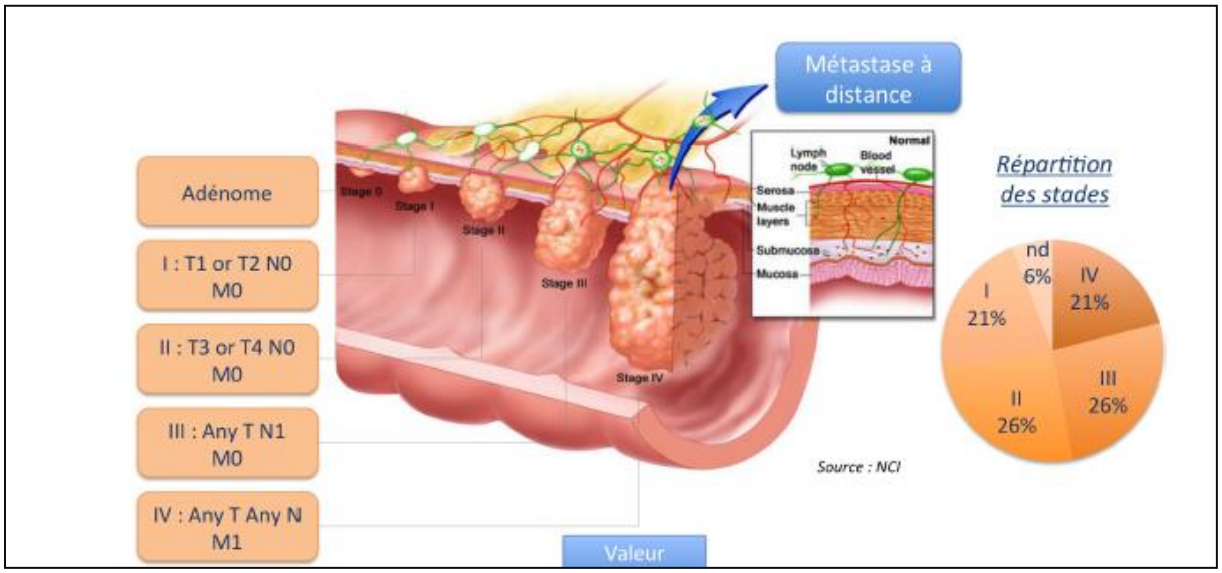


Figure 14:Classification clinique selon le stade TNM et sa valeur pronostique. (O'Connell *et al* ., 2004 ;Sablin *et al.* ,2009)

1.4.2 Les métastases du cancer colorectal :

Le développement des métastases dans des organes secondaires n'est pas un phénomène aléatoire ; les cellules cancéreuses d'un type de cancer donné sélectionnent des organes cibles bien déterminés pour former leurs tumeurs secondaires. Alors que les cancers du sein développent des métastases dans l'os, le foie, les poumons ou le cerveau, les cancers colorectaux quant à eux forment préférentiellement des métastases au niveau du foie et des poumons, **(Hess *et al.*, 2006).**Au moment du diagnostic, 15 à 25% des patients atteints de CCRs présentent des métastases hépatiques (métastases synchrones) et entre 25 à 50% des patients sans métastases hépatiques préalables en développeront par la suite. **(Rocha and D'Angelica, 2010)**

IV. Le cancer colorectal à l'échelle moléculaire :

1.1. Les formes d'instabilité du génome tumoral observée dans les cancers colorectaux :

Sur le plan moléculaire, le développement d'un adénome puis d'un cancer colorectal correspond à l'accumulation progressive de mutations des gènes au sein du noyau des cellules épithéliales coliques. Les trois formes d'instabilité du génome tumoral observées dans les cancers colorectaux sont :

1.1.1. Instabilité chromosomique (CIN ou CN):

Egalement considérée comme la voie classique car elle siège comme étiologie majeure de 80% à 85% des carcinomes colorectaux (CCR) **(Grady and Carethers, 2008).** Elle est caractérisée une aneuploïdie accompagnée d'une perte d'hétérozygotie (LOH). Les mécanismes sous-jacents à la CIN comprennent des altérations de la ségrégation chromosomique, un dysfonctionnement des télomères et une réponse aux dommages à l'ADN, qui affectent les gènes critiques impliqués dans le maintien de la fonction cellulaire correcte, tels que l'APC, le KRAS, le PI3K et le TP53, entre autres. **(Pino and Chung, 2010)**

a) Une Polypose adénomateuse coli(APC) :

Le premier événement de la voie CIN est la perturbation génétique du gène APC, situé sur le chromosome 5q. 5q22

Les mutations germinales de l'APC sont responsables de la Familial adenomatous polyposis (FAP) tandis que les mutations somatiques de l'APC sont observées dans les CCR sporadiques.

Le produit du gène APC est une protéine impliquée dans des fonctions telles que la régulation de la différenciation cellulaire, l'adhésion, la polarité, la migration, le développement, l'apoptose et la ségrégation chromosomique. **(Pino and Chung, 2010)**

Dans son état normal, la protéine APC interagissant avec la glycogène synthase kinase-3β (GSK-β), la caséine kinase 1α / ε (CK1α / ε) et la β-caténine assurent la suppression du signal Wnt. Une perturbation génétique de l'APC est le premier événement qui à son tour active constitutivement la voie de signalisation Wingless / Wnt. Le produit du gène APC mutant ne peut plus se lier à la β-caténine, une protéine codée par le gène CTNNB1, ce qui conduit à des niveaux cytoplasmiques accrus de β-caténine lui permettant de transloquer dans le noyau et d'activer la transcription de plusieurs gènes impliqués dans la croissance et l'invasion tumorales(Fig,14) . **(Pino and Chung, 2010)**

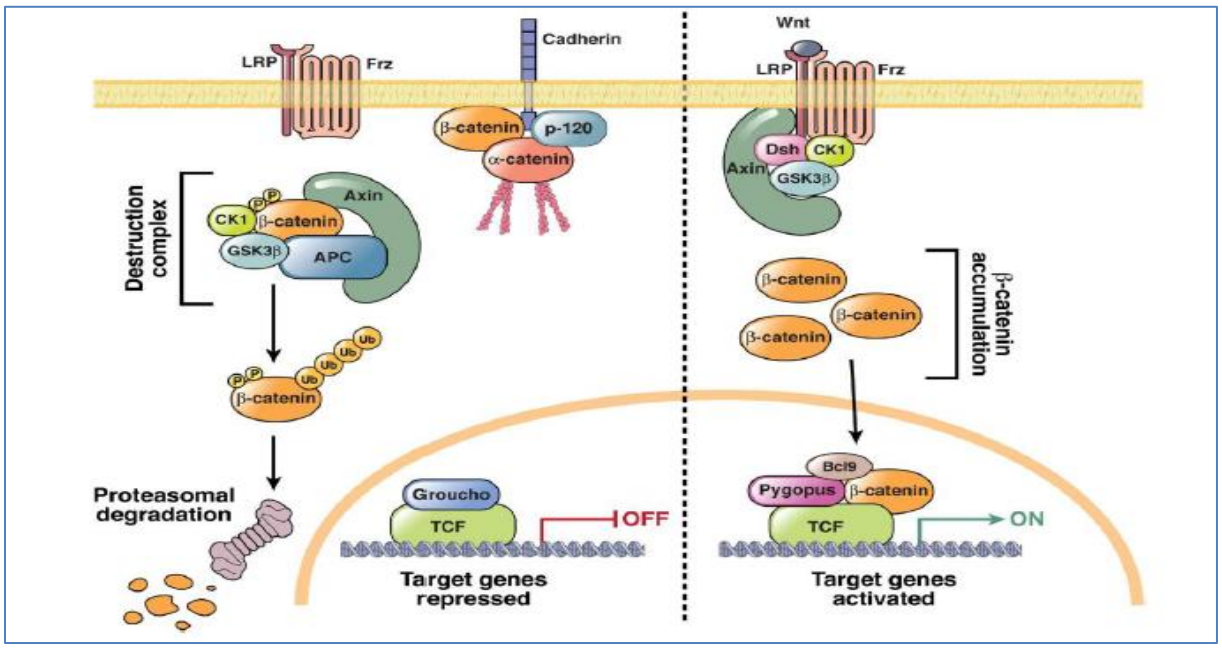


Figure 15: La voie de signalisationWntdans l'état On et Off (Pino and Chung, 2010)

b) Gène suppresseur de tumeur53 (TP53) :

Le gène humain TP53 est situé sur le chromosome 17p 13.1

Les cellules doivent préserver l'intégrité du génome malgré des états cellulaires et physiques variables. P53, le gardien du génome, joue un rôle crucial dans la réponse cellulaire aux dommages à l'ADN en déclenchant l'arrêt du cycle cellulaire, l'apoptose ou la sénescence.

Les mutations de p53 ou les altérations de son réseau régulateur sont des moteurs majeurs de la tumorigenèse. **(Marcel *et al* . ,2020)**

Dans les cellules non stressées, la protéine p53 est maintenue à de faibles niveaux par ubiquitination médiée par murine double minute 2 (Mdm2) et dégradation protéasomique subséquente. **(Pei *et al.* ,2012)**

Dans la plupart des cancers humains, p53 est inactivé soit directement par des mutations qui compromettent la stabilité de la protéine ou sa capacité à se lier à l'ADN, soit indirectement

par des amplifications de ses régulateurs négatifs tels que Mdm2 ou Wip1(Wild-type p53-induced phosphatase 1) . **(Muller and Vousden, 2013)**

Environ la moitié de tous les cancers colorectaux présentent des mutations du gène p53 (TP53), avec des fréquences plus élevées observées dans les tumeurs distales du côlon et du rectum et des fréquences plus basses dans les tumeurs proximales et celles présentant une instabilité microsatellitaire ou des phénotypes méthylateurs. **(Iacopetta, 2003)**

Les patients atteints de CCR avec un p53 mutant semblent être plus chimiorésistants et ont un pronostic moins favorable que les patients avec un CCR de p53 non muté / sauvage. **(Fischer, 2017)**

c) La protéine KRAS :

Emplacement cytogénétique: 12p12.1, qui est le bras court (p) du chromosome12 à la position 12.1.

La protéine KRAS (Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog), codée par le proto-oncogène KRAS, est une petite GTPase (guanosine triphosphate) qui joue un rôle clé dans la régulation de diverses fonctions cellulaires. **(Fernández-Medarde and Santos, 2011)**

Des mutations dans KRAS entraînent une activation constitutive indépendante de l'EGFR d'une augmentation de la prolifération des cellules tumorales, une protection contre l'apoptose, donnant aux cellules la capacité de métastaser et stimulant l'angiogenèse (Ciardiello, 2008). Les mutations KRAS sont des événements précoces de la tumorigenèse des CCR et se produisent dans 30 à 50% de tous les cas de CCR. **(Kahlenberg *et al* .,2003 ;Zlobec *et al* .,2010)**

Les patients atteints de CCR métastatique et de mutation KRAS dans le codon 12 ou le codon 13 ne sont pas recommandés pour le traitement anti-EGFR. **(Allegra *et al.*, 2009)**

d) Le gène DCC :

Le gène DCC est situé sur le chromosome 17p 13.1 18q21.2 Le gène DCC code une protéine transmembranaire apprêtée aux molécules d'adhérence cellulaire de la superfamille des immunoglobulines, protéines qui régissent la sélectivité des interactions entre les cellules d'un tissu. La perte de DCC favorise la carcinogenèse en modifiant les relations entre cellules, qui normalement obéissant aux contraintes imposées par le contact avec leurs voisines. (**Cooper, 1999)**

1.1.2. Voie d'instabilité des microsatellites (MSI) :

L'instabilité des microsatellites (MSI) se produit dans environ 15% des CCR sporadiques et plus de 95% de tous les cas de syndrome de Lynch. Le MSI dans le CCR sporadique est principalement causé par l'hyperméthylation de la région promotrice de MLH1, entraînant un silence transcriptionnel **(Poulogiannis *et al* .,2010)**. Le MSI dans le syndrome de Lynch est dû à des mutations germinales de l'un des gènes ADN MMR MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2. Dans les deux sens, le MSI entraîne l'inactivation du système MMR, et donc l'échec à corriger les décalages nucléotidiques, et provoque une fréquence élevée de mutations dans les régions codantes et non codantes des séquences répétitives à travers le génome du cancer.

Cette voie est plus fréquemment sollicitée chez les femmes **(Söreide *et al*., 2006)**. Les tumeurs rectales présentant un MSI sont rares, en cas d'apparition; elles seront souvent associées au syndrome de Lynch. (**Nilbert *et al*., 1999)**

1.1.3. Le phénotype de méthylation du l'île CpG(CIMP) :

La méthylation de l'ADN a un rôle essentiel dans l'altération de l'expression des gènes observée dans la cancérogenèse et est largement étudiée comme biomarqueurs du CCR**. (Kim *et al* .,2009)**

La méthylation de l'ADN affecte les régions riches en CpG (îles CpG), qui sont souvent situées dans la région 5 des gènes et peuvent entraîner un silençage transcriptionnel par des effets sur la liaison du facteur de transcription et des changements dans la structure de la chromatine **(Kim *et al*. ,2006).** Les modifications de la méthylation de l'ADN liées au développement du cancer (en général) comprennent deux changements fondamentaux:

l'hyperméthylation des îlots CpG dans les promoteurs génétiques, qui peut réduire au silence les gènes suppresseurs de tumeurs, et l'hypométhylation des éléments génétiques répétitifs, ce qui peut entraîner une instabilité génomique ou une activation oncogène . **(Bird , 1992)**

1.2. Les différentes voies de signalisation impliquées :

Les changements ainsi que les translocations chromosomiques sont fréquemment signalés dans les CCRs. Toutes ces aberrations affectent des voies de signalisation importantes dans la gestion du maintien de l'homéostasie cellulaire (WNT, MAPK / PI3K, TGF-β et TP53 et régulation du cycle cellulaire). **(Willet *et al*., 2012)**

- Il existe plusieurs voies de signalisation qui sont fréquemment altérées :

a) La voie WNT :

Joue un rôle clé dans la différenciation des cellules souches et la croissance cellulaire. Par conséquent, des altérations de cette voie peuvent entraîner le développement d'une tumeur. Les altérations de la voie WNT dans le CCR sont également associées à des jonctions serrées affaiblies, ce qui conduit à une adhérence cellulaire réduite et favorise donc la migration et les métastases. **(Brocardo and Henderson, 2008 ; Mármol *et al* ., 2017)**

La principale aberration génomique du CCR liée à la voie WNT est les mutations APC, bien que de nombreuses autres altérations puissent également cibler cette voie.

b) Les voies MAPK et PI3K :

Sont toutes deux impliquées dans la prolifération et la survie des cellules. Les altérations affectant ces voies confèrent donc des avantages prolifératifs aux cellules tumorales. Les mutations KRAS, BRAF et PIK3CA (PI3K) sont le type le plus courant en CCR. **(Mármol *et al*. ,2017)**

c) La voie TGF-β :

Joue un rôle dans les processus cellulaires fondamentaux tels que la croissance, la différenciation ou l'apoptose des cellules. Cependant, les mutations sporadiques du TGF- β (Transforming Growth Factor) et de sa voie ne sont pas particulièrement courantes dans le cancer colorectal, **(Herzig and Tsikitis, 2015)**. Néanmoins, les changements chromosomiques impliquant le TGF-β sont fortement liés à la voie CIN dans le CCR. **(Mármol *et al*. ,2017)**

d) La voie de signalisationTP53 :

L'un des gènes suppresseurs de tumeurs les plus importants et le principal point de contrôle du cycle cellulaire, sa perte peut donc conduire à la progression tumorale 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 d'adénome à carcinome. **(Mármol *et al*. ,2017)**

1.3. Les biomarqueurs moléculaires et cellulaires du cancer colorectal :(Fig.15)

+ En plus des biomarqueurs génétiques cités auparavant, ils existent d'autres tels que :

1.3.1. Motifs d'expression de micro ARN spécifique à une tumeur :

Les anomalies et les dérégulations dans les ARN régulateurs non codants peuvent également contribuer à la tumorigenèse et au développement du cancer. **(Calin and Croce, 2006)**

a) Micro ARN :

Une classe de petits ARN cellulaires, appelés micro ARN (mi ARN), peut conduire à la désactivation de leurs gènes cibles apparentés. Les micro ARN sont des acteurs clés dans la régulation de diverses voies cellulaires.

Il est connu que certains miARN peuvent fonctionner soit comme suppresseurs de tumeurs soit comme oncogène .**(Esquela-Kerscher and Slack, 2006 ;Slack and Weidhaas, 2006)**

b) Longs ARN non codant (Long non coding RNAs, lncRNAs):

Au cours des dernières années, et grâce au développement d'outils de séquençage du génome à haut débit, de nouveaux lncRNAs ont été associés au cancer en général et au CCR en particulier. . Dans des conditions physiologiques, ces régulent l'expression des gènes, l'empreinte épigénétique ou l'épissage alternatif, agissant comme des proto-oncogènes ou des gènes suppresseurs de tumeurs. **(Nie *et al*., 2012)**

1.3.2. Dynamique de la longueur du télomère :

Les télomères, extrémités des chromosomes chez les mammifères, sont composés d'une séquence de répétition variable de six 6 paires de base (TTAGGG), qui sont ajoutées par la télomérase et joue un rôle crucial dans le maintien de la stabilité chromosomique**.(Blackburn, 1991)** Plusieurs études ont démontré que les télomères sont plus courts dans les CCR que dans la muqueuse normale adjacente. De plus, les tumeurs malignes ont une longueur de télomère relativement plus courte que les tumeurs bénignes. **(Hastie *et al*., 1990 ; Rial et al .,2012)**

1.3.3. Biomarqueurs de l'angiogenèse :

L'angiogenèse, étape critique de la progression du cancer, est une nouvelle génération de vaisseaux sanguins à partir d'un précurseur endothélial, médiée par un groupe de ligands et de récepteurs qui travaillent ensemble**.(Kerbel, 2008)** .Un groupe de glycoprotéines, dont le facteur de croissance placentaire (PIGF) et la famille VEGF (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C et VEGF-D), agissent comme effecteurs de l'angiogenèse .**(Kerbel, 2008)**

1.3.4. Biomarqueurs inflammatoires :

Une inflammation chronique a été suggérée comme facteur prédisposant au CCR et le risque de développer un CCR augmente avec une plus longue durée de colite ou colorectite.

a) La protéine C réactive (CRP) :

La protéine C réactive est un marqueur systémique très sensible mais non spécifique de l'inflammation. (**Aghagolzadeh *et al* .,2016)**

b) L'interleukine-6 (IL-6) :

L'interleukine-6 sécrétée par les cellules hématopoïétiques ou non hématopoïétiques, est une cytokine multifonctionnelle et a une fonction pro-inflammatoire. (**Aghagolzadeh *et al* .,2016)**

c) Tumor necrosis factor alpha TNFα :

Cytokine pléiotropique qui est sécrétée en réponse à tout dommage ou infection tissulaire; certains rapports suggérant le rôle du TNFα dans la pathogenèse des colites inflammatoires (IBD)**.(Craven *et al*. 2015)** L'autre biomarqueur inflammatoire, la cytokine 1 inhibitrice des macrophages (MIc-1), serait positivement associé au risque de CCR . **(Mehta *et al*., 2014)**

1.3.5. Biomarqueurs Non invasifs :

a) Cellules tumorales circulantes:

Les cellules tumorales circulantes (CTC) sont des cellules tumorales (principalement des cellules souches cancéreuses) dérivées de tumeurs primaires ou de métastases qui circulent dans le sang périphérique. La présence de CTC dans le sang est associée à une maladie évolutive ou métastatique. (**Aghagolzadeh *et al* .,2016)**

b) ADN sans cellules en circulation:

Les cellules tumorales peuvent libérer de l'ADN dans la circulation, qui est ensuite transportée sous forme d'ADN libre et enrichie en sang et en urine. **(Utting *et al*., 2002)**

c) MicroARN circulants:

En raison de la stabilité des microARN circulants ainsi que du rôle potentiel de la dérégulation des microARN à différents stades de la cancérogenèse ils ont le potentiel de servir de biomarqueurs non invasifs très prometteurs pour différents types de cancers humains.**(Berger and Reiser, 2013)**

d) Protéines sécrétées :

Il s'agit des protéines perdues ou sécrétées par les cellules cancéreuses dans la circulation sanguine, Ces marqueurs protéiques comprennent l'antigène carcinoembryonales en circulation (CEA) qui pourrait montrer un fort impact pronostique chez les patients atteints de CCR (Duffy, 2015). En plus des antigènes glucidiques (CA19-9, CA50, CA72-4), ligand soluble Fas (FasL), p53, et VEGF. **(Hundt *et al.*, 2007)**

1.3.6. Biomarqueurs d'outils:

La présence de biomarqueurs tumoraux dans les selles peut être attribuée à une sécrétion, une exfoliation ou une fuite.**(Osborn and Ahlquist, 2005)**

Les marqueurs basés sur les selles proviennent de colonocytes vitaux et apoptotiques, perdus dans la lumière colorectale.

Ces biomarqueurs de selles comprennent l'ADN de selles (ADNs), , des miARN, des biomarqueurs de protéines ainsi que des molécules sécrétoires et des matériaux biochimiques résultant du métabolisme des cellules cancéreuses. **(Dhaliwal *et al.* ,2015)**

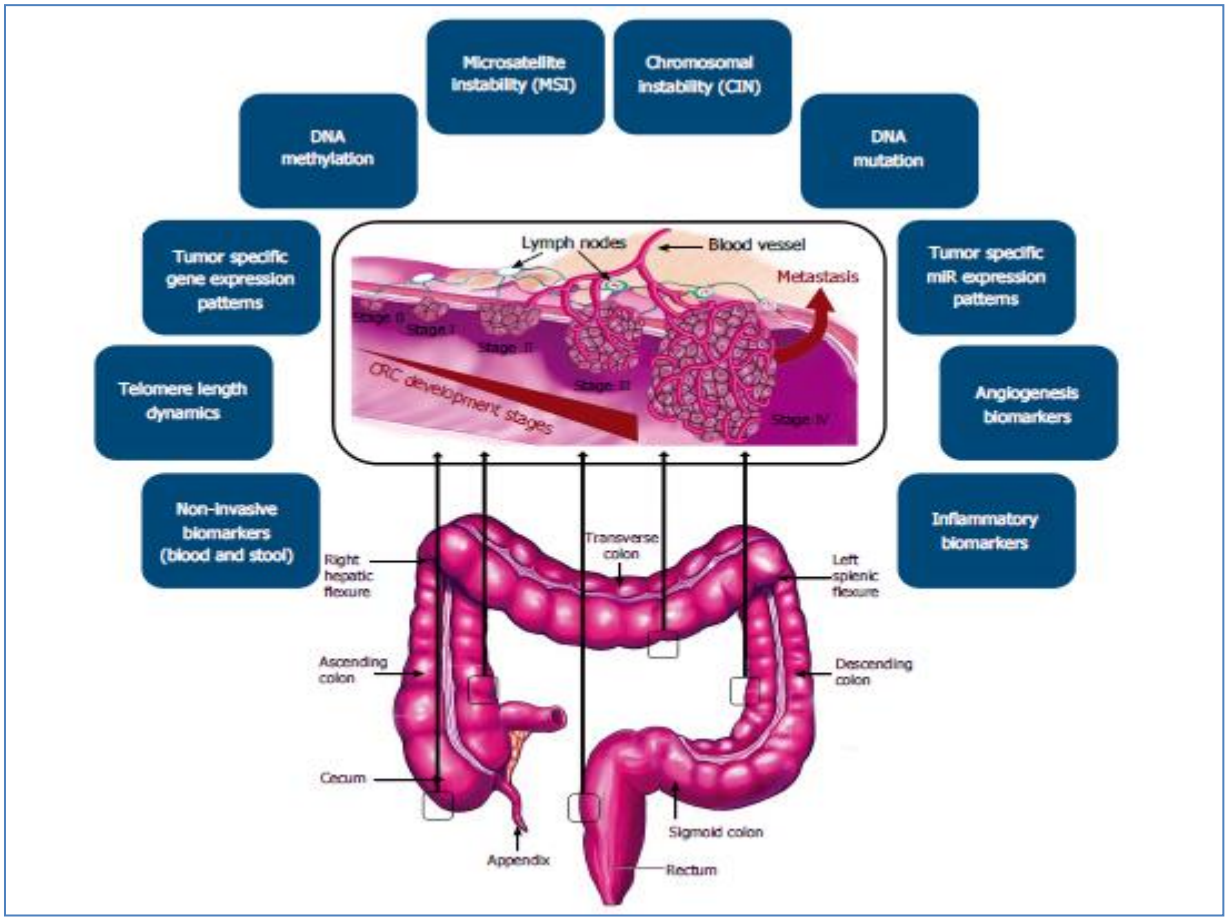


Figure 16: Différentes classes de biomarqueurs moléculaires et cellulaires associés au cancer colorectal. (Aghagolzadeh *et al.*, 2016)

V .Le microenvironnement tumoral et le système immunitaire :

1.1. Le microenvironnement tumoral :

Les cellules cancéreuses de la tumeur primaire ou métastatique secondaire ont la capacité de constitué leur propre microenvironnement tumoral dont la composante cellulaire est de nature stromale et immunitaire. Les cellules du stroma (fibroblastes, cellules endothéliales, leucocytes infiltrants et autres cellules) sont aujourd'hui clairement impliquées dans toutes les étapes de la progression tumorale. Ces dernières vont non seulement favoriser l'expansion locale de la tumeur primaire mais également faciliter sa progression à distance dans les organes cibles **(Joyce and Pollard , 2009)**. Le microenvironnement tumoral représente un système complexe d'échanges dynamiques entre les cellules cancéreuses et le reste des cellules de l'organisme, chacune influençant le devenir de l'autre.

1.1.1. Les fibroblastes associés aux tumeurs :

Parmi les cellules qui composent le stroma, les fibroblastes sont les cellules les plus représentées.

Dans le cancer colorectal, les fibroblastes ont été clairement identifiés comme participant à la promotion de l'invasion tumorale **(De Wever *et al*. ,2004)** et à la dissémination métastatique via la voie de signalisation du TGFβ dans les CAFs . **(Calon *et al*., 2012)**

1.2. Généralité sur l'interaction entre le système immunitaire et le cancer *:*

Le système immunitaire est un réseau d'interactions d'organes, de tissus, de cellules et de produits cellulaires qui détecte, repousse et éradique les agents pathogènes et les molécules étrangères. (**Parkin and Cohen, 2001)**

Les mécanismes de défense de l'hôte se composent d'une immunité naturelle, responsable de la protection initiale contre les infections, et de l'immunité adaptative, qui se développe plus lentement et met en œuvre une défense tardive et plus efficace contre les infections. **(Abbas *et al*., 2016)**

1.2.1. L'immunoediting : la théorie des trois E :

Au début des années 2000, Dunn et Schreiber proposent de réviser la théorie de l'immunosurveillance et de l'intégrer dans une théorie plus large dénommée immunoediting. Cette théorie prend en compte les interactions entre les cellules cancéreuses et les cellules du système immunitaire, chacune influençant et modifiant le comportement de l'autre **(Dunn *et al* ., 2002)**.Trois étapes chronologiquement distinctes sont individualisées :

a) <u>La phase d'élimination :</u>

L'élimination est une phase d'immuno-édition du cancer où le système immunitaire inné et adaptatif détecte et détruit ensemble des tumeurs précoces avant qu'elles ne deviennent cliniquement visibles (Fig, 17).

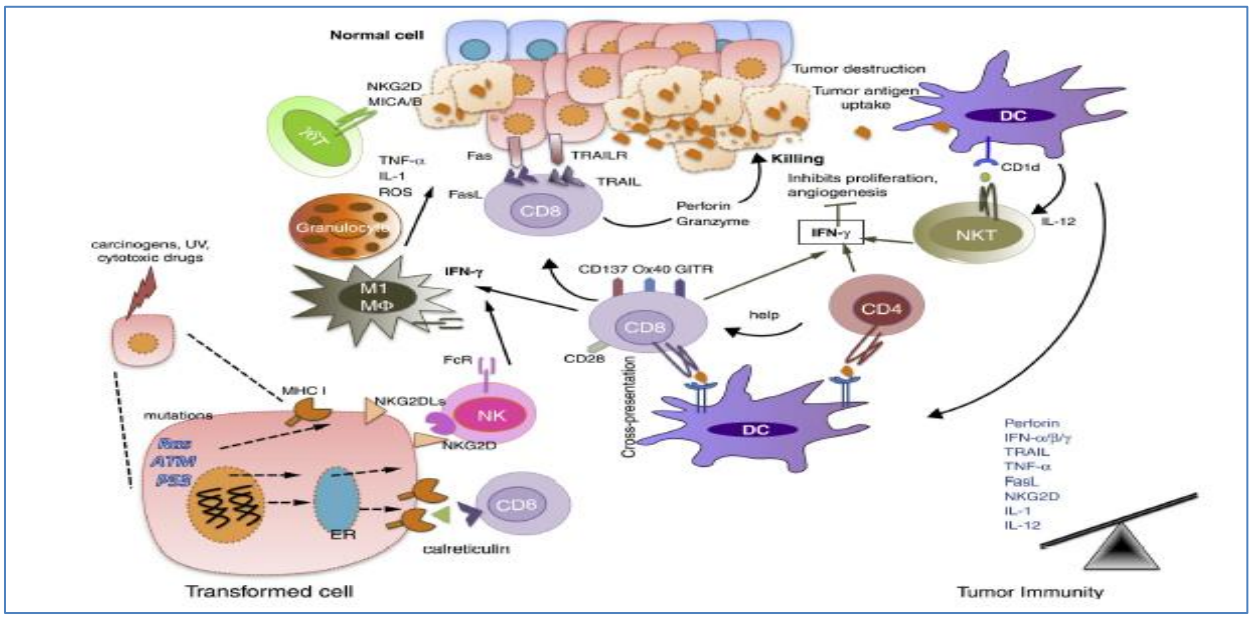


Figure 17: Ensemble des cellules immunitaire qui présente dans la phase d'élimination. (Mittal *et al.* 2014)

b) <u>La phase d'équilibre :</u>

Le système immunitaire maintient la tumeur dans un état de dormance fonctionnelle. Certaines cellules tumorales subissent des changements génétiques et épigénétiques et en raison de la pression immunitaire constante, les variantes des cellules tumorales évoluent qui résistent à la reconnaissance immunitaire (perte d'antigène ou défauts de présentation de l'antigène) et induisent une immunosuppression (PDL-1). La phase d'équilibre est un équilibre entre les cytokines anti-tumorales (IL-12, IFN-γ) et les promotrices de tumeurs (IL-10, IL-23)(Fig,18). **(Mittal *et al.*, 2014)**

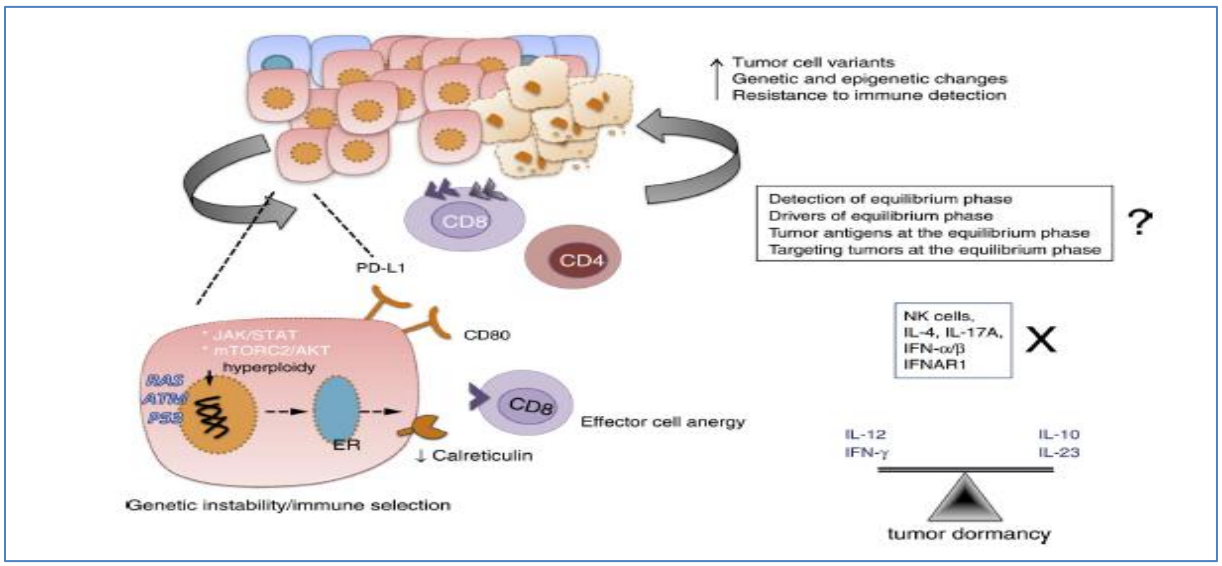


Figure 18: Ensemble des cellules immunitaires qui présente dans la phase d'équilibre. (Mittal *et al.* ,2014)

c) La phase d'évasion :

Le système immunitaire ne parvient pas à limiter la croissance tumorale et les cellules tumorales émergentes, provoquant une maladie cliniquement apparente. Dans cette phase, les cellules tumorales échappent à la reconnaissance immunitaire (perte d'antigènes tumoraux, MHC classe I ou molécules co-stimulantes),les cellules cancéreuses expriment des molécules de résistance accrue (STAT-3) , de survie (molécule anti-apoptotique bcl2), d'immunosuppression (IDO, TDO , PD-L1, galectine-1/3/9, CD39, CD73, récepteurs d'adénosine) et sécrètent des cytokines VEGF, TGF-β, IL-6, M-CSF qui améliorent l'angiogenèse(Fig,19).

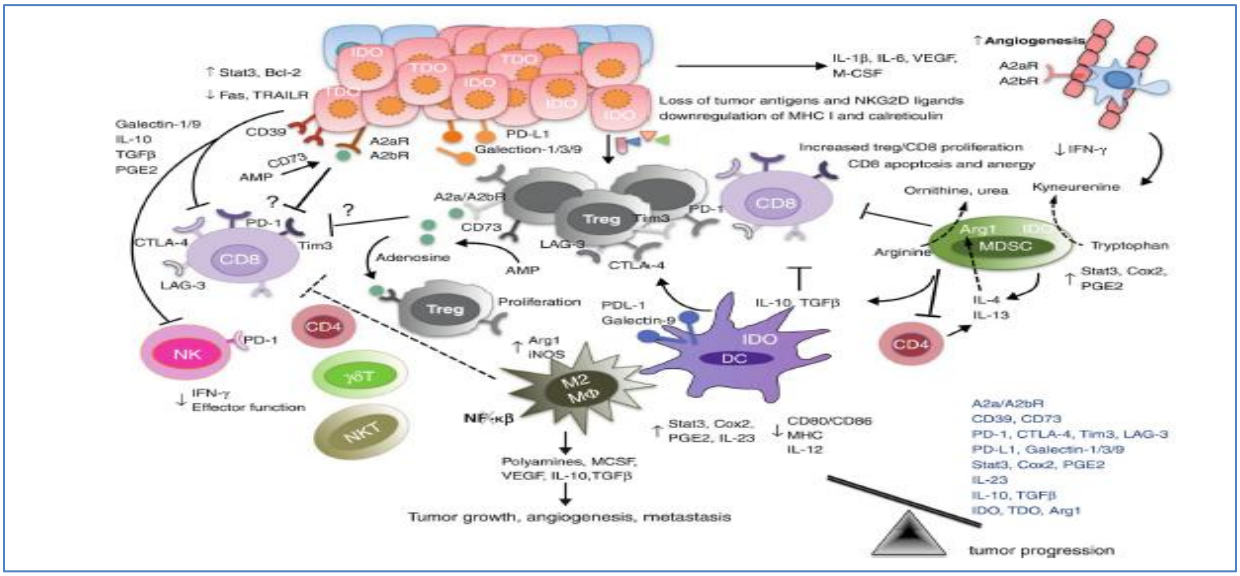


Figure 19: Ensemble des cellules immunitaires qui présente dans la phase d'équilibre. (Mittal *et al.* ,2014)

1.3. Le système immunitaire et le cancer colorectal :

1.3.1 L'inflammation et développement du cancer colorectal :

Le gros intestin (côlon) n'est pas impliqué dans la digestion mais est le réservoir d'un grand nombre de micro-organismes commensaux essentiels à la santé. Le système immunitaire colique reconnaît ces micro-organismes comme des dangers potentiels et les maintient «à bout de bras» sans les expulser. Cela implique la production d'une couche de mucus épaisse, la génération d'anticorps IgA et la présence d'un grand nombre de cellules T régulatrices. **(Mowat and Agace, 2014)**

Les cellules épithéliales intestinales (IEC) acquièrent une série de propriétés qui leur permettent de fonctionner comme une barrière sélective, d'orchestrer l'interaction complexe entre l'hôte et son environnement et de maintenir l'homéostasie tissulaire. De même que d'autres cellules muqueuses et sous-muqueuses, y compris les cellules du système immunitaire et la couche de mucus sus-jacente, les IEC constituent un bouclier protecteur qui se dresse entre l'hôte et la lumière intestinale dangereuse **(Turner, 2009), (Zhang *et al.* 2015)** Les dommages à cette barrière entraînent des interactions pathologiques entre les cellules épithéliales, la microbiote et le système immunitaire.

Cela pourrait entraîner une perturbation de l'homéostasie, des réponses inflammatoires pathologiques telles que les IBD (Inflammatory bowel disease) et une tumorigenèse. Le dysfonctionnement de la barrière a été lié à diverses conditions pathologiques **(Tlaskalová-Hogenová *et al* . 2011)**, IBD **(Kiesslich *et al* . ,2012 ;Salim and Söderholm, 2011)** et CCR **(Velcich *et al* .2002).**

1.3.2 L'immunité innée dans le cancer colorectal :

Il est bien connu que l'immunité innée représente la première ligne de défense immunitaire du corps face à une situation anormale, comme le cancer, et n'implique pas une reconnaissance spécifique des peptides immunogènes ou des antigènes. **(Disis, 2010)**

a) Les macrophages :

Les macrophages font partie du système phagocytaire mononucléaire (MPS) qui joue un rôle pivot dans la réponse immunitaire innée de l'hôte contre toute infection pathogène. **(Liu and Cao, 2015)**

De plus, les macrophages sont également impliqués dans l'homéostasie tissulaire, l'inflammation et la réparation et le développement des tissus. **(Petty and Yang, 2017)**

Classiquement, il existe deux types de macrophages, à savoir les macrophages de type M1 (macrophages M1) et les macrophages de type M2 (macrophages M2).

1.Les macrophages M1 jouent un rôle important dans la réponse innée contre l'infection pathogène

2.Les macrophages M2 agissent dans la réparation des tissus et la progression tumorale. Les macrophages sont caractérisés distinctement en fonction des facteurs de croissance et des chimiokines présents dans son microenvironnement tumorale (TME).

Mais en même temps, Dans certaines conditions physiologiques et pathologiques, on trouve que le macrophage M2 est capable de se dépolariser en macrophage M1, vice versa, en raison de sa caractéristique de haute plasticité. **(Yahaya *et al*., 2019)**

Les macrophages infiltrant les tissus tumoraux ou peuplés dans le microenvironnement des tumeurs solides sont définis comme des macrophages associés aux tumeurs (TAM).

Dans le CCR Les preuves actuelles suggèrent que l'inflammation et les TAM peuvent également favoriser la croissance tumorale et métastases. il existe une association entre les densités TAM intra-tumorales et l'agressivité maligne du CCR. **(Kang *et al*. , 2010)**
Le TAM dans le CCR s'est révélé capable de favoriser l'angiogenèse et les métastases en raison de sa capacité à sécréter le VEGF. **(Barbera-Guillem *et al*. 2002)**

Aussi ils jouent un rôle régulateur dans le microenvironnement tumoral en modulant la sécrétion de cytokines telles que l'IL-6 et l'IL-10, ce qui oblige les cellules cancéreuses à manipuler leur microenvironnement pour faciliter la croissance du cancer **(Herbeuval *et al*.,**

2004)et via IL-1β, favorise la signalisation Wnt dans les cellules cancéreuses du côlon, favorisant la croissance tumorale **(Bienz and Clevers, 2000)**.

Malgré les nombreuses études révélant la fonction protumorale des TAMs, d'autres leur assignent activité antitumorale avec des chances de survie sans maladie améliorée. **(Erreni *et al*., 2011).**

b) Les mastocytes :

Les mastocytes sont des cellules myéloïdes résidentes dans les tissus qui sont généralement divisées en deux types distincts: Les mastocytes des tissus conjonctifs et les mastocytes muqueux. Ces derniers peuplent le mésenchyme sous-jacent à l'épithélium des voies respiratoires et du tractus gastro-intestinal.

Ils contiennent des granules cytoplasmiques remplis de médiateurs de l'inflammation tels que les cytokines, les protéases, l'histamine, la sérotonine et les eicosanoïdes. Les mastocytes se dégranulent lors de leur activation par des récepteurs de reconnaissance des antigènes (TLR) ou après réticulation du récepteur IgE (cross linking) . **(Heijmans *et al*. ,2012)**

Les MCs peuvent influencer directement la prolifération et l'invasion des cellules tumorales, mais aussi aider indirectement les tumeurs en organisant leur microenvironnement et en modulant les réponses immunitaires aux cellules tumorales. Toutefois, elle sont surtout connu pour orchestrer l'inflammation et l'angiogenèse. Le rôle des MC dans la mise en forme des réponses immunitaires adaptatives est devenu le centre des recherches récentes. Celles-ci (MCs) mobilisent les cellules T et les cellules dendritiques présentant l'antigène.

Ils fonctionnent comme des intermédiaires dans la tolérance induite par les cellules T régulatrices (Treg) mais peuvent également modifier ou inverser les propriétés suppressives des Treg. Le rôle central des MCs dans le contrôle de l'immunité innée et adaptative leur confère la capacité de régler la nature des réponses de l'hôte au cancer et finalement d'orienter l'issue de la maladie et le sort du patient atteint de cancer. Néanmoins, son rôle protecteur dans le cancer reste controversé. **(Khazaie *et al*., 2011)**

c) Les neutrophiles :

Ils sont classiquement caractérisés en fonction de leur capacité à induire une phagocytose, à libérer des enzymes lytiques et à produire des espèces réactives de l'oxygène (ROS). (**Borregaard, 2010 ;Nothan, 2006)**

1. Certaines populations de neutrophiles, appelées neutrophiles associés aux tumeurs (TAN), ont des fonctions de soutien aux tumeurs.
2. La plasticité entre les neutrophiles suppresseurs de tumeurs et les neutrophiles de soutien est régulée par la signalisation du facteur de croissance transformant TGF -β et de INF-β. **(Mizuno *et al* ., 2019)**

Certaines études ont démontré que les TAN favorisent la propagation des cellules cancéreuses aux organes distants. **(Mizuno *et al*., 2019)**, et contribuent à l'invasion tumorale et à

l'angiogenèse par la production de métalloprotéinase matricielle 9 (MMP9), du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) et du facteur de croissance hépatocytaire (HGF) dans les sites primaire et métastatique. Les neutrophiles favorisent également la dissémination des cellules tumorales en capturant les cellules tumorales circulantes à l'aide de pièges extracellulaires de neutrophiles et favorisent leur migration vers des sites distants. **(Halazun *et al.* ,2008)**

d) Les cellules NK :

Les cellules Natural Killer NK sont des lymphocytes granulaires qui font partie de la réponse immunitaire cellulaire innée. Dans le CCR, un nombre élevé de cellules NK dans l'infiltrat inflammatoire a été associé à un meilleur pronostic. **(Salama and Platell, 2008)**

Le nombre des cellules NK diminue avec l'augmentation du stade de cancer. **(Veselý *et al.*, 2005)**

Une majorité d'adénocarcinomes colorectaux présentent une expression diminuée du CMH de classe I, les rendant particulièrement vulnérables à la destruction par les cellules NK. **(Sandel *et al* .,2005)**

e) Les cellules dendritiques (DC) :

Les cellules dendritiques (DC), cellules présentatrices d'antigènes qui sont essentielles à la stimulation d'une réponse immunitaire adaptative anti-tumorale efficace, peuvent devenir défectueuses dans le microenvironnement tumoral et aider à l'évasion immunitaire de la tumeur en omettant de stimuler les Lymphocytes T.

Au cours de la phase d'amorçage de la réponse anti-tumorale, survenant dans les ganglions lymphatiques, le dysfonctionnement des DC est dû à l'incapacité de présentation croisée et à une expression inadéquate des ligands costimulateurs .

Pendant la phase effectrice, opérant dans la masse tumorale, le dysfonctionnement DC implique: un recrutement inadéquat des lymphocytes T effecteurs activés, la présence de mécanismes immunitaires inhibiteurs dominants capables d'abroger la fonction effectrice des lymphocytes T (par exemple, les récepteurs inhibiteurs tels que l'antigène anti-cytotoxique des lymphocytes T 4(CTLA-4) et mort programmée 1(PD-1)), cellules suppressives extrinsèques (Tregs, cellules suppressives dérivées des myéloïdes), inhibiteurs métaboliques (IDO, arginase) et des cytokines inhibitrices (IL-10, TGF-β). **(Harris and Drake, 2013)**

1.3.3 L'immunité adaptative dans le cancer colorectal :

Il est aujourd'hui bien reconnu que les cellules du système immunitaire adaptatifs sont recrutées dans les CCR et les tumeurs associées à la colite (CAC) ; type spécifique de cancer colorectal qui se développe à partir d'une ancienne colite chez les patients atteints de maladie intestinale inflammatoire **(Wu *et al.*,2018)**, où ils ont des rôles pro et anti tumorigènes.

a) Les lymphocytes T :

i. Les lymphocytes T cytotoxiques (cellules T CD8 + ou CTL) :

Elles Constituent l'un des principaux effecteurs de l'immunité antitumorale. Pour que les lymphocytes T CD8 + reconnaissent les antigènes, ceux-ci doivent être exposés sur les cellules tumoral associée aux protéines de classe I de l'antigène leucocytaire humain (HLA I). **(Paschen *et al*., 2004)**

Une fois activés, les lymphocytes T cytotoxiques peuvent médier la destruction spécifique des cellules tumorales par la libération de composants lytiques via l'interaction cellule-cellule. **(Paschen *et al*. ,2004)**

La Perforine, une protéine cytolytique présente dans les granules des lymphocytes T CD8 et des cellules NK, et les protéases enzymatiques, dont le granzyme B, sont sécrétées, déterminant la mort cellulaire par perturbation de la membrane cellulaire et activation de la voie apoptotique, respectivement.

ii. Les lymphocytes T helper CD4 + :

Les lymphocyte T helper CD4 + ne répondent qu'aux antigènes présentés par les protéines HLA de classe II exprimées par les CD, sont importantes pour l'immunité antitumorale.

Sur le profil particulier des cytokines induites, les lymphocytes T CD4 + sont principalement subdivisés en lymphocytes Th1 ou Th2 **(Barnas *et al*., 2010).** Les cellules Th1 sécrètent des cytokines telles que l'interféron gamma (IFN-γ) et le TNF-α, et soutiennent les lymphocytes T cytotoxiques en produisant de l'IL-2, nécessaire à la prolifération des cellules T CD8 +. Inversement, les cellules Th2 sécrètent principalement IL-10, IL-4 et IL-5 et limitent la prolifération des lymphocytes T cytotoxiques. **(Barnas *et al*., 2010).**

iii. Les lymphocytes T régulatrices (cellules Treg) :

Elles ont été définies comme une population de cellules T qui supprime fonctionnellement une réponse immunitaire en influençant l'activité d'un autre type cellulaire .**(Zou, 2006)**

La déplétion des Tregs dans le sang périphérique des patients atteints de CCR a récemment montré qu'elle démasquait les réponses des lymphocytes T CD4 + aux antigènes tumoraux.

Il est connu que les antigènes auto-tumoraux peuvent également induire la prolifération préférentielle des cellules Treg CD4 + CD25 + FOXP3 +, et peuvent affecter la fonction antitumorale des cellules effectrices via la sécrétion de TGF-β et d'IL-10. **(Khan *et al*., 2010)**

b) Les lymphocytes B :

Le rôle joué par les cellules B dans l'immunologie du cancer reste encore complexe et quelque peu controversé. Selon leur état d'activation, les lymphocytes B ont eu des rôles divergents sur la différenciation des lymphocytes T et la fonction effectrice.

Il a été rapporté que les lymphocytes B au repos trop simplificateurs suppriment l'immunité anti tumorale médiée par les lymphocytes T, en agissant sur les lymphocytes T CD4 + et CD8+. En revanche, un certain nombre de rapports suggèrent l'efficacité des lymphocytes B activés dans l'immunothérapie cellulaire des tumeurs malignes. **(Grizzi *et al*., 2013)**

VI. Diagnostic et Traitement :

1.1. Diagnostic du cancer colorectal :

1.1.1. Le cancer du côlon est généralement assez insidieux dans son développement :

Les symptômes du CCR sont le résultat de la croissance de la tumeur dans la lumière ou les organes adjacents.

Les patients symptomatiques peuvent avoir des épisodes de saignement par anum (hématochezia ou méléna) ou une fréquence accrue de dysfonctionnement intestinal constipation ou diarrhée et / ou un inconfort abdominal vague.

La perte de poids est moins courante à moins que la maladie ne soit avancée, mais la fatigue et la faiblesse sont fréquentes. À l'occasion, le degré d'anémie peut être suffisamment grave pour entraîner des symptômes d'ischémie cardiaque chez les patients atteints de maladie coronarienne occulte et de syncope, ce qui conduit à la découverte d'une anémie et à des signes de saignement de la tumeur du côlon.

La fatigue et l'anémie ferriprive sont plus fréquentes avec les lésions du côté droit. Le sang rouge vif brut par le rectum, l'augmentation des crampes et des douleurs abdominales sont des symptômes qui suggèrent une lésion du côté gauche. Les tumeurs avancées peuvent présenter des symptômes indiquant une extension à d'autres organes, tels que la vessie (pneumaturie).

La coloscopie est le test de diagnostic le plus précis pour le CCR car elle fournit une visualisation directe, une détermination assez précise de l'emplacement et la possibilité d'obtenir du tissu tumoral pour un examen histologique.

Le cancer du rectum peut avoir un large éventail de présentations cliniques :

Les premiers symptômes suggérant un carcinome rectal comprennent des saignements rectaux et des changements subtils dans les habitudes intestinales. Les saignements rectaux sont souvent mélangés avec des selles ou peuvent recouvrir leur surface. Il peut être rouge vif et séparé des selles et est donc souvent attribué à tort aux hémorroïdes.

Une fréquence accrue de défécation, une diminution du calibre des selles, du mucus avec des selles ou une diarrhée muqueuse (particulièrement associée aux gros adénomes villeux) est assez courante. Les tumeurs avancées induisent un sentiment permanent de plénitude et de ténesme et une tension accrue

Pendant la défécation. Des douleurs pelviennes sacrées ou profondes, irradiant parfois vers le bas du périnée et des cuisses, surviennent lorsque la tumeur envahit le sacrum et le plexus sacré des nerfs.

Des douleurs anales, initialement au moment de la défécation et subséquentes par la suite, peuvent survenir lorsqu'un faible cancer rectal envahit le canal anal. L'incontinence survient lorsque le sphincter anal est impliqué. .**(Young *et al* . ,2012)**

1.1.2. Quelque technique de diagnostic du cancer colorectale :

a) Test de sang occulte fécal :

Les CCR font couler du sang qui peut être détecté dans les selles, même lorsque l'individu est cliniquement asymptomatique. Les grands adénomes font couler le sang de façon plus intermittente, nécessitant des tests répétés pour garantir une détection fiable. Un test FOB positif donne à la personne une coloscopie pour une visualisation complète du côlon avec élimination de tous les polypes (le cas échéant).

b) Test d'immunohistochimie fécal (FIT):

Les limites du gFOBt ont conduit au développement d'un test basé sur l'immunochimie (iFOBt, test d'immunohistochimie fécale [FIT]). Une comparaison randomisée entre les deux a démontré un taux de positivité de 5,5% pour l'iFOBt qui était plus du double des 2,4% de gFOBt. Cela a entraîné une augmentation significative du nombre de coloscopies et la détection d'un nombre accru de cancers et d'adénomes avancés.

L'iFOBt est un test semi-quantitatif, donc la valeur seuil peut être décalée, en fonction de la disponibilité des ressources de coloscopie et du risque de CCR dans une population donnée. Sous réserve des coûts, c'est désormais la méthodologie recommandée pour l'échantillonnage des matières fécales .**(Young *et al* ., 2012)**

c) Coloscopie :

La coloscopie est l'étalon-or pour le diagnostic du cancer colorectal. Il a une grande précision diagnostique et peut évaluer l'emplacement de la tumeur.

Il est important de noter que la technique peut permettre un prélèvement de biopsie simultané et, par conséquent, une confirmation histologique du diagnostic et du matériel de profilage moléculaire.

La coloscopie est également la seule technique de dépistage qui fournit à la fois un effet diagnostique et thérapeutique.

L'ablation des adénomes à l'aide d'une polypectomie endoscopique peut réduire l'incidence du cancer et la mortalité. **(Pox *et al.* ,2012)**

La qualité de la coloscopie est un facteur déterminant dans le rendement diagnostique du cancer et de l'adénome, qui est le moyen le plus sûr d'éviter les cancers à intervalles (c'est-à-dire une tumeur apparaissant entre les visites de dépistage). **(Kaminski *et al.* , 2010)**

d) Sigmoidoscopie flexible :

La sigmoïdoscopie flexible est un outil de dépistage endoscopique permettant de visualiser le côté gauche du côlon. Au cours de la procédure, il est possible d'éliminer les polypes. La procédure peut être effectuée sans sédation et avec la préparation intestinale donnée juste avant le début de la procédure. C'est une procédure rapide. Elle peut être réalisée par des médecins et des non-médecins et les complications en l'absence de polypectomie sont négligeables.

Les patients présentant une pathologie significative à la sigmoïdoscopie flexible, y compris des adénomes à haut risque (multiple,> 1 cm ou histologie villeuse), passent à une coloscopie complète. Il existe une incertitude sur la gestion des adénomes tubulaires plus petits (6 à 10 mm). La plupart des cliniciens procèdent à une coloscopie dans ces cas. Une seule sigmoïdoscopie flexible entre 55 et 64 ans a été proposée comme stratégie pour réduire l'incidence et la mortalité des CCR .**(Whyte *et al* ., 2012)**

e) Nouvelles technologies de dépistage du cancer colorectal :

i. La colonographie tomographique informatisée (CTC) :

Un balayage de l'abdomen et du bassin suivi d'une reconstruction en imagerie 2D et 3D pour créer une «coloscopie virtuelle». Cette technique a une sensibilité et une spécificité élevées pour détecter les gros polypes (10 mm ou plus), mais une sensibilité plus faible pour les petits polypes et ne détecte pas les lésions plates qui semblent importantes dans le CCR du côté droit**.(Pickhardt *et al* .2003)**l'ajout de contraste fécal oral le marquage a contribué à améliorer l'interprétation de la procédure.

ii. La détection d'ADN anormal dans les échantillons de selles :

Il est possible que ce soit une future alternative à la détection de sang dans les échantillons de selles. Les tests ADN se sont rapidement améliorés en ce qui concerne le choix du panel de marqueurs et l'utilisation de solutions tampons et de conservation. Il s'est révélé efficace pour détecter à la fois les cancers et l'adénome. Tout comme les tests fécaux sanguins, les tests ADN détectent également les lésions néoplasiques proximales et distales**. (Ahlquist *et al* .,2012)**

iii. l'endoscopie par capsule :

En avalant la pilule d'endoscopie par capsule, des images non invasives du côlon peuvent être obtenues. Cependant, il n'a pas encore démontré une sensibilité ou spécificité suffisante pour être recommandé comme outil de dépistage. **(Rokkas *et al*., 2010)**

f) Évaluation en laboratoire :

L'évaluation de laboratoire standard comprend un hémogramme, une évaluation de la capacité de coagulation, des tests de la fonction hépatique et rénale, une glycémie à jeun, des électrolytes, une analyse d'urine et une mesure du niveau d'antigène carcinoembryonnaire

(AEC). D'autres études de laboratoire sont déterminées par un historique minutieux des problèmes médicaux antérieurs et un examen approfondi du système.

i. Numération globulaire complète (FNS):

Ce test mesure les différents types de cellules dans le sang. Cela peut montrer si le patient souffre d'anémie (trop peu de globules rouges). Certaines personnes atteintes d'un cancer colorectal deviennent anémiques parce que la tumeur saigne depuis longtemps.

ii. Enzymes hépatiques:

Subir un test sanguin pour vérifier la fonction hépatique, car le cancer colorectal peut se propager au foie. **(Société canadienne de cancer ,2020)**

g) Les tests d'imagerie pour rechercher un cancer colorectal :

Les tests d'imagerie utilisent des ondes sonores, des rayons X, des champs magnétiques ou des substances radioactives pour créer des images de l'intérieur de votre corps. Les tests d'imagerie peuvent être effectués pour un certain nombre de raisons, telles que:

- Pour examiner les zones suspectes pouvant être cancéreuses
- Pour savoir jusqu'où le cancer s'est propagé
- Pour aider à déterminer si le traitement fonctionne. (**American Cancer Society ,2018)**

i. Tomodensitométrie :

Lors d'une tomodensitométrie (TDM), on emploie des appareils radiographiques particuliers afin de produire des images à 3 dimensions et en coupes des organes, tissus, os et vaisseaux sanguins du corps. Un ordinateur assemble les clichés en images détaillées.

La TDM permet de vérifier si le cancer colorectal s'est propagé à des ganglions lymphatiques ou à des organes du thorax, de l'abdomen et du bassin. On peut faire une TDM du bassin pour mesurer la distance entre une tumeur au rectum et l'anus. On peut aussi faire une biopsie au cours de la TDM pour savoir si le cancer s'est propagé à des organes comme le foie.

Lors de la coloscopie virtuelle, on a recours à la TDM pour produire des images du côlon et du rectum sans utiliser d'endoscope. Si l'équipement de coloscopie virtuelle est disponible, il est possible qu'on vous propose cet examen si vous ne pouvez pas passer de coloscopie habituelle. **(Société canadienne de cancer ,2020)**

ii. L'echographie :

Lors d'une échographie, on a recours à des ondes sonores de haute fréquence pour produire des images de parties du corps. On peut faire une échographie pour vérifier si le cancer colorectal s'est propagé au foie. **(American Cancer Society, 2018)**

iii. l'échographie transrectale (ETR) :

Aussi appelée échographie endorectale, on insère une sonde ultrasonore dans le rectum. On y a recours pour établir le stade du cancer du rectum, dont la profondeur à laquelle la tumeur a envahi la paroi du rectum, et pour mesurer la distance entre une tumeur au rectum et l'anus. **(American Cancer Society, 2018)**

iv. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

Comme les tomodensitogrammes, les IRM montrent des images détaillées des tissus mous du corps. Mais l'IRM utilise des ondes radio et des aimants puissants au lieu des rayons X. Un produit de contraste appelé gadolinium peut être injecté dans une veine avant le scan pour mieux voir les détails.

L'IRM peut être utilisée pour examiner les zones anormales du foie ou du cerveau et de la moelle épinière qui pourraient propager le cancer. **(American Cancer Society, 2018)**

v. IRM endorectale :

les examens IRM peuvent être utilisés chez les patients atteints de cancers rectaux pour voir si la tumeur s'est propagée dans les structures voisines. Cela peut aider à planifier une intervention chirurgicale et d'autres traitements. Pour améliorer la précision du test, certains médecins utilisent l'IRM endorectale . Pour ce test, le médecin place une sonde, appelée bobine endorectale , à l'intérieur du rectum. Cela reste en place pendant 30 à 45 minutes pendant le test et peut être inconfortable. **(American Cancer Society,2018)**

vi. Radiographie pulmonaire :

Une radiographie peut être effectuée après le diagnostic du cancer colorectal pour voir si le cancer s'est propagé aux poumons. **(American Cancer Society ,2018)**

vii. Tomographie par émission de positrons (TEP) :

Les scanners TEP utilisent généralement une forme de sucre radioactif qui est injecté dans le sang. Les cellules du corps absorbent différentes quantités de sucre, selon leur vitesse de croissance. Les cellules cancéreuses, qui se développent rapidement, sont plus susceptibles d'absorber de plus grandes quantités de sucre que les cellules normales. Une caméra spéciale est utilisée pour créer une image des zones de radioactivité dans le corps.

L'image d'une TEP n'est pas aussi détaillée qu'une tomodensitométrie ou une IRM, mais elle fournit des informations utiles sur la probabilité ou non de cancer des zones anormales observées lors de ces autres tests.

Le médecin peut utiliser ce test pour voir si le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques ou à d'autres parties du corps. Une TEP peut également être utile si votre médecin pense que le cancer s'est propagé mais ne sait pas où**.(American Cancer Society,2018)**

- TEP / TDM (tomographie par émission de positons):

Certaines machines peuvent effectuer simultanément une TEP et une tomodensitométrie. Cela permet au médecin de comparer les zones de radioactivité plus élevée sur le TEP avec l'image plus détaillée de cette zone sur le scanner. **(American Cancer Society, 2018)**

- Angiographie :

L'angiographie est un test aux rayons X pour observer les vaisseaux sanguins. Un colorant de contraste est injecté dans une artère, puis des radiographies sont prises. Le colorant décrit les vaisseaux sanguins aux rayons X.

Si votre cancer s'est propagé au foie, ce test peut montrer les artères qui fournissent le sang à ces tumeurs. Cela peut aider les chirurgiens à décider si les tumeurs hépatiques peuvent être enlevées et, dans l'affirmative, cela peut aider à planifier l'opération. L'angiographie peut également aider àplanifier d'autres traitements pour le cancer propagé au foie, comme l'embolisation**. (American Cancer Society,2018)**

h) Recherche des Marqueurs de pathologie pour le cancer colorectal :

La Biologie moléculaire L'ensemble des biomarqueurs précités se détermine par la technique de biologie moléculaire (recherche d'IMS ou recherche de mutation de gènes). L'analyse des biomarqueurs est effectuée sur un fragment de tumeur, le plus souvent fixé et inclus en paraffine et conservé dans un laboratoire d'anatomie-pathologique.

Des anomalies sont donc recherchées sur de l'ADN extrait à partir d'un petit fragment de tumeur, après une étape d'amplification de l'ADN (phase pré-analytique).

Pour la recherche de mutations, la technique classique de séquençage Sanger est de plus en plus remplacée par des techniques plus sensibles, soit de séquençage amélioré « pyroséquençage » ou dérivé « Snapshot » ou bien par des techniques dites ciblées car seul le brin d'ADN muté sera amplifié (amplification allèle spécifique, discrimination allélique, etc.) en plus une techniques dites de « haut-débit » (ex :NGS ou séquenceur de nouvelle génération) qui permettront l'analyse de plusieurs dizaines de mutations en une seule analyse dans un échantillon donné.**(Laurenty *et al* . ,2015)**

Tableau 2 et 3 : Biomarqueurs moléculaires de Diagnostiques et de pronostiques respectivement utilisés dans la prise de décision clinique en matière de normes de soins dans le cancer colorectal. (Niederhuber *et al.*, 2014)

Biomarqueur	Objectif
Détection de la mutation *APC*	Diagnostic de FAP
Expression de la protéine MMR (MSH2, MLH1, MSH6, PMS2)	Diagnostic de HNPCC
Analyse MSI (instabilité des microsatellites)	
Détectionde la mutation *BRAF*	
Détectionde la mutation *MYH*	Diagnostic de la polypose associée à MYH
Détection de mutation LKB1, SMAD4, BMPR1A, PTEN	Diagnostic des syndromes de polypes hamartomateux

Biomarqueur	Objectif
Analyse de mutation *KRAS* Analyse de mutation *BRAF*	Stratification moléculaire pour le traitement avec inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)
Expression de la protéine thymidylate synthase	Identification de la réponse au 5-FU
MSI	Identification de la réponse au 5-FU
Signature d'expression génique	Pronostic

i) Place de l'immunohistochimie dans l'analyse des biomarqueurs :

L'immune histochimie a une place de choix dans l'évaluation de l'expression des protéines MMR. Lorsqu'elle est complète (analyse des quatre protéines MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2) et réalisée dans de bonnes conditions, elle est aussi sensible que la biologie moléculaire pour détecter une déficience du système MMR ; elle a de plus l'avantage de cibler la protéine défectueuse et donc d'orienter la recherche de mutation constitutionnelle. Elle représente donc une très bonne alternative à la recherche d'une IMS. En revanche, l'utilisation de l'immunohistochimie avec l'anticorps VE1, reconnaissant la protéine mutéeV600E pour la recherche de mutation BRAF V600E, n'est pas recommandée dans les CCR **.(Laurenty *et al* .,2015 ; Marliot, 2017)**

1.2. Les traitements du cancer colorectal :

1.2.1. La chirurgie :

La chirurgie représente le principal traitement du cancer colorectal. Pour le cancer du colon, L'intervention consiste en l'ablation du segment du colon concerné.

S'il s'agit d'un cancer rectal, le chirurgien réalise l'ablation du rectum en préservant si possible le sphincter. L'ablation du meso-rectum, zone graisseuse située autour du rectum qui contient les vaisseaux sanguins et lymphatiques, et les nerfs du rectum diminue le risque de rechute. **(Les traitements du cancer du rectum, 2010)**

1.2.2. La radiothérapie :

La radiothérapie utilise des rayonnements pour détruire les cellules cancéreuses en les empêchant de se multiplier. **(Les traitements du cancer du rectum, 2010)**

1.2.3. La chimiothérapie :

Il s'agit de traitements généraux (appelés aussi traitements systémiques) qui agissent dans l'ensemble du corps. Cela permet d'atteindre les cellules cancéreuses quelle que soit leur localisation, même si elles sont isolées et n'ont pas été détectées lors du diagnostic.

• Les médicaments de chimiothérapie agissent sur les mécanismes de la division cellulaire.

La chimiothérapie ou une chimioradiothérapie administrée pour différentes raisons :

• détruire les cellules cancéreuses présentes dans votre corps.

• Réduire la taille de la tumeur avant d'autres traitements comme une chirurgie (chimiothérapie néoadjuvante).

• Détruire les cellules cancéreuses qui restent après une chirurgie et réduire le risque de réapparition (récidive) du cancer (chimiothérapie adjuvante).

• Soulager la douleur ou contrôler les symptômes d'un cancer colorectal de stade avancé (chimiothérapie palliative). **(Les traitements du cancer du rectum, 2010)**

La chimiothérapie est habituellement un traitement systémique. Cela signifie que les médicaments circulent dans le sang pour atteindre et détruire les cellules cancéreuses dans tout le corps, dont celles qui auraient pu se détacher de la tumeur primitive au côlon ou au rectum. La chimiothérapie peut aussi être régionale, c'est-à-dire qu'elle est administrée à une région spécifique du corps. **(Les traitements du cancer du rectum, 2010)**

Les médicaments anticancéreux utilisés : **Tableau 4 :Molécules chimiothérapeutiques et agents ciblés préconisés dans les traitements des cancers colorectaux par la Haute Autorité de Santé, France**

Molécules	**Descriptions**
5 fluoro-uracile (5-FU)	Agent antimétabolite, Antipyrimidique. Inhibition de la synthèse ADN et provoque des erreurs dans la traduction des ARNs
Oxaliplatine	Agent alkylant. Dérivé platine. Inhibition de la synthèse et de la réplication de l'ADN en formant des ponts intra et inter-brins
Irinotecan ou CPT-11	Analogue de la Camptothécine. Inhibiteur de la topoisomérase I (essentielle à réplication, transcription, séparation des chromosomes, etc)
Capécitabine	Agent antimétabolite. Antipyrimidique. Inhibition de la synthèse ADN
Leucovorine (acide folinique)	Utilisé en synergie avec le 5-FU pour augmenter l'effet cytotoxique du 5-FU. Inhibition de la thymidylate synthase
Mitomycine C	Antibiotique. Son mécanisme d'action repose, chez la bactérie, sur l'inhibition sélective de la synthèse d'ADN, des mécanismes de recombinaison, l'échange de chromatines soeurs et la réparation d'ADN.
Raltitrexed*	Agent antimétabolite. Antifolique. Analogue de l'acide folique, il inhibe directement la thymidylate synthase (fragmentation de l'ADN et mort cellulaire)
Uracile-tégafur*	Le tégafur est un anti-pyrimidique métabolisé par l'organisme en 5-FU. L'uracile est un inhibiteur compétitif de la dégradation du 5-FU

Les molécules chimiothérapeutiques sont administrées en combinaison les unes avec les autres selon des schémas tels que :
FOLFOX = 5-FU + Oxaliplatine + Leucovorine,
FOLFIRI = 5-FU + Irinotecan + Leucovorine et
FOLFOXIRI = 5-FU + Oxaliplatine + Leucovorine + Irinotecan

Le Cétuximab, le Panitumumab et le Bévacizumab ne sont pas des molécules chimiothérapeutiques mais font partie des thérapies ciblées.
D'après Le guide - affection de longue durée n°30 © Haute Autorité de Santé – 2012 et www.vidal.fr

1.2.4. La thérapies ciblées :

Une sur-activation de la voie de l'EGFR est impliquée dans un grand nombre de CCR et le blocage de cette voie est devenu une arme thérapeutique ciblée efficace.

L'efficacité thérapeutique du blocage de la voie EGF a mène, depuis 2004, a l'autorisation de mise sur le marche de deux anticorps monoclonaux ciblant l'EGF-R dans la prise en charge des CCR : le cétuximab (IgG1 chimérique)et le panitumumab (IgG2 humain). Tous deux agissent comme des antagonistes. Ils sont dirigés contre le domaine extracellulaire de liaison de l'EGF-R et entrent en compétition avec le ligand.

Les thérapiesciblées anti-BRAF (vémurafenib, dabrafenib…), utilisées en monothérapie au cours d'études de phase précoce, ont donne jusqu'a présent des résultats assez décevants dans le traitement des CCR avec mutation BRAF. Cependant, la connaissance de ce statut mutationnel peut influencer la prise en charge en incitant a un traitement de chimiothérapie intensifiée des la première ligne, ceci compte tenu de l'agressivité de la maladie, et parfois a privilégier une trithérapie de type FOLFOXIRI.**(Loupakis *et al* ., 2014)**

Tableau 5 : Thérapie ciblée et agents ciblés préconisés dans les traitements des cancers colorectaux par la Haute Autorité de Santé, France.

Molécules	**Descriptions**
Cétuximab*# ou ErbituxTM	Anticorps monoclonaux anti-EGFR. Inhibition de la prolifération tumorale
Panitumumab*# ou VectibixTM	Anticorps monoclonaux IgG2 anti-EGFR. Inhibition du développement cellulaire, induction d'une apoptose
Bévacizumab* ou AvastinTM	Anticorps monoclonaux IgG1 anti-VEGF, inhibe la liaison du VEGF aux récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2. Agent anti-angiogénique

* Molécules préconisées uniquement dans les cancers colorectaux métastasés.
# Thérapies ciblées indiquées uniquement en cas d'absence de mutation du gène KRAS .
D'après Le guide - affection de longue durée n°30 © Haute Autorité de Santé – 2012 et www.vidal.fr

1.2.5. L'immunothérapie :

Après les premiers succès dans le traitement du mélanome, l'immunothérapie s'est rapidement imposée comme une modalité de traitement majeure pour plusieurs types de cancers solides, y compris un sous-ensemble de cancers colorectaux (CCR).

Deux anticorps bloquant la mort cellulaire programmée 1 (PD-1), Le pembrolizumab et le nivolumab, ont montré une efficacité chez les patients atteints de CCR métastatique déficient en réparation par mismatch- repairet instabilité microsatellitaire élevée (d-MMR – MSI-H), et ont obtenu l'approbation accélérée de la FDA.

Contrairement à la plupart des autres traitements du cancer métastatique, l'immunothérapie permet une rémission durable à long terme chez un sous-ensemble de patients, soulignant la formidable promesse de l'immunothérapie dans le traitement du CCR métastatique dMMR – MSI-H. **(Ganesh *et al*. ,2019)**

Cibles des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire actuellement approuvés par la FDA, les peptides endogènes sont traités et présentés sur des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I à la surface de toutes les cellules humaines, y compris les cellules cancéreuses. Le complexe peptide – CMH est reconnu par les récepteurs des cellules T (TCR). La réponse de la cellule T est affinée par une gamme de signaux co-inhibiteurs ou co-stimulants. Les ligands CD80 et CD86 de la famille B7 des ligands liés à la membrane peuvent se lier au CD-28 co-stimulateur et, en particulier dans les cellules T activées, à l'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4). De même, la mort cellulaire programmée liée à la membrane 1 ligand 1 (PDL-1) et la mort cellulaire programmée 1 ligand 2 (PDL-2) peuvent engager la mort cellulaire programmée 1 (PD-1), entraînant une anergie et / ou une apoptose des cellules T. Les anticorps monoclonaux qui se lient aux récepteurs inhibiteurs des cellules T ou à leurs ligands apparentés aux cellules cancéreuses antagonisent la signalisation inhibitrice et permettent l'activation des cellules T et la destruction des cellules tumorales cytotoxiques. Actuellement, les inhibiteurs du point de contrôle immunitaire approuvés par la FDA ciblent CTLA-4 (ipilimumab), PD-1 (pembrolizumab et nivolumab) et PDL-1 (atezolizumab et durvalumab). Le pembrolizumab et le nivolumab, ainsi que l'association du nivolumab et de l'ipilimumab, sont actuellement approuvés pour le cancer colorectal aux États-Unis(Fig,19). **(Ganesh *et al*. , 2019)**

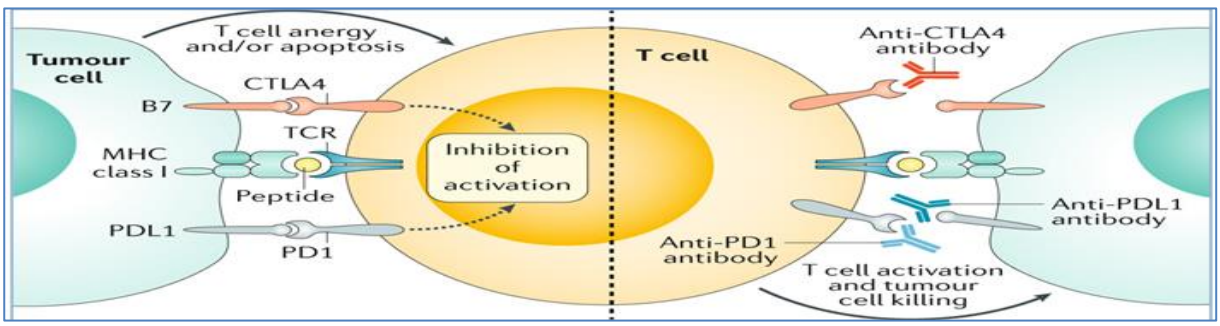


Figure 20: Cibles des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire actuellement approuvés par la FDA. (Ganesh *et al*. 2019)

De nombreux médicaments qui modulent les points de contrôle immunitaires sont actuellement en essais cliniques chez les patients atteints de cancer colorectal (CCR)

Ces agents agissent comme des antagonistes des signaux inhibiteurs des lymphocytes T ou des agonistes des signaux d'activation des lymphocytes T en ciblant les ligands exprimés à la surface des cellules tumorales ou des cellules présentatrices d'antigènes, les récepteurs à la surface des cellules T ou les métabolites et les cytokines qui servent de molécules de signalisation paracrine. **(Ganesh *et al*., 2019)**

II Matériels et Méthodes

I. Présentation du travail :

Notre étude s'est déroulée au niveau de l'unité d'oncologie de l'Etablissement Public Hospitalier Mohamed Boudiaf de Médéa et a ciblé les patients atteints de cancer colorectal (CCR) suivis et traités par chimiothérapie pendant la période allant du mois de janvier 2016 au mois de décembre 2019.

L'objectif de cette étude consiste à révéler les principales caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutives de cette maladie ainsi qu'à déceler 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.

II. Méthodologie :

1.1. Etude rétrospective :

1.1.1. Population et type de l'étude :

Il s'agit d'une analyse rétrospective et descriptive des profils épidémiologique, clinique, paraclinique et biologique de 100cas de CCR, diagnostiqués et pris en charge par le service d'oncologie de l'Etablissement Public Hospitalier Mohamed Boudiaf de Médéa, pendant la période 2016-2019.
Elle a inclus des cas de cancers primitifs du colon et/ou du rectum, d'âges compris entre 20 et 87 ans et résidant dans la wilaya de Médéa.

1.1.2. Les objectifs de l'étude :

A travers cette étude, on cherche à discerner les paramètres épidémiologiques et cliniques disponibles de la population étudiée : les différentes tranches d'âge les plus touchées,le sexe, lalocalisation tumoral et métastatique, l'aspect anatomopathologique, les outils du diagnostic avec les approches thérapeutiques préconisées.

1.1.3. Sources des données :

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

1.1.4. 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 afin de déceler les particularités épidémiologique, clinique et para clinique des patients atteints de CCR.

1.2. L'étude prospective :

Il s'agit d'une étude prospective du cancer colorectal, qui a consisté à interroger 21 patients dont 11 femmes et 10 hommes au niveau de l'Unité d'Oncologie de l'Etablissement Public Hospitalier Mohamed Boudiaf de Médéa, dans le but d'obtenir certains renseignements cliniques et personnels en rapport avec le cancer colorectal

1.2.1. Les objectifs de l'étude :

En plus des paramètres épidémiologiques et cliniques, cette partie de notre étude a pour but de :

- Prédire le rôle de la génétique et de la prédisposition génétique au cancer colorectal, en se basant sur l'histoire familiale d'un cancer ou d'un cancer colorectal, et
- Chercher des facteurs de risque autres que ceux d'origine génétique comme déclencheur du cancer colorectal.

1.2.2. Type de l'étude :

Nous avons fait l'interrogatoire sur un échantillon de 21 patients ayant un cancer colorectal, et qui couvre les caractéristiques de la population cibles de notre étude. Les renseignements voulus par l'interrogation ont été obtenus à l'aide d'un questionnaire (voir l'annexe).

III **Limite de l'étude :**

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

- La présence de dossiers médicaux incomplets limitant le recueil correct des données sans oublier de mentionner l'absence de registres de cancer pour l'année 2018-2019.
- L'absence des renseignements cliniques pour la plupart des cas recrutés.
- Les dossiers n'étaient pas disponibles au niveau de l'Unité Médicale à certains moments.
- La présence permanente au niveau de l'unité était vraiment difficile durant la période du stage en raison de l'exigüité des locaux.
- La situation épidémiologique qui sévit à l'échelle mondiale (pandémie COVID-19) a accentué les difficultés du déroulement de l'étude auprès des malades en raison des mesures prophylactiques prises au niveau de l'unité et au pays en général.

I. **Résultat de l'étude rétrospective :**

1. Aspect épidémiologique :

1.1. Caractéristiques de l'échantillon d'étude :

1.1.1. L'Âge :

Notre étude compte au total 100 cas de cancer colorectal dont l'âge varie entre 20 et 87 ans. Notre échantillon est subdivisé selon des classes d'âge d'une amplitude de 10 ans.
Les résultats Sont représentés dans l'histogramme ci-dessous :

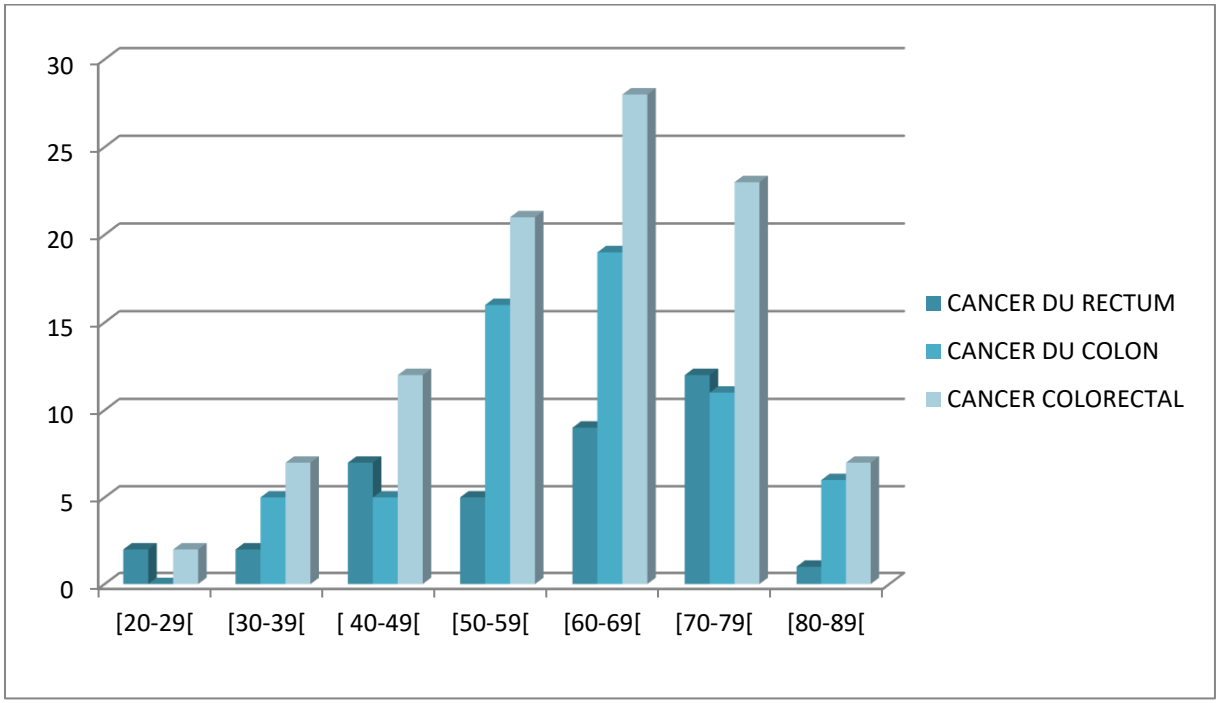


Figure 21: Répartition du nombre de cas par tranche d'âge tout sexe confondu.

Selon les résultats, le risque d'atteinte d'un cancer colorectal concerne toutes les classes d'âge, mais un nombre élevé de cas s'observe dans la tranche d'âge comprise entre [40-49] ans jusqu'à la tranche d'âge comprise entre [70-79] ans, puis diminue dans la tranche d'âge comprise entre [80-89] ans (fig, 21) .

Dans notre série on remarque que l'âge moyen touché par le cancer colorectal est de 65 ans pour les deux Sexes. La tranche d'âge la plus dominante est de [60-69] ans avec un pourcentage 28%, qui correspondent à une population plus âgée.

Mais le risque d'atteinte d'un cancer colorectal est moins observé chez la population jeune à partir de la tranche d'âge comprise entre [20-29] ans jusqu'à la tranche d'âge comprise entre [30-39] ans (Fig. 21) .

Ces observations sont identiques à celles obtenues par **Siegel et al ., 2011** où L'incidence du CCR est relativement rare dans les groupes de moins de 40 ans et augmente rapidement dans

les cohortes plus âgées. L'incidence est 15 fois plus élevée chez les adultes de plus de 50 ans par rapport à ceux de moins de 50 ans.

Le cancer colorectal est rare avant 45 ans. **(Aparicio *et al* . , 2005)** ; Son incidence augmente avec l'âge. Concernant le sujet jeune, l'âge de 45 ans est considéré par la plupart des auteurs, comme la "frontière" définissant la population "jeune" chez laquelle ce cancer est rare. **(Faivre *et al*, 1992)**

En termes de tranches d'âge, l'OMS a montré que les patients de plus de 40 ans sont les plus touchés par ce type de cancer dans 86,4% des cas. Ce résultat est similaire aux études menées à Cameron **(Takongmo *et al.*,2000)**, en France et aux États-Unis **(Eilstein *et al* . , 2000** ; **Colonna *et al.*, 1997)**, mais il est différent d'une étude en Afrique Sub-saharienne qui montre que les cancers colorectaux dans la région surviennent fréquemment à un âge précoce. **(Katsidzira *et al.*, 2017)**

L'âge médian des patients avec un cancer colorectal était compatible avec les résultats d'une étude tunisienne. **(Missaoui *et al.*, 2010)**

Mais d'autre part était supérieur au taux décrit dans d'autres pays arabes comme l'Arabie saoudite **(Aljebreen *et al.*, 2007).** Cependant, l'âge médian décrit ici était plus jeune que l'âge décrit dans la plupart des pays développés. **(Koo *et al.*, 2008; Altekruse SF *et al.*, 2010)**

Aux États-Unis, de 2003 à 2007, l'âge médian au moment du diagnostic était de 70 ans **(Altekruse SF *et al.*, 2010)** ; l'âge moyen était significativement différent entre les américains et patients orientaux. **(Qing *et al.*, 2003)**

Au Maroc les études menées concluaient comme le démontre l'étude du centre d'oncologie Al Azhar à Rabat que l'âge moyen des patients diagnostiqués de cancer colorectal était de 54,2 ans. **(Ayoujil *et al.*, 2014)**

La probabilité d'un diagnostic de cancer colorectal augmente progressivement à partir de 40 et fortement après 50 ans**. (Ries LAG *et al.*, 2008)**

Le taux d'incidence est plus de 50 fois plus élevé chez les personnes âgées de 60 à 79 ans que chez les moins de 40 ans **(Ries LAG *et al.*, 2008; American Cancer Society, 2009)** .

Plus de 90% des cas de cancer colorectal surviennent chez des personnes âgées de 50 ans ou plus **(National Institutes of Health , 2006**; **Ries LAG *et al.*,, 2008)**. Néanmoins, le cancer colorectal semble augmenter chez les jeunes. **(O'Connell JB *et al.*, 2003)**

L'apparition de cancer colorectal au-dessous de l'âge de 50 ans est rare à l'exception des cancers héréditaires. **(Levin, B *et al.*, 2008)**

La CCR sporadique, dont l'incidence augmente sensiblement avec l'âge, se produit chez 80% à 85% des patients diagnostiqués avec une CCR. On sait peu de choses sur les mécanismes biochimiques précis responsables de l'augmentation du CCR avec le vieillissement.

Cependant, de nombreuses raisons probables de cette augmentation ont été suggérées; elles comprennent entre autres une altération du métabolisme cancérogène et les effets cumulatifs d'une exposition à long terme à des agents cancérigènes. Et aussi le rôle des cellules souches cancéreuses (CSC) auto-renouvelables dans la régulation de ces événements cellulaires. **(Nangia-Makker *et al.*, 2015)**

Les altérations génétiques et épigénétiques peuvent affecter la fonction des cellules souches en altérant le transcriptome et conduire aux processus de cancérogenèse **(Roy and Majumdar, 2012)**. Ainsi l'augmentation du CCR liée à l'âge pourrait être due en partie à une augmentation des CSC.

L'analyse de ces données bibliographiques rejoignent sans équivoque notre propre conclusion évoquant, que le risque de développer un CCR augmente considérablement après 50 ans et que les tranches d'âges élevées sont considérées comme l'un des facteurs de risque dans l'apparition de CCR.

1.1.2. Le sexe :

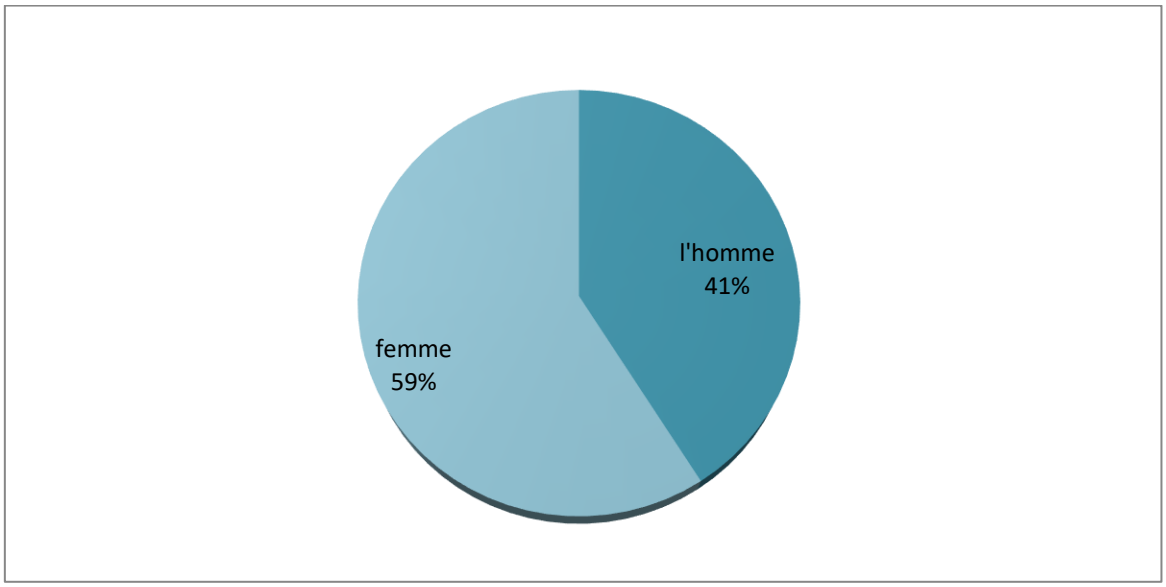


Figure22 : **Représentation graphique de la répartition des cas selon le sexe.**

Dans notre étude, les résultats indiquent une prédominance féminine des cas avec un nombre de 59 femmes (59 %) et de 41cas (41%) hommes (Fig. 22).

Ceci concorde avec une étude réalisée au niveau du service de gastroentérologie du CHU de Tlemcen où une prédominance féminine a été signalée avec 19 (57%) contre 17 (47%) chez l'homme.

Contrairement à ces observations, on constate une prédominance masculine dans le registre du cancer d'Alger avec 31.9cas pour 100.000 chez hommes et 26.7 cas pour 100.000 chez les femmes. Idem pour les données obtenues par une étude épidémiologique sur les CCR à

l'Ouest algérien, selon laquelle, une prédominance masculine a été constatée, soit 54% chez les hommes contre 46% chez les femmes**. (Meddah D *et al.,* 2009)**

Dans la littérature occidentale, Le sexe masculin serait davantage concerné par le CCR **(Siegel *et al.,* 2014),** les taux d'incidence du cancer colorectal sont environ de 30% plus élevés chez les hommes que chez les femmes, alors que les taux de mortalité sont d'environ 40% plus élevés.

Cette vulnérabilité accrue des hommes au développement d'un CCR peut être due à un certain nombre de facteurs biologiques et comportementaux conditionnés par le sexe **(Cook *et al.,* 2009;Cook *et al.,* 2011).** Les hommes sont plus susceptibles d'avoir une alimentation riche en viande rouge et transformée **(Bates *et al.,* 2016)**, d'être de plus gros consommateurs d'alcool **(Schütze *et al.,* 2011)** et plus susceptibles de fumer . **(Chang *et al.,* 2014)**. Les hommes ont également une plus grande propension à déposer de la graisse viscérale **(Tchernof and Després ,2013)**, ce qui est associé à un risque accru de CCR **(Bassett *et al.* 2010 ; Moghaddam *et al.* 2007).**

Il est important de noter, cependant, que le sexe féminin est davantage associé à l'hyperméthylation, à l'instabilité des microsatellites, à la mutation BRAF V600E et au phénotype de méthylateur de l'îlot CpG (CIMP) -haut **(Chacko *et al.* 2015)**, qui sont plus susceptibles d'entraîner la polypes dentelés sessiles (SSP).

Ces derniers, se produisent dans le côlon proximal et sont plus susceptibles d'être manqués lors des coloscopies ce qui conduit à des formes de cancer plus agressives. **(Hansen and Jess, 2012)**

Les femmes se sont également avérées présentant une fréquence plus élevée de mutations KRAS dans le codon 12 que les hommes et qui sont encore associées à des adénomes plus avancés. **(Lorentzen *et al.* , 2016)**

Cette disparité n'est pas entièrement comprise, mais elle est expliquée en partie par l'exposition aux facteurs de risque (le Tabagisme) et aux hormones sexuelles, ainsi que des interactions complexes entre ces influences. **(AmericanCancer Society, 2017-2019)**

Mais en même temps, la prédominance masculine dans le CCR rapportée dans la littérature est mal comprise. Toutefois, **(Wu *et al* .,2006)** expliquent ceci par une plus grande exposition aux facteurs de risque chez les hommes.

On pense que les différences dans les proportions de graisse entre les hommes et les femmes et l'adiposité abdominale influenceraient le risque de développer un cancer. **(Giovannucci, 2002 ; Gallagher *et al* ., 2000).**

1.1.3. Association Âge et sexe :

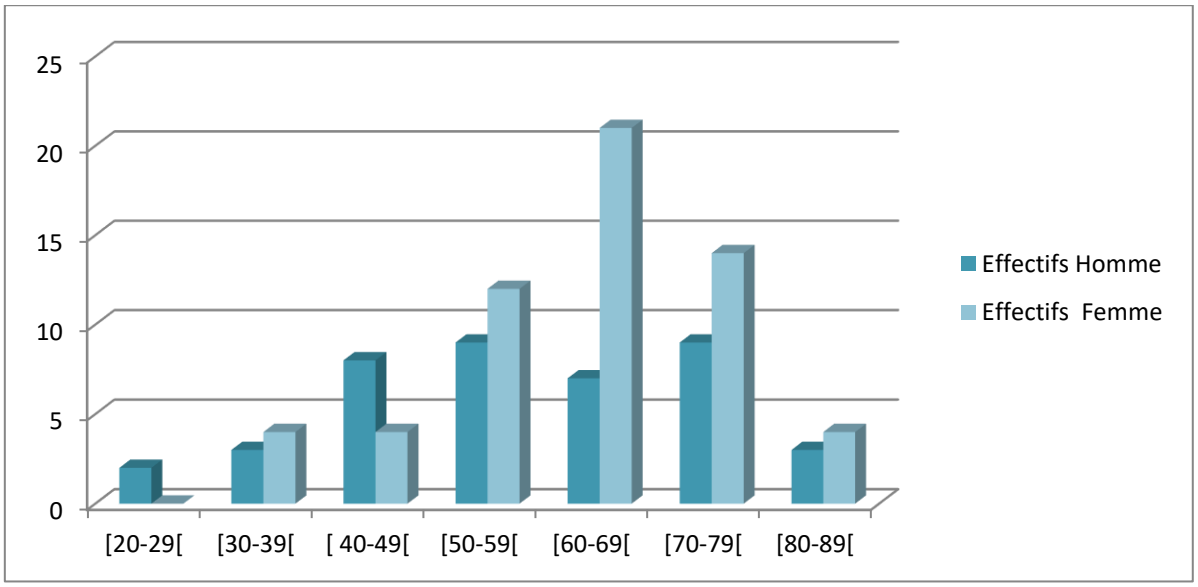


Figure23 : Représentation graphique de la répartition des cas selon l'âge et le sexe

Selon les résultats obtenus, le nombre des cas des personnes atteintes de cancer colorectal chez le sexe masculin dispersée dans les diffèrent classes d'âge dans des proportions variables, avec un pic entre [40-49] ans.

Par contre l'histogramme montre une forte prédominance féminine entre [50-59] ans jusqu'a [80-89] ans, avec pic entre [60-69] ans.

Cependant, c'était le pourcentage le plus bas dans les tranches d'âge moins de 50 ans.(Fig .23) .

Nous avons noté que, bien que les taux d'incidence par âge du cancer colorectal, augmentent avec l'âge, les taux chez les femmes augmenteraient en plus en grand nombre.

Ces résultats concordent avec ceux des statistiques coréennes et japonaises qui indiquent que le cancer colorectal est la première cause de morbidité cancéreuse chez les femmes de plus de 65 ans. **(Jung *et al* ., 2012)**

Au Maroc, selon le registre du grand Casablanca, les classes d'âge les plus touchées par le cancer colorectal sont représentées par la classe comprise entre 50 et 54 ans suivie par celle comprise entre 60 et 64 ans chez les femmes. **(Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca ,2017)**

Plusieurs études ont révélé que les femmes développaient un CCR à un âge plus avancé que les hommes. **(McArdle *et al* ., 2003 ; Wichmann *et al* ., 2001 ; Koo *et al* ., 2008 ; McArdle and Hole, 2004)**

Les femmes atteignent des niveaux comparables d'incidence et de mortalité des CCR à des âges plus élevés que les hommes. **(Brenner *et al* ., 2007)**

Une étude de dépistage a rapporté que la prévalence des adénomes avancés chez les hommes âgés de 50 à 54 ans était similaire à celle des femmes âgées de 60 à 64 ans, mettant en évidence un «retard» de 10 ans dans le développement néoplasique chez les femmes. **(Regula *et al* ., 2006)**

Plusieurs enquêtes antérieures rapportent que profil hormonal des femmes préménopausées diffère sensiblement de celui des femmes ménopausées. **(Kvåle and Heuch, 1991 ;Tsilidis *et al* ., 2010)**

Les femmes post-ménopausées qui n'ont jamais utilisé d'hormonothérapie substitutive ont un risque plus élevé de développer un cancer du côlon, mais pas du rectum comparativement à celles préménopausées du même âge, de la même classe socioculturelle partageant les mêmes habitudes alimentaires. Cette augmentation du risque semble durer environ 10 ans et se limiter aux femmes maigres, un groupe qui a des niveaux inférieurs d'œstradiol après la cessation de la fonction ovarienne en post ménopause. **(Franceschi *et al* ., 2000)**

Les œstrogènes semblent être protecteurs **(Fernandez *et al* ., 1998)**. Mais, les résultats d'une autre étude confirment le rôle des hormones sexuelles dans la tumorigenèse colorectale et suggèrent qu'une plus grande exposition aux œstrogènes endogènes peut augmenter le risque de cancer colorectal chez les femmes ménopausées. **(Fernandez *et al* ., 1998)**

D'autres études prospectives qui évaluent directement les niveaux d'oestrogènes circulants et d'autres hormones sexuelles chez les femmes ménopausées en relation avec le risque de cancer colorectal seraient très informatives. **(Zervoudakis *et al* ., 2011)**

D'autre part, les résultats des études faites par **(Soraya *et al* ., 2014)** indiquent que le pic de fréquence du CCR se situe entre 50 ans et 59 ans chez les femmes, tandis que chez les hommes, il est entre 60 -69 ans, ce qui n'est pas cohérent avec nos résultats.

Des données antérieures provenant des États-Unis ont montré que les hommes ont une incidence plus élevée de CCR, dans tous les groupes d'âge et races et pour tous les sous-sites du côlon, et que cette disparité sexuelle augmente avec l'âge et est plus importante dans la population âgée de 65 ans ou plus. **(Jemal *et al* ., 2008 ; Brenner *et al* ., 2007 ; Rim *et al* ., 2009)**

Les données sur l'incidence du cancer du côlon dans les pays développés montrent un excès chez les hommes, par rapport aux femmes, à partir d'environ 50 ans **(parkin, 1997)**.

Selon **ferlay *et al* ., 2013**, et en accord avec nos résultats, l'incidence du cancer colorectal dans les populations de plus de 65 ans est plus élevée chez les femmes que chez les hommes, ce qui démontre que le cancer colorectal est une menace majeure pour la santé des femmes âgées, suggérant que les femmes présentent un développement retardé du cancer colorectal.

Malgré la gravité du cancer du côlon chez les femmes âgées, les caractéristiques anatomiques et physiologiques spécifiques au sexe chez les femmes ont rendu difficile la détection des tumeurs lors des processus de dépistage.

Les femmes ont le côlon transverse plus long et une redondance accrue par rapport aux hommes provoquant une coloscopie incomplète chez les femmes **(Saunders *et al* ., 1996)**

Des études précliniques ont suggéré que la consommation de fibres alimentaires augmente la longueur du côlon. **(McCullough *et al* ., 2009) ; (Stark *et al* ., 1996)**

Cependant, le besoin de recherches Scientifiques sur les différences liées au sexe et l'âge dans le développement du cancer colorectal n'a pas été correctement souligné.

2. Aspect para clinique :

2.1. Bilan initial :

2.1.1. Examens d'imagerie médicale préconisés :

Dans le cadre de notre étude, la coloscopie représente 60,42 % de la totalité des examens endoscopiques réalisés (fig.24).

Cet examen associé à une biopsie permet d'émettre un diagnostic anatomopathologique généralement suivi d'un profilage moléculaire dans les cas confirmés ou suspects.

Aussi la rectoscopie, la rectosigmaodoscopie ainsi que la fibroscopie sont moins fréquemment utilisés soit à des fréquences de 18%, 15% et 7% respectivement. Ce qui en accord avec la littérature **(Bowel cancer - Diagnosis. (2020). Retrieved 28 July 2020** ; **SNFGE, 2018)**, mettant la coloscopie comme examen de référence pour le diagnostic des maladies coliques. Aussi cette mesure permettrait de réaliser en même temps une biopsie, nécessaire à l'analyse anatomopathologique.

Elle est surtout adoptée dans les cas d'anémies ferriprive sévères sans symptômes digestifs apparents. Toutefois, si la symptomatologie suggère un possible risque de cancer du colon et si le diagnostic est incertain la sigmoidoscopie serait l'outil de choix dans ce cas de figure. **(Bowel cancer - Diagnosis. (2020). Retrieved 28 July 2020)** toutefois, en l'absence d'éléments diagnostiques de la présente étude rétrospective, les observations relatives à cette dernière (chap 3et 6) décrivent une symptomatologie fort révélatrice d'un cancer colorectale. Le choix de l'outil diagnostique complémentaire à savoir la coloscopie, ferait donc partie d'un protocole d'analyse adopté par la structure hospitalière concernée dont l'efficacité à déjà fait ses preuves.

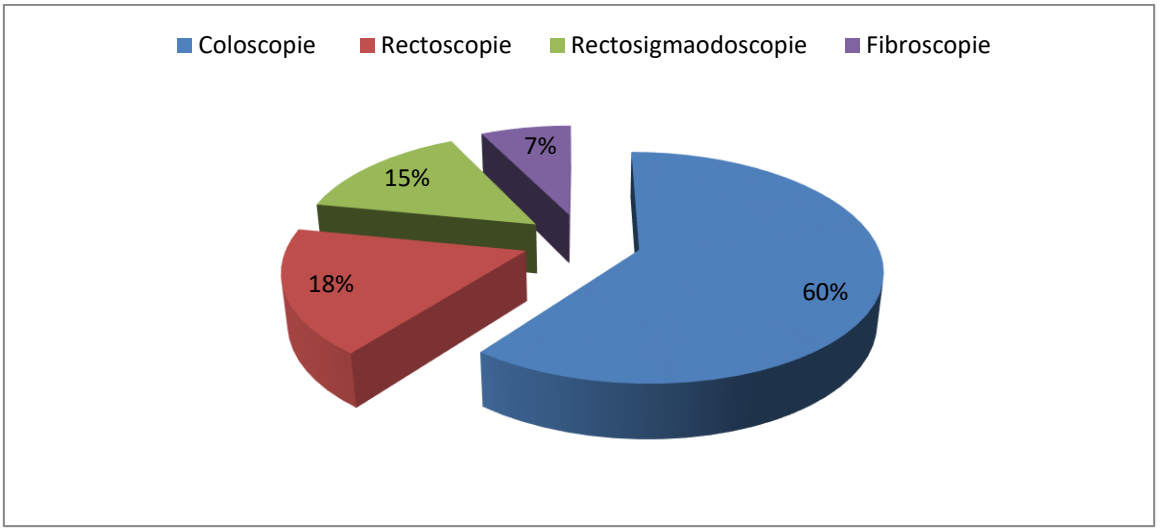


Figure24 : Représentation graphique des moyens endoscopique de diagnostic du cancer Colorectale.

2.1.2. Topographie tumorale :

Selon le rapport de la société canadienne du cancer (2018) « Le côlon proximal est formé du côlon ascendant et du côlon transverse. Le côlon distal est formé du côlon descendant et du côlon sigmoïde. » **(Société canadienne du cancer,2020).**

« Côlon droit : Également appelé côlon ascendant, il est situé sur le côté droit du corps. Côlon gauche : Aussi appelé côlon descendant, il longe le côté gauche du corps .26 août 2019 » Ben mon Côlon!, Dr Serge Rafal, Leduc.s Editions, 2016 (ISBN 9791028502041)

Le côlon se divise en plusieurs segments : « le côlon ascendant ou droit (15cm) ; le côlon transverse (50cm) ;le côlon descendant ou gauche (25cm) ;le côlon sigmoïde (40cm mais longueur variable) ».

« La notion de côlon droit ne désigne pas le côlon qui est situé à droite, mais le côlon qui est situé avant l'angle splénique, c'est-à-dire le côlon ascendant + le côlon transverse, car ces deux structures dérivent de la même structure embryonnaire : l'intestin moyen. »

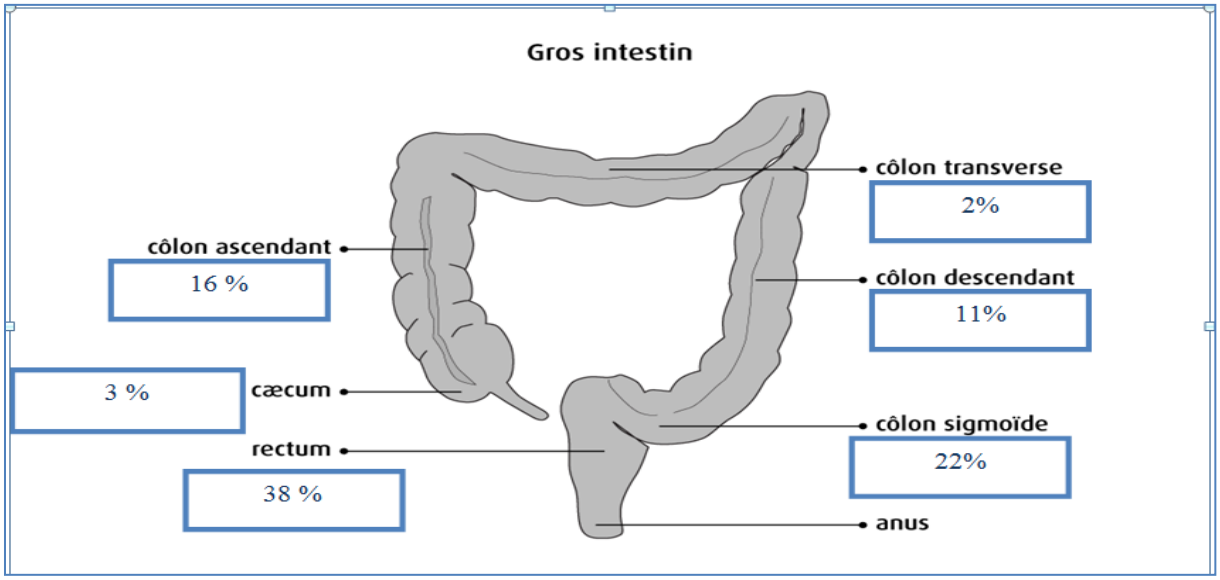


Figure 25 : Représentation schématique de l'incidence du CCR au niveaux de la hauteur du gros intestin.

A. localisation colique :

Pour la population étudiée, le site tumoral le plus fréquent est le rectum (38 %), Suivi par le colon sigmoïde (22 %), le colon droit (16%), le colon gauche (11%), le caecum (3%) ainsi que les colons gauche et droit :(1%).

Le cancer colique est le plus fréquent avec un taux de 55 % par rapport au cancer rectal qui représente un taux de 38%(Fig.26).

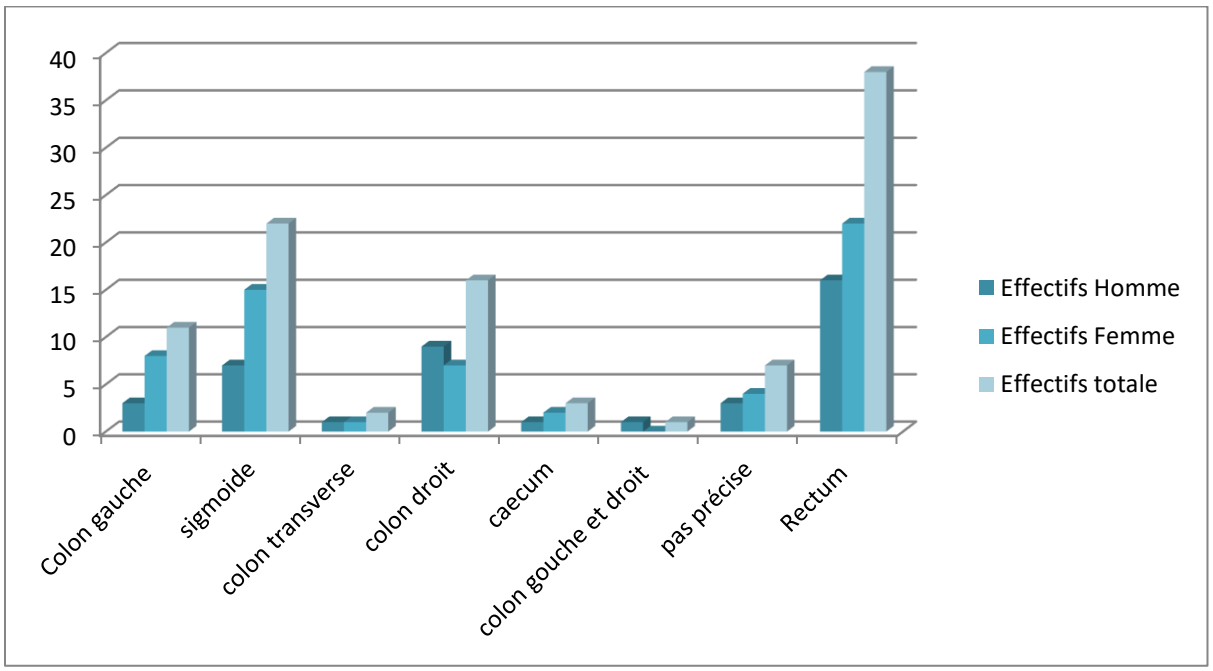


Figure 26: Représentation graphique de la Répartition des cas selon la localisation tumorale

Ces données concordent avec celles de l'étude de **khiari and Hsairi ,2017**, rapportant que les sites les plus affectés étaient par ordre décroissant, le rectum (43%), le côlon distal gauche (24%) ainsi que le colon proximal droit 17%, ce qui rejoint les résultats d'une étude chinoise , rapportant que le site le plus touché est le rectum et le moins atteint serait le côlon proximal. **(Cai *et al.,* 2014)**

Toutefois, nos résultats ne concordent pas avec ceux rapportés par une étude américaine, dont le site le plus touché était le côlon proximal. **(Ansa *et al.*,2018)**

On observe une prédominance féminine localisée dans le colon distale avec 15 cas au niveau du colon sigmoïde soit 25,42% et 8 cas au niveau du colon gauche soit 13,56%. Alors que chez les hommes les fréquences étaient de14. 6% et 6% respectivement cependant, on observe une forte localisation proximale (colon droit) soit 9 cas (36%).

Ces résultats sont en accord avec ceux de **khiari and Hsairi ,2017** où la prédominance féminine a été observée dans le côlon distal, alors que les pays occidentaux recensent une atteinte proximal chez la femme. (**Gao R-N *et al.,* 2008 ;Saltzstein and Behling,2007)**

Aussi confirmé par l'étude de **Kim *et al* .,2015** Les femmes ont un risque plus élevé de développer un cancer du côlon du côté droit (proximal) que les hommes, ce qui est associé à une forme de néoplasie plus agressive par rapport au cancer du côlon du côté gauche (distal).

B. localisation rectale :

L'analyse de nos résultats nous a dévoilé une légère prédominance masculine dans le développement d'un cancer du rectum. Alors que 36% des hommes de notre population présentaient un cancer du rectum, 33% de l'échantillon était féminin, ce qui concorde avec une étude asiatiques rapportant une incidence supérieure du cancer du rectum chez l'homme **(Sung *et al* ., 2019)**

Dans le cadre de notre étude rétrospective, on a retrouvé une atteinte rectale dans 38 cas. Cependant, le site tumoral le plus fréquent comptant 12 cas (31 ,58%) était ou niveau moyen du rectum , suivi du haut rectum avec 10 cas (26,32%) et enfin le bas rectum avec 7 cas (18,42%) (Fig .27) .

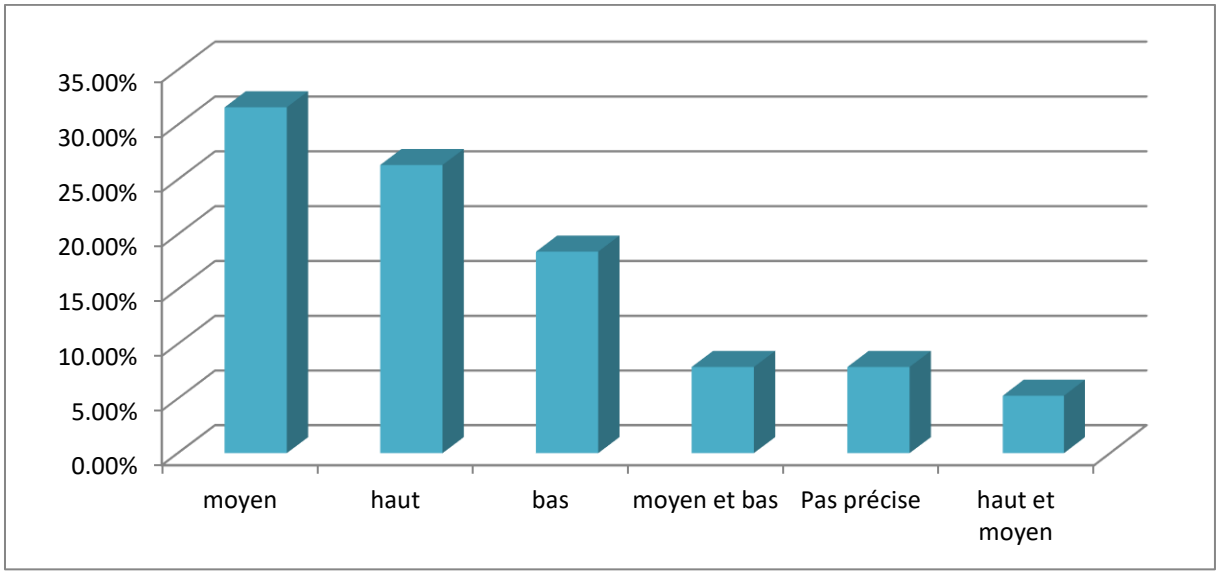


Figure 27: Répartition selon la localisation tumorale rectale.

Contrairement à nos résultats, la littérature rapporte surtout une predominance de l'atteinte du bas rectum. **(Akammar,2016 ; Anca, *et al*., 2008)**

Dans la littérature médicale, la localisation au tiers inférieur du rectum est la plus fréquente**.** Malgré les différences de localisation des tumeurs entre les femmes et les hommes, la plupart des chercheurs scientifiques ne tiennent pas compte de la spécificité sexuelle pour la conception et l'interprétation des études. De plus, les directives de dépistage du cancer colorectal ne distinguent pas les femmes des hommes, ce qui peut expliquer la fréquence plus élevée de néoplasies plus avancées lorsque les tumeurs sont détectées pour la première fois et les résultats faussement négatifs de la coloscopie chez les femmes. De plus, des barrières socioculturelles sont présentes pour retarder le dépistage et le diagnostic.

2.1.3. Examens sanguins :

Afin de confirmer le diagnostic, des examens sanguins de routine sont systématiquement prescrits dans le cadre des examens complémentaires. Il s'agit principalement de détecter à fréquences égales (26%) les biomarqeures du cancer colorectale (CA19 ,9 ;CAS) de mesurer la formule de numération sanguine(FNS) et de faire un bilan hépatique(ASAT /ALAT). Le bilan rénale quant à lui s'est fait par l'estimation de la fonction rénale par l'équation MDRD expliquée comme suit par **F. Livio and J. Biola(2008)** « *L'équation MDRD (Modification of diet in renal disease) permet d'estimer le débit de filtration glomérulaire (DFG) à partir d'un taux de créatinine. Le laboratoire peut ainsi transmettre systématiquement une estimation du DFG pour chaque dosage de créatinine, favorisant la reconnaissance d'une insuffisance rénale* ». Cependant, sa fréquence d'utilisation dans le présent travail n'était que de 2.89%(Fig.28).

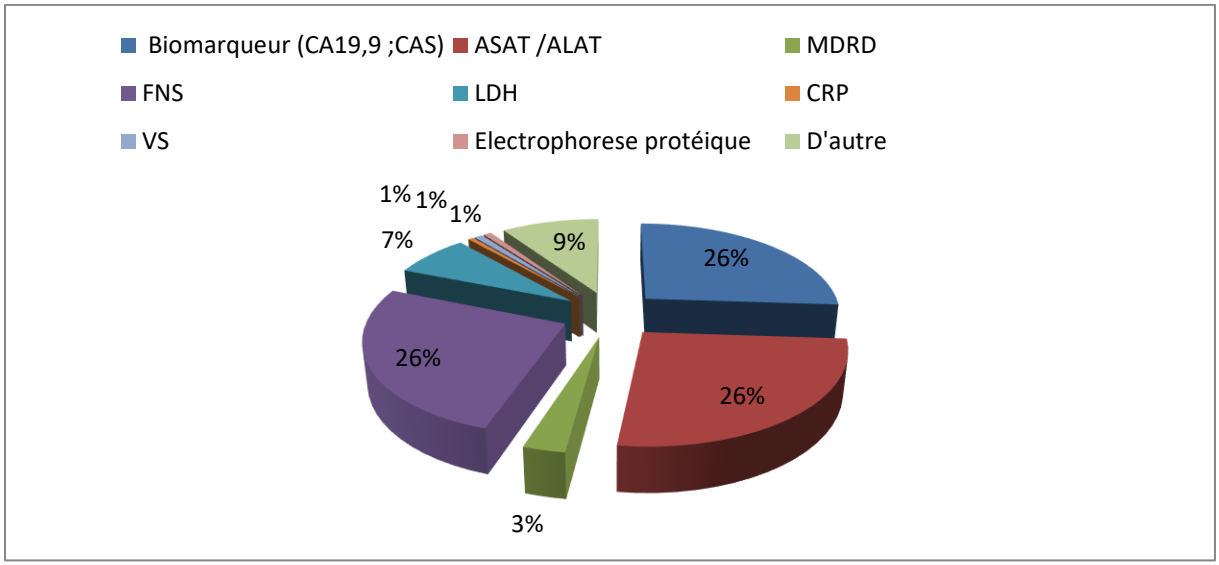


Figure28 : Examens sanguins complémentaires pour le diagnostic d'un CCR

Aussi, la surveillance de la lactate déshydrogénase(LDH) non spécifique du cancer du colon mais de tout les cancer comptait pour 7,37% de la totalité du bilan sanguin.(Fig.28) Selon une metaanalyse chinoise ainsi que des travaux rapportaient dans un chapitre de livre le taux de LDH serait beaucoup plus d'une valeur pronostic généralement à un stade bien avancé de la maladie. **(Li *et al*., 2016 ;Koukourakis *et al*., 2009)**

Ces analyses peuvent fournir des renseignements utiles sur l'état générale du patient permettant ainsi d'apprécier le stade évolutif du cancer nécessaire à la mise au point d'une thérapie ciblée visant à contenir la maladie.

2.1.4. Aspect anatomopathologique :

A. Aspect macroscopiques :

Plusieurs aspects macroscopiques ont été retrouvés à savoir les formes ulcéro-bourgeonnantes (43%) ,suivie de celles ulcerantes (15%) puis de celles bourgeonnantes (11%). Les formes les moins fréquentes concerneraient les ulcero-bourgeonnantes infiltrantes (10%), celles ulcerantes – infiltrantes ((9%) ainsi que les formes polyploïdes et stenosantes à 6% chacune .(Fig.29)

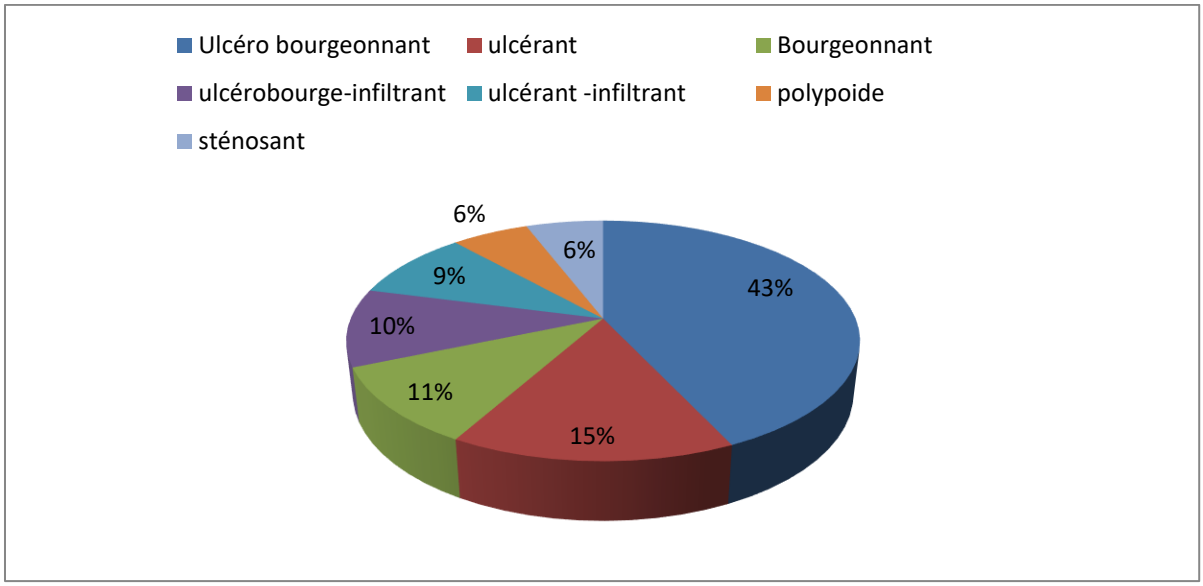


Figure29 : Répartition des cas selon l'aspect macroscopique.

Ces aspects macroscopiques enregistrés dans cette présente étude rejoignent ceux signalés dans l'étude de **Zaineb (2013)** signalant une prédominance de la forme ulcéro-bourgeonnante représentant 43 à 65% des cas.

B. Aspect microscopique ou histologique :

Dans notre échantillon qui contient 100 cas, nous remarquons que l'adénocarcinome est le plus fréquent avec un taux de 85 % suivis par l'adénocarcinome colloïde avec un taux de 11% (Fig .30).

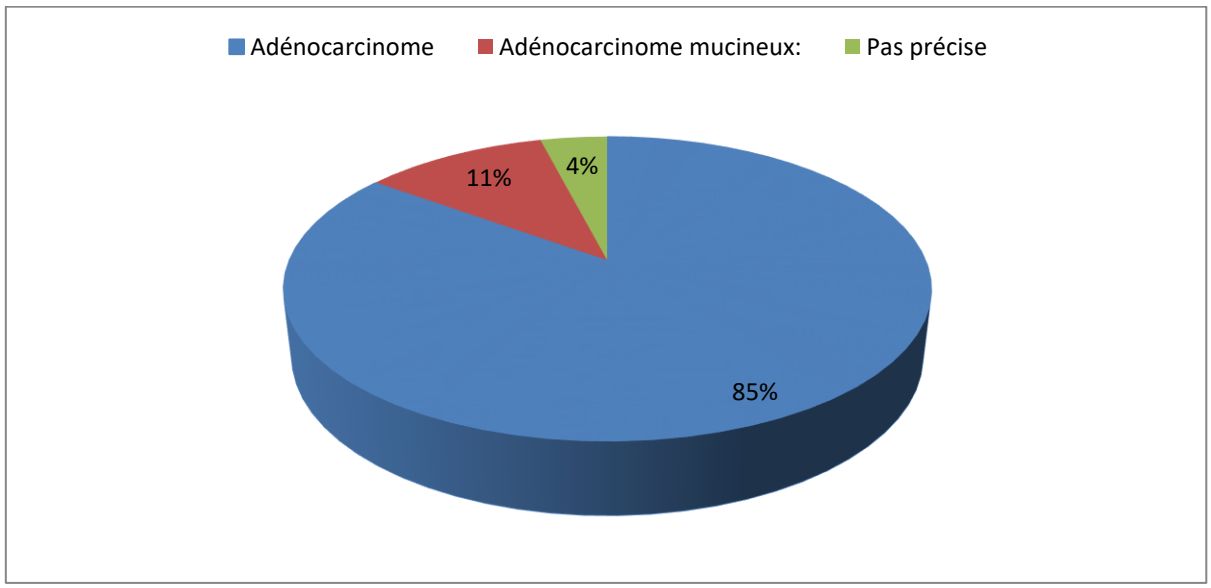


Figure30 : Répartition des cas selon les types histologiques.

Selon la littérature, le type histologique le plus courant est l'adénocarcinome.

Nos résultats concordent avec ceux d'une étude tunisienne rapportant une incidence de 84,4% d'adenocarcinomes **(El Housse *et al*.,2015)** , ce qui est en accord avec une étude faite au du Moyen-Orient et enAfrique mentionnant un taux de 73,4% au Niger, 82% au Maroc et 84,6% en Jordanie **(Khiari and Hsairi, 2017)** . Cependant, il est relativement inférieur à ceux des pays occidentaux (94% des cancers en Europe).**(Puddu and Tafforeau,2006)**

a. Degré de différenciation de l'adénocarcinome :

Le degré de différenciation cellulaire nous a permis de classer les tumeurs en adénocarcinomes bien différenciés (58%), moyennement différenciés (24%), peu différenciés (3 %) (Fig. 31).

Ces proportions sont proches des valeurs rapportées par **Abbes *et al. ;* 2018** et **Darré et al . *;* 2014)**

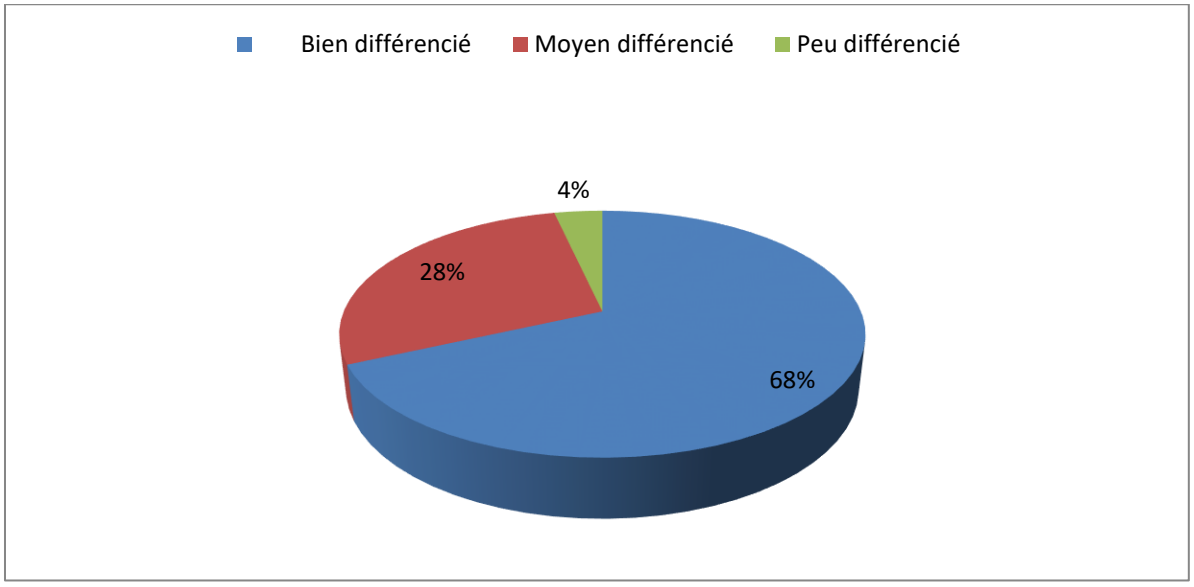


Figure 31 : Répartition des cas selon le degré de différenciation de l'adénocarcinome.

2.2. Bilan d'extension *:*

2.2.1. Examens d'imagerie médicale préconisés :

Cependant, d'autres examens complémentaires d'imagerie médicale viennent confirmer le diagnostic. Selon nos résultat le scanner ou tomodensitométrie (TDM) serait le plus utilisé (55.56%) suivi par ordre décroissant de l'échographie (18.71%), de l'IRM (12,87%), de la radiologie(10,23%), des lavements barytés(0,29%) ainsi que de la scintigraphie osseuse(2,34%) (Fig.32) .Ces examens approuvés par la société américaine du cancer(2018)

constituent un moyen diagnostique fiable permettant d'apprécier le bilan d'extension pré-thérapeutique de la tumeur existante afin d'élaborer un plan de traitement adapté.

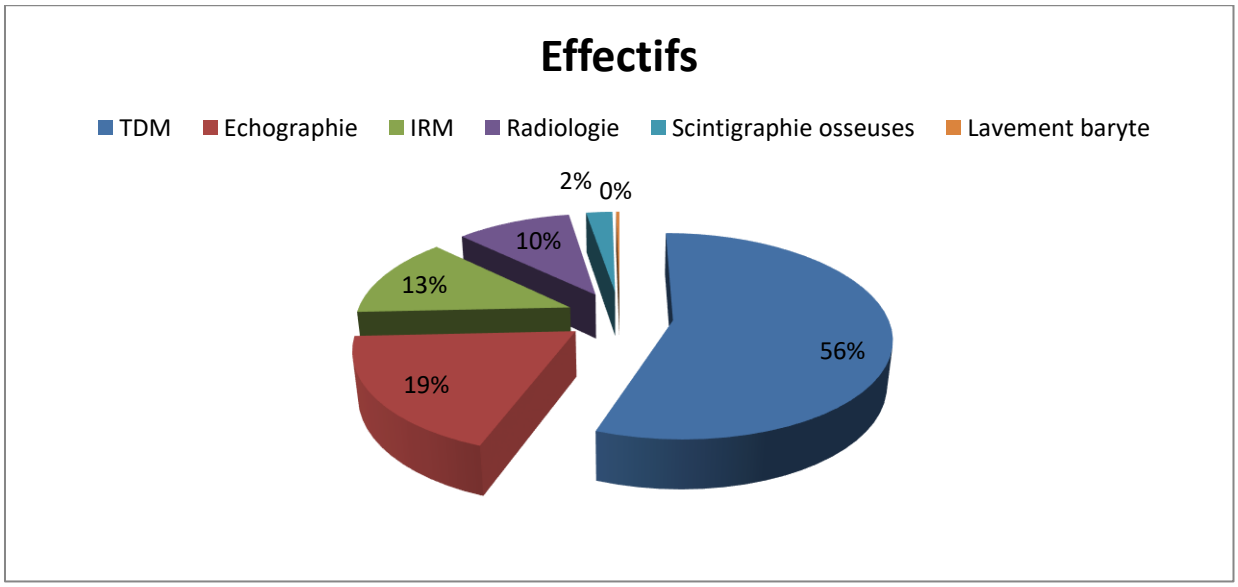


Figure 32 : Examens d'imagerie médicale préconisés dans le cadre du bilan d'extension

2.2.2. Classification TNM :

La classification TNM définit chaque tumeur selon trois (3) paramètres correspondant aux 3 lettres de l'acronyme :

- T ou Tumor: correspond au niveau d'infiltration pariétale de la tumeur primitive;

- N ou Node: définit le statut ganglionnaire;

- M ou Métastases: renseigne sur l'existence ou pas de métastases à distance

Le symbole c (cTNM) : correspond à la classification clinique pré thérapeutique, résultat de l'imagerie de l'endoscopie, des biopsies, de l'exploration chirurgicale et des autres examens complémentaires.

Le symbole p (pTNM) : correspond à la classification histologique post- Prise en charge

La classification cTNM est la plus utilisée, elle a été réalisée chez presque tout les cas

La stadification clinique est réalisée lors de l'évaluation initiale du patient avant le début d'un traitement contre le cancer et, une foi sattribué, n'est pas modifiée dans le dossier médical sur la base d'informations ultérieures, restant comme une documentation de la base de la planification du traitement. Il ne peut être révisé que si des informations cliniques plus précises deviennent disponibles (par exemple, des études d'imagerie à plus haute résolution) avant le début du traitement ou avant de prendre la décision de ne pas traiter le patient. **(Niederhuber *et al* ., 2014)**

A. Le paramètre T :

Dans notre série le stade T3 de développement du cancer est le plus fréquent avec 67% des cas(Fig.29), ce qui pourrait s'expliquer par un diagnostic souvent tardif pour des raisons socio culturelles et économiques comme il a été mentionné dans une étude sur les cancer en Afrique francophone**(cancer en Afrique francophone ,2017)**

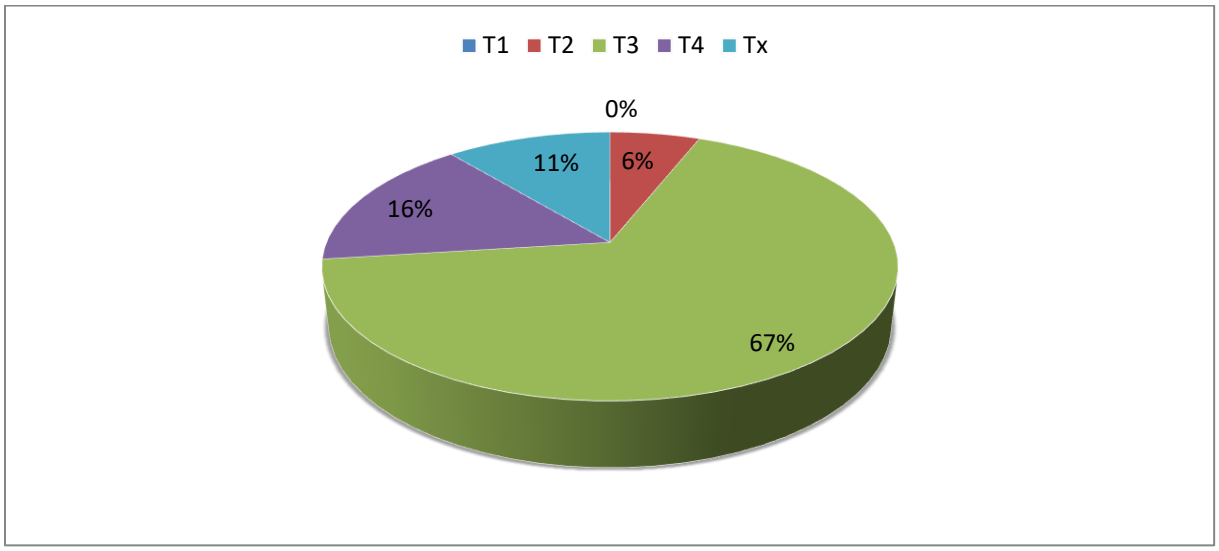


Figure 33: Répartition des cas selon le bilan d'extension de la tumeur .

B. Le paramètre N :

Dans notre série, le, statut ganglionnaire N0 de développement du cancer est le plus fréquent avec 38% des cas suivie par le statut ganglionnaire N1 chez 34% des cas .(Fig .34)

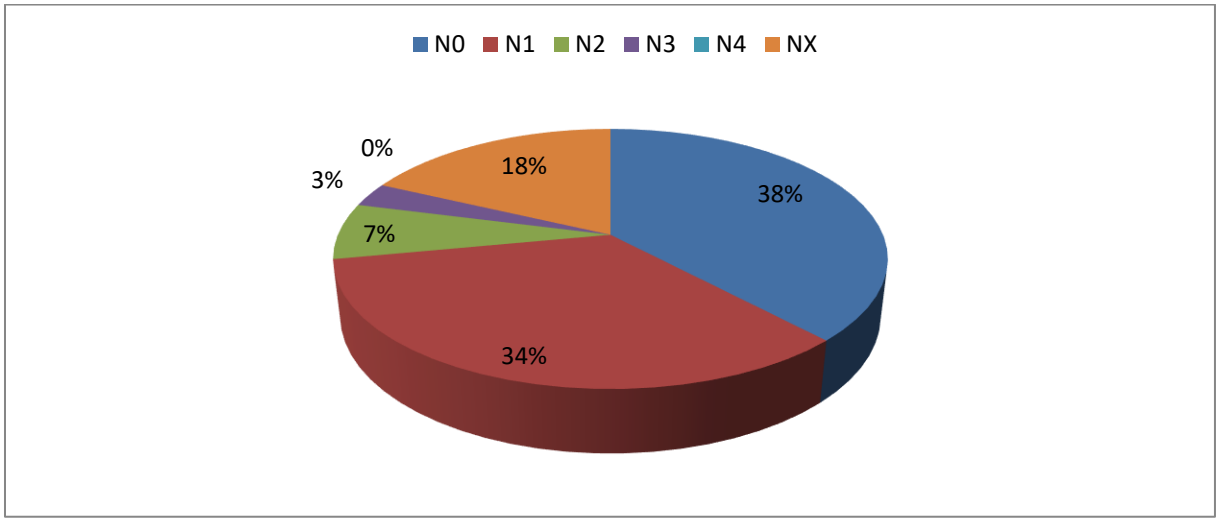


Figure34: Répartition des cas selon le statut ganglionnaire.

C. Le paramètre M :

Dans notre série, le statut M0 avec absence de métastases, est le plus fréquent avec 55%. Toutefois, les cas métastatiques comptent entre 25% pour les stades M1 et 20% pour les Mx. (Fig. 35)

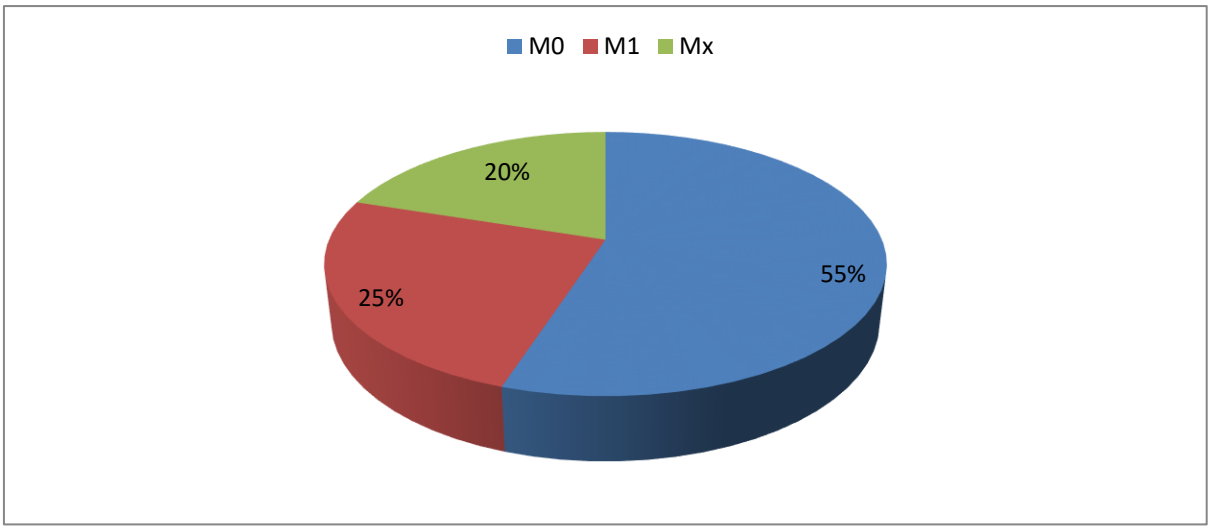


Figure35: Répartition des cas selon la présence de métastases.

Le développement de métastases est une préoccupation pour les patients et les cliniciens, car les métastases peuvent être fatales, entraînant un effet de masse et une ingérence dans l'homéostasie **(Langley and Fidler,2011 ;Fidler, 2003)**. Malheureusement, les connaissances au niveau épidémiologique font défaut. Les efforts pour enquêter sur les métastases sont entravés par le fait que les études épidémiologiques sur le cancer incluent rarement des informations sur les métastases en dehors des stades de diagnostic. .

a. La localisation métastatique :

La présence des cas métastatique (25 cas) a permis de classer la localisation des métastases a distance en observant une dominance hépatique avec 17 cas (68%) suivie par la localisation hépatique et pulmonaire en même temps chez deux cas : (8%)(Fig. 36) .

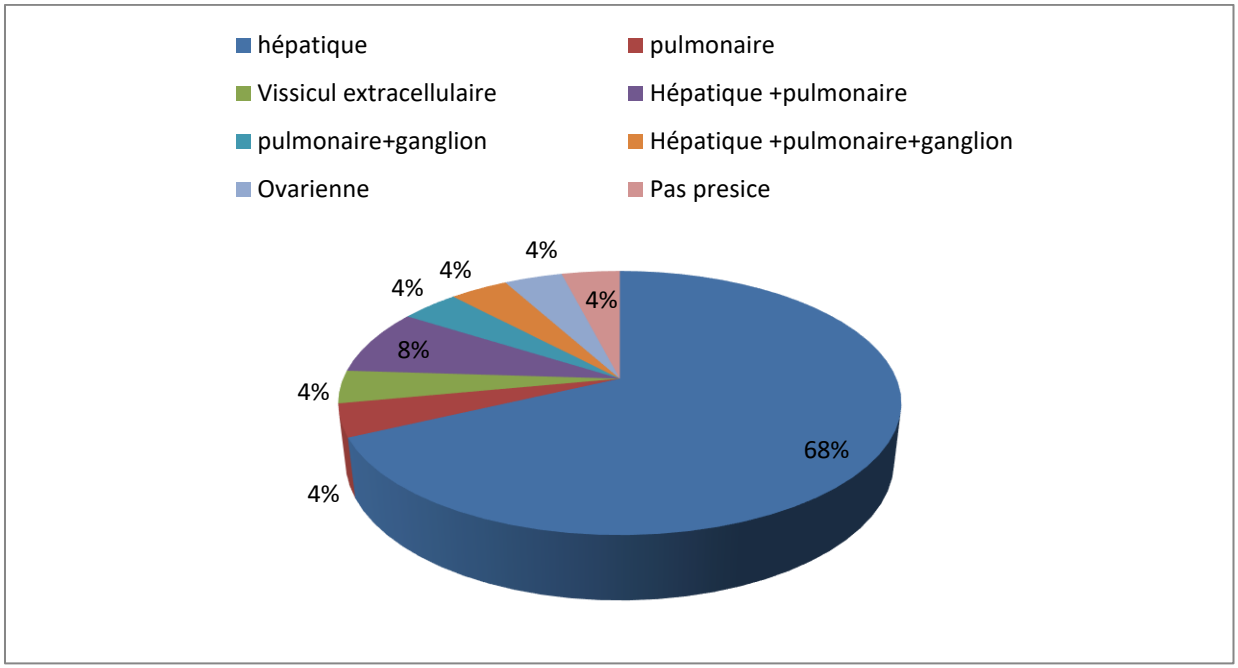


Figure36 : Répartition des cas selon la localisation métastatique.

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)**

En plus, il semble que 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. Il devient également de plus en plus clair que l'immunosuppression induite par la tumeur se produit dans le cadre d'un mécanisme de détournement de l'homéostasie tissulaire via des signaux anti-inflammatoires et pro-fibrogéniques à l'origine d'un environnement hépatique tolérogène et d'un dysfonctionnement immunitaire dans le microenvironnement tumoral qui peut favoriser la progression tumorale. **(Chan *et al.*,, 2011)**

2.2.3. Stadification du cancer colorectale :

Les traitements du cancer colorectal ont pour objectifs de ralentir (voire d'éradiquer) la tumeur primaire et ses métastases, et de réduire les récidives. Le pronostic du cancer colorectal est étroitement lié au stade de développement de la tumeur au moment du diagnostic.

Les stratégies thérapeutiques des cancers colorectaux sont définies pour chaque patient en fonction de la localisation et du stade TNM de la tumeur (Tableau,6).

L'étendue anatomique de la maladie à la présentation (stade) est le meilleur prédicteur de survie pour les patients atteints de CCR et constitue la base d'une gestion appropriée des patients. Le système de stadification des tumeurs, des ganglions et des métastases (TNM) de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) et de l'Union internationale contre le cancer est considéré comme la norme internationale pour la stadification du CCR.

Dans le système TNM, la désignation «T» fait référence à l'étendue locale de la tumeur primitive non traitée, «N» à l'état des ganglions lymphatiques régionaux et «M» à la maladie métastatique distante au moment du diagnostic et du bilan initial. Le préfixe «p» est utilisé pour désigner la détermination pathologique d'un paramètre de stadification (c.-à-d., T, N ou M), par opposition à la détermination clinique, qui est désignée par «c». La classification clinique (cTNM) est basée sur des preuves acquises grâce à une variété de techniques qui incluent, mais sans s'y limiter, l'examen physique, l'imagerie radiologique, l'examen endoscopique, la biopsie et l'exploration chirurgicale.(Niederhuber, 2014)

La classification histopronostique TNM dans notre série :

Tableau6 : les stade de cancer colorectal selon la classification TN M

Les stades	**TNM**
Stade 1	T2 N0 M0
Stade II	T3 N0 M0 T4 N0 M0
Stade III	T1 N1/2 M0 T2 N1/2M0 T3 N1/2 M0 T4 N1/2M0
Stade IV	T1 N1/2 M1 T2 N1/2 M1 T3 N1/2 M1 T4 N1/2 M1

Sur les 100 patients étudiés, 36 % et 25% on été diagnostiqués a un stade avancé soit aux stade III et IV respectivement , 30% au stade II et 3% au stade I selon la stadification TNM. (Fig.37) Ces observations confirment que les stades d'infiltrations avancées étaient les plus fréquents corrélés à une taille tumorale importante pour le stade III avec une expansion loco régionale évidente envahissant les ganglions lymphatiques proches de la

tumeur. Quant au stade IV, il signalerait une propagation distale et métastatique au-delà du côlon ou du rectum, vers des emplacements ou des organes éloignés à savoir le foie ou les poumons.

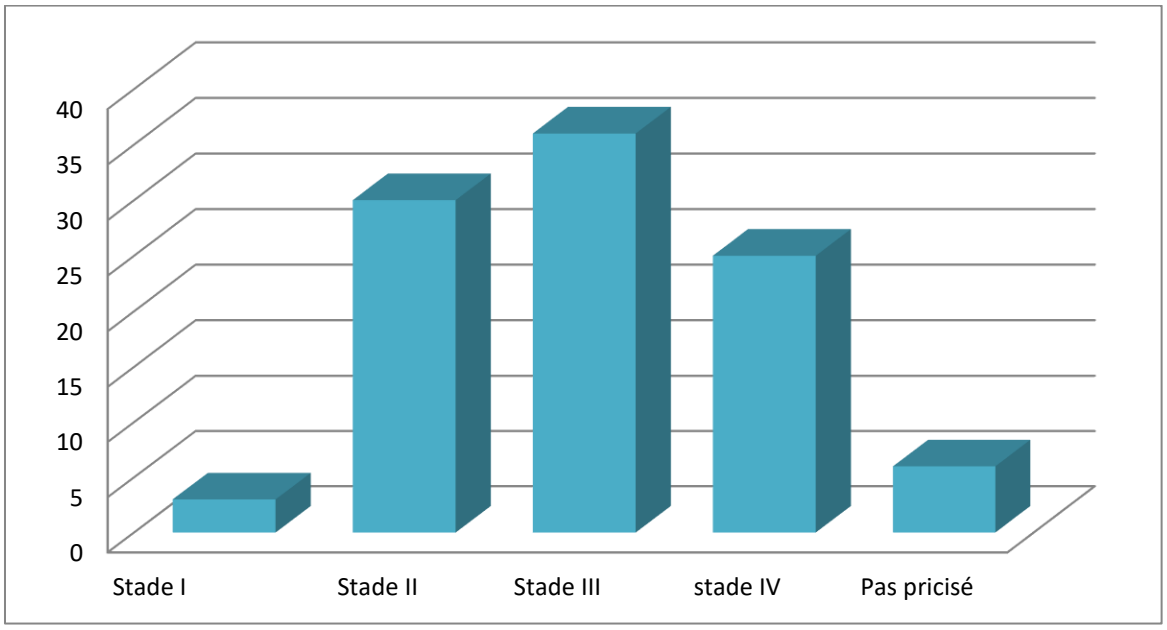


Figure 37 : Répartition des Stades TNM.

Nos résultats concordent avec ceux de **Abbes *et al* ., 2018** rapportant que la fréquence des patients aux stades précoces était très faible (6,45%) comparativement à celle des stades avancés (72,58%).

Dans différents régions du monde ainsi qu'en Algérie, il existe des disparités concernant l'accès à la détection précoce du cancer colorectale **(Costas-Chavarri *et al* .,2019),**ce qui expliquerait son diagnostic souvent tardif.

2.2.4. Détection de mutations :

Afin d'augmenter l'efficacité du traitement préconisé, une bonne connaissance de la cartographie génique de la tumeur en cour est de mise. Pour ce faire des tests génétiques pour la détection des mutations KRAS et immunohitochimique pour détecter une déficience du système MMR viennent orienter le diagnostic **(Cancer, 2020 ;Al-Shamsi et al., 2016)**

Dans la plupart des cas métastatiques les médecins oncologues recherchent la présence de mutations :

Dans notre série la mutation KRAS représente la mutation la plus diagnostiquée dans le cancer colorectale. Parmi 25 cas, 11 soit 40,74 % présentaient un KRAS muté , contre 14 cas soit 51.85% sans mutation(Fig .38) .

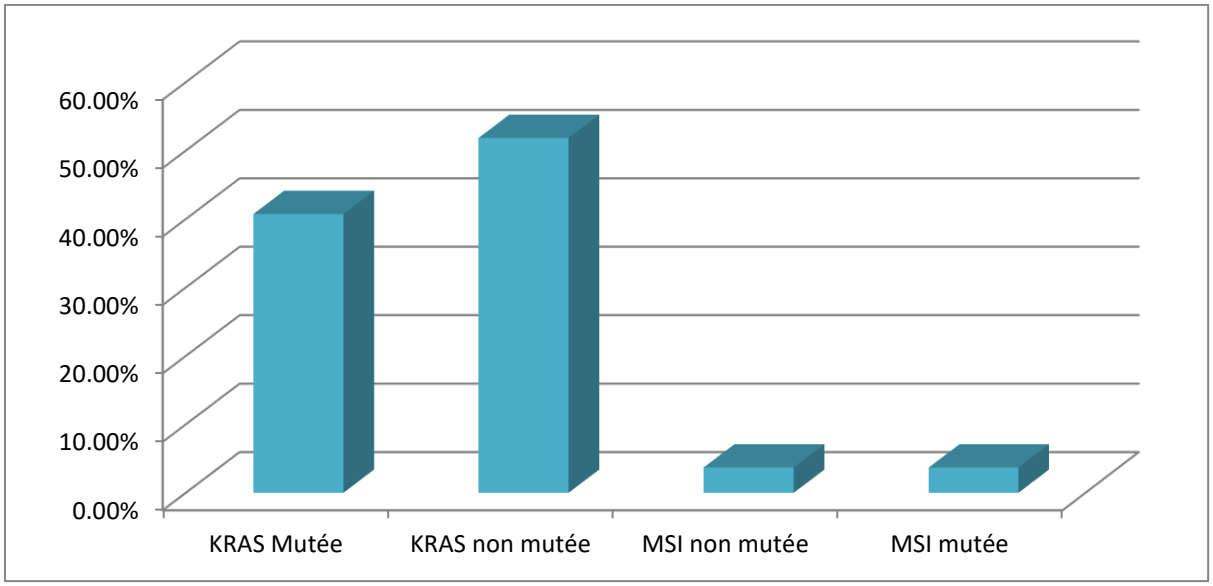


Figure38: Répartition des cas selon les mutations KRAS et MSI.

La détection de mutations KRAS a été associée à une diminution des taux de réponse à certains agents chimio-thérapeutiques, par conséquent, le statut mutationnel KRAS est un facteur critique lors de l'examen de l'utilisation de thérapies ciblées.

L'association de la mutation du gène KRAS et de la réponse au traitement a été signalée pour la première fois chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique, qui ont été traités avec des agents récepteurs du facteur de croissance anti-épidermique (EGFR). **(Lievre *et al.*,2006)**ont été les premiers à signaler le lien entre la mutation du gène KRAS et la diminution de la réponse aux agents anti-EGFR.

L'identification de la mutation du gène KRAS et le test des types de mutations confèrent une nouvelle ouverture à la médecine personnalisée. L'application d'un traitement individualisé profite non seulement au patient en réduisant les effets secondaires et en améliorant la survie, mais aussi au système de santé en abaissant les coûts**. (Dinu *et al.*, 2014)**

2.2.5. Modalités thérapeutiques :

Les traitements médicaux ne sont pas systématiques. Leur utilité et leur efficacité dépendent du stade du cancer, c'est-à-dire de son étendue. Ainsi :

- pour les cancers localisés, la chirurgie peut suffire à elle seule à guérir le cancer. Le risque de propagation des cellules cancéreuses est très faible à ce stade et les traitements médicaux ne sont généralement pas utiles. Dans certains cas, une chimiothérapie peut être envisagée en complément de la chirurgie, notamment si la tumeur présente des caractéristiques agressives.

- si des ganglions sont atteints par des cellules cancéreuses, une chimiothérapie est recommandée après la chirurgie. On parle de chimiothérapie adjuvante. Elle a pour but de réduire le risque de récidive et d'améliorer les chances de guérison.
- les cancers présentant des métastases, la chimiothérapie, associée ou non à des anticorps monoclonaux, est préconisée. Selon les cas, elle peut être administrée après la chirurgie, entredeux opérations, ou comme traitement principal si aucune chirurgien' est possible. **(Les traitements du cancer du côlon ,2010)**

A. prise en charge chirurgicale :

Dans notre étude la chirurgie colorectale a été réalisée chez 73% des patients, alors que 27 % en ont été exemptés (Fig .39). Ceci pourrait s'explique par la stadification TNM de notre échantillon dont les stades avancés nécessitants une exérèse chirurgicale étaient de 72,58%. Ce qui corrobore avec la méthodologie de traitement élaborée par L'Institut National du Cancer en collaboration avec l'agence nationale sanitaire et scientifique chargée de coordonner la lutte contre le cancer en France(2010) sous l'égide de la mise en œuvre du plan cancer 2009- 2013(voir tableau -dessous) **(Les traitements du cancer du côlon ,2010)** :

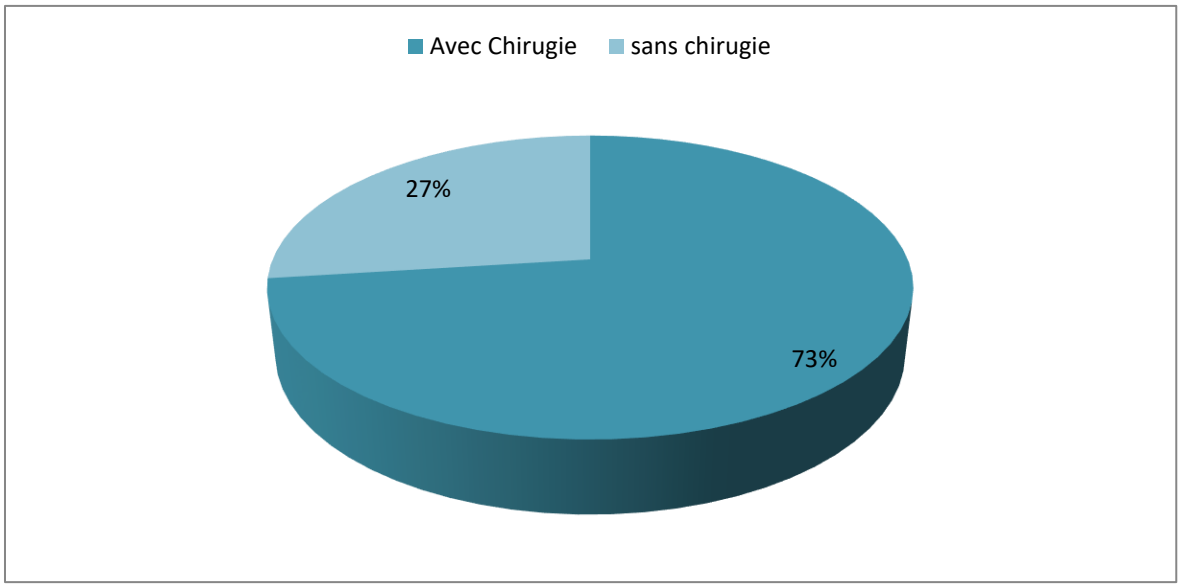


Figure 39 : Répartition des cas selon l'option thérapeutique chirurgicale.

Tableau 7 : Méthodologie pour traité le cancer colorectale (Les traitements du cancer du côlon ,2010) :

Étendue de la maladie au moment du diagnostic	**Possibilités de traitements**
Le cancer est limité au côlon. Aucun ganglion n'est touché et il n'y a pas de métastases.	**Chirurgie:** la partie du côlon atteinte et les ganglions qui en dépendent sont retirés. Dans certains cas, **une chimiothérapie** peut être envisagée en complément de la chirurgie, notamment si la tumeur présente des caractéristiques agressives.
Des cellules cancéreuses ont atteint un ou plusieurs ganglions lymphatiques proches du côlon, mais il n'y a pas de métastases.	**Chirurgie:** la partie du côlon atteinte et les ganglions qui en dépendent sont retirés. **Chimiothérapie adjuvante** (c'est-à-dire après la chirurgie) recommandée. Elle a pour but de réduire le risque de récidive
Le cancer a envahi d'autres organes sous la forme d'une ou plusieurs métastases.	**Chirurgie:** deux interventions peuvent être envisagées; la première pour retirer la portion du côlon atteinte, la deuxième pour retirer la ou les métastases. Parfois, une même intervention permet de retirer à la fois la tumeur primitive du côlon et la ou les métastases. Dans d'autres cas, il n'est pas possible d'opérer. **Chimiothérapie**: elle est réalisée soit entre les deux chirurgies pour réduire la taille des métastases et faciliter l'intervention qui consiste à les enlever (on parle d'exérèse), soit entrainement principal si le cancer ne peut pas être opéré. **Thérapie ciblée:** d'autres médicaments anticancéreux peuvent être associés à la chimiothérapie

B. traitement par chimiothérapie :

Dans notre étude Le traitement chimio thérapeutique du cancer colorectale a été réalisé chez 94% des patients les 6% restants n'ont subi aucune (Fig.40) .

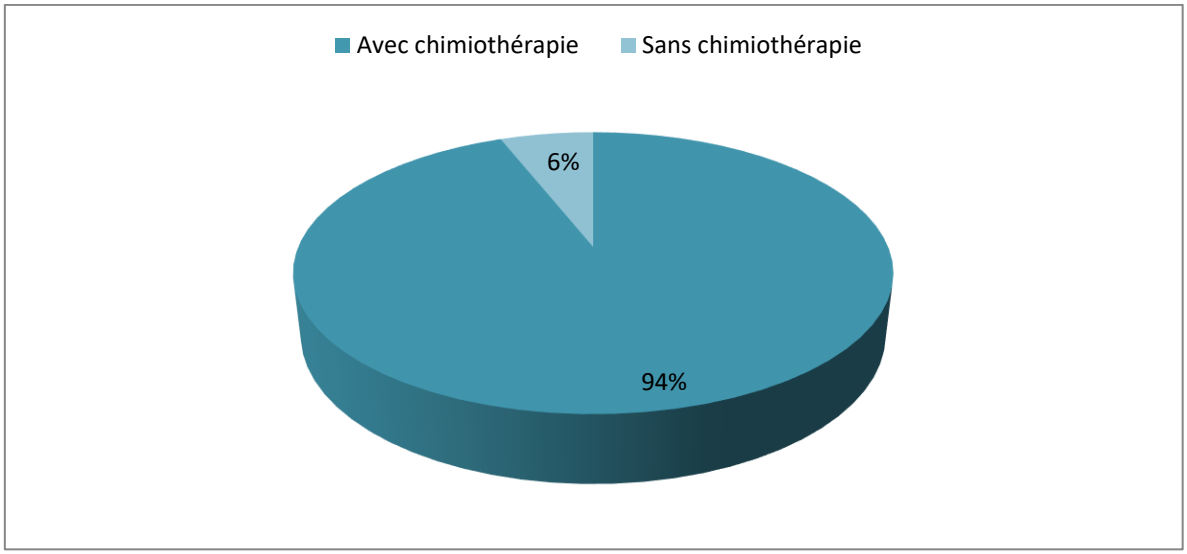


Figure 40: Répartition des cas selon l'option du traitement chimio thérapeutique.

Les protocoles chimio thérapeutiques administrés chez les patients :

Les agents chimiothérapeutiques qu'on administre le plus souvent pour traiter le cancer colorectal sont les suivants :

5-fluorouracil (Adrucil, 5-FU)

•capécitabine (Xeloda)

•oxaliplatine (Eloxatin)

•irinotécan (Camptosar)

•raltitrexed (Tomudex)

•trifluridine et tipiracil (Lonsurf)

On a couramment recours à la leucovorine (acide folinique) pour traiter le cancer colorectal. Ce n'est pas un agent chimiothérapeutique, mais elle rend le 5-fluorouracil plus efficace.

Les associations chimiothérapeutiques les plus fréquemment administrées pour traiter le cancer colorectal sont les suivantes :

•5-fluorouracil et leucovorine

•FOLFOX – leucovorine, 5-fluorouracil et oxaliplatine

•CAPOX (aussi appelé XELOX) – capécitabine et oxaliplatine

•FOLFIRI – leucovorine, 5-fluorouracil et irinotécan

•FOLFOXIRI – leucovorine, 5-fluorouracil, oxaliplatine et irinotécan

•CAPIRI – capécitabine et irinotécan

*Pour plus des dételle voire chapitre (diagnostique et traitement).

Dans notre étude le Protocol chimiothérapetique le plus utilisé pour traité les patients : le XELOX utilisé chez 29 (30,65%) personnes atteint de cancer colorectale et pour le protocole FOLFOX 25 patients (26,60%) (Fig.41) .

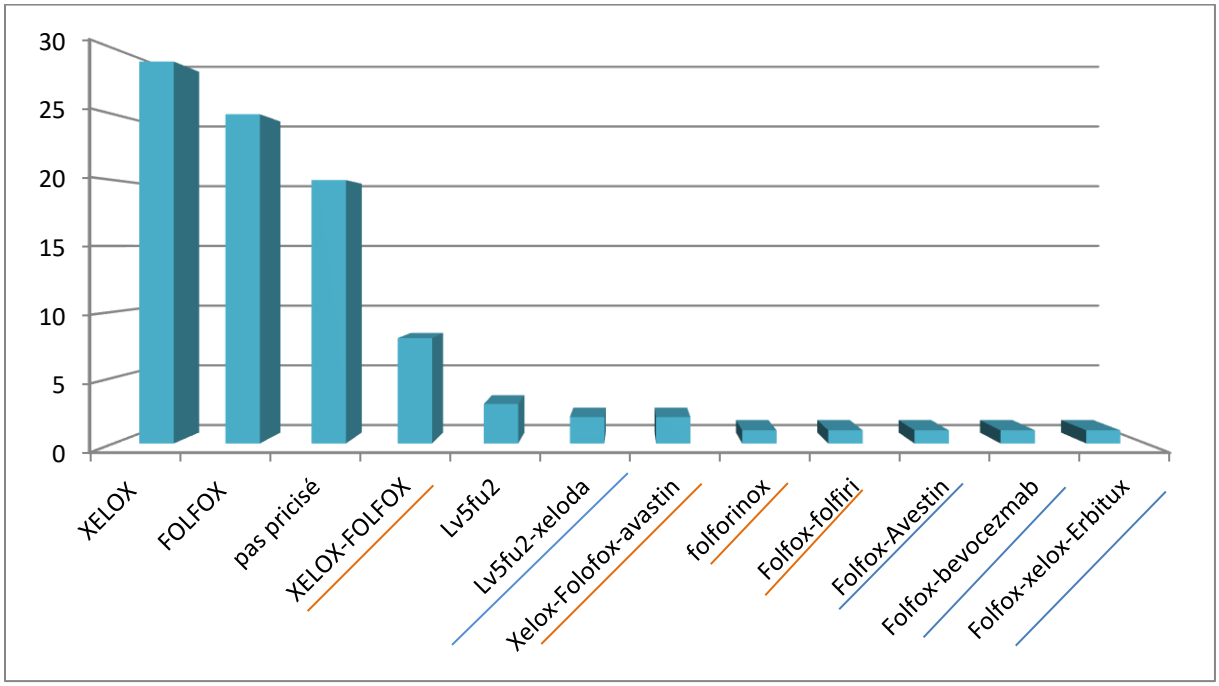


Figure 41 : Répartition des cas selon les protocoles chimio thérapeutiques.

* ——— : Utilisation de la thérapie ciblée ——— : Changement des protocoles

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. Le choix se fait en fonction des effets secondaires attendus, des désirs du patient et du terrain sous-jacent(ESMO consensus guidelines for the management of patients withmetastatic colorectal cancer).Nos résultats sont identiques à ceux obtenu de l'étude de **Mansoury, 2018** le protocole XELOX a été fait chez 19 patients soit 43.18 %.

Contrairement dans l'étude de **Abbes *et al* .,2018** le protocole le plus appliqué était le XELOX+BEVA. Ce protocole est une association entre la chimiothérapie classique (Oxaliplatine associé au Capecitabine : XELOX) et la thérapie ciblée (Bevacizumab) .

C. Traitement par radiothérapie :

La radiothérapie est souvent employée dans le traitement des cancers du rectum. Elle peut être administrée dans trois objectifs :

- Réduire la taille de la tumeur avant la chirurgie .Cela permet de faciliter le retrait de la tumeur dans sa totalité et aussi parfois d'éviter une colostomie. Une radiothérapie réalisée avant la chirurgie s'appelle une radiothérapie néoadjuvante ou préopératoire. La radiothérapie néoadjuvante est souvent associée à une chimiothérapie qui rend les cellules cancéreuses plus sensibles à la radiothérapie, permet aussi de réduire le risque de récidive locale.
- Détruire les cellules cancéreuses qui pourraient rester après la chirurgie, notamment au niveau des ganglions lymphatiques proches, et réduire le risque de récidive locale. Une radiothérapie réalisée après la chirurgie s'appelle une radiothérapie adjuvante. S'il n'y a pas eu de traitement préopératoire, une radiochimiothérapie adjuvante peut être envisagée.
- Maîtriser les symptômes, comme les saignements ou la douleur, d'un cancer du rectum au stade avancé ou les symptômes causés par des métastases**.(Les traitements du cancer du rectum, 2010)**

Dans notre série de 38 personnes atteintes de cancer rectal la radiothérapie a été faite chez 16 cas (42.11%) (Fig. 42). Ce qui rejoint la littérature mettant la radiothérapie comme thérapie de choix dans les cancers rectaux. **(American cancer society ;radiotherapy in colon cancer, 2020) .**

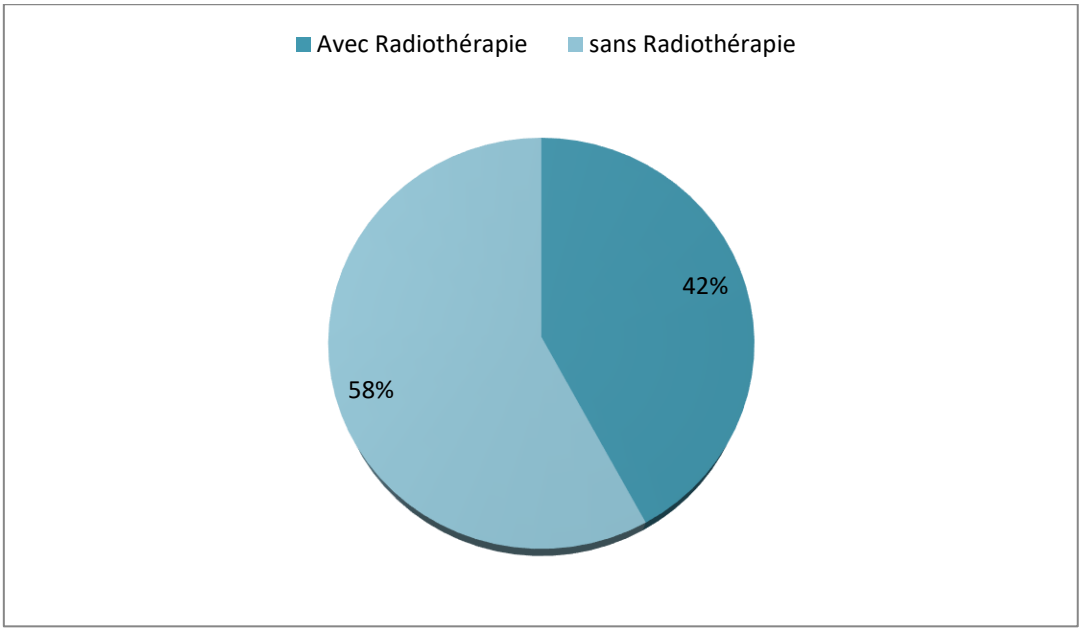


Figure 42 : Répartition de cas selon le traitement par radiothérapie.

II. Résultats de l'étude prospective :

1. Aspect clinique :

***1.1.Motifs de consultation* :**

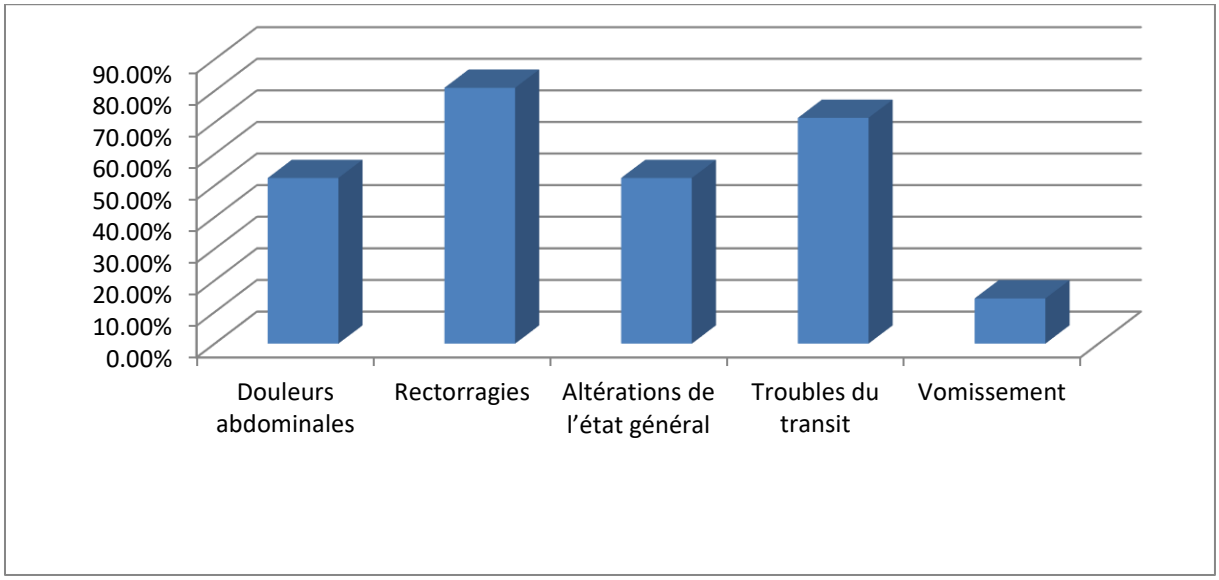


Figure 43 : Répartition des cas selon les motifs de consultation.

Tout d'abord, nous avons analysé la répartition des CCR en fonction de six signes cliniques révélateurs, à savoir l'état général, présence de douleurs abdominales, rectorragie , troubles du transit, présence de Sang occulte dans les selles ainsi que les vomissements.

Nous avons observé la présence de rectorragies et de Troubles du transit chez 80 ,95% et 71 ,43% des patients, respectivement (Fig.43) .

La rectorragie est le symptôme révélateur le plus fréquent qui pousse généralement le malade à venir consulter; c'est un signe révélateur alarmant.

Nous avons aussi constaté que les douleurs abdominales ainsi que l'altérations de l'état général étaient des motifs de consultation chez 52,38% à proportions égales, alors que les vomissements étaient présents chez 14,29% des cas seulement (Fig. 43) .

Ces résultats sont concordants avec les travaux réalisés par **Sentissi *et al.*, 2009** qui confirment que les rectorragies sont les signes révélateurs les plus fréquents (57%).

Bien que la plupart des cas de saignement rectal soient dus à des conditions locales, ce symptôme est un signe majeur de cancer colorectal. Il existe peu de recherches sur l'opportunité de référer un patient présentant un saignement rectal pour une évaluation plus approfondie. **(Wauters *et al.*, 2000)**

La plupart des cas de saignement rectal sont dus à des maladies auto-limitantes, la probabilité de cancer colorectal augmente considérablement à la fois chez les personnes âgées de plus de 60 ans et en association avec la fatigue, la perte de poids ou une tumeur palpable, ce qui

indique la nécessité d'une enquête plus approfondie dans de tels cas. Les personnes, en particulier celles de plus de 60 ans, devraient être mieux informées et encouragées à consulter un médecin en cas de saignement rectal. Cependant, un rapport de vraisemblance négatif de 0,71 indique que l'absence de saignement rectal n'est pas prédictive de l'absence de cancer. **(Wauters *et al.*,, 2000)**

Cependant, ils contrastent avec la littérature mettant les douleurs abdominales comme l'un des symptômes révélateurs le plus fréquent. **(Konaté *et al.*, 2012 ; Abbes *et al.* , 2018)**

D'autres auteurs rapportent cependant, que les symptômes et les signes du cancer colorectal sont en général non spécifiques. **(Rodriguez-Bigas *et al.*, 2003)**

Le symptôme le plus courant du cancer du côlon est une vague douleur abdominale dans le rectum, les patients se plaignent le plus souvent de sang dans les selles. Tout patient qui présente du sang dans les selles ou des saignements rectaux doit être traité. Les saignements rectaux ne doivent pas être attribués aux hémorroïdes, sauf si une évaluation complète a été effectuée. **(Rodriguez-Bigas *et al.*, 2003)**

Les symptômes du CCR sont le résultat de la croissance de la tumeur dans la lumière ou les organes adjacents. Les patients symptomatiques peuvent avoir des épisodes de saignement par l'anus (hématochezia ou méléna) ou une fréquence accrue de dysfonctionnement intestinal, constipation ou diarrhée et / ou un inconfort abdominal vague.

La perte de poids est moins courante à moins que la maladie ne soit avancée, mais la fatigue et la faiblesse sont fréquentes. **(Niederhuber *et al.*, 2013)**

La douleur abdominale dans le cancer colorectal n'est pas spécifique. Elle peut être de nature colique si la lésion provoque une obstruction partielle. Sinon, il peut simplement s'agir d'une douleur localisée ou généralisée constante. **(Rodriguez-Bigas *et al.*, 2003)**

Néanmoins, il est très utile de constater que l'ensemble de ces paramètres cliniques témoignaient de la présence d'un état avancé de la maladie chez la majorité des patients de notre échantillon.

Contrairement aux pays occidentaux dans lesquels la proportion des CCR diagnostiqués au cours de la phase asymptomatique (stade précoce où le pronostic est meilleur) est estimée à 27%, nous avons observé que le diagnostic des CCR dans notre Willaya était à un stade avancé de la pathologie. Ce constat peut être expliqué par l'absence de programmes de dépistage précoce des populations à risque élevé de développer des CCR. **(Abbes *et al.*,, 2018).**

2. Aspect épidémiologique :

Dans le cadre de notre étude prospective au niveau de l'Unité d'Oncologie de l'Etablissement Public Hospitalier Mohamed Boudiaf de Médéa, des renseignements à travers un

questionnaire (voir indexe) ont été collectés sur 21 patients souffrant de cancer colorectal répartis en 11 femmes et 10 hommes.

Les résultât qui en découlèrent ont été repartis selon une chronologie visant à traiter l'aspect épidémiologique du CCR selon les critères listés comme suit :

2.1 Selon les régions :

Nous avons examiné la répartition des cas de CCR en fonction de l'habitat. Alors que 52% des patients vivaient dans des zones urbaines, 48% venaient de zones rurales (Fig.44) .

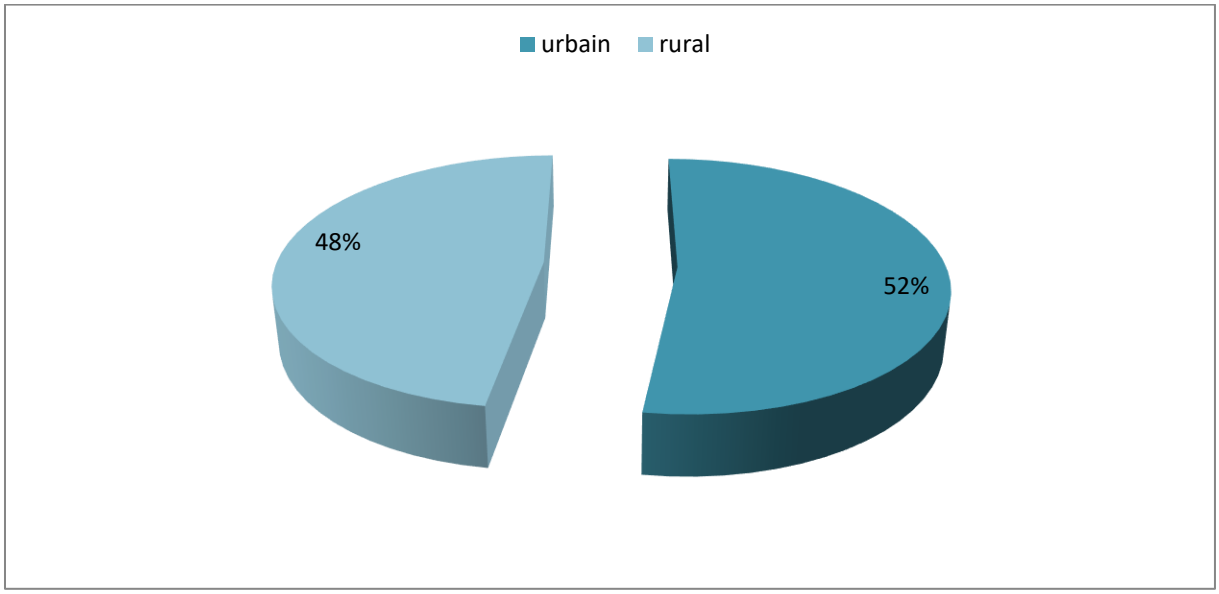


Figure 44: Répartition des cas de cancer colorectale selon les zones d'habitations

Ces 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 à été rapporté par la littérature, ce qui pourrait expliquer leur nombre souvent inferieur à celui des villes **(Gittell *et al.*, 2008** ; **Temple and Rare ,2020).**

Notre échantillon étant de la même taille pour les deux groupes, il ne peut donc pas être influencé par des paramètres socioculturels et économiques uniquement.Cependant, il nous renseignerait sur le risque aussi élevé de développer un cancer colorectale en zone rurale surtout quand on croit vivre dans un environnement sain à la campagne à l'abris des de la pollution souvent à l'origine de pathologies respiratoire. Les pesticides souvent utilisés par les agriculteurs contribueraient indéniablement à la genèse d'un cancer colorectale. **(Lee *et al.*, 2007)**

2.2 Niveau socio économique de la population étudiée :

Dans ce cadre nous avons examiné la répartition des CCR en fonction des niveaux socio économiques des patients. Le diagramme ci dessous montre que la proportion la plus importante soit 86%.correspondrait aux patients à revenus moyens **(Fig.45).**

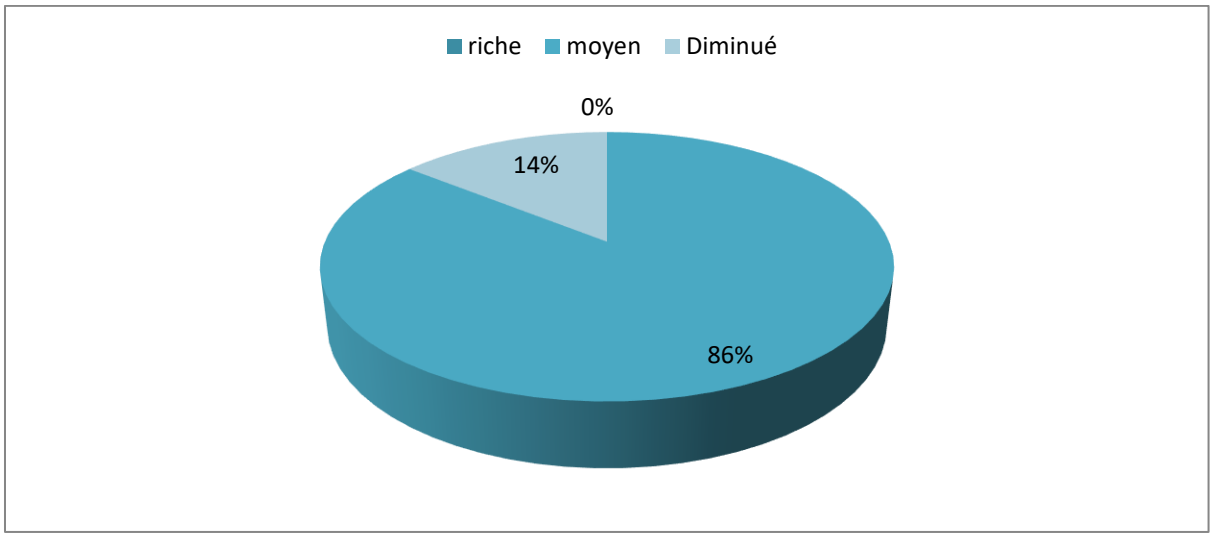


Figure 45: Répartition des cas de CCR selon le niveau socioéconomique

Ces résultats pourraient s'expliquer par la confluence de plusieurs facteurs, à savoir une alimentation déséquilibrée, une eau de boisson de mauvaise qualité, le tabac et le stress. Tous ces paramètres et leurs implications dans la genèse d'un CCR seront détaillés ci-dessous.

2.3 .facteurs influençant le développement du cancer colorectal :

2.3.1 Antécédents familiaux :

Malgré les progrès de la médecine qui ont permis de mieux de connaître les mécanismes de développement des cancers, les causes du cancer colorectal ne sont ni parfaitement connues, ni bien éradiquées. Cependant, la plupart des cancers semblent être le résultat d'un ensemble complexe de facteurs comme: l'hérédité et le mode de vie.

Nous avons examiné la répartition des CCR en fonction d'antécédents familiaux et personnels. La figure 46 résume les principaux antécédents et les états précancéreux qui prédisposaient au développement des CCR .

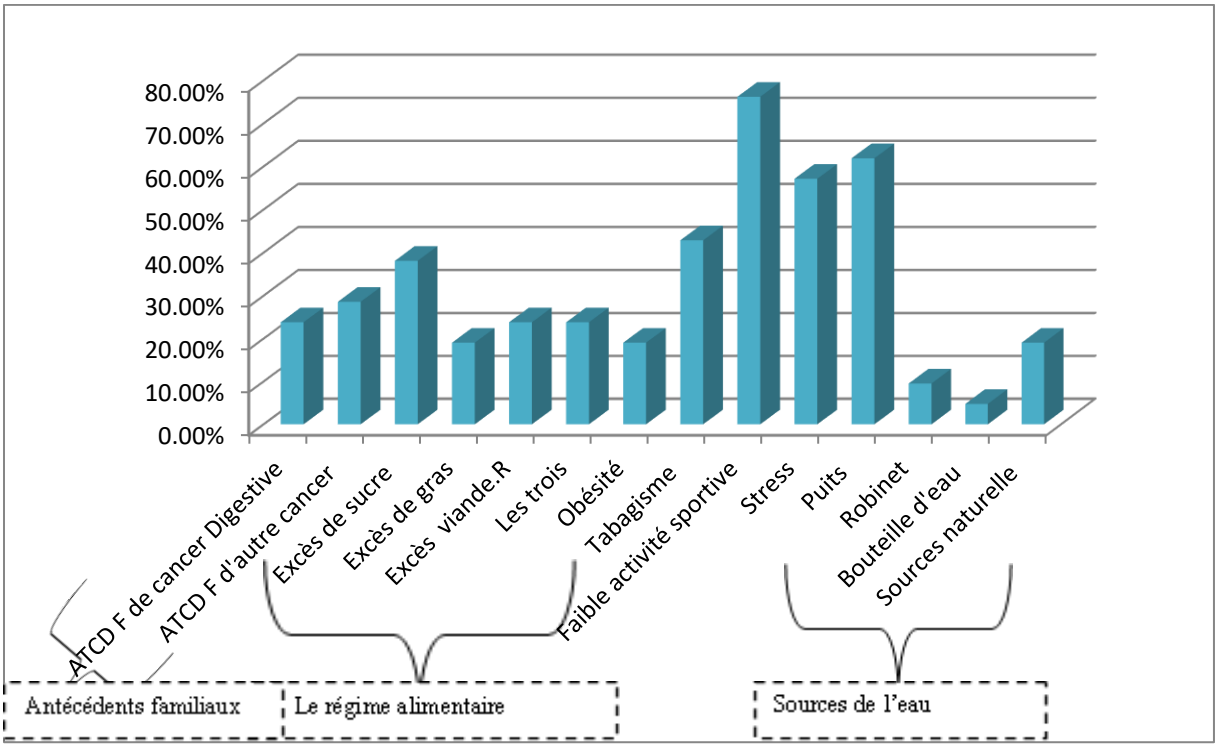


Figure46 : Représentation des facteurs influençant le développement du cancer colorectale

S'agissant des principaux antécédents familiaux qui prédisposaient aux CCR, nous avons noté la présence de 05 cas de cancer digestif (23 ,81 %) et sept cas de cancer non digestif (33,33%). (Fig.46)

Contrairement aux résultats d'**Abbes *et al.*, 2018** , qui montrent la présence de 11 cas de cancer digestif (12,90%) et de quatre cas de cancer non digestif (6,45%).Jusqu'à 57,14 % des patients atteints de cancer colorectal présentent une histoire familiale de la maladie cancéreuse, suggérant une prédisposition héréditaire.

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)**

Le recueil des antécédents oncologiques familiaux est essentiel pour une appréciation correcte d'une part, du risque individuel de développer un cancer colorectal et d'autre part, pour l'évaluation de la possibilité d'un syndrome de prédisposition génétique au cancer colorectal.

Les sujets ayant des antécédents familiaux de cancer colorectal (CCR) ont un risque accru de développer un CCR. Mais la quantification du risque dans différentes populations, les différences de risque possibles selon la localisation du cancer et l'association des antécédents familiaux d'autres cancers avec le risque de CCR sont encore des questions en suspens**.(Negri *et al*., 1998)**

Dans l'étude de **Yu *et al* ., 2017** le cancer colorectal (CCR) a une forte composante familiale qui s'étend aux cancers discordants (c.-à-d. Les tumeurs non CCR). Cela se voit mieux dans les syndromes cancéreux tels que le cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC) qui prédispose à plusieurs types de tumeurs.

2.3.2 Régime alimentaire :

Il existe un lien entre le CCR et la consommation de certains aliments. Dans ce cas ,nous avons observé que la majorité des cas de CCR diagnostiqués (42 ,86%) ont consommé beaucoup de sucre et de viande rouge (23 ,81%) (Fig.46) .

Un récent aperçu des études épidémiologiques sur les glucides et le cancer a indiqué que les données, en particulier les études prospectives, sont trop rares pour tirer des conclusions sur l'effet des sucres sur le cancer autres que le saccharose pour le colorectal, et peut-être le lactose pour le cancer de l'ovaire, et que des recherches supplémentaires sont nécessaires. **(Key and Spencer, 2007)**

D'une part aussi, un groupe international d'experts a récemment conclu qu'il existe des preuves épidémiologiques «limitées - suggestives» reliant les sucres (c'est-à-dire principalement le saccharose et le fructose) au cancer colorectal. Il n'y aurait aucune preuve d'une association avec d'autres sites de cancer. **(World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 2007)**

La consommation des sucres augmente dans le monde, mais son association avec le cancer est largement méconnue. Il a été suggéré que les régimes riches en sucres peuvent favoriser la cancérogenèse en stimulant la synthèse de l'insuline et du facteur de croissance analogue à

l'insuline-I (IGF-I), induisant un stress oxydatif ou favorisant la prise de poids **(Tasevska *et al* ., 2012) .**L'interprétation des résultats est difficile, surtout lorsque les effets des sucres alimentaires sur le cancer peuvent être faibles.

D'un autre coté, Il existe un lien entre le CCR et la consommation fréquente de viande rouge. **(World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 2007)** Il n'est pas clair s'il s'agit de la graisse de la viande rouge ou des cancérogènes produits lorsque la viande rouge est cuite à des températures élevées (c.-à-d. Fortement bruni) qui produisent l'effet cancérigène. (Voire le chapitre 3).

L'obésité est devenue un problème majeur pour les prestataires de soins de santé car sa prévalence continue d'augmenter dans le monde entier.

Dans notre étude seulement 19 ,5% des cas présentaient une obésité et le reste des patients ignoraient leur poids.(Fig.46)

La littérature suggère qu'une augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) est associée au développement de certains cancers tels que le cancer colorectal (CCR). Le lien présumé entre l'obésité et le CCR reste difficile, car d'autres facteurs de confusion peuvent influencer

le développement du CCR. La distribution des graisses, le sexe, les antécédents familiaux, la consommation de substances et d'autres comorbidités peuvent influencer le développement des CCR chez les personnes obèses. **(Whitlock *et al* ., 2012)**

Les études actuelles sont relativement hétérogènes, ce qui fait des allégations sur l'impact de l'obésité sur l'incidence des CCR de manière non concluante; cependant, une association peut exister. **(Whitlock *et al* .,2012)**

2.3.3 qualité de l'eau de boisson :

Dans notre série, 61,90% des cas consommaient de l'eau de puit (Fig.46). Dans certaines circonstances, la qualité de l'eau de puit peut être similaire à la qualité de l'eau de surface et peut également facilement devenir polluée. En même temps, l'eau de puit a un débit très réduit et est beaucoup moins sensible à la contamination par ruissellement que l'eau de rivière et de fossé. L'eau de puit est généralement plus minéralisée et contient des niveaux plus élevés d'oligo-éléments naturels et de substances radioactives, qui peuvent être cancérigènes, par exemple arsenic et sélénium **(Chiou *et al* ., 2001 ; Vinceti *et al*., 2000)**

Nous avons également pris en considération la source d'eau potable pour nos patients, la majorité (61,90%) consommaient de l'eau de puit , suivie par l'eaux du robinet, l'eau de source naturelle et l'eau en bouteille à 4%,3% et 1% respectivement (Fig.46), ce qui concorde avec la littérature. **(Chiou *et al* ., 2001 ; Vinceti *et al*., 2000)**

2.3.4 Exercices physiques :

Dans notre étude 76,19% dans nous patient non ne font aucune activité physique. (Fig.46)

Un examen général, comprenant 19 critiques, 26 méta-analyses et 541 études originales, évaluant l'activité physique et le risque de cancer, a montré que l'activité physique régulière est bénéfique pour prévenir 7 types de cancers (côlon, sein, endomètre, poumon, œsophage, pancréas et méningiome) ;**(de Rezende *et al*., 2018)** . L'effet de l'activité physique sur le risque de cancer est beaucoup plus fort dans le cancer du sein et du côlon que dans les autres types de cancers . **(Kruk and Czerniak, 2013)**

De même, Dans l'étude de **vainio *et al*. 2002),** montrent que l'activité physique peut prévenir environ 15% des cancers du côlon.

2.3.5 Consommation de tabac :

Nous avons évalué les associations entre le tabagisme et le cancer colorectal , 42 ,86% des patients étaient des fumures (Fig.46). 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.

Le Nicotine et son métabolite, 4- (méthylnitrosamino) -1- (3-pyridyl) -1 butanone(NNK), sont deux des éléments les plus responsables des cancers liés au tabagisme. Il a été démontré que la nicotine et le NNK induisent la croissance du cancer du côlon et même améliorent la migration des cellules cancéreuses du côlon, qui est une cause majeure de décès par cancer. le tabagisme doit être considéré comme un facteur de risque de cancer colorectal. **(Wei *et al* ., 2011).**

2.3.6 Le facteur stress :

On observe, aussi dans notre étude que la majorité 57,14% des patients étaient stressés dans leur vie avant l'apparition de cancer(Fig.46).

Le stress psychologique ou psychosocial est en train de devenir l'un des facteurs clés associés à l'initiation, à la croissance et aux métastases du cancer. Cependant, l'accumulation de données s'est principalement concentrée sur la progression du cancer en raison des résultats incohérents à l'étiologie du cancer causée par le stress émotionnel. La dépression est liée au stress et induit l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) ainsi que le système nerveux sympathique (SNS) jusqu'à la surveillance des cellules immunitaires. **(Soung and Kim,, 2015)**

La détresse ou la dépression peuvent entraîner une mauvaise réparation de l'ADN endommagé, un échange anormal de chromatides et une activité apoptotique réduite. En conséquence, les facteurs psychologiques ou comportementaux et le stress peuvent influencer avec autant d'attention de nombreux résultats de maladies physiologiques et pathologiques, y compris le cancer. (**Andersen *et al* ., 1998)**

D'après les données obtenues à ce jour, il est clair que le stress peut altérer un mécanisme de défense potentiellement important contre les maladies malignes; le stress peut non seulement altérer l'activité des cellules NK dans des populations normales, mais aussi diminuer la capacité des cellules NK à répondre aux cytokines nécessaires à la destruction efficace des cellules de tumeurs appropriées ou de cellules infectées viralement(**Glaser and Kiecolt-Glaser,2014).**

Les études sur ce sujet sont rares et méritent d'être approfondies.

Il est également important de considérer cette situation chez les patients qui souffrent de la maladie, en particulier ceux qui sont sous traitement chémiothérapeutique surtout que le stress a un effet sur le système immunitaire beaucoup plus sur l'activité des cellules NK. (Pourquoi ? voire le chapitre 5 # le rôle des cellules NK)

2.4 Antécédents personnels médicaux :

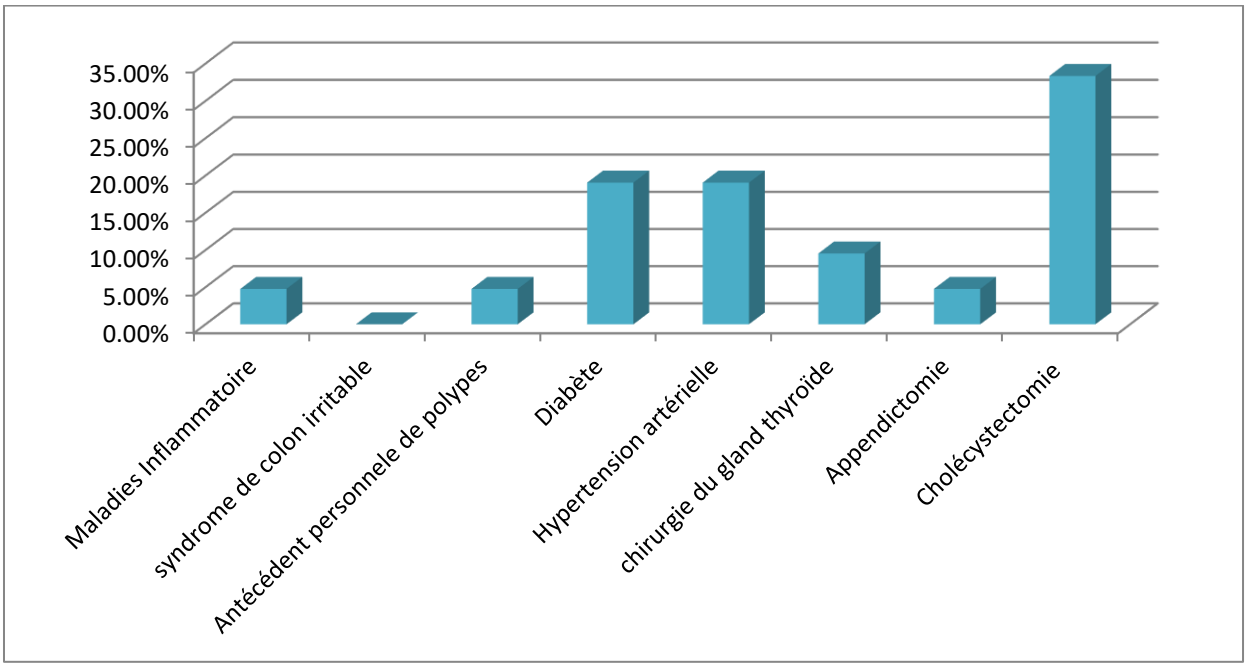


Figure 47 : Répartition des cas selon les antécédents médicaux

2.4.1 Dans la sphère digestive :

L'un des antécédents personnels qui représente la situation précancéreuse la plus élevée dans notre population est la Cholécystectomie (33,33%) (Fig.47) .

Dans l'étude de **Schernhammer *et al.* ,2003** il a été démontré qu'il existait un risque minime de cancer colorectal suite à des calculs biliaires ou à une cholécystectomie

Le risque semblait légèrement plus élevé pour les cancers du côlon proximal et du rectum. Nous ne pouvons donc pas réfuter l'hypothèse selon laquelle des antécédents de calculs biliaires ou de cholécystectomie pourraient favoriser la cancérogenèse colorectale **(Schernhammer *et al.* ,2003**)

Ce qui est en désaccord avec l'étude de **Nogueira *et al.* ,2014**, rapportant que les calculs biliaires et la cholécystectomie étaient associés à une diminution du risque de cancer colorectal. **(Nogueira *et al.* „ 2014)**

Les résultats d'une grande étude basée sur la population américaine, suggèrent que des changements dans le flux biliaire (reflux biliaire dans l'estomac ou une excrétion continue dans les intestins), une inflammation locale (augmentée avec des calculs biliaires et diminuée avec une cholécystectomie), et des changements dans les niveaux hormonaux (cholécystokinine dans le pancréas) sont importants dans l'étiologie des cancers du système digestif. **(Nogueira *et al.* , 2014).**

2.4.2 Dans la sphère métabolique :

Dans notre série, 19,05% des patients sont diabétiques et hypertendues à proportions égales. (Fig.47)

Dans l'analyse prospective de cinq populations dans une cohorte multiethnique, ils ont trouvé une association hautement significative entre le statut du diabète et l'incidence du cancer colorectal. Les diabétiques avait plus de risques de développer un cancer colorectal que les non-diabétiques. **(He *et al.*, 2010)**

Une hypothèse censée expliquer l'association est «l'hypothèse d'hyper insulinémie» **(McKeown-Eyssen, 1994 ;Giovannucci, 1995),** où la résistance à l'insuline chez les diabétiques de type 2, responsable de niveaux d'insuline plus élevé, ainsi qu'à un niveau accumulé d'IGF-I biodisponible. On pense que les effets prolifératifs de l'insuline et de l'IGF-I sur l'épithélium du côlon activent le potentiel de mutations spontanées et ont une fonction importante à la fois dans les phases d'initiation et de progression de la cancérogenèse dans le cancer colorectal. **(He *et al.*, 2010)**

Les données des observations publiées actuellement disponibles sur 18 sites de cancer ont montré que les personnes hypertendues couraient un risque plus élevé de cancer du rein, colorectal et du sein. Cependant, une interprétation prudente est nécessaires car la plupart des méta-analyses comprenaient un nombre relativement restreint d'études, plusieurs risques relatifs avaient une ampleur faible ou modérée et pouvaient être affectés par une confusion résiduelle. **(Seretis *et al* ., 2019)**

2.4.3 Dans la sphère inflammatoire :

Selon les résultats obtenus à partir de notre série prospective, des patients avaient des maladies inflammatoires sous jacentes. Le même taux de patients (4,76 %) présentait des antécédents de polypes sans aucune association avec un syndrome de colon irritable. (Fig.47)

Les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin (IBD) courent un risque considérablement accru de cancer colorectal (CCR), résultant principalement des effets pro-néoplasiques de l'inflammation intestinale chronique. Les études épidémiologiques continuent de mettre en évidence le risque accru de CCR dans les IBD. Les facteurs de risque qui augmentent encore le risque de CCR lié aux IBD comprennent la durée, l'étendue, la gravité de la maladie et la présence de pseudopolypes inflammatoires, **(Stidham and Higgins, 2018).** Cependant, dans certains pays, dont la Grèce, l'incidence du CCR chez les patients atteints de IBD semble être relativement faible. **(Triantafillidis *et al* ., 2009)**

Le polype colorectal est une entité extrêmement fréquente dans la population générale, le polype adénomateux est le plus fréquent et se retrouve chez un tiers des individus de 50 ans et 50 % de ceux de 70 ans. Dans la majorité des cas, les polypes sont asymptomatiques ; leur présence peut être suspectée en cas d'hématochézie (polype ulcéré) ou de ténesme (gros

polype rectal). La plupart des différents types de polypes peuvent évoluer en cancer, heureusement seule une faible fraction le fera. **(Kossler *et al* ., 2016)**

Le problème majeur constaté est que les patients ciblés par notre étude présentaient un cancer colorectal initialement diagnostiqué, cela est du à l'absence des programmes de surveillance et de dépistage au préalable des CCR et aussi l'absence des contrôles chez les patients présentant des risques élevés de l'apparition de ce type de cancer, révélant des conditions socioculturelle et socioéconomique souvent difficiles de ces patients.

Conclusion et Perspectives :

Le cancer colorectal est un problème majeur de santé publique qui nécessite un renforcement des stratégies et des potentialités de prévention, financières et humaines.

La population Étudiée dans ce travail témoigne des principales conclusions :

Sur le plan épidémiologique, le cancer colorectal dans la série d'étude ; et dans la littérature ; apparait à un âge plus tardif mais on peut aussi l'observer à un âge précoce. Une légère prédominance féminine a été notée.

Sur le plan clinique, les patients n'ont bénéficié d'une coloscopie ou d'autres moyens de diagnostique complémentaire qu'après l'apparition des signes révélateurs de la présence de la tumeur, ce qui confirme l'absence de programmes de dépistage précoce.
Les sous-sites les plus touchés étaient respectivement le rectum, le côlon distal puis le côlon proximal.

Généralement Les résultats montrent que le stade III est le plus fréquent et sont majoritairement des adénocarcinomes bien différenciés, avec comme principales atteintes métastasiques le foie et le poumon.

Le traitement de référence des CCR a été la chirurgie. Elle permet d'éliminer la tumeur seulement si cette dernière est dépistée à un stade suffisamment précoce où la tumeur est accessible à l'exérèse précédée ou suivie par l'utilisation de la chimiothérapie. Toutefois, la radiothérapie n'est préconisée qu'n cas de cancer rectale

KRAS est le premier biomarqueur prédictif approuvé pour le CCR métastatique qui a été associée à une diminution des taux de réponse à certains agents chimio-thérapeutiques, par conséquent, le statut mutationnel KRAS est un facteur critique lors de l'examen de l'utilisation de thérapies ciblées.

Si la tumeur est non opérable, en cas de métastases, la chimiothérapie peut prendre place pour améliorer le traitement. Le 5-FU a été le médicament dominant dans l'arsenal de la chimiothérapie, il était employé seul ou combiné à d'autres drogues le protocole xelox et fulfox est le plus utilisé. Malheureusement, cette approche thérapeutique n'est pas sélective et inefficace, ce qui nécessite le recours à l'immunothérapie utilisant des anticorps monoclonaux comme le bevacizumab.

Le rôle ainsi que les effets du microenvironnement immédiat des personnes affectées ont pu nous renseigner sur une possible causalité dans la genèse d'un CCR largement documentée dans la littérature. Cependant, il serait souhaitable d'évaluer leurs effets sur le développent du cancer colorectal et les mécanismes de leurs interactions avec les gènes de susceptibilité.

On sait maintenant qu'une mauvaise hygiène de vie influence dans une large mesure le risque de développer des CCR.

L'analyse des habitudes alimentaires de nos patients avant la survenue du cancer montre que le profil alimentaire de ces patients concorde avec le facteur de risque. Aussi, ce risque serait

amplifié par un stress chronique, révélateur d'un stress oxydatif cellulaire dont les innombrables étiologies ne sont que la conséquence d'une mauvaise hygiène de vie.

Comme recommandations :

Il faut sensibiliser notre population sur les facteurs de risques qui peuvent influencer l'apparition de CCR

- ✓ La prévention : par la sensibilisation de la population de l'intérêt majeur d'un régime riche en fibres et pauvre en viande rouge transformée et en sucre qui peuvent diminuer le risque de CCR.
- ✓ Initier la population à une meilleure hygiène de vie en favorisant l'activité physique ainsi que le stress management.
- ✓ Une supplémentassions en calcium / vitamine D peut avoir des effets préventifs.
- ✓ Le dépistage : Le dépistage est basé sur des catégories de risque qui tiennent compte de l'âge; race ; antécédents personnels d'IBD, de polypes ou de cancer; histoire familiale de CCR ; et présence de syndromes héréditaires.
- ✓ Le meilleur moyen de lutter contre cette maladie reste la prévention et le diagnostic précoce. Les testes génétique et immunohisochimique témoignent d'un immunoscore appréciable nécessaire à la mise en œuvre de traitements ciblés à l'efficacité prouvée.

Bibliographie

Abbas A. K., Lichtman, A. H., Masson, P. L., & Pillai, S. (2016). Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. Elsevier Masson.

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). ournal of Fundamental and Applied Sciences, 10(1), 59-82.

Abbes 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), 59-82. ET AUSSI LES VALEUR DE Darré et coll

Abeloff M. D., Armitage, J. O., Niederhuber, J. E., Kastan, M. B., & McKenna, W. G. (2008). Abeloff's Clinical Oncology E-Book. Elsevier Health Sciences.

Aghagolzadeh P., & Radpour, R. (2016). New trends in molecular and cellular biomarker discovery for colorectal cancer. World journal of gastroenterology

Ahlquist, D. A., Taylor, W. R., Mahoney, D. W., Zou, H., Domanico, M., Thibodeau, S. N., ... & Lidgard, G. P. (2012). The stool DNA test is more accurate than the plasma septin 9 test in detecting colorectal neoplasia. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 10(3), 272-277.

Akagi Y., Kinugasa, T., Adachi, Y., & Shirouzu, K. (2013). Prognostic significance of isolated tumor cells in patients with colorectal cancer in recent 10-year studies. Molecular and clinical oncology, 1(4), 582-592.

Akammar amal 2016 les cancers du rectum: n° thèse 020/16 etude analytique

AlDubayan S. H., Giannakis, M., Moore, N. D., Han, G. C., Reardon, B., Hamada, T., & Yurgelun, M. B. (2018). Inherited DNA-repair defects in colorectal cancer. The American Journal of Human Genetics, 102(3), 401-414.

Aljebreen, A. M. (2007). Clinico-pathological patterns of colorectal cancer in Saudi Arabia: younger with an advanced stage presentation. Saudi journal of gastroenterology, 13(2), 84.

Allegra, C. J., Jessup, J. M., Somerfield, M. R., Hamilton, S. R., Hammond, E. H., Hayes, D. F., ... & Schilsky, R. L. (2009). American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. J Clin Oncol, 27(12), 2091-2096.

Alleyne, D., Witonsky, D. B., Mapes, B., Nakagome, S., Sommars, M., Hong, E., ... & Kupfer, S. S. (2017). Colonic transcriptional response to 1α, 25 (OH) 2 vitamin D3 in African-and European-Americans. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 168, 49-59.

Al-Shamsi H. O., Jones, J., Fahmawi, Y., Dahbour, I., Tabash, A., Abdel-Wahab, R., ... & Kipp, B. R. (2016). Molecular spectrum of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA, TP53, and APC somatic gene mutations in Arab patients with colorectal cancer: determination of frequency and distribution pattern. Journal of gastrointestinal oncology, 7(6), 882.

Al-Shamsi, H. O., Jones, J., Fahmawi, Y., Dahbour, I., Tabash, A., Abdel-Wahab, R., ... & Kipp, B. R. (2016). Molecular spectrum of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA, TP53, and APC somatic gene mutations in Arab patients with colorectal cancer: determination of frequency and distribution pattern. Journal of gastrointestinal oncology, 7(6), 882.
Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al (2010) SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute.

American Cancer Society Guideline for Colorectal Cancer Screening. (2020). Retrieved 11 August 2020, from https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/acs-recommendations.html
American Cancer Society. (2018 February 21). Colorectal Cancer. Extrait de: https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer.html.

Anca A., Frei, A., Ali-El-Wafa, A., Kessler-Brondolo, V., & Dorta, G. (2008). Depistage du cancer colorectal et surveillance apres resection de polypes coliques ou d'un cancer colorectal. Revue médicale suisse (141), 224.

Anderson E. C., Hessman, C., Levin, T. G., Monroe, M. M., & Wong, M. H. (2011). The role of colorectal cancer stem cells in metastatic disease and therapeutic response. Cancers, 3(1), 319-339.

Ansa, B. E., Coughlin, S. S., Alema-Mensah, E., & Smith, S. A. (2018). Evaluation of colorectal cancer incidence trends in the United States (2000–2014). Journal of clinical medicine, 7(2), 22.

Aparicio, T., Mitry, E., Cunha, A. S., & Girard, L. (2005). Prise en charge des cancers colorectaux des sujets âgés. Gastroentérologie clinique et biologique, 29(10), 1014-1023.

Asante m. A. (2001). 16. Inflammatory bowel disease in the community: disease profile, healthcare utilization, impact on lifestyle and productivity. Gut, 48(suppl 1), a5-a6.

Ayoujil, A., Hami, H., Habib, F., Soulaymani, A., Mokhtari, A., & Quyou, A. (2014). P12 Colorectal cancer in Morocco: a retrospective study. European Journal of Cancer, (50), S13.

Baglietto, L., Jenkins, M. A., Severi, G., Giles, G. G., Bishop, D. T., Boyle, P., & Hopper, J. L. (2006). Measures of familial aggregation depend on definition of family history: meta-analysis for colorectal cancer. Journal of clinical epidemiology, 59(2), 114-124.

Barbera-Guillem, E., Nyhus, J. K., Wolford, C.C., Friece, C. R., & Sampsel, J. W. (2002). Vascular endothelial growth factor secretion by tumor infiltrating macrophages essentially supports tumor angiogenesis, and IgG immune complexes potentiate the process. Cancer research, 62(23), 7042-7049.

Barker N., van de Wetering, M., & Clevers, H. (2008). The intestinal stem cell. Genes & development, 22(14), 1856-1864.

Barnas J. L., Simpson-Abelson, M. R., Yokota, S. J., Kelleher, R. J., & Bankert, R. B. (2010). T cells and stromal fibroblasts in human tumor microenvironments represent potential therapeutic targets. Cancer Microenvironment, 3(1), 29-47.

Barry, E. L., Peacock, J. L., Rees, J. R., Bostick, R. M., Robertson, D. J., Bresalier, R. S., & Baron, J. A. (2017). Vitamin D receptor genotype, vitamin D3 supplementation, and risk of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. JAMA oncology, 3(5), 628-635.

Bassett, J. K., Severi, G., English, D. R., Baglietto, L., Krishnan, K., Hopper, J. L., & Giles, G. G. (2010). Body size, weight change, and risk of colon cancer. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 19(11), 2978-2986.

Bastide N. M., Pierre, F. H., & Corpet, D. E. (2011). Heme iron from meat and risk of colorectal cancer: a meta-analysis and a review of the mechanisms involved. Cancer prevention research, 4(2), 177-184.

Bates, B., Cox, L., Nicholson, S., Page, P., Prentice, A., Steer, T., & Swan, G. (2016). National Diet and Nutrition Survey results from years 5 and 6 (combined) of the Rolling Programme (2012/2013–2013/2014). London: Public Health England.

Becker C., Fantini, M. C., Wirtz, S., Nikolaev, A., Lehr, H. A., Galle, P. R., ... & Neurath, M. F. (2005). IL-6 signaling promotes tumor growth in colorectal cancer. Cell Cycle, 4(2), 220-223.

Berger F., & Reiser, M. F. (2013). Micro-RNAs as potential new molecular biomarkers in oncology: have they reached relevance for the clinical imaging sciences?. Theranostics, 3(12), 943.

Bettington M., Walker, N., Clouston, A., Brown, I., Leggett, B., & Whitehall, V. (2013). The serrated pathway to colorectal carcinoma: current concepts and challenges. Histopathology, 62(3), 367-386.

Bhatia, A., & Bordoni, B. (2018). Embryology, Gastrointestinal. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.

BIBIOGRAPHIE :

Bienz M., & Clevers, H. (2000). Linking colorectal cancer to Wnt signaling. Cell, 103(2), 311-320.

Bird A. (1992). The essentials of DNA methylation. Cell, 70(1), 5-8.

Blackburn E. H. (1991). Structure and function of telomeres. Nature, 350(6319), 569-573.

Boland C. R., & Goel, A. (2010). Microsatellite instability in colorectal cancer. Gastroenterology, 138(6), 2073–2087.e3. https://doi.org/10.1053/j.gastro.

Bonadona V., Bonaïti, B., Olschwang, S., Grandjouan, S., Huiart, L., Longy, M., ... & Colas, C. (2011). Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. Jama, 305(22), 2304-2310.

Borregaard N. (2010). Neutrophils, from marrow to microbes. Immunity, 33(5), 657-670.

Bosman F. T., Carneiro, F., Hruban, R. H., & Theise, N. D. (2010). WHO classification of tumours of the digestive system (No. Ed. 4). World Health Organization.

Botteri E., Iodice, S., Bagnardi, V., Raimondi, S., Lowenfels, A. B., & Maisonneuve, P. (2008). Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. Jama, 300(23), 2765-2778.

Bowel cancer - Diagnosis. (2020). Retrieved 28 July 2020 from https://www.nhs.uk/conditions/bowel-cancer/diagnosis/ .

Bray F Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal 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), 3

Brenner, H., Hoffmeister, M., Arndt, V., & Haug, U. (2007). Gender differences in colorectal cancer: implications for age at initiation of screening. British journal of cancer, 96(5), 828-831.

Brocardo M., & Henderson, B. R. (2008). APC shuttling to the membrane, nucleus and beyond. Trends in cell biology, 18(12), 587-596.

Brocardo, M., & Henderson, B. R. (2008). APC shuttling to the membrane, nucleus and beyond. Trends in cell biology, 18(12), 587-596.

Brozek-Pluska, B., Dziki, A., & Abramczyk, H. (2020). Virtual spectral histopathology of colon cancer-biomedical applications of Raman spectroscopy and imaging. Journal of Molecular Liquids, 112676.

Cai B., Wang, M. Y., Liao, K., Xu, Y. S., Wei, W. Y., Zhuang, Y., & Zhang, S. (2014). Distribution characteristics of 3,369 Chinese colorectal cancer patients for gender, age, location and tumor size during colonoscopy. Asian Pac J Cancer Prev, 15(20), 8951-5. .

Cai, B., Wang, M. Y., Liao, K., Xu, Y. S., Wei, W. Y., Zhuang, Y., & Zhang, S. (2014). Distribution characteristics of 3,369 Chinese colorectal cancer patients for gender, age, location and tumor size during colonoscopy.

Calin G. A., & Croce, C. M. (2006). MicroRNA signatures in human cancers. Nature reviews cancer, 6(11), 857-866. .

Canavan C., Abrams, K. R., & Mayberry, J. (2006). Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. Alimentary pharmacology & therapeutics, 23(8), 1097-1104.

cancer en Afrique francophone. (2017) , , from https://www.iccp portal.org/sites/default/files/resources/LivreCancer.pdf

cancer (American et radiotherapy in colon cancer society , 2020) (cancer.org /1.800.227.2345).

Cancer Genome Atlas Network. (2012). Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. Nature 487(7407), 330.

Cancer I. (2020). Les cancers - Patients et proches - informations cancer. Retrieved 28 July 2020, from https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers

Cancer statistics, 2008. CA: a cancer journal for clinicians, 58(2), 71-96.Brenner, H., Hoffmeister, M., Arndt, V., & Haug, U. (2007). Gender differences in colorectal cancer: implications for age at initiation of screening. British journal of cancer, 96(5), 828-831.

Cancer, I. (2020). Les cancers - Patients et proches - informations cancer. Retrieved 28 July 2020, from https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers

Carr, P. R., Alwers, E., Bienert, S., Weberpals, J., Kloor, M., Brenner, H., & Hoffmeister, M. (2018). Lifestyle factors and risk of sporadic colorectal cancer by microsatellite instability status: a systematic review and meta-analyses. Annals of Oncology, 29(4), 825-834

Catenacci Daniel V. T., Mark Kozloff, Hedy L. Kindler, et Blase Polite. 2011.

Chacko, L., Macaron, C., & Burke, C. A. (2015). Colorectal cancer screening and prevention in women. Digestive diseases and sciences, 60(3), 698-710.

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

Chang, L. C., Wu, M. S., Tu, C. H., Lee, Y. C., Shun, C. T., & Chiu, H. M. (2014). Metabolic syndrome and smoking may justify earlier colorectal cancer screening in men. Gastrointestinal endoscopy, 79(6), 961-969.

Chen R. Z., Pettersson, U., Beard, C., Jackson-Grusby, L., & Jaenisch, R. (1998). DNA hypomethylation leads to elevated mutation rates. Nature, 395(6697), 89-93.

Chiou H. Y., Chiou, S. T., Hsu, Y. H., Chou, Y. L., Tseng, C. H., Wei, M. L., & Chen, C. J. (2001). Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a follow-up study of 8,102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. American journal of epidemiology, 153(5), 411-418.

Chung H., & Kasper, D. L. (2010). Microbiota-stimulated immune mechanisms to maintain gut homeostasis. Current opinion in immunology, 22(4), 455-460.

Ciardiello F., & Tortora, G. (2008). EGFR antagonists in cancer treatment. New England Journal of Medicine, 358(11), 1160-1174.

Colonna, M., Ménégoz, F., Exbrayat, C., Veran-Peyret, M. F., Philip, T., & Schaerer, R. (1997). Estimation de la prévalence des cancers colorectaux et du sein dans la région Rhône-Alpes. Bulletin du cancer, 84(2), 162-8.

Colorectal Cancer Facts & Figures | Facts About Colon Cancer. (2020). Retrieved 10 August 2020, from https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/colorectal-cancer-facts-figures.html

Colussi D., Brandi, G., Bazzoli, F., & Ricciardiello, L. (2013). Molecular pathways involved in colorectal cancer: implications for disease behavior and prevention. International journal of molecular sciences, 14(8), 16365-16385.

Cook, M. B., Dawsey, S. M., Freedman, N. D., Inskip, P. D., Wichner, S. M., Quraishi, S. M., ... & McGlynn, K. A. (2009). Sex disparities in cancer incidence by period and age. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 18(4), 1174-1182.

Cook, M. B., McGlynn, K. A., Devesa, S. S., Freedman, N. D., & Anderson, W. F. (2011). Sex disparities in cancer mortality and survival. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 20(8), 1629-1637.

Cooper G. M. (1999). La cellule: une approche moléculaire. De Boeck Supérieur.

Costas-Chavarri, A., Nandakumar, G., Temin, S., Lopes, G., Cervantes, A., Cruz Correa, M., ... & Malekzadeh Moghani, M. (2019). Treatment of patients with early-stage colorectal cancer: asco resource-stratified guideline. Journal of global oncology, 5, 1-19.

Craven B., Zaric, V., Martin, A., Mureau, C., & Egan, L. J. (2015). Effect of genetic deletion or pharmacological antagonism of tumor necrosis factor alpha on colitis-associated carcinogenesis in mice. Inflammatory bowel diseases, 21(3), 485-495.

Cross A. J., Boca, S., Freedman, N. D., Caporaso, N. E., Huang, W. Y., Sinha, R., ... & Moore, S. C. (2014). Metabolites of tobacco smoking and colorectal cancer risk. Carcinogenesis, 35(7), 1516-1522.

Darré T., Amégbor, K., Napo-Koura, G., Bagny, A., Bouglouga, O., Lawson, A. L., ... & Allasani, F. (2014). Profil histo-épidémiologique des cancers colorectaux au Togo. Journal Africain d'Hépato-Gastroentérologie, 8(4), 226-229.

de Rezende, L. F. M., de Sá, T. H., Markozannes, G., Rey-López, J. P., Lee, I. M., Tsilidis, K. K., ... & Eluf-Neto, J. (2018). Physical activity and cancer: an umbrella review of the literature including 22 major anatomical sites and 770 000 cancer cases. British journal of sports medicine, 52(13), 826-833.

Delcros J. G., & Mehlen, P. (2013). Les récepteurs à dépendance: carrefours entre vie et mort. Bulletin du cancer, 100(12), 1261-1274.

Dhaliwal, A., Vlachostergios, P. J., Oikonomou, K. G., & Moshenyat, Y. (2015). Fecal DNA testing for colorectal cancer screening: Molecular targets and perspectives. World journal of gastrointestinal oncology, 7(10), 178.

Di Franco, S., P. Mancuso, et al. (2011). "Colon cancer stem cells: Bench-to-Bedside-Newtherapeutical approaches in clinical oncology for disease breakdown." Cancers 3(2): 1957-1974.

Diehl F., Schmidt, K., Choti, M. A., Romans, K., Goodman, S., Li, M., ... & Kinzler, K. W. (2008). Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. Nature medicine, 14(9), 985.

Dinu D., Dobre, M., Panaitescu, E., Bîrlă, R., Iosif, C., Hoara, P., ... & Ardeleanu, C. (2014). Prognostic significance of KRAS gene mutations in colorectal cancer-preliminary study. Journal of medicine and life, 7(4), 581.

Dinu, D., Dobre, M., Panaitescu, E., Bîrlă, R., Iosif, C., Hoara, P., ... & Ardeleanu, C. (2014). Prognostic significance of KRAS gene mutations in colorectal cancer-preliminary study. Journal of medicine and life, 7(4), 581.

Disis M. L. (2010). Immune regulation of cancer. Journal of Clinical Oncology, 28(29), 4531..

Domingo E., Niessen, R. C., Oliveira, C., Alhopuro, P., Moutinho, C., Espín, E., ... & Aaltonen, L. A. (2005). BRAF-V600E is not involved in the colorectal tumorigenesis of

HNPCC in patients with functional MLH1 and MSH2 genes. Oncogene, 24(24),3995-3998

Dunn G. P., Bruce, A. T., Ikeda, H., & Lloyd, J. Old, and Robert D. Schreiber. 2002."Cancer Immunoediting: From Immunosurveillance to Tumor Escape.". Nature Immunology, 3(11), 991-98.

Eilstein, D., Hédelin, G., & Schaffer, P. (2000). Incidence du cancer colorectal dans le Bas-Rhin: tendance et projection jusqu'en 2009. Bulletin du cancer, 87(7), 595-9.

El Housse, H., Ajbara, W., Amsaguine, S., El Amrani, N., Drissi, H., Ahallat, M., & Radallah, D. (2015). Profils épidémiologique et anatomoclinique d'une population marocaine atteinte de cancer colorectal. Journal Africain du Cancer/African Journal of Cancer, 7(2), 95-99.

Erreni M., Mantovani, A., & Allavena, P. (2011). Tumor-associated macrophages (TAM) and inflammation in colorectal cancer. Cancer microenvironment, 4(2), 141-154.

Es, J. H., Van De Wetering, M., Begthel, H., Van Den Born, M., . . . Clevers, H. (2009). Crypt stem cells as the cells-of-origin of intestinal cancer. Nature, 457(7229), 608-611. .

Esquela-Kerscher, A., & Slack, F. J. (2006). Oncomirs—microRNAs with a role in cancer. Nature reviews cancer, 6(4), 259-269.

Fabbri M., Paone, A., Calore, F., Galli, R., Gaudio, E., Santhanam, R., ... & Zanesi, N. (2012). MicroRNAs bind to Toll-like receptors to induce prometastatic inflammatory response. Proceedings of the National Academy of Sciences, 109(31), E2110-E2116.

Faivre, J., Grosbost, O., & Chatrenet, P. (1992). Epidémiologie du cancer colorectal. Acta endoscopica, 22(1), 75.

Fearon E. R., & Vogelstein, B. (1990). A genetic model for colorectal tumorigenesis. cell, 61(5), 759-767.

Fenoglio-Preiser, C. M., Noffsinger, A. E., Stemmermann, G. N., & Lantz, P. E. (2008). Gastrointestinal pathology: an atlas and text. CCH.

Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., ... & Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International journal of cancer, 136(5), E359-E386.

Fernandez, E., La Vecchia, C., Braga, C., Talamini, R., Negri, E., Parazzini, F., & Franceschi, S. (1998). Hormone replacement therapy and risk of colon and rectal cancer. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 7(4), 329-333.

Fernández-Medarde, A., & Santos, E. (2011). Ras in cancer and developmental diseases. Genes & cancer, 2(3), 344-358.

Fichera A., Little, N., Dougherty, U., Mustafi, R., Cerda, S., Li, Y. C., ... & Hart, J. (2007). A vitamin D analogue inhibits colonic carcinogenesis in the AOM/DSS model. Journal of Surgical Research, 142(2), 239-245.

Fidler I. J. (2003). The pathogenesis of cancer metastasis: the'seed and soil'hypothesis revisited. Nature reviews cancer, 3(6), 453-458.

Fiscella K., Winters, P., Tancredi, D., Hendren, S., & Franks, P. (2011). Racial disparity in death from colorectal cancer: does vitamin D deficiency contribute?. Cancer, 117(5), 1061-1069.

Fischer M. (2017). Census and evaluation of p53 target genes. Oncogene, 36(28), 3943-3956.

Fischer M., Steiner, L., & Engeland, K. (2014). The transcription factor p53: not a repressor, solely an activator. Cell Cycle, 13(19), 3037-3058.

Flood D. M., Weiss, N. S., Cook, L. S., Emerson, J. C., Schwartz, S. M., & Potter, J. D. (2000). Colorectal cancer incidence in Asian migrants to the United States and their descendants. Cancer Causes & Control, 11(5), 403-411.

Franceschi, S., Gallus, S., Talamini, R., Tavani, A., Negri, E., & La Vecchia, C. (2000). Menopause and colorectal cancer. British journal of cancer, 82(11), 1860-1862.

Friese.ma wischhhusen.j, meche.w, weiler.m, eisele. G, steinle.un, weller.m (2013) tgf-bêta, le facteur de croissance transformant gfme

Fujiwara, T., Stolker, J. M., Watanabe, T., Rashid, A., Longo, P., Eshleman, J. R., ... & Kim, H. (1998). Accumulated clonal genetic alterations in familial and sporadic colorectal carcinomas with widespread instability in microsatellite sequences. The American journal of pathology, 153(4), 1063-1078.

Gallagher, D., Heymsfield, S. B., Heo, M., Jebb, S. A., Murgatroyd, P. R., & Sakamoto, Y. (2000). Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. The American journal of clinical nutrition, 72(3),694-701

Ganesh K., Stadler, Z.K., Cercek, A., Mendelsohn, R.B., Shia, J., Segal, N.H., & Diaz, L.A. (2019). Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 16, 361-375.

Gao R-N, Neutel CI, Wai E. Gender differences in colorectal cancer incidence, mortality, hospitalizations and surgical procedures in Canada. J. Public Health 30(2), 194–201 (2008).

Gatalica Z. (2016). Colon Cancer Pathology of Hereditary Forms. In M. Schwab (Ed.), Encyclopedia of Cancer (pp. 1-4). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Gay L.J., and Felding-Habermann, B. (2011). Contribution of platelets to tumour metastasis. Nat. Rev. Cancer 11, 123–134.

Geigl J. B., Obenauf, A. C., Schwarzbraun, T., & Speicher, M. R. (2008). Defining 'chromosomal instability'. Trends in Genetics, 24(2), 64-69.

Gerhardt H., and Semb, H. (2008). Pericytes: gatekeepers in tumour cell metastasis? J. Mol. Med. 86, 135–144.

Gersten O., & Wilmoth, J. R. (2002). The cancer transition in Japan since 1951. Demographic Research, 7, 271-306.

Geuking M. B., Köller, Y., Rupp, S., & McCoy, K. D. (2014). The interplay between the gut microbiota and the immune system. Gut microbes, 5(3), 411-418.

Ghasemi R., Grassadonia, A., Tinari, N., Piccolo, E., Natoli, C., Tomao, F., & Iacobelli, S. (2013). Tumor-derived microvesicles: the metastasomes. Medical hypotheses, 80(1), 75-82.

Gill S. R., Pop, M., DeBoy, R. T., Eckburg, P. B., Turnbaugh, P. J., Samuel, B. S., ... & Nelson, K. E. (2006). Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. science, 312(5778), 1355-1359.

Giovannucci E. (1995). Insulin and colon cancer. Cancer Causes & Control, 6(2), 164-179.
Giovannucci E. (2002). Obesity, gender, and colon cancer. Gut, 51(2), 147-147.2

Giovannucci E. (2009). Vitamin D and cancer incidence in the Harvard cohorts. Annals of epidemiology, 19(2), 84-88.

Giovannucci, E. (2002). Obesity, gender, and colon cancer. Gut, 51(2), 147-147.2

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, 18(2), 154-170.
Glaser R., & Kiecolt-Glaser, J. K. (Eds.). (2014). Handbook of human stress and immunity. Academic Press.

Goldstein N. S. (2006). Serrated pathway and APC (conventional)-type colorectal polyps: molecular-morphologic correlations, genetic pathways, and implications for classification. American journal of clinical pathology, 125(1), 146-153.

Grady W. M., & Carethers, J. M. (2008). Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. Gastroenterology, 135(4), 1079-1099.

Grant W. B., & Peiris, A. N. (2012). Differences in vitamin D status may account for unexplained disparities in cancer survival rates between African and white Americans. Dermato-endocrinology, 4(2), 85-94.

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 4.84

Grizzi F., Bianchi, P., Malesci, A., & Laghi, L. (2013). Prognostic value of innate and adaptive immunity in colorectal cancer. World journal of gastroenterology: WJG, 19(2), 174.

Gurpinar E., & Vousden, K. H. (2015). Hitting cancers' weak spots: vulnerabilities imposed by p53 mutation. Trends in cell biology, 25(8), 486-495.

Hahn W. C. (2003). Role of telomeres and telomerase in the pathogenesis of human cancer. Journal of Clinical Oncology, 21(10), 2034-2043.

Halazun, K. J., Aldoori, A., Malik, H. Z., Al-Mukhtar, A., Prasad, K. R., Toogood, G. J., & Lodge, J. P. A. (2008). Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 34(1), 55-60.

Hamdi-Cherif, M., Bidoli, E., Birri, S., Mahnane, A., Zaidi, Z., Boukharouba, H., ... & Bouchaibi, I. (2015). Cancer estimation of incidence and survival in Algeria 2014. J Cancer Res Ther, 3(9), 100-104.

Hanahan D., & Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. cell, 100(1), 57-70.

Hanahan D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. cell, 144(5), 646-674.

Hansen I. O., & Jess, P. (2012). Possible better long-term survival in left versus right-sided colon cancer-a systematic review. Dan Med J, 59(6), A4444.

Hansen, I. O., & Jess, P. (2012). Possible better long-term survival in left versus right-sided colon cancer-a systematic review. Dan Med J, 59(6), A4444.

Harley C. B. (1991). Telomere loss: mitotic clock or genetic time bomb?. Mutation Research/DNAging, 256(2-6), 271-282.

Harley C. B. (2008). Telomerase and cancer therapeutics. Nature Reviews Cancer, 8(3), 167-179.

Harris T. J., & Drake, C. G. (2013). Primer on tumor immunology and cancer immunotherapy. Journal for immunotherapy of cancer, 1(1), 12.

Hastie N. D., Dempster, M., Dunlop, M. G., Thompson, A. M., Green, D. K., & Allshire, R. C. (1990). Telomere reduction in human colorectal carcinoma and with ageing. Nature, 346(6287), 866-868.

He, J., et al. "The association of diabetes with colorectal cancer risk: the Multiethnic Cohort." British journal of cancer 103.1 (2010): 120-126.
Heijmans J., Büller, N. V., Muncan, V., & Van den Brink, G. R. (2012). Role of mast cells in colorectal cancer development, the jury is still out. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease, 1822(1), 9-13.

Herbeuval J. P., Lelievre, E., Lambert, C., Dy, M., & Genin, C. (2004). Recruitment of STAT3 for production of IL-10 by colon carcinoma cells induced by macrophage-derived IL-6. The Journal of Immunology, 172(7), 4630-4636.

Herzig D. O., & Tsikitis, V. L. (2015). Molecular markers for colon diagnosis, prognosis and targeted therapy. Journal of surgical oncology, 111(1), 96-102.

Hess, K.R., Varadhachary, G.R., Taylor, S.H., Wei, W., Raber, M.N., Lenzi, R., and Abbruzzese, J.L. (2006). Metastatic patterns in adenocarcinoma. Cancer 106, 1624–1633.

Hiraki, L. T., Qu, C., Hutter, C. M., Baron, J. A., Berndt, S. I., Bézieau, S., ... & Chanock, S. J. (2013). Genetic predictors of circulating 25-hydroxyvitamin d and risk of colorectal cancer. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 22(11), 2037-2046.

Holick M. F., & Chen, T. C. (2008). Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. The American journal of clinical nutrition, 87(4), 1080S-1086S.

Hooper L. V., & Gordon, J. I. (2001). Commensal host-bacterial relationships in the gut. Science, 292(5519), 1115-1118.

Hundt, S., Haug, U., & Brenner, H. (2007). Blood markers for early detection of colorectal cancer: a systematic review. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 16(10), 1935-1953.

Iacopetta, B. (2003). TP53 mutation in colorectal cancer. Human mutation, 21(3), 271-276.

Jass J. R. (2004). Hyperplastic polyps and colorectal cancer: is there a link?. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2(1), 1-8.

Jedinak A., Dudhgaonkar, S., & Sliva, D. (2010). Activated macrophages induce metastatic behavior of colon cancer cells. Immunobiology, 215(3), 242-249.

Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Hao, Y., Xu, J., Murray, T., & Thun, M. J. (2008).

Jha, A. (2017). Tumor dedifferentiation: diagnostic and therapeutic implications. Journal of Pathology of Nepal, 7(2), 1202-1211.

Johns L. E., & Houlston, R. S. (2001). A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. The American journal of gastroenterology, 96(10), 2992-3003.

Jones, S., Chen, W. D., Parmigiani, G., Diehl, F., Beerenwinkel, N., Antal, T., ... & Kinzler, K. W. (2008). Comparative lesion sequencing provides insights into tumor evolution. Proceedings of the National Academy of Sciences, 105(11), 4283-4288.

Joyce J.A., and Pollard, J.W. (2009). Microenvironmental regulation of metastasis. Nat. Rev. Cancer 9, 239–252.

Jung, K. W., Park, S., Kong, H. J., Won, Y. J., Lee, J. Y., Seo, H. G., & Lee, J. S. (2012). Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2009. Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association, 44(1), 11.

Kahai, P., Mandiga, P., & Lobo, S. (2019). Anatomy, Abdomen and Pelvis, Large Intestine.

Kahlenberg M. S., Sullivan, J. M., Witmer, D. D., & Petrelli, N. J. (2003). Molecular prognostics in colorectal cancer. Surgical oncology, 12(3), 173-186.

Kambara T., Simms, L. A., Whitehall, V. L. J., Spring, K. J., Wynter, C. V. A., Walsh, M. D., ... & Tanaka, N. (2004). BRAF mutation is associated with DNA methylation in serrated polyps and cancers of the colorectum. Gut, 53(8), 1137-1144.

Kaminski M. F., Regula, J., Kraszewska, E., Polkowski, M., Wojciechowska, U., Didkowska, J., ... & Butruk, E. (2010). Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. New England Journal of Medicine, 362(19), 1795-1803.

Kang J. C., Chen, J. S., Lee, C. H., Chang, J. J., & Shieh, Y. S. (2010). Intratumoral macrophage counts correlate with tumor progression in colorectal cancer. Journal of surgical oncology, 102(3), 242-248.

Katballe N., Juul, S., Christensen, M., Ørntoft, T. F., Wikman, F. P., & Laurberg, S. (2001). Patient accuracy of reporting on hereditary non-polyposis colorectal cancer-related malignancy in family members. British journal of surgery, 88(9), 1228-1233.

Kather J. N., & Halama, N. (2019). Harnessing the innate immune system and local immunological microenvironment to treat colorectal cancer. British journal of cancer, 1.

Katsidzira, L., Gangaidzo, I., Thomson, S., Rusakaniko, S., Matenga, J., & Ramesar, R. (2017). The shifting epidemiology of colorectal cancer in sub-Saharan Africa. The Lancet Gastroenterology & Hepatology, 2(5), 377-383.

Kerbel R. S. (2008). Tumor angiogenesis. New England Journal of Medicine, 358(19), 2039-2049.

Key T. J., & Spencer, E. A. (2007). Carbohydrates and cancer: an overview of the epidemiological evidence. European journal of clinical nutrition, 61(1), S112-S121.

Khan A. R., Dovedi, S. J., Wilkinson, R. W., & Pritchard, D. I. (2010). Tumor infiltrating regulatory T cells: tractable targets for immunotherapy. International reviews of immunology, 29(5), 461-484.

Khazaie K., Blatner, N. R., Khan, M. W., Gounari, F., Gounaris, E., Dennis, K., ... & Phillips, J. D. (2011). The significant role of mast cells in cancer. Cancer and Metastasis Reviews, 30(1), 45-60.

Khiari H., & Hsairi, M. (2017). Colorectal cancer incidence and clinicopathological features in northern Tunisia 2007–2009. Colorectal Cancer, 6(4), 131-141.

Kiesslich R., Duckworth, C. A., Moussata, D., Gloeckner, A., Lim, L. G., Goetz, M., ... & Watson, A. J. M. (2012). Local barrier dysfunction identified by confocal laser endomicroscopy predicts relapse in inflammatory bowel disease. Gut, 61(8), 1146-1153

Kim J. H., Shin, S. H., Kwon, H. J., Cho, N. Y., & Kang, G. H. (2009). Prognostic implications of CpG island hypermethylator phenotype in colorectal cancers. Virchows Archiv, 455(6), 485. [Revue].

Kim N. H., Kim, H. S., Kim, N. G., Lee, I., Choi, H. S., Li, X. Y., ... & Park, C. (2011). p53 and microRNA-34 are suppressors of canonical Wnt signaling. Science signaling, 4(197), ra71-ra71.

Kim S. E., Paik, H. Y., Yoon, H., Lee, J. E., Kim, N., & Sung, M. K. (2015). Sex-and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. World journal of gastroenterology: WJG, 21(17), 5167. [Revue]. - 2015.

Kim, I. J., Kang, H. C., Park, J. H., Shin, Y., Ku, J. L., Lim, S. B., ... & Park, J. G. (2003). Development and applications of a β-catenin oligonucleotide microarray: β-catenin mutations are dominantly found in the proximal colon cancers with microsatellite instability. Clinical cancer research, 9(8), 2920-2925.

Kim, Y. H., Petko, Z., Dzieciatkowski, S., Lin, L., Ghiassi, M., Stain, S., ... & Grady, W. M. (2006). CpG island methylation of genes accumulates during the adenoma progression step of the multistep pathogenesis of colorectal cancer. Genes, Chromosomes and Cancer, 45(8), 781-789.

Kinzler K. W., & Vogelstein, B. (1996). Lessons from hereditary colorectal cancer. Cell, 87(2), 159-170.

Kishimoto T., Akira, S., Narazaki, M., & Taga, T. (1995). Interleukin-6 family of cytokines and gp130. Blood, 86(4), 1243-1254.

Konaté I., Sridi, A., Ba, P. A., Cissé, M., Gaye, M., Ka, I., ... & Dia, A. (2012). Étude descriptive des cancers colorectaux à la clinique chirurgicale du CHU Aristide Le Dantec de Dakar. Journal Africain du Cancer/African Journal of Cancer, 4(4), 233-237.
Koo, J. H., Jalaludin, B., Wong, S. K., Kneebone, A., Connor, S. J., & Leong, R. W. (2008). Improved survival in young women with colorectal cancer. American Journal of Gastroenterology, 103(6), 1488-1495.

Koo, J. H., Wong, S. K. C., Jalaludin, B., Kneebone, A., Connor, S. J., & Leong, R. W. (2008). Clinical and pathologic outcomes of colorectal cancer in a multi-ethnic population. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 6(9), 1016-1021.

Kossler T., Bichard, P., Lepilliez, V., Puppa, G., Ris, F., & Roth, A. (2016). Epidémiologie, prise en charge et suivi des polypes colorectaux. Revue médicale suisse, 12(519), 982-988.
Koukourakis M.I., Giatromanolaki A., Sivridis E. (2009) Colorectal Cancer: Lactate Dehydrogenase (LDH) Activity as a Prognostic Marker. In: Hayat M.A. (eds) Colorectal Cancer. Methods of Cancer Diagnosis, Therapy, and Prognosis, vol 4. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-1-4020-9545-0_15

Koukourakis M.I., Giatromanolaki A., Sivridis E. (2009) Colorectal Cancer: Lactate Dehydrogenase (LDH) Activity as a Prognostic Marker. In: Hayat M.A. (eds) Colorectal Cancer. Methods of Cancer Diagnosis, Therapy, and Prognosis, vol 4. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-1-4020-9545-0_15

Krishnan S., Alden, N., & Lee, K. (2015). Pathways and functions of gut microbiota metabolism impacting host physiology. Current opinion in biotechnology, 36, 137-145.

Kuipers E., Grady, W., Lieberman, D. et al. Colorectal cancer. Nat Rev Dis Primers 1, 15065 (2015). https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.65 Kuipers, E., Grady, W., Lieberman, D. et al. Colorectal cancer. Nat Rev Dis Primers 1, 15065 (2015). https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.65

Kupfer S. S., Anderson, J. R., Ludvik, A. E., Hooker, S., Skol, A., Kittles, R. A., ... & Castells, A. (2011). Genetic associations in the vitamin D receptor and colorectal cancer in African Americans and Caucasians. PloS one, 6(10).

Kvåle G., & Heuch, I. (1991). Is the incidence of colorectal cancer related to reproduction? A prospective study of 63,000 women. International journal of cancer, 47(3), 390-395.

Kvåle, G., & Heuch, I. (1991). Is the incidence of colorectal cancer related to reproduction? A prospective study of 63,000 women. International journal of cancer, 47(3), 390-395.

Labelle M., and Hynes, R.O. (2012). The initial hours of metastasis: the importance of cooperative host-tumor cell interactions during hematogenous dissemination. Cancer Discov 2, 1091–1099.

Langley R. R., & Fidler, I. J. (2011). The seed and soil hypothesis revisited—The role of tumor-stroma interactions in metastasis to different organs. International journal of cancer, 128(11), 2527-2535.

Laurenty A. P., Selves, J., & Guimbaud, R. (2015). Biomarqueurs des cancers colorectaux utiles en pratique clinique. Hépato-Gastro & Oncologie Digestive, 22(3), 217-227.

Lazarev I Leibovitch L, Czeiger D, Sion-Vardi N, Geffen DB, Douvdevani A, Ariad S. Cell-free DNA blood levels in colorectal cancer patients do not correlate with mismatch repair-proficiency. In Vivo. 2014 et Scholar] 28:349–354.

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, 121(2), 339-346.

Lee, J. M., & Kim, N. K. (2018). Essential anatomy of the anorectum for colorectal surgeons focused on the gross anatomy and histologic findings. Annals of coloproctology, 34(2), 59.

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, 121(2), 339-346.

Lefebure B., Charbonnier, F., Di Fiore, F., Tuech, J. J., Le Pessot, F., Michot, F., ... & Frebourg, T. (2010). Prognostic value of circulating mutant DNA in unresectable metastatic colorectal cancer. Annals of surgery, 251(2), 275-280.

Les traitements du cancer du côlon collection Guides patients Cancer info, INCa, mars 2010.

Les traitements du cancer du côlon, collection Guides de référence Cancer info, INCa, mars 2010.

Les traitements du cancer du côlon, collection Guides patients Cancer info, INCa, mars 2010.

Levin, B., Lieberman, D. A., McFarland, B., Smith, R. A., Brooks, D., Andrews, K. S., ... & Pickhardt, P. (2008).Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. CA: a cancer journal for clinicians, 58(3), 130-160.

Li G., Wang, Z., Xu, J., Wu, H., Cai, S., & He, Y. (2016). The prognostic value of lactate dehydrogenase levels in colorectal cancer: a meta-analysis. BMC cancer, 16(1), 249.

Li, G., Wang, Z., Xu, J., Wu, H., Cai, S., & He, Y. (2016). The prognostic value of lactate dehydrogenase levels in colorectal cancer: a meta-analysis. BMC cancer, 16(1), 249.

Liang P. S., Chen, T. Y., & Giovannucci, E. (2009). Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. International journal of cancer, 124(10), 2406-2415.

Liefers G. J., & Tollenaar, R. A. E. M. (2002). Cancer genetics and their application to individualised medicine. European Journal of Cancer, 38(7), 872-879.

Lievre, A., Bachet, J. B., Le Corre, D., Boige, V., Landi, B., Emile, J. F., ... & Rougier, P. (2006). KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. Cancer research, 66(8), 3992-3995.

Lin Y., Xu, J., & Lan, H. (2019). Tumor-associated macrophages in tumor metastasis: biological roles and clinical therapeutic applications. Journal of hematology & oncology, 12(1), 76.

Lindor N. M., Rabe, K., Petersen, G. M., Haile, R., Casey, G., Baron, J., ... & Jass, J. (2005). Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. Jama, 293(16), 1979-1985.

Liu Y., & Cao, X. (2015). The origin and function of tumor-associated macrophages. Cellular & molecular immunology, 12(1), 1-4.

Livio, F., Biollaz, J., & Burnier, M. (2008). Estimation de la fonction rénale par l'équation MDRD: intérêt et limites pour l'adaptation des doses de médicaments. Rev Med Suisse, 4(181), 2596-600.

Lorentzen, J. A., Grzyb, K., De Angelis, P. M., Hoff, G., Eide, T. J., & Andresen, P. A. (2016). Oncogene mutations in colorectal polyps identified in the Norwegian colorectal cancer prevention (NORCCAP) screening study.

Loupakis F., C. Cremolini, L. Salvatore, G. Masi, E. Sensi, M. Schirripa, A. Michelucci, et al.

Luo, Y., Wong, C. J., Kaz, A. M., Dzieciatkowski, S., Carter, K. T., Morris, S. M., ... & Lutterbaugh, J. D. (2014). Differences in DNA methylation signatures reveal multiple pathways of progression from adenoma to colorectal cancer. Gastroenterology, 147(2), 418-429.

Mansoury ouassim (2018). la prise en charge du cancer colorectal metastatique : experience du centre d'oncologie hematologie chu mohammed vi marrakech. pour l'obtention du doctorat en medecine

Mantovani A., Cassatella, M. A., Costantini, C., & Jaillon, S. (2011). Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. Nature reviews immunology, 11(8), 519-531.

Marcel J., Snyder, P., Caibin, S., Cristiano, E., & Loewer, A. (2020). p53 dynamics in single cells are temperature-sensitive. Scientific Reports (Nature Publisher Group), 10(1).

Marisa L. (2015). Classification et caractérisation des cancers colorectaux par approches omiques (Doctoral dissertation).

Marliot F. (2017). Exploration de la composante Immunitaire des cancers colorectaux par des approches d'imagerie et transcriptomiques. Implications cliniques potentielles.

Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodriguez Yoldi MJ. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. Int J Mol Sci. 2017 Jan 19; 28106826, 18(1):197. doi: 10.3390/ijms18010197.

Martinez-Useros J., & Garcia-Foncillas, J. (2016). Obesity and colorectal cancer: molecular features of adipose tissue. Journal of translational medicine, 14(1), 21.

Mazeau-Woynar V., & Cerf, N. (2010). Survie attendue des patients atteints de cancers en France: état des lieux. Paris: Institut national du cancer. Mazeau-Woynar, V., & Cerf, N. (2010). Survie attendue des patients atteints de cancers en France: état des lieux. Paris: Institut national du cancer.

McArdle, C. S., & Hole, D. J. (2004). Emergency presentation of colorectal cancer is associated with poor 5-year survival. British journal of surgery, 91(5), 605-609.

McArdle, C. S., McMillan, D. C., & Hole, D. J. (2003). Male gender adversely affects survival following surgery for colorectal cancer. British Journal of Surgery, 90(6), 711-715.

McCullough J. S., Ratcliffe, B., Mandir, N., Carr, K. E., & Goodlad, R. A. (1998). Dietary fibre and intestinal microflora: effects on intestinal morphometry and crypt branching. Gut, 42(6), 799-806.

McCullough, J. S., Ratcliffe, B., Mandir, N., Carr, K. E., & Goodlad, R. A. (1998). Dietary fibre and intestinal microflora: effects on intestinal morphometry and crypt branching. Gut, 42(6), 799-806.

McKeown-Eyssen G. (1994). Epidemiology of colorectal cancer revisited: are serum triglycerides and/or plasma glucose associated with risk?. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 3(8), 687-695.
Meddah D, Meddah B, Tir TA, Ghalek M, Sahraoui T. Étude épidémiologique du cancer

Mehta, R. S., Song, M., Bezawada, N., Wu, K., Garcia-Albeniz, X., Morikawa, T., ... & Chan, A. T. (2014). A prospective study of macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15) and risk of colorectal cancer. Journal of the National Cancer Institute, 106(4), dju016.

Merlos-Suárez A., Barriga, F. M., Jung, P., Iglesias, M., Céspedes, M. V., Rossell, D., ... & Clevers, H. (2011). The intestinal stem cell signature identifies colorectal cancer stem cells and predicts disease relapse. Cell stem cell, 8(5), 511-524.

Missaoui, N., Jaidaine, L., Ben Abdelkader, A., Beizig, N., Anjorin, A., Yaacoubi, M. T., & Hmissa, S. (2010). Clinicopathological patterns of colorectal cancer in Tunisia. Asian Pacific J Cancer Prev, 11(6), 1719-1722.

Mittal D., Gubin, M. M., Schreiber, R. D., & Smyth, M. J. (2014). New insights into cancer immunoediting and its three component phases—elimination, equilibrium and escape. Current opinion in immunology, 27, 16-25.

Mizuno R., Kawada, K., Itatani, Y., Ogawa, R., Kiyasu, Y., & Sakai, Y. (2019). The role of tumor-associated neutrophils in colorectal cancer. International journal of molecular sciences, 20(3), 529.

Moghaddam, A. A., Woodward, M., & Huxley, R. (2007). Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 16(12), 2533-2547.

Morkel M., Riemer, P., Bläker, H., & Sers, C. (2015). Similar but different: distinct roles for KRAS and BRAF oncogenes in colorectal cancer development and therapy resistance. Oncotarget, 6(25), 20785.

Mowat A. M., & Agace, W. W. (2014). Regional specialization within the intestinal immune system. Nature Reviews Immunology, 14(10), 667-685.

Muller P. A., & Vousden, K. H. (2013). p53 mutations in cancer. Nature cell biology, 15(1), 2-8.

Munro A. J., Lain, S., & Lane, D. P. (2005). P53 abnormalities and outcomes in colorectal cancer: a systematic review. British journal of cancer, 92(3), 434-444.

Naka T., Nishimoto, N., & Kishimoto, T. (2002). The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. Arthritis Research & Therapy, 4(S3), S233.

Nangia-Makker, P., Yu, Y., & Majumdar, A. P. (2015). Role of cancer stem cells in age-related rise in colorectal cancer. World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology, 6(4), 86.

Negri E., Braga, C., La Vecchia, C., Franceschi, S., Filiberti, R., Montella, M., ... & Talamini, R. (1998). Family history of cancer and risk of colorectal cancer in Italy. British journal of cancer, 77(1), 174-179.
Nguyen L. V., Vanner, R., Dirks, P., & Eaves, C. J. (2012). Cancer stem cells: an evolving concept. Nature Reviews Cancer, 12(2), 133-143.

Nie, L., Wu, H. J., Hsu, J. M., Chang, S. S., LaBaff, A. M., Li, C. W., ... & Hung, M. C. (2012). Long non-coding RNAs: versatile master regulators of gene expression and crucial players in cancer. American journal of translational research, 4(2), 127.

Niederhuber J. E., Armitage, J. O., Doroshow, J. H., Kastan, M. B., & Tepper, J. E. (2013). Abeloff's Clinical Oncology E-Book. Elsevier Health Sciences.
Niederhuber, J. E., Armitage, J. O., Doroshow, J. H., Kastan, M. B., & Tepper, J. E. (2014). Abeloff's Clinical Oncology E-Book. Elsevier Health Sciences.

Nilbert M., Planck, M., Fernebro, E., Borg, Å., & Johnson, A. (1999). Microsatellite instability is rare in rectal carcinomas and signifies hereditary cancer. European Journal of Cancer, 35(6), 942-945.

Nogueira L, Freedman ND, Engels EA, Warren JL, Castro F, Koshiol J. Gallstones, cholecystectomy, and risk of digestive system cancers. Am J Epidemiol. 2014;179:731–739.
Nothan C. (2006). Neutrophils and immunity: challenges and port unities. Nat. Rev. Immunol, 6(6), 173.

O'Connell J. B., Maggard, M. A., & Ko, C. Y. (2004). Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. Journal of the National Cancer Institute, 96(19), 1420-1425.

O'Connell JB, Maggard MA, Liu JH, et al (2003). Rates ofcolon and rectal cancers are increasing in young adults. AmSurg, 69, 866-72.

O'Keefe S. J., Li, J. V., Lahti, L., Ou, J., Carbonero, F., Mohammed, K., ... & Vipperla, K. (2015). Fat, fibre and cancer risk in African Americans and rural Africans. Nature communications, 6, 6342.

Ogino, S., Kawasaki, T., Nosho, K., Ohnishi, M., Suemoto, Y., Kirkner, G. J., & Fuchs, C. S. (2008). LINE-1 hypomethylation is inversely associated with microsatellite

instability and CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. International journal of cancer, 122(12), 2767-2773.

Omron A. R. (1972). The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of populations change. Millbank Memorial Fund Q, 49, 509-538.

Organization 1. World Health Organization. Global Health Observatory. Geneva: World Health et 2018. who.int/gho/database/en/. Accessed June 21 2018. .

Osborn, N. K., & Ahlquist, D. A. (2005). Stool screening for colorectal cancer: molecular approaches. Gastroenterology, 128(1), 192-206.

Pages F., Galon, J., Dieu-Nosjean, M. C., Tartour, E., Sautes-Fridman, C., & Fridman, W. H. (2010). Immune infiltration in human tumors: a prognostic factor that should not be ignored. Oncogene, 29(8), 1093.

Papadopoulou S., Scorilas, A., Arnogianaki, N., Papapanayiotou, B., Tzimogiani, A., Agnantis, N., & Talieri, M. (2001). Expression of gelatinase-A (MMP-2) in human colon cancer and normal colon mucosa. Tumor biology, 22(6), 383-389.

Park, H. C., Shin, A., Kim, B. W., Jung, K. W., Won, Y. J., Oh, J. H., ... & Lee, B. H. (2013). Data on the characteristics and the survival of korean patients with colorectal cancer from the Korea central cancer registry. Annals of coloproctology, 29(4), 144

Park, H. C., Shin, A., Kim, B. W., Jung, K. W., Won, Y. J., Oh, J. H., ... & Lee, B. H. (2013). Data on the characteristics and the survival of korean patients with colorectal cancer from the Korea central cancer registry. Annals of coloproctology, 29(4), 144

Parkin J., & Cohen, B. (2001). An overview of the immune system. The Lancet, 357(9270), 1777-1789.

Parkin, D. M. (1997). Cancer incidence in five continents. International Agency for Research on Cancer World Health Organization.

Paschen A., Eichmuller, S., & Schadendorf, D. (2004). Identification of tumor antigens and T-cell epitopes, and its clinical application. Cancer Immunology, Immunotherapy, 53(3), 196-203.

Pei, D., Zhang, Y., & Zheng, J. (2012). Regulation of p53: a collaboration between Mdm2 and Mdmx. Oncotarget, 3(3), 228.

Pernot S., Terme, M., Voron, T., Colussi, O., Marcheteau, E., Tartour, E., & Taieb, J. (2014). Colorectal cancer and immunity: what we know and perspectives. World journal of gastroenterology, 20(14), 3738–3750. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i14.3738

Petty A. J., & Yang, Y. (2017). Tumor-associated macrophages: implications in cancer immunotherapy. Immunotherapy, 9(3), 289-302.]

Pickhardt, P. J., Choi, J. R., Hwang, I., Butler, J. A., Puckett, M. L., Hildebrandt, H. A., ... & Schindler, W. R. (2003). Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. New England Journal of Medicine, 349(23), 2191-2200.

Pino M. S., & Chung, D. C. (2010). The chromosomal instability pathway in colon cancer. Gastroenterology, 138(6), 2059-2072.

Popat S., & Houlston, R. S. (2005). A systematic review and meta-analysis of the relationship between chromosome 18q genotype, DCC status and colorectal cancer prognosis. European journal of cancer, 41(14), 2060-2070.

Pöschl G., & Seitz, H. K. (2004). Alcohol and cancer. Alcohol and alcoholism, 39(3), 155-165.

Poulogiannis G., Frayling, I. M., & Arends, M. J. (2010). DNA mismatch repair deficiency in sporadic colorectal cancer and Lynch syndrome. Histopathology, 56(2), 167-179.

Pox C. P., Altenhofen, L., Brenner, H., Theilmeier, A., Von Stillfried, D., & Schmiegel, W. (2012). Efficacy of a nationwide screening colonoscopy program for colorectal cancer. Gastroenterology, 142(7), 1460-1467. [Section du livre].

Puddu, M., & Tafforeau, J. (2006). Cancer colorectal. Etat des connaissances et données disponibles pour le développement d'une politique de santé en Belgique–ISSP.

Qing, S. H., Rao, K. Y., Jiang, H. Y., & Wexner, S. D. (2003). Racial differences in the anatomical distribution of colorectal cancer: a study of differences between American and Chinese patients. World Journal of Gastroenterology: WJG, 9(4), 721.

Rectum. (2020). Retrieved 10 August 2020, from https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/the-rectum#. (2020).

Regula, J., Rupinski, M., Kraszewska, E., Polkowski, M., Pachlewski, J., Orlowska, J., ... & Butruk, E. (2006). Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. New England Journal of Medicine, 355(18), 1863-1872.

Rennoll S., & Yochum, G. (2015). Regulation of MYC gene expression by aberrant Wnt/β-catenin signaling in colorectal cancer. World journal of biological chemistry, 6(4), 290.

Rial, N. S., Zell, J. A., Cohen, A. M., & Gerner, E. W. (2012). Clinical end points for developing pharmaceuticals to manage patients with a sporadic or genetic risk of colorectal cancer. Expert review of gastroenterology & hepatology, 6(4), 507-517.

Ridlon J. M., Harris, S. C., Bhowmik, S., Kang, D. J., & Hylemon, P. B. (2016). Consequences of bile salt biotransformations by intestinal bacteria. Gut microbes, 7(1), 22-39.

Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al (2008). SEER cancer statistics review, 1975-2005. Bethesda, MD.

Rim, S. H., Seeff, L., Ahmed, F., King, J. B., & Coughlin, S. S. (2009). Colorectal cancer incidence in the United States, 1999-2004: an updated analysis of data from the National Program of Cancer Registries and the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer, 115(9), 1967-1976.

Rocha F.G., and D'Angelica, M. (2010). Treatment of liver colorectal metastases: role of laparoscopy, radiofrequency ablation, and microwave coagulation. J Surg Oncol 102, 968–974.

Rodriguez-Bigas M. A., Lin, E. H., & Crane, C. H. (2003). Adenocarcinoma of the colon and rectum. Cancer medicine, 2, 1635-65.

Rokkas T., Papaxoinis, K., Triantafyllou, K., & Ladas, S. D. (2010). A meta-analysis evaluating the accuracy of colon capsule endoscopy in detecting colon polyps. Gastrointestinal Endoscopy, 71(4), 792-798.

Rokkas, T., Papaxoinis, K., Triantafyllou, K., & Ladas, S. D. (2010). A meta-analysis evaluating the accuracy of colon capsule endoscopy in detecting colon polyps. Gastrointestinal Endoscopy, 71(4), 792-798.

Romagnolo, B. (2012). Paneth cell niche is no longer a driving force. Medecine sciences: M/S, 28(12), 1058.

Rosty C., Young, J. P., Walsh, M. D., Clendenning, M., Sanderson, K., Walters, R. J., ... & Hopper, J. L. (2013). PIK3CA activating mutation in colorectal carcinoma: associations with molecular features and survival. PloS one, 8(6).

Roy, S., & Majumdar, A. P. (2012). Cancer stem cells in colorectal cancer: genetic and epigenetic changes. Journal of stem cell research & therapy, (6).

Sablin M. P., Italiano, A., & Spano, J. P. (2009). Colorectal cancers: prognostic and predictive factors of response to treatment. Bulletin du cancer, 96(4), 417-423.

Salama P., & Platell, C. (2008). Host response to colorectal cancer. ANZ journal of surgery, 78(9), 745-753.

Salim S. A. Y., & Söderholm, J. D. (2011). Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases. Inflammatory bowel diseases, 17(1), 362-381.

Saltzstein SL, Behling CA. Age and time as factors in the left-to-right shift of the subsite of colorectal adenocarcinoma: a study of 213,383 cases from the California Cancer Registry. J. Clin. Gastroenterol. 41(2), 173–177 (2007).

Sandel M. H., Speetjens, F. M., Menon, A. G., Albertsson, P. A., Basse, P. H., Hokland, M., ... & Kuppen, P. J. K. (2005). Natural killer cells infiltrating colorectal cancer and MHC class I expression. Molecular immunology, 42(4), 541-546.

Santarelli R. L., Pierre, F., & Corpet, D. E. (2008). Processed meat and colorectal cancer: a review of epidemiologic and experimental evidence. Nutrition and cancer, 60(2), 131-144.

Saunders B. P., Fukumoto, M., Halligan, S., Jobling, C., Moussa, M. E., Bartram, C. I., & Williams, C. B. (1996). Why is colonoscopy more difficult in women?. Gastrointestinal endoscopy, 43(2), 124-126.

Saunders, B. P., Fukumoto, M., Halligan, S., Jobling, C., Moussa, M. E., Bartram, C. I., & Williams, C. B. (1996). Why is colonoscopy more difficult in women?. Gastrointestinal endoscopy, 43(2), 124-126.

Saurer L., & Müller, C. (2009). T cell-mediated immunoregulation in the gastrointestinal tract. Allergy, 64(4), 505-519.

Sawa-Wejksza K., & Kandefer-Szerszeń, M. (2018). Tumor-associated macrophages as target for antitumor therapy. Archivum immunologiae et therapiae experimentalis, 66(2), 97-111.

Schernhammer, E. S., Leitzmann, M. F., Michaud, D. S., Speizer, F. E., Giovannucci, E., Colditz, G. A., & Fuchs, C. S. (2003). Cholecystectomy and the risk for developing colorectal cancer and distal colorectal adenomas. British journal of cancer, 88(1), 79-83.

Schreiber R. D., Old, L. J., & Smyth, M. J. (2011). Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science, 331(6024), 1565-1570.

Schütze, M., Boeing, H., Pischon, T., Rehm, J., Kehoe, T., Gmel, G., ... & Clavel-Chapelon, F. (2011). Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study. Bmj, 342.

Sears C. L., & Garrett, W. S. (2014). Microbes, microbiota, and colon cancer. Cell host & microbe, 15(3), 317-328.

Sentissi S., Galab, M., Amrani, L., Chaoui, Z., Kabbaj, N., Guedira, M., ... & Aqodad, N. (2009). (004) Epidemiological characteristics profile of the colorectal cancer: A multicentric study. Arab Journal of Gastroenterology, 2(10), AB11.

Seretis A., Cividini, S., Markozannes, G., Tseretopoulou, X., Lopez, D. S., Ntzani, E. E., & Tsilidis, K. K. (2019). Association between blood pressure and risk of cancer development: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Scient reports, 9(1), 8565.

Shaul M. E., & Fridlender, Z. G. (2019). Tumour-associated neutrophils in patients with cancer. Nature Reviews Clinical Oncology, 16(10), 601-620.

Siegel, R., Ward, E., Brawley, O., & Jemal, A. (2011). Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA: a cancer journal for clinicians, 61(4), 212-236.

Skarin AT, Shaffer K, Wieczorek T, editors. Atlas of diagnostic oncology. 3rd ed. St. Louis: Mosby, 2003. p. 153.)

Slack, F. J., & Weidhaas, J. B. (2006). MicroRNAs as a potential magic bullet in cancer.

Slattery, M. L., Herrick, J., Wolff, R. K., Caan, B. J., Potter, J. D., & Sweeney, C. (2007). CDX2 VDR polymorphism and colorectal cancer. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, 16(12), 2752–2755. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-2611 ,

SNFGE Société Nationale Française de Gastro-Entérologie,2018)

SNFGE, Société Nationale Française de Gastro-Entérologie,2018),

Sobin, L. H., Gospodarowicz, M. K., & Wittekind, C. (Eds.). (2011). TNM classification of malignant tumours. John Wiley & Sons.

Société canadienne du cancer. (2020). Retrieved 10 August 2020, from https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/colorectal/diagnosis/?region=on Société canadienne de cancer

Société canadienne du cancer. (2020). Retrieved 11 August 2020, from https://www.cancer.ca/fr-ca/region-selector-page/?url=%2ffr-ca%2f

society (American cancer et radiotherapy in colon cancer 2020) (cancer.org /1.800.227.2345).

Soraya T., Youcef, Z., Salah, A., Chahinez, M., Saber, M., & Samy, K. Colorectal Cancer: Epidemiological Study, Clinical, Pathological an Immunohistochemical Examination in Patients of Eastern Algeria.

Söreide K., Janssen, E.A.M., Söiland, H., Körner, H. and Baak, J.P.A. (2006), Microsatellite instability in colorectal cancer. Br J Surg, 93: 395-406. doi:10.1002/bjs.5328

Soung N. K., & Kim, B. Y. (2015). Psychological stress and cancer. Journal of Analytical Science and Technology, 6(1), 30.

Squadrito M. L., Etzrodt, M., De Palma, M., & Pittet, M. J. (2013). MicroRNA-mediated control of macrophages and its implications for cancer. Trends in immunology, 34(7), 350-359.

Stark A., Nyska, A., & Madar, Z. (1996). Metabolic and morphometric changes in small and large intestine in rats fed high-fiber diets. Toxicologic pathology, 24(2), 166-171.

Stark, A., Nyska, A., & Madar, Z. (1996). Metabolic and morphometric changes in small and large intestine in rats fed high-fiber diets. Toxicologic pathology, 24(2), 166-171.

Stidham R. W., & Higgins, P. (2018). Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease. Clinics in colon and rectal surgery, 31(3), 168–178. https://doi.org/10.1055/s-0037-1602237.

Stoffel E. M., & Yurgelun, M. B. (2016, October). Genetic predisposition to colorectal cancer: Implications for treatment and prevention. In Seminars in oncology (Vol. 43, No. 5, pp. 536-542). WB Saunders.

Sung J. J., Chiu, H. M., Jung, K. W., Jun, J. K., Sekiguchi, M., Matsuda, T., & Kyaw, M. H. (2019). Increasing trend in young-onset colorectal cancer in Asia: more cancers in men and more rectal cancers. American Journal of Gastroenterology, 114(2), 322-329.

Sung, J. J., Chiu, H. M., Jung, K. W., Jun, J. K., Sekiguchi, M., Matsuda, T., & Kyaw, M. H. (2019). Increasing trend in young-onset colorectal cancer in Asia: more cancers in men and more rectal cancers. American Journal of Gastroenterology, 114(2), 322-329.

Takongmo, S., Essame-Oyono, J. L., Binam, F., Sadou, H., & Malonga, E. E. (2000). Les cancers colorectaux du sujet de moins de 40 ans à Yaoundé: des particularités anatomo-cliniques. Méd Afr Noire, 47(2), 101-104.

Tasevska N., Jiao, L., Cross, A. J., Kipnis, V., Subar, A. F., Hollenbeck, A., ... & Potischman, N. (2012). Sugars in diet and risk of cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. International journal of cancer, 130(1), 159-169.

Tasevska, N., Jiao, L., Cross, A. J., Kipnis, V., Subar, A. F., Hollenbeck, A., ... & Potischman, N. (2012). Sugars in diet and risk of cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. International journal of cancer, 130(1), 159-169.

Tchernof, A., & Després, J. P. (2013). Pathophysiology of human visceral obesity: an update. Physiological reviews.

Temple K., & &rarr et V. (2020). "Doing Something Exceptional": Rural Communities and Colorectal Cancer Screening - The Rural Monitor. Retrieved 29 July 2020, from https://www.ruralhealthinfo.org/rural-monitor/colorectal-cancer-screening/

Temple, K., & → , V. (2020). "Doing Something Exceptional": Rural Communities and Colorectal Cancer Screening - The Rural Monitor. Retrieved 29 July 2020, from https://www.ruralhealthinfo.org/rural-monitor/colorectal-cancer-screening/
Ten Broeke S. W., Brohet, R. M., Tops, C. M., van der Klift, H. M., Velthuizen, M. E., Bernstein, I., ... & Menko, F. H. (2015). Lynch syndrome caused by germline PMS2 mutations: delineating the cancer risk. Journal of Clinical Oncology, 33(4), 319-325.

Tlaskalová-Hogenová H., Štěpánková, R., Kozáková, H., Hudcovic, T., Vannucci, L., Tučková, L., ... & Klimešová, K. (2011). The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases. Cellular & molecular immunology, 8(2 [Revue] // Cellular & molecular immunology, 8(2)110. - 2011.

Toon C. W., Chou, A., Clarkson, A., DeSilva, K., Houang, M., Chan, J. C., ... & Gill, A. J. (2014). Immunohistochemistry for myc predicts survival in colorectal cancer. PLoS One, 9(2).

Triantafillidis J. K., Nasioulas, G., & Kosmidis, P. A. (2009). Colorectal cancer and inflammatory bowel disease: epidemiology, risk factors, mechanisms of carcinogenesis and prevention strategies. Anticancer research, 29(7), 2727-2737.
Tsiaoussis G. I., Assimakopoulos, S. F., Tsamandas, A. C., Triantos, C. K., & Thomopoulos, K. C. (2015). Intestinal barrier dysfunction in cirrhosis: Current concepts in pathophysiology and clinical implications. World journal of hepatology, 7(17), 2058.

Tsilidis K. K., Allen, N. E., Key, T. J., Bakken, K., Lund, E., Berrino, F., ... & Boutron-Ruault, M. C. (2010). Oral contraceptives, reproductive history and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. British journal of cancer, 103(11), 1755-1759.

Tsilidis, K. K., Allen, N. E., Key, T. J., Bakken, K., Lund, E., Berrino, F., ... & Boutron-Ruault, M. C. (2010). Oral contraceptives, reproductive history and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. British journal of cancer, 103(11), 1755-1759.

Tsuei J., Chau, T., Mills, D., & Wan, Y. J. Y. (2014). Bile acid dysregulation, gut dysbiosis, and gastrointestinal cancer. Experimental Biology and Medicine, 239(11), 1489-1504.

Turner J. R. (2009). Intestinal mucosal barrier function in health and disease. Nature reviews immunology, 9(11), 799-809.

Ursell L. K., Metcalf, J. L., Parfrey, L. W., & Knight, R. (2012). Defining the human microbiome. Nutrition reviews, 70(suppl_1), S38-S44.

Utting M., Werner, W., Dahse, R., Schubert, J., & Junker, K. (2002). Microsatellite analysis of free tumor DNA in urine, serum, and plasma of patients: a minimally invasive method for the detection of bladder cancer. Clinical cancer research, 8(1), 35-40.

Vacchelli E., Galluzzi, L., Eggermont, A., Fridman, W. H., Galon, J., Sautès-Fridman, C., ... & Kroemer, G. (2012). Trial watch: FDA-approved Toll-like receptor agonists for cancer therapy. Oncoimmunology, 1(6), 894-907.

Vacchelli E., Martins, I., Eggermont, A., Fridman, W. H., Galon, J., Sautès-Fridman, C., ... & Galluzzi, L. (2012). Trial watch: Peptide vaccines in cancer therapy. Oncoimmunology, 1(9), 1557-1576.

Vainio H., Kaaks, R., & Bianchini, F. (2002). Weight control and physical activity in cancer prevention: international evaluation of the evidence. European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP), 11, S94-100.

Valle L., Vilar, E., Tavtigian, S. V., & Stoffel, E. M. (2019). Genetic predisposition to colorectal cancer: syndromes, genes, classification of genetic variants and implications for precision medicine. The Journal of pathology, 247(5), 574-588.

Van Der Flier, L. G., & Clevers, H. (2009). Stem cells, self-renewal, and differentiation in the intestinal epithelium. Annual review of physiology, 71, 241-260.

van der Geest, L. G., Koopman, M., Verhoef, C., Elferink, M. A., & de Wilt, J. H. (2015). Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases. Clinical & experimental metastasis, 32(5), 457-465.

Varesco L. (2004). Familial adenomatous polyposis: genetics and epidemiology. Techniques in coloproctology, 8(2), s305-s308.

Vasen H. F., Blanco, I., Aktan-Collan, K., Gopie, J. P., Alonso, A., Aretz, S., ... & Colas, C. (2013). Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. Gut, 62(6), 812-823.

Velcich A., Yang, W., Heyer, J., Fragale, A., Nicholas, C., Viani, S., ... & Augenlicht, L. (2002). Colorectal cancer in mice genetically deficient in the mucin Muc2. Science, 295(5560), 1726-1729.

Veselý P., Toušková, M., & Melichar, B. (2005). Phenotype of peripheral blood leukocytes and survival of patients with metastatic colorectal cancer.

Viaud S., Daillere, R., Boneca, I. G., Lepage, P., Langella, P., Chamaillard, M., ... & Zitvogel, L. (2015). Gut microbiome and anticancer immune response: really hot Sh* t!. Cell Death & Differentiation, 22(2), 199-214.

Vinceti, M., Rovesti, S., Bergomi, M., & Vivoli, G. (2000). The epidemiology of selenium and human cancer. Tumori Journal, 86(2), 105-118.Kruk, J., & Czerniak, U. (2013). Physical activity and its relation to cancer risk: updating the evidence. Asian Pac J Cancer Prev, 14(7), 3993-4003.

Waldhauer I., and Steinle, A. (2008). NK cells and cancer immunosurveillance. Oncogene 27, 5932–5943.

Waldner M., Schimanski, C. C., & Neurath, M. F. (2006). Colon cancer and the immune system: the role of tumor invading T cells. World journal of gastroenterology: WJG, 12(45), 7233.

Wang, Y. H. W., & Wiseman, J. (2019). Anatomy, Abdomen and Pelvis, Rectum. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. (Barker, N., Ridgway, R. A., Van Es, J. H., Van De Wetering, M., Begthel, H., Van Den Born, M., . . . Clevers, H. (2009). Crypt stem cells as the cells-of-origin of intestinal cancer. Nature, 457(7229), 608-611.

Wauters H., Van Casteren, V., & Buntinx, F. (2000). Rectal bleeding and colorectal cancer in general practice: diagnostic study. BMJ (Clinical research ed.), 321(7267), 998–999. https://doi.org/10.1136/bmj.321.7267.998
WCRF/AICR. (2007). Food nutrition, physical activity and the prevention of cancer. Washington, DC.

WCRF/AICR. (2007). World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective.

Wei P. L., Lin, S. Y., & Chang, Y. J. (2011). Cigarette smoking and colorectal cancer: from epidemiology to bench. Journal of Experimental & Clinical Medicine, 3(6), 257-261.

Wei, P. L., Lin, S. Y., & Chang, Y. J. (2011). Cigarette smoking and colorectal cancer: from epidemiology to bench. Journal of Experimental & Clinical Medicine, 3(6), 257-261.

Whitlock, K., Gill, R. S., Birch, D. W., & Karmali, S. (2012). The association between obesity and colorectal cancer. Gastroenterology research and practice, 2012.Andersen B. L., Farrar, W. B., Golden-Kreutz, D., Kutz, L. A., MacCallum, R., Courtney, M. E., & Glaser, R. (1998). Stress and immune responses after surgical treatment for regional breast cancer. JNCI:Journal of the National Cancer Institute,90(1), 30-6

Whyte S., Chilcott, J., & Halloran, S. (2012). Reappraisal of the options for colorectal cancer screening in England. Colorectal Disease, 14(9), e547-e561.

Wichmann, M. W., Müller, C., Hornung, H. M., Lau-Werner, U., & Schildberg, F. W. (2001). Gender differences in long-term survival of patients with colorectal cancer. British journal of surgery, 88(8), 1092-1098.

Willett W. C. (2005). Diet and cancer: an evolving picture. Jama, 293(2), 233-234.

Willett, C. G., Chang, D. T., Czito, B. G., Meyer, J., & Wo, J. (2013). Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. Nature 2012.(5). International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 86(1).

Win A. K., Dowty, J. G., Cleary, S. P., Kim, H., Buchanan, D. D., Young, J. P., ... & Boussioutas, A. (2014). Risk of colorectal cancer for carriers of mutations in MUTYH, with and without a family history of cancer. Gastroenterology, 146(5), 1208-1211.

Woolcott, C. G., Wilkens, L. R., Nomura, A. M., Horst, R. L., Goodman, M. T., Murphy, S. P., ... & Le Marchand, L. (2010). Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of colorectal cancer: the multiethnic cohort study. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 19(1), 130-134.

World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research. (2007). Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective (Vol. 1). Amer Inst for Cancer Research.

World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research. (2007). Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective (Vol. 1). Amer Inst for Cancer Research.

Wright W. E., & Shay, J. W. (2000). Telomere dynamics in cancer progression and prevention: fundamental differences in human and mouse telomere biology. Nature medicine, 6(8), 849-851.

Wu, X., Cokkinides, V., Chen, V. W., Nadel, M., Ren, Y., Martin, J., & Ellison, G. L. (2006). Associations of subsite-specific colorectal cancer incidence rates and stage of disease at diagnosis with county-level poverty, by race and sex. *Cancer*, *107*(S5), 1121-1127.

Yaeger, R., Cercek, A., O'Reilly, E. M., Reidy, D. L., Kemeny, N., Wolinsky, T., ... & Lacouture, M. E. (2015). Pilot trial of combined BRAF and EGFR inhibition in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer patients. Clinical Cancer Research, 21(6), 1313-1320..

Yahaya M., Lila, M., Ismail, S., Zainol, M., & Afizan, N. (2019). Tumour-Associated Macrophages (TAMs) in Colon Cancer and How to Reeducate Them. Journal of immunology research, 2019, 2368249. https://doi.org/10.1155/2019/2368249

Young G. P., Fraser, C. G., Halloran, S. P., & Cole, S. (2012). Guaiac based faecal occult blood testing for colorectal cancer screening: an obsolete strategy?. Gut, 61(7), 959-960.

Yu, H., Hemminki, A., Sundquist, K., & Hemminki, K. (2017). Familial associations of colorectal cancer with other cancers. Scientific reports, 7(1), 1-5.

Yurgelun M. B., Kulke, M. H., Fuchs, C. S., Allen, B. A., Uno, H., Hornick, J. L., ... & Schrag, D. (2017). Cancer susceptibility gene mutations in individuals with colorectal cancer. Journal of Clinical Oncology, 35(10), 1086.

Zaineb K. (2013). Profil épidémiologique du cancer colorectal dans la région orientale (Doctoral dissertation, Thèse de doctorat en médecine, Fès).

Zervoudakis, A., Strickler, H. D., Park, Y., Xue, X., Hollenbeck, A., Schatzkin, A., & Gunter, M. J. (2011). Reproductive history and risk of colorectal cancer in postmenopausal women. Journal of the National Cancer Institute, 103(10), 826-834.

Zhang K., Hornef, M. W., & Dupont, A. (2015). The intestinal epithelium as guardian of gut barrier integrity. Cellular microbiology, 17(11), 1561-1569.

Zhou B., Shu, B., Yang, J., Liu, J., Xi, T., & Xing, Y. (2014). C-reactive protein, interleukin-6 and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. Cancer Causes & Control, 25(10), 1397-1405.

Zlobec I., & Lugli, A. (2009). Invasive front of colorectal cancer: dynamic interface of pro-/anti-tumor factors. World journal of gastroenterology: WJG, 15(47), 5898.

Zlobec I., Molinari, F., Martin, V., Mazzucchelli, L., Saletti, P., Trezzi, R., ... & Lugli, A. (2010). Tumor budding predicts response to anti-EGFR therapies in metastatic colorectal cancer patients. World journal of gastroenterology: WJG, 16(38), 4823.

Zou H., Taylor, W. R., Harrington, J. J., Hussain, F. T. N., Cao, X., Loprinzi, C. L., ... & Lance, P. (2009). High detection rates of colorectal neoplasia by stool DNA testing with a novel digital melt curve assay. Gastroenterology, 136(2), 459-470. [PMID: 19026650 DOI:10.1053/j.gastro.2008.10.023].

Zou W. (2006). Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. Nature Reviews Immunology, 6(4), 295-307.

Les annexes :

Tableau 1 : Distribution par tranches d'âge des 100 patients atteints de cancer colorectal tous sexe confondu.

Les tranches d'âge	Cancer du rectum	Taux	Cancer du colon	Taux	Cancer colorectale	Taux
[20-29[	2	5,26%	0	0,00%	2	2,00%
[30-39[	2	5,26%	5	8,06%	7	7,00%
[40-49[	7	18,42%	5	8,06%	12	12,00%
[50-59[	5	13,16%	16	25,81%	21	21,00%
[60-69[	9	23,68%	19	30,65%	28	28,00%
[70-79[	12	31,58%	11	17,74%	23	23,00%
[80-89[	1	2,63%	6,0	9,68%	7	7,00%
Totale	38	100,00 %	62	100,00 %	100	100,00 %

Tableau2: Répartition des cas selon le sexe.

Le Sexe	Effectifs	Fréquences
l'homme	41	41,00%
femme	59	59,00%
totale	100	100,00%

Tableau3: Répartition selon l'âge et le sexe.

Tranche d'âge	Effectifs Homme	Taux	Effectifs Femme	Taux
[20-29[	2	4,88%	0	0,00%
[30-39[	3	7,32%	4	6,78%
[40-49[	8	19,51%	4	6,78%
[50-59[	9	21,95%	12	20,34%
[60-69[	7	17,07%	21	35,59%
[70-79[	9	21,95%	14	23,73%
[80-89[	3	7,32%	4	6,78%
Totale	41	100,00%	59	100%

Tableau4: Les moyens endoscopique de diagnostique du cancer colorectale.

Examens endoscopique	Effectifs	taux
coloscopie	58	60,42%
rectoscopie	17	17,71%
rectosigmaodoscopie	14	14,58%
fibroscopie	7	7,29%
Totale	96	100,00%

Tableau5 : Les moyens de l'examen d'imagerie pour diagnostique de cancer colorectale.

Examen d'imagerie	Effectifs	Taux
TDM	190	55,56%
Echographie	64	18,71%
IRM	44	12,87%
Radiologie	35	10,23%
Scintigraphie osseuses	8	2,34%
Lavement baryte	1	0,29%
Totale	342	100,00%

Tableau 6: Les analyse médicales recommandés pour diagnostique de cancer colorectale et pour la surveillance l'état de santé générale.

L'analyse médicale	Effectifs	Taux
Biomarqueur de CRC (CA19,9 ;CAS)	99	26,05%
CRP	2	0,53%
vs	3	0,79%
ASAT /ALAT	99	26,05%
FNS	99	26,05%
bactériologie	11	2,89%
LDH	28	7,37%
MDRD	11	2,89%
électrophorèse protéique	3	0,79%
d'autre	25	6,58%
Totale	380	100,00%

Tableau7 : Répartition selon la localisation tumorale .

Localisation	Effectifs Homme	Taux	Effectifs Femme	Taux	Effectifs totale	Taux totale
Colon gauche	3	7,32%	8	13,56%	11	11,00%
sigmoïde	7	17,07%	15	25,42%	22	22,00%
colon transverse	1	2,44%	1	1,69%	2	2,00%
colon droit	9	21,95%	7	11,86%	16	16,00%
caecum	1	2,44%	2	3,39%	3	3,00%
colon gauche et droit	1	2,44%	0	0,00%	1	1,00%
pas précise	3	7,32%	4	6,78%	7	7,00%
Rectum	16	39,02%	22	37,29%	38	38,00%
Totale	41	100,00%	59	100,00%	100	100,00%

Tableau 8: Répartition selon la localisation tumorale rectale.

Le rectum	TOTALE	Taux
haut	10	26,32%
moyen	12	31,58%
bas	7	18,42%
haut et moyen	2	5,26%
haut et bas	1	2,63%
moyen et bas	3	7,89%
Pas précise	3	7,89%
totale	38	100,00%

Tableau 9: Répartition des cas selon l'aspect macroscopique.

Types macroscopique	Effectifs	Taux
Ulcéro- bourgeonnant	37	37,00%
ulcérant	13	13,00%
Bourgeonnant	9	9,00%
Ulcérobourge-infiltrant	9	9,00%
ulcérant -infiltrant	8	8,00%
polypoide	5	5,00%
sténosant	5	5,00%
sténo- infiltrant	2	2,00%
ulcerant- sténosant	2	2,00%
Bourgeo- Sténosant	2	2,00%
Bourgeo- infiltrant	1	1,00%
Ulcérobour-sténosant	1	1,00%
infiltrant	1	1,00%
sténosant infiltrant ulcérant	1	1,00%
non précise	4	4,00%
total	100	100,00%

Tableau10: Répartition des cas selon l'aspect histologique.

Types histologique	Effectifs	Taux
Adénocarcinome	85	85,00%
Adénocarcinome mucineux:	11	11,00%
Carcinome médullaire	0	0,00%
Adénocarcinome à cellules en annaeu	0	0,00%
Carcinome adénosquameux	0	0,00%
Carcinome épidermoïde:	0	0,00%
Carcinome indifférencié	0	0,00%
Pas précise	4	4,00%
Totale	100	100,00%

Tableau 11: Répartition des cas selon l'aspect histologique la plus observé.

Types histologique	Effectifs	Taux
Adénocarcinome	85	85,00%
Adénocarcinome mucineux:	11	11,00%
Pas précise	4	4,00%
Totale	100	100,00%

Tableau12 : Répartition le degré de différenciation d'ADK.

Degré de différenciation	Effectifs	Taux
Bien différencié	58	68,24%
Moyen différencié	24	28,24%
Peu différencié	3	3,53%
Totale	85	100,00%

Tableau13 : Répartition des cas selon le niveau d'infiltration pariétale de la tumeur

classification T	Effectifs	Taux
T1	0	0,00%
T2	6	6,00%
T3	67	67,00%
T4	16	16,00%
Tx	11	11,00%
Total	100	100,00%

Tableau14 : Répartition des cas selon le statut ganglionnaire

classification T	Effectifs	Taux
N0	38	38,00%
N1	34	34,00%
N2	7	7,00%
N3	3	3,00%
N4	0	0,00%
NX	18	18,00%
Totale	100	100,00%

Tableau15 : Répartition des cas selon l'existence ou pas de métastases à distance.

classification M	Effectifs	Taux
M0	55	55,00%
M1	26	25,00%
Mx	19	20,00%
Totale	100	100,00%

Tableau16 : Répartition des 26 cas de M1 selon la localisation métastatique.

siège de métastase	Effectifs	Taux
hépatique	17	68,00%
pulmonaire	1	4,00%
ganglionnaire	0	0,00%
péritonéal	0	0,00%
osseux	0	0,00%
cérébrale	0	0,00%
rénal	0	0,00%
splénique	0	0,00%
pancréatique	0	0,00%
Vésicule extracellulaire	1	4,00%
Hépatique +pulmonaire	2	8,00%
pulmonaire+ganglion	1	4,00%
Hépatique +pulmonaire+ganglion	1	4,00%
Ovarienne	1	4,00%
Pas précisé	1	4,00%
Totale	25	100,00%

Tableau17 : Répartition des Stade TNM.

Les stades	Effectifs	Taux
Stade I	3	3,00%
Stade II	30	30,00%
Stade III	36	36,00%
stade IV	25	25,00%
Pas précisé	6	6,00%
Total	100	100,00%

Tableau18: Répartition des mutations KRAS et MSI chez 25 cas.

La mutation	Effectifs	Taux
KRAS Mutée	11	40,74%
KRAS non mutée	14	51,85%
MSI non mutée	1	3,70%
MSI mutée	1	3,70%
Totale	27	100,00%

Tableau19: Répartition des 100 cas selon l'intervention de chirurgie.

Traitement colon	Effectifs	Taux
Avec Chirugie	73	73,00%
sans chirugie	27	27,00%
Totale	100	100,00%

Tableau20 : Répartition des 38 cas du cancer rectal selon l'intervention de la radiothérapie.

Traitement de Rectum	Effectifs	Taux
Avec Radiothérapie	16	42,11%
sans Radiothérapie	22	57,89%
Totale	38	100,00%

Tableau21 : Répartition des 100 cas du cancer colorectale selon l'intervention de la chimio thérapeutique.

Traitement chimio thérapeutique	Effectifs	Taux
Avec chimiothérapie	94	94,00%
Sans chimiothérapie	6	6,00%
Totale	100	100,00%

Tableau 22: la répartition du cancer colorectale selon les protocoles chimio thérapeutique.

Les protocoles	Effectifs	Taux
XELOX	29	30,85%
FOLFOX	25	26,60%
XELOX-FOLFOX	8	8,51%
folforinox	1	1,06%
Folfox-folfiri	1	1,06%
Lv5fu2	3	3,19%
Lv5fu2-xeloda	2	2,13%
Folfox-Avestin	1	1,06%
Folfox-bevocezmab	1	1,06%
Folfox-xelox-Erbitux	1	1,06%
Xelox-Folofox-avastin	2	2,13%
pas pricisé	20	21,28%
Totale	94	100,00%

Tableau23 : la Répartition des cas de cancer colorectale selon les régions urbain ou rural.

Habitat	Taux
urbain	52,38%
rural	47,62%

Tableau24 : la Répartition des cas de cancer colorectale selon les niveaux socio économique.

	fréquences
riche	0,00%
moyen	85,71%
Diminué	14,29%

Tableau25 : répartitions des facteurs influençant le cancer colorectal

Les ATCD	Taux
ATCD Familiale de cancer Digestive	23,81%
ATCD Familiale d'autre cancer	28,57%
Excès de sucre	38,10%
Excès de gras	19,05%
Excès viande. R	23,81%
Les trois	23,81%
Obésité	19,05%
Tabagisme	42,86%
Faible activité sportive	76,19%
Stress	57,14%
Puits	61,90%
Robinet	9,52%
Bouteille d'eau	4,76%
Sources naturelle	19,05%

Tableau26 : Répartitions des certaines pathologie associés a le cancer colorectale

ATCD des maladies	Taux
Maladies Inflammatoire	4,76%
syndrome de colon irritable	0,00%
Antécédent personnelle de polypes	4,76%
Diabète	19,05%
Hypertension artérielle	19,05%
chirurgie du gland thyroïde	9,52%
Appendictomie	4,76%
Cholécystectomie	33,33%
total	95,24%

Tableau27 : Stade chirurgical et taux de survie dans le cancer colorectal (Niederhuber, 2014) .

AJCC/UICC Cancer Staging*				Comparisons			5-Year Survival Rates¶
AJCC/UICC	Tumor	Regional Lymph Nodes	Distant Metastases	Comparison Dukes†	Astler, Collier†	SEER§	
Stage 0	Tis	N0	M0	—	Limited to mucosa	In situ	
Stage I	T1	N0	M0	Dukes A	Extending into submucosa	Localized	93.2
	T2	N0	M0	Dukes A	Extending into muscularis propria	Localized	
Stage IIA	T3	N0	M0	Dukes B	Extending through muscularis propria	Regional	84.7
Stage IIB	T4A	N0	M0	Dukes B	Extension through bowel wall	Regional	72.2
Stage IIC	T4B	N0	M0	Dukes B	Extension through bowel wall	Regional	
Stage III	Any T	N1-2	M0	Dukes C	Limited to or extension through bowel wall with involved lymph nodes (LNs)	Regional	-
Stage IIIA	T1, T2	N1	M0	Dukes C	Limited to bowel wall with involved LNs	Regional	83.4
	T1	N2a	M0	Dukes C	Limited to bowel wall with involved LNs	Regional	
Stage IIIB	T3, T4	N1	M0	Dukes C	Extension through bowel wall with involved LNs	Regional	64.1
	T2-T3	N2a	M0	Dukes C	Limited to or extension through bowel wall with involved LNs	Regional	
	T1-T2	N2b	M0	Dukes C	Limited to bowel wall with involved LNs	Regional	
Stage IIIC	T4a	N2a	M0	Dukes C	Extension through bowel wall with involved LNs	Regional	44.3
	T3-T4a	N2b	M0	Dukes C	Extension through bowel wall with involved LNs	Regional	
	T4b	N1-2	M0	Dukes C	Extension through bowel wall with involved LNs	Regional	
Stage IV	Any T	Any N	M1	—	Distant metastases	Distant	8.1
Stage IVA	Any T	Any N	M1a	—	Distant metastases	Distant	
Stage IVB	Any T	Any M	M1b	—	Distant metastases	Distant	

Tableau28 : les gènes suppresseurs de tumeurs :

Gene ou biomarkeure	chromosome	Fonction	Lésion moléculaire	Prédictif?	Pronostic?	Diagnostique?
APC	5	Régule la voie de signalisation WNT	Inactiver les mutations	NO	NO	Polypose adénomateuse familiale
ARID1A	1	Membre de la famille SWI / SNF, et régule la structure de la chromatine et la transcription des gènes	Inactiver les mutations	NO	NO	N/A
CTNNB1	3	Régule la voie de signalisation WNT	Activation des mutations	NO	NO	NO
DCC	18	Récepteur de la nétrine; régule l'apoptose, est supprimé mais pas muté dans le cancer colorectal, et son rôle dans le cancer primaire n'est pas encore clair	Suppression ou LOH	NO	POSSIBLE	NO
FAM123B	X	Impliqué dans la voie de signalisation WNT	Inactiver les mutations	NO	NO	NO
FBXW7	4	Régule la dégradation des protéines médiée par le protéasome	Inactiver les mutations	NO	NO	NO
PTEN	10	Régule la voie PI3K – AKT	Mutations inactivantes et perte de protéines (évalué par immunohistochimie)	POSSIBLE	NO	Syndrome de Cowden
RET	10	Régule la voie de signalisation GDNF	Mutations inactivantes et méthylation aberrante de l'ADN	NO	NO	NO
SMAD4	18	Régule les voies TGFβ et BMP	Inactivation des mutations et deletion	POSSIBLE	POSSIBLE	Polypose DU juvénile
TGFBR2	3	Régule la voie TGFβ	Inactiver les mutations	NO	NO	NO
TP53	17	Régule l'expression des gènes cibles impliqués dans la progression du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN et l'apoptose	Inactiver les mutations	POSSIBLE	POSSIBLE	Syndrome de Li – Fraumeni

Tableau : Les proto-oncogènes :

Gene ou biomarkeure	**chromosome**	**Fonction**	**Lésion moléculaire**	**Prédictif?**	**Pronostic?**	**Diagnostique?**
BRAF	7	Impliqué dans la voie de signalisation MAPK	V600E activant la mutation	Probable	Probable	Syndrome de Lynch
ERBB2	17	Impliqué dans la voie de signalisation EGF – MAPK	Amplification	No	No	No
GNAS	20	Régule la signalisation des protéines G	Mutation	No	No	No
IGF2	11	Régule la voie de signalisation IGF	Gain du nombre de copies, perte d'impression	No	No	No
KRAS	12	Régule la signalisation intracellulaire via la voie MAPK	Activation des mutations dans le codon 12 ou 13 mais rarement dans les codons 61, 117 et 146	Oui	Possible	N / A
MYC	8	Régule la prolifération et la différenciation	Amplification	No	No	No
NRAS	1	Régule la voie MAPK	Mutation dans le codon 12 ou 13	oui	No	No
PIK3CA	3	Régule la voie PI3K – AKT	Mutations al et kina20Mutase dans le domaine kinase (exon 20) et hélicoïdal (exon 9)	Probable	Possible	No
RSPO2 and *RSPO3*	8 et 6, respectivement	Ligand pour les récepteurs de la famille LGR et activation de la signalisation Wnt	Translocation et fusion de gènes	No	No	No
SOX9	17	Régule l'apoptose	Gain du nombre de copies	No	No	No
TCF7L2	10	Régule la signalisation Wnt	Fusion et translocation de gènes	No	No	No

Tableau29: d'autres altérations moléculaires :

Gene ou biomarkeure	**chromosome**	**Fonction**	**Lésion moléculaire**	**Prédictif?**	**Pronostic?**	**Diagnostique?**
Instabilité chromosomique (CIN)	N / A	N / A	Aneuploïdie	Probable	Probable	Non
Phénotype méthylateur CpG Island (CIMP	N / A	N / A	Méthylation de> 20% de loci à partir d'un panel de marqueurs sélectionné	Probable	Probable	Non
Instabilité des microsatellites (MSI)	N / A	N / A	Le microsatellite instable se répète dans un panel de consensus	Probable	Oui	Syndrome de Lynch
Gènes de réparation des disparités	N / A	Réglementer la réparation des disparités d'ADN	Perte de protéines par immunohistochimie; méthylation; mutations inactivantes	Possible	Probable	Syndrome de Lynch
SEPT9	17	N / A	Méthylation	Non	Non	Test à base de sérum pour la détection du cancer
VIM NDRG4, BMP3	10, 16 et 4, respectivement	N / A	Méthylation	Non	Non	Test basé sur les selles pour une détection précoce
18qLOH	18	N / A	Suppression du bras long du chromosome 18	Probable	Probable	Non

Questionnaire pour le patient :

Identifiant	Numéro du dossier (service oncologie) : Numéro de bloc (service anapath) :		
Sexe	Femme	Homme	
Age	› 50	‹ 50	
Niveau socio-économique	Elevé	moyen	Diminué
Suivi(e) pour une maladie inflammatoire Chronique « IBD »	Non	Oui	
		Crohn	Colite ulcéreuse
		Depuis (années) :	Depuis (années) :
Syndrome du colon irritable	Non	Oui	
		Depuis (années) :	
Antécédents personnels de polypes	Non	Oui (type)	
		Non néoplasique :	Néoplasique :
Membre de la famille présentant un cancer du colon/ rectum	Non	Oui	
		Direct	Eloigné
Membre de la famille présentant un autre type de cancer digestif (estomac, œsophage…)	Non	Oui	
		Direct	Eloigné
Membre de la famille présentant	Non	Oui	

un autre type de cancer		Direct	Eloigné

Diabète	Non	Oui		
		Depuis (années) :		
Hypertension artérielle	Non	Oui		
		Depuis (années) :		
Régime Alimentaire	Equilibré	Déséquilibré		
		Excès de sucre	Excès de gras	Excès de viande.R

Obésité	IMC : 18,5 à 25	IMC : 25 à 30	IMC : 30 à 35

Tabagisme	Non	Oui
		Pendant (années) :

Jeune intermittent	Non	Oui		
		1×semaine	2×semaine	1×mois
Activité sportive	Non	Oui		
		Type (marche soutenue, vélo, aérobic, etc.…) :	Fréquence (régulièrement, occasionnellement..) :	

Tempérament	Anxieux	Calme	Normal

Lieu d'habitat	Urbain			Rural		
Emploi/ travaille	Non	Oui				
		Poste/Métier :		Pendant :		
Trajet entre le travail et la maison	Moyen de transport	Longueur du trajet				
		long	moyen	court		
Circonstances de la découverte du cancer	Examens cliniques « signes révélateurs »		Examens paracliniques		Examens biologiques	
	Douleurs abdominales		Coloscopie		ACE	
	Rectorragies		Rectoscopie		CA19-9	
	Altérations de l'état général		Recto-sigmoïdoscopie		ASAT	
	Troubles du transit		TDM thoraco-abdomino-pelvien		ALAT	
	……..		chromoendoscopie		……..	
	…….		……..		……..	
Cancer	Primaire		Récidive			
	Date de Diag		Date de Diag			
	Localisation		Localisation			
	Aspect macroscopique		Aspect macroscopique			
	Aspect histologique		A aspect histologiques			
	Degré de différenciation		Degré de différenciation			
	Stade.T/ diag		Stade.T/ diag			

<table>
<tr><td rowspan="4"></td><td rowspan="4">Traitement préconisé</td><td>Exérèse</td><td rowspan="4">Traitement préconisé</td><td>Exérèse</td></tr>
<tr><td>Chimio</td><td>Chimio</td></tr>
<tr><td>Radio</td><td>Radio</td></tr>
<tr><td>Traditionnel</td><td>Traditionnel</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Métastases</td><td>Absentes</td><td colspan="3">Présentes</td></tr>
<tr><td rowspan="2"></td><td>Date de Diag</td><td>Localisation</td><td>Traitement</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>