REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE MEDEA

FACULTE DES SCIENCES

Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de ***Master***

En Sciences de la nature et de la vie

Spécialité : Biologie Et Pathologie Cellulaire

Par :

Amel Otsmane *et* ***Karima Benfares***

THEME

Profil anatomo-pathologique du cancer colorectal et relation avec Microbiote intestinal

Soutenue publiquement le : 24 /06/2024. Devant le jury composé de :

Dr HAMZA.I	**MCB**	**UYFM**	**Présidente**
Dr ABES.R	**MCA**	**UYFM**	**Examinatrice**
Dr ZERGOUG.A	**MCA**	**UYFM**	**Encadrante**
Dr RAHMANI.H	**Médecin Pathologiste**		**CO- Encadreur**

Année Universitaire : 2023 - 2024

Remerciements

Je m'incline devant Dieu le Tout-Puissant qui m'ouvert la porte du savoir et m'a aidé a la franchir.

A notre promotrice, ***Madame ZERGOUG AMINA,*** *pour l'aide et les orientations qu'il n'a pas manqué de nous prodiguer lors de la réalisation de ce travail et de nous avoir éclairé par ses compétences scientifique et professionnelle. J'ai pu constater la grande place que vous occupez au sein du Département de Biologie et la grande quantité de travail que vous faites.*

Aux membres de Jury, ***Madame Hamza. I*** *présidente, et* ***Madame Abes .R*** *Examinatrice de nous avoir fait l'honneur d'accepter de juger notre mémoire de Master veillez trouvez ici l'expression de notre grand respect et mes vifs remerciements.*

Nous remercions également ***Dr RAHMANI HAMZA*** *pour son aide Sa confiance et pour nous avoir ouvert les portes de son Laboratoire sans aucune limite, et aussi pour son effort, sa Motivation professionnelle, ses conseils, Ses corrections, sa gentillesse et sa patience ainsi pour le temps qu'il a consacré à la réalisation de ce travail.*

Je vous remercie ***Nessrine*** *Et* ***Marwa*** *Énormément pour vivement de l'accueil chaleureux, et de l'aide précieuse que vous m'avez réservé à chaque fois.*

Dédicace

Avec tous mes sentiments de respect. Avec l'expérience de ma reconnaissance, je dédie ma remise de diplôme et ma joie

***A mon Grand-père**, Dans l'ombre de ton absence, chaque succès est teinte de tristesse, car tu n'es pas la pour le partager. Mais aujourd'hui, plus que jamais, je sens ta présence à mes côtés. Ce projet, qui marque la fin de mes études, est un hommage à toi, je dédie ce triomphe à ta mémoire éternelle, avec l'espoir que, d'où tu es, tu paisses ressentir tonte la fierté et l'amour que je garde pour toi.*

*A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, que dieu te garde pour moi, à toi mon père **Hammoud**.*

*Lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; maman que j'adore **Djamila**.*

*A mon chère frère **Amine,** et mes sœurs **Ahlem, Mahdia, Ibtissem, Tasnime**, qui ont partagé avec moi tous les moments d'émotion lors de la réalisation de ce travail, votre soutien, et votre amour et votre encouragement au cours de ces deux dernières années ont été les piliers de ma réussite*

*A mes amies **Karima, Sara, Fella, Asmaa,** qui ont partagé mes joues, mes peinés et mes succès Votre amitiés est un trésor que je chérirai toujours.*

*A mon Binôme, **Karima.** Avec qui j'ai partagé ce voyage académique Pour son soutien moral sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.*

*Sans oublier A toute la section **BPC Promo 2019**, pour l'esprit d'entraide et solidarité qui nous a unis.*

AMEL

Dédicace

Louange à **Allah**, le Tout-Puissant, qui m'a accordé la force et la sagesse nécessaires pour mener à bien ce travail. Grâce à son aide et à ses bénédictions, j'ai pu surmonter les défis, trouver la santé, la volonté et le courage pour persévérer face à la pression et continuer sur la voie de réussite dans mes études, conformément à mes aspirations les plus profondes. Que cette réalisation soit un témoignage de sa miséricorde et de son soutien constant dans toutes les étapes de ma vie.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude et mes remerciements à tous ceux que je ne peux compter, à ceux qui m'ont encouragé et soutenu, que j'aie été aux premiers rangs ou à la dernière. À **mon cher père**, même si je ne peux lui donner toutes les louanges qu'il mérite, il est dans mon cœur un roi couronné et le compagnon le plus précieux. Merci, père. Je ne te dis pas seulement merci pour ce que tu as donné, mais merci d'être mon père. Que Dieu te bénisse à jamais et te revête de la lumière de Sa piété.

Ma chère mère, lumière de mes yeux, ton soutien indéfectible et tes sacrifices m'ont donné la confiance, le courage et la sécurité nécessaires tout au long de mes études. Que Dieu, le Tout-Puissant, te préserve, t'accorde santé, longue vie et bonheur Inchallah.

À mon **cher frère** Walid et mes **chères sœurs** Nassima, Lamia, Yousra, Kamilia, je vous souhaite pleine de succès et de bonheur dans votre vie.

Je tiens à exprimer ma gratitude particulière à mon cher amie Amel. Merci pour les merveilleux moments que nous avons partagés, pour tout ce que vous m'avez apporté et pour votre présence constante à mes côtés.

À tous ceux qui m'ont enseigné tout au long de ma vie scolaire, et à tous ceux que j'aime, je vous remercie du fond du cœur.

Karima

Résumé

Le cancer colorectal : est une tumeur maligne de la muqueuse (paroi interne) du côlon et du rectum. Cette maladie est causée par la transformation néoplasique des cellules épithéliales. Ils surviennent dans l'extrême majorité des cas (96 %) au niveau des glandes de la muqueuse intestinale ; ce sont des cancers glandulaires ou dits « adénocarcinomes ». Notre travail concerne une série rétrospective de 138 cas de cancer colorectal est réalisé au niveau du laboratoire d'anatomopathologie et cytologie pathologique -Dr. Rahmani H- à Berrouaghia (Wilaya de Medea) sur une période allant de février à avril 2024. Le but de notre travail est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, anatomopathologiques du cancer colorectal. Le présent travail avait pour objectif aussi de déterminer la relation entre le cancer colorectal et le microbiote intestinal, un déséquilibre dans la composition de ce microbiote (dysbiose), a été lié au développement et la progression du cancer colorectal. Les mécanismes potentiels comprennent l'induction d'une inflammation chronique, la production des métabolites carcinogénèse et la modulation du système immunitaire.

Mots Clés

Cancer Colorectal - Microbiote intestinal – épidémiologie-anatomopathologiques - dysbiose

Abstract

Colorectal cancer : Is a malignant tumour of the mucosa (inner lining) of the colon and rectum. This disease is caused by the neoplastic transformation of epithelial cells. The vast majority of cases (96%) arise in the glands of the intestinal mucosa these are glandular cancers or so-called « adenocarcinomas ». Our work concerns a retrospective series of 138 cases of Colorectal cancer.carried out in the anatomopathology and pathological cytology laboratory -Dr. Rahmani H- in Berrouaghia over a period from February to April 2024. The aim of our work is to describe the epidemiological, anatomopathological characteristics of colorectal cancer. The present work also aimed to determine the relationship between Colorectal cancer and the gut microbiota, an imbalance in the composition of this microbiota (dysbiosis), has been linked to the development and progression of colorectal cancer. Potential mechanisms include the induction of chronic inflammation, the production of carcinogenic metabolites and modulation of the immune system.

Key Words

Colorectal cancer - Microbiota - Epidemiology – anatomopathology- dysbiosis

الملخص

سرطان القولون والمستقيم: ورم خبيث يصيب الغشاء المخاطي (البطانة الداخلية) للقولون والمستقيم. ينجم هذا المرض عن التحول السرطاني للخلايا الظاهرية. تحدث الغالبية العظمى من الحالات (96%) في غدد الغشاء المخاطي المعوي، وتُصنف هذه الأورام على أنها سرطانات الغددية. يتعلق عملنا بأثر رجعي ل 138 حالة من سرطان الغدد اللمفاوية التي أجريت في مختبر علم التشريح المرضى وعلم الخلايا المرضية – د. رحماني. ح – في البرواقية على مدار فترة من فبراير إلى ابريل 2024. الهدف من عملنا هو الوصف الوبائي. الخصائص التشريحية المرضية لسرطان القولون والمستقيم. وهدف العمل الحالي أيضا تحديد العلاقة بين سرطان القولون والمستقيم والجراثيم المعوية قد تم ربط الخلل في تكوين هذه الجراثيم (اختلال الميكروبيوم) بتطور سرطان القولون والمستقيم وتطوره. تشمل الآليات المحتملة تحريض الالتهاب المزمن وإنتاج المستقبلات المسببة للسرطان وتعديل الجهاز العصبي.

الكلمات المفتاحية:

سرطان القولون والمستقيم - الجراثيم المعوية – علم الأوبئة - علم الأمراض التشريحية - اختلال الميكروبيوم.

Liste des Abréviations

CCR : Cancer Colorectal.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

AJHS : Algérien Journal of Health Sciences.

HPNCC : Heriditary Non Polyposis Colorectal Cancer.

MLH1 : MutL Homolog 1.

MSH2 : MutS Homolog 2.

MSH6 : MutS Homolog 6.

MLH3 : MutL Homolog 3.

TGBR2 : Transforming Growth Factor Beta Receptor 2.

PMS1 : PMS1 Homolog (PMS1 Saccharomyces cerevisiae).

PMS2 : PMS2 Homolog (PMS2 Saccharomyces cerevisiae).

PAF : Polypose Adénomateuse Familiale.

CIN : Instabilité Chromosomique.

MII : Maladies Inflammatoires de l'intestin.

TNM : Tumor, Nodes, Métastasais.

AJCC : American Joint Commette On Cancer.

ACF : Foyers De Cryptes Aberrantes

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor.

Wnt : Wingless-related MMTV Integration Site.

CIMP : CpG Island Methylator Phenotype.

EGF : Epidermal Growth Factor.

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor.

ADN : Acide DésoxyriboNucléique.

APC : Adénomatous Polyposis Coli.

INSP : Institut National De Santé Publique.

MAPK : Mitogene-activated Protéin Kinase.

MSI : Microsatellite Instability.

ARNr : Acide Ribonucléique Ribosomique.

PCR : Polymerase Chain Reaction.

OTU : Operational Taxonomic Unit.

IgA : Immunoglobulin A.

Th17 : Lymphocytes T effecteurs produire d'interleukine17.

Treg : Lymphocytes T régulateurs.

AINS : Les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniquesde l'intestin.

RCH : Rectocolite Hémorragique.

IM : Déséquilibre Microbien.

EOS : Genre De Bactéries AnaérobiesTrès Sensibles à l'oxygène.

HDAC : Histone Deacetylase .

NFKB : Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer Of Activated B Cells.

ERK : Extracellulaire Signal-Regulated Kinase.

STAT3 : Signal Transducer And Activator Of Transcription 3.

HIF : Hypoxia-inducible Factor.

ROS : Reactive Oxygen Species.

RNI : Reactive Nitrogen Species.

ADH : Déshydrogénase Alcoolique.

HOIQ : Hydroxy-2-amino-3-méthyl-3H-imidazo[4,5-f] quinoléine.

FIP : Fimbriae-associated Protein.

FAP2 : Fimbrillin-associated Protein 2.

FadA : Protéine Produite Par Certaines Souches De Fusobacterium.

Liste des Figures

Figure 1: Anatomie du côlon et rectum **5**
Figure 2: Vascularisation du colon et du rectum **6**
Figure 3: La muqueuse colique **8**
Figure 4: Histologie du Colon **9**
Figure 5 : Estimations des cancers les plus fréquentes **10**
Figure 6: Incidence mondiale du CCR **11**
Figure 7 : Comparaison des incidences standardisées des CCRs de quelques registres de l'Est et du Sud d'Algérie.2017 ..... **12**
Figure 8: Adénocarcinome colique (macroscopique: Bourgeonnante) **17**
Figure 9: Adénocarcinome colique en plusieurs différenciations (grossissement moyen) **17**
Figure 10 : muqueuse colique (*), siège d'un adénocarcinome mucineux **18**
Figure 11: Stade du cancer colorectal selon l'American joint committee on Cancer (AJCC) 8e édition **21**
Figure 12: Mécanismes d'initiation et de progression tumorale du cancer colorectal **24**
Figure 13: Histoire naturelle du cancer colorectal **25**
Figure 14: Voies de signalisation WNT **28**
Figure 15 : Voies RAS/MAP kinases **29**
Figure 16 : Voie du TGFB **30**
Figure 17: Voie P53 ..... **31**
Figure 18: Schéma du complexe ribosomique et du gene de l'ARNr16S **34**
Figure 19 : Métagénomique shotgun **36**
Figure 20 : variation de la composition du microbiote selon l'organe du tube digestif **37**
Figure 21 : La rupture de la barrière intestinale entraine une perte de tolérance vis-à- vis du microbiote intestinal **40**
Figure 22: Rôle des bactéries du microbiote dans carcinogénèse colique **51**
Figure 23: Implication de Streptococcus gallolyticus dans la carcinogenèse colique **52**
Figure24: Implication de Fusobacterium nucleatum dans la carcinogenèse colorectale.... **53**
Figure 25: Implication d'Escherichia coli à la carcinogénèse colorectal..... **54**
Figure 26: Contribution du microbiote intestinal au développement du cancer par l'induction d'une inflammation **58**
Figure 27 : Mesure de la pièce opératoire **64**

Figure 28: Les différentes étapes de déshydrations **65**
Figure 29: Étape de l'inclusion dans la paraffine (l'enrobage) **66**
Figure 30 : L'étape de la coupe a l'aide d'un microtome **67**
Figure 31 : Montage des lames **68**
Figure 32 : Répartition du nombre de cas par tranche d'âge tout sexe confondu. **71**
Figure33: Représentation graphique de la répartition des cas selon le sexe. **73**
Figure34: Représentation graphique de la répartition des cas selon l'âge et le sexe. **74**
Figure35: Répartition des cas selon les types histologiques. **75**
Figure36:Répartition des cas selon le degré de différenciation de l'ADK. **76**
Figure37:coupe histologique de l'ADK bien différenciée. **78**
Figure 38: coupe histologique de l'ADK moyennement différencie. **79**
Figure39: coupe histologique de l'ADk moyennement différencie. **81**
Figure 40: coupe histologique de l'ADK bien différencie. **82**

Liste des Tableaux

Tableau 1: Classification TNM de l'union internationale contre le cancer 20
Tableau 2: Classification du cancer colorectal en stades 22
Tableau 3 : Principaux impactes des antibiotiques sur le microbiote 47
Tableau 4: le protocole de la coloration. 68
Tableau 5 : Répartition des cas par tranche d'âge tout sexe confondu. 96
Tableau 6 : Répartition des cas selon le sexe. 96
Tableau 7 : Répartition des cas selon l'âge et le sexe. 96
Tableau 8 : Répartition des cas selon les types histologiques. 97
Tableau 9 : Répartition des cas selon le degré de différenciation de l'ADK. 97
Tableau 10 : VERRERIES 97
Tableau 11 : MATERIELS 98
Tableau 12 : REACTIFS 99
Tableau 13: Répartition des réactifs de la déshydratation dans les bacs de l'automate ... 102

Sommaire

Dédicace.....

Résume *5*

Liste des Abréviations *8*

Introduction.....*19*

Anatomo-pathologie du cancer colorecta.....

1. **Rappel Anatomo-physiologique**.....*4*

I.1. **Anatomie descriptive**.....*4*

I.1.1 Gros intestin (colon).....4

I.1.2 Rectum 4

I.2 Vascularisation.....*5*

I.2.1 Côlon.....5

A. Artérielle 5

B. Veineuse.....6

I.2.2 Rectum.....7

A. Artérielle 7

B. Vascularisation lymphatique.....7

I.3 Histologie 7

A. muqueuse 7

B. Sous-muqueuse 8

C. Couche musculaire 8

D. Séreuse ou adventice.....8

2. CANCER COLORECTAL *10*

I.1 Définition *10*

I.2 Epidémiologie du cancer colorectal.....*10*

I.3 Facteurs de risque du CCR.....*12*

I.3.1 Risque génétique et antécédents familiaux 12

A. Syndrome HNPCC 12

B. Polyposie adénomateuse familiale (FAP) 13

C. Maladie inflammatoire de l'intestin 13

I.3.2 Mauvaise hygiène de vie (mode de vie) 13
A. L'obésité et l'inactivité physique 13
B. Régime riche en viande rouge et transformée 14
C. Tabagisme et consommation d'alcool 14
D. Microbiote intestinal 15
3. Aspect anatomopathologique du CCR 16
I.1 Histogenèse du cancer colorectal 16
I.1.1 Aspects macroscopiques 16
I.1.2 Aspects microscopiques 17
A. Adénocarcinome liberkhunien 18
B. Adénocarcinomes mucineux ou colloïdes 18
C. Carcinomes épidermoïdes 18
D. Autres types histologiques (rares) 18
I.2 Classification 19
I.2.1 Classification TNM 19
4. Carcinogénèse colorectale ..... Error! Bookmark not defined.
I.1 Histoire naturelle du cancer colorectal 24
I.2 Mécanismes de la cancérogenèse colorectale 25
I.2.1 Instabilité chromosomique 25
I.2.2 Instabilité microsatellite 25
I.2.3 Méthylation de l'ADN 26
I.3 Principales voies de signalisation dans la carcinogénèse colorectale 27
I.3.1 Voie de signalisation WNT/β-*caténine *27
I.3.2 Voies RAS/MAPK et PI3K/AKT 28
I.3.3 Voie du TGFß 30
I.3.4 Voie p53 31
Microbiote intestinale et CC .....
II.1. Définition 33
II.2. Méthodes d'étude du microbiote 33
II.2.1. Culture microbienne 34
II.2.2. Techniques de séquençage de l'ADN 34
A. ARN ribosomal 16S 34
B. Métagénomique Shotgun 35
II.3. Composition du microbiote intestinal 36
II.4. Mise en place et évolution du microbiote intestinal 38

II.4.1. Naissance **38**
II.4.2. Évolution du microbiote intestinal au cours de la vie **38**
A. L'allaitement **38**
B. Sevrage **39**
II.5. Fonctions de microbiote intestinal ***40***
II.5.1. Effet barrière et fonctions immunitaires **40**
II.5.2. Fonctions métaboliques **41**
A. Métabolisme des glucides **41**
B. Métabolisme des gaz **42**
C. Métabolisme des protéines **42**
D. Métabolisme des lipides **43**
2. Concept de dysbiose et implication du microbiote en pathologie humaine ***44***
II.1. Définition de dysbiose ***44***
II.2. Facteurs contribuant à la dysbiose ***45***
II.2.1. Traitement **45**
a. Anti-inflammatoire non stéroïdien **45**
b. Antibiotique **46**
c. Metformine **48**
II.2.2. Régime alimentaire **48**
II.3. Pathologies intestinales associées à la dysbiose ***49***
3. Microbiote intestinal et cancer colorectal ***50***
II.1. Les bactéries associées au CCR ***51***
a. Bactéries augmentées dans le cancer colorectal **51**
b. Bactéries diminuées dans le cancer colorectal **54**
II.2 Alimentation, microbiote et carcinogenèse **56**
II.3 Microbiote intestinal, inflammation et cancer **57**
II.4 Microbiote intestinal et protection contre le risque de CCR **59**
Partie pratique .....
Matériels et méthodes ***62***
III.1 Lieux de travail ***62***
III.2 Période d'étude et population d'étude ***62***
III.3 Méthodologie ***62***
III.3.1 Étude anatomopathologique **62**
III.3.2 Différentes étapes d'anatomopathologie **63**
Résultats et discussions ***71***

IV.1 Résultats de l'épidémiologie : *71*
IV.2 Étude anatomopathologique : *77*
IV.2.1 1 er cas (Adénocarcinome bien différencié) : **77**
IV.2.2 2 e cas (Adénocarcinome moyennement différencié) : **79**
IV.2.3 3 e cas (Adénocarcinome moyennement différencié) **80**
IV.2.4 4 e Cas (Adénocarcinome moyennement différencié) **82**
Conclusion générale *83*
Référence bibliographique : *85*
Annexes *96*

INTRODUCTION

Introduction

Le cancer colorectal représente un défi majeur de santé publique à l'échelle mondiale, tant par sa prévalence croissante que par ses conséquences sur la morbi-mortalité. Selon les données de l'Organisation mondiale de la santé **(OMS),** le cancer colorectal est à la fois l'un des cancers les plus courants et l'un des plus faciles à prévenir dans le monde, avec un potentiel de prévention primaire, secondaire et tertiaire puissant, mais fortement négligé. Le risque de développer un CCR augmente avec l'âge. L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans **(Botteri et *al,* 2008).**

Le CCR est le troisième cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes et le deuxième chez les femmes à l'échelle mondiale. L'incidence et la mortalité varient considérablement selon les régions géographiques, influencées par des factures socio-économiques, des habitudes alimentaires et des pratiques de dépistage. Les principaux facteurs de risque incluent l'âge avancé, les antécédents familiaux de CCR, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, ainsi que des comportements liés au mode de vie tels que le tabagisme, la consommation excessive d'alcool et une alimentation riche en graisses et pauvre en fibres **(Clinton et *al,* 2020).**

Ces dernières années, une nouvelle dimension de la pathogenèse du cancer colorectal a été mise en évidence : l'interaction entre le microbiote intestinal et la carcinogenèse colorectale. Le microbiote intestinal, un ensemble complexe de micro-organismes vivant dans le tube digestif, exerce une influence majeure sur la santé humaine, notamment sur l'homéostasie intestinale et l'immunité. Un déséquilibre dans la composition de ce microbiote, appelé dysbiose, a été lié au développement et à la progression du CCR. Les mécanismes potentiels comprennent l'induction d'une inflammation chronique, la production des métabolites carcinogènes et la modulation du système immunitaire **(Nougayrède et *al,* 2011).**

L'objectif principal de cette étude est de déterminer et d'analyser les liens entre le profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer colorectal et la composition du microbiote intestinal, afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à la carcinogenèse colorectale. Plus précisément, cette étude vise à intégrer les perspectives épidémiologiques, cliniques, histologiques et microbiologiques pour offrir une compréhension plus complète du CCR. Les implications cliniques sont vastes, allant de la prévention à la personnalisation des traitements. La modulation du microbiote intestinal émerge comme une stratégie prometteuse pour améliorer les résultats des patients atteints de CCR. L'intégrât de ces connaissances dans

la pratique clinique pourrait révolutionner la gestion du CCR, ouvrant ainsi de nouvelles voies pour la recherche et l'innovation thérapeutique.

Notre travail se divisera en deux volets distincts :

- Une approche théorique se concentrera sur le cancer colorectal, en explorant les aspects structuraux du côlon et du rectum, le développement de cette maladie, ses implications épidémiologiques, ainsi que les facteurs de risque.
- Une autre approche théorique se penchera sur le microbiote intestinal, en examinant la dysbiose qui initie la progression du cancer colorectal.
- Une partie pratique consacrée à une étude épidémiologique et une étude histopathologique. Cette étude a été réalisée au laboratoire d'anatomo-pathologie et de cytologie pathologiques (ACP) « Dr. Rahmani Hamza » - dans la wilaya de Médéa, région de la commune Berrouaghia.

Anatomo-pathologie du cancer colorectal

1. Rappel Anatomo-physiologique

I.1 Anatomie descriptive

Le côlon et le rectum constituent la dernière partie du tube digestif humain, commençant à la valve iléo-caecale qui marque la fin de l'intestin grêle, se terminant à l'anus et mesurant environ un mètre de long **(Sanford *et al* ., 2001)**.

I.1.1 Gros intestin (colon)

Mesure environ 1,2 mètre de long et 6 cm de diamètre, il se compose du caecum, suivi des segments du côlon ascendant, et du côlon transverse et du côlon descendant, et se termine par le côlon sigmoïde et le rectum. Le côlon commence par un cul de sac volumineux appelé caecum dans la fosse iliaque droite, avec un petit diverticule appelé l'appendice, avant de monter verticalement contre la fosse lombaire sous forme d'un côlon ascendant. Ensuite, le côlon transverse est constitué. Il redescend verticalement dans le flanc gauche sous forme d'un côlon descendant. À hauteur de la crête iliaque, il traverse obliquement le canal iliaque gauche et constitue le colon iliaque, auquel fait suite le colon pelvien qui plonge dans le bassin, décrit une boucle devant le sacrum, et se continue parle rectum **(Mazouzi , 2020)**.

I.1.2 Rectum

Un rectum est le segment terminal du tube digestif. Il fait suite au côlon sigmoïde et se termine au niveau de l'anus via le canal anal. D'environ 15 cm de longueur, le rectum est un organe de transition entre l'abdomen et le pelvis. Il comprend 2 segments :

- **Un segment pelvien,** ou ampoule rectale mesure 12 à 15 cm de longueur. Il est divisé en 3 parties :

- Le haut rectum (tiers supérieur) : péritonite au niveau des faces antérieures et latérales.

-Le moyen rectum (tiers moyen) : recouvert sur sa face antérieure, seulement le bas rectum (tiers inférieur) : est dépourvu de revêtement péritonéal.

- **Un segment périnéal ou canal anal,** il s'agit en fait de la zone sphinctérienne entourée de 2 muscles, sphincter anal interne et sphincter anal externe **(Lemine, 2018) (Figure 01).**

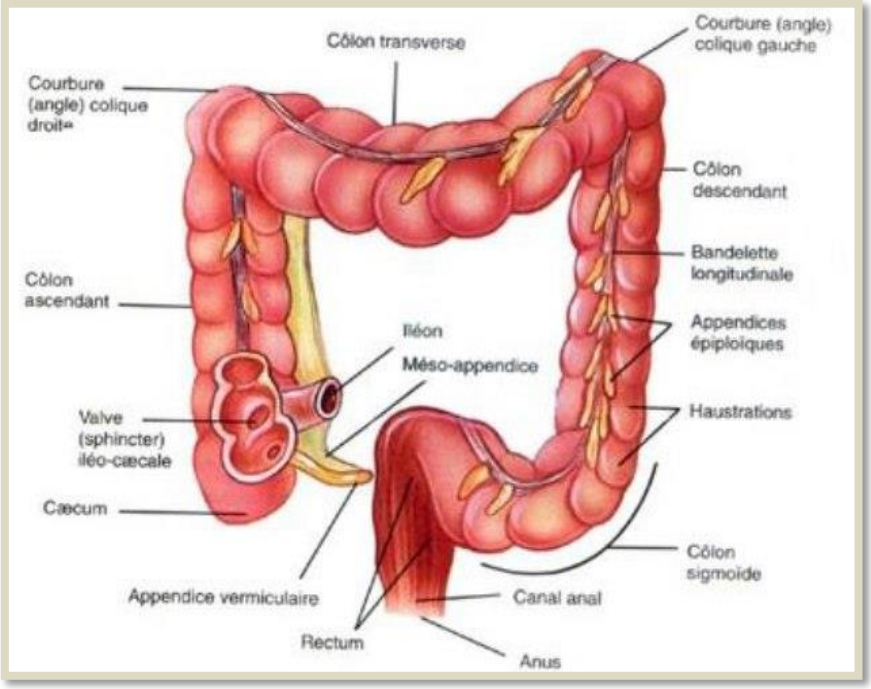


Figure 1: *Anatomie du côlon et rectum* ***(Kikombwe, 2016).***

I.2 Vascularisation

I.2.1 Côlon

A. Artérielle

Les artères du côlon sont principalement apportées en sang par deux artères principales : l'artère mésentérique supérieure et l'artère mésentérique inférieure.

- **Les branches de l'artère mésentérique supérieure :** qui sont
  - L'artère colique droite inférieure ou artère iléo colique
  - L'artère colique droite supérieure ou artère colique gauche
  - L'artère colique médiane
- **Les branches de l'artère mésentérique inférieure :** qui sont
  - L'artère colique gauche supérieur ou artère colique gauche
  - L'artère colique gauche inférieure ou artère sigmoïdienne

Chaque artère est accompagnée par une veine du même nom **(Bakary, 2021).**

B. Veineuse

- **Le drainage veineux du côlon**, Suite particulièrement la même distribution et il est connecté avec le réseau artériel par un lit capillaire anastomotique entre les veines hémorroïdaires supérieure et inférieure ;ce qui est réalisé par une connexion entre le réseau veineux portal et les réseaux veineux systémiques.
- **Les veines du rectum,** ont les mêmes noms que les artères et drainent le sang vers la veine porte **(Benseddik, 2022).**

c. Vascularisation lymphatique

Lymphatiques coliques suivent les pédicules arterio-veineux. Ils sont drainés dans cinq groupes ganglionnaires successifs. De l'artère mésentérique supérieure, drainée par les ganglions épi colique, para colique, intermédiaires et centraux vers le canal thoracique. Ceux de l'artère mésentérique inférieure passent par les ganglions juxta-aortiques **(Mazouzi, 2020) (Figure 02)**.

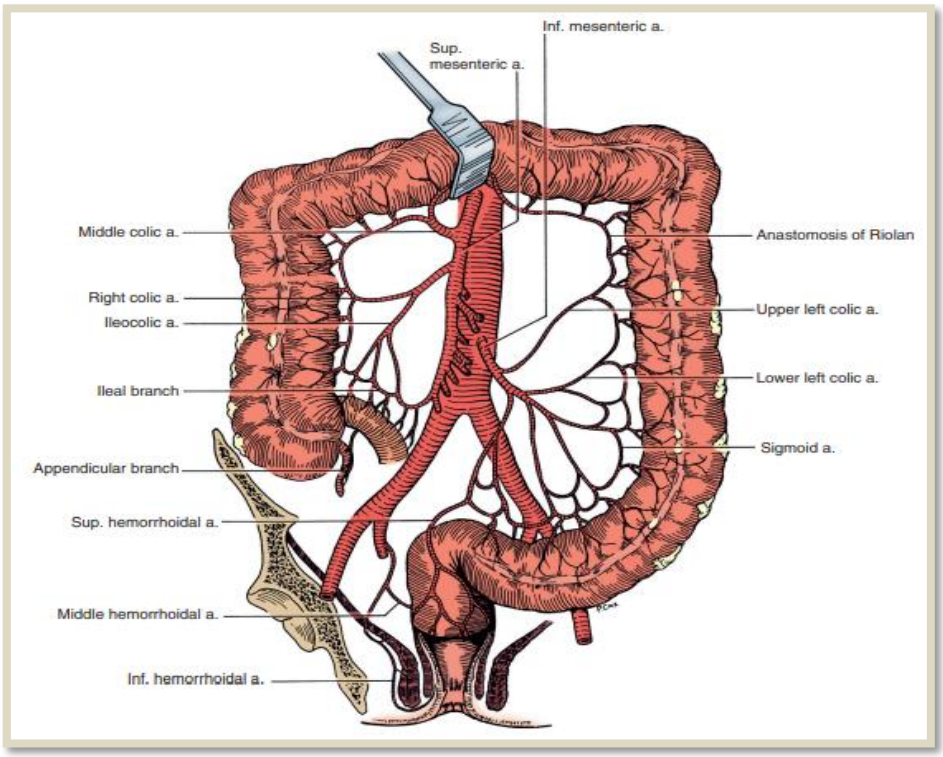


***Figure 2**: Vascularisation du colon et du rectum* **(Kelley *et al*, 2019)**.

I.2.2 Rectum

A. Artérielle

Elle est assurée par :

- ❖ L'artère hémorroïdale supérieure vascularisé la partie supérieure de l'ampoule rectale.
- ❖ L'artère hémorroïdale inférieure vascularisée le sphincter externe et le canal anal.
- ❖ L'artère hémorroïdale moyenne vascularisé la partie latérale de l'ampoule rectale **(Sedkaoui, 2015)**.

Les veines ont les mêmes noms que les artères et drainent le sang vers la veine porte **(Bakary, 2021).**

B. Vascularisation lymphatique

Le drainage lymphatique du rectum se fait par trois voies:

- ➢ La voie supérieure : ravitaille la chaîne ganglionnaire mésentérique inférieure.
- ➢ La voie moyenne : est tributaire des nodules lymphatiques iliaques internes.
- ➢ La voie inférieure : draine les ganglions inguinaux **(Bakary, 2021)**.

I.3 Histologie

L'histologie du côlon et du rectum est la suivante : quatre couches de cellules assurant des fonctions différentes. De l'intérieur vers l'extérieur du côlon, on trouve:

A. muqueuse

Elle comprend un **épithélium** superficiel rectiligne avec des cryptes. Il est fait de deux types de cellules : les enterocytes ou cellules absorbantes souches, et les cellules caliciformes. **Sous l'épithélium,** le chorion contient des glandes tubuleuses appelées **glandes de Lieberkühn,** qui constitue l'unité fonctionnelle du côlon. Les glandes de Lieberkühn sont situées dans le côlon et sont composées de cellules souches situées à la base des cryptes. Ces cellules souches se divisent de manière asymétrique pour produire de nouvelles cellules qui se différencient en divers types de cellules épithéliales dans la lumière intestinale **(Besson, 2013) (Figure 03).**

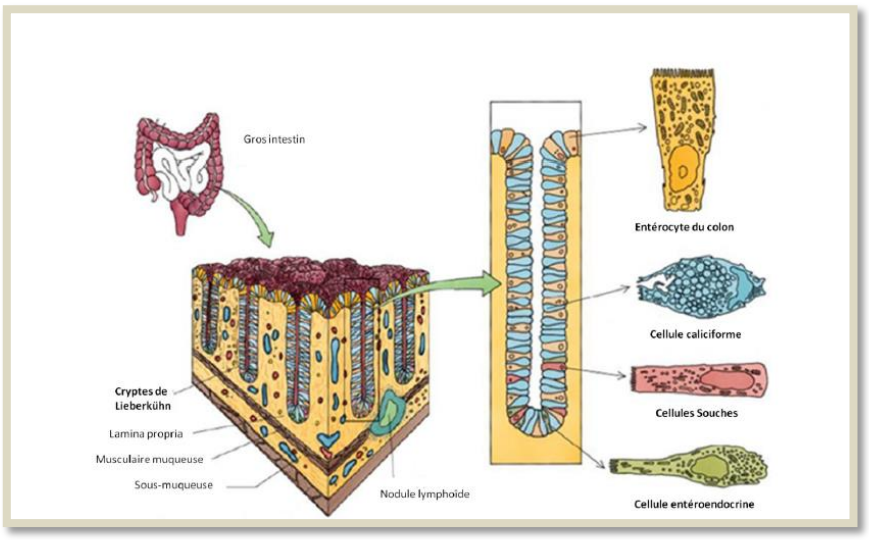


Figure 3: *La muqueuse colique* **(Guillemot, 2013).**

Entre les cellules, des cellules endocrines sont éparpillées, tandis que les cellules de Paneth sont disposées au fond des glandes.

On note également dans **le chorion** un tissu lymphoïde. La muqueuse assure principalement un rôle d'absorption des nutriments et de l'eau présents dans la matière en digestion.

B. Sous-muqueuse

C'est un tissu conjonctif séparé de la muqueuse par la musculaire muqueuse. Elle comporte de nombreux vaisseaux sanguins et vaisseaux lymphatiques.

C. Couche musculaire

Elle est constituée d'une couche circulaire interne et d'une couche longitudinale externe discontinue. Les plexus d'Auerbach entre les deux couches musculaires sont faits surtout de nerf adrénergique et de cellules argyrophiles ou argyrophobes. La couche musculaire assure les contractions de l'intestin nécessaires à la progression de son contenu.

D. Séreuse ou adventice

C'est un tissu conjonctif contenant des vaisseaux et des nerfs. La séreuse est le revêtement extérieur du côlon. Elle est absente au niveau du rectum **(Bakary, 2021)** **(Figure 04).**

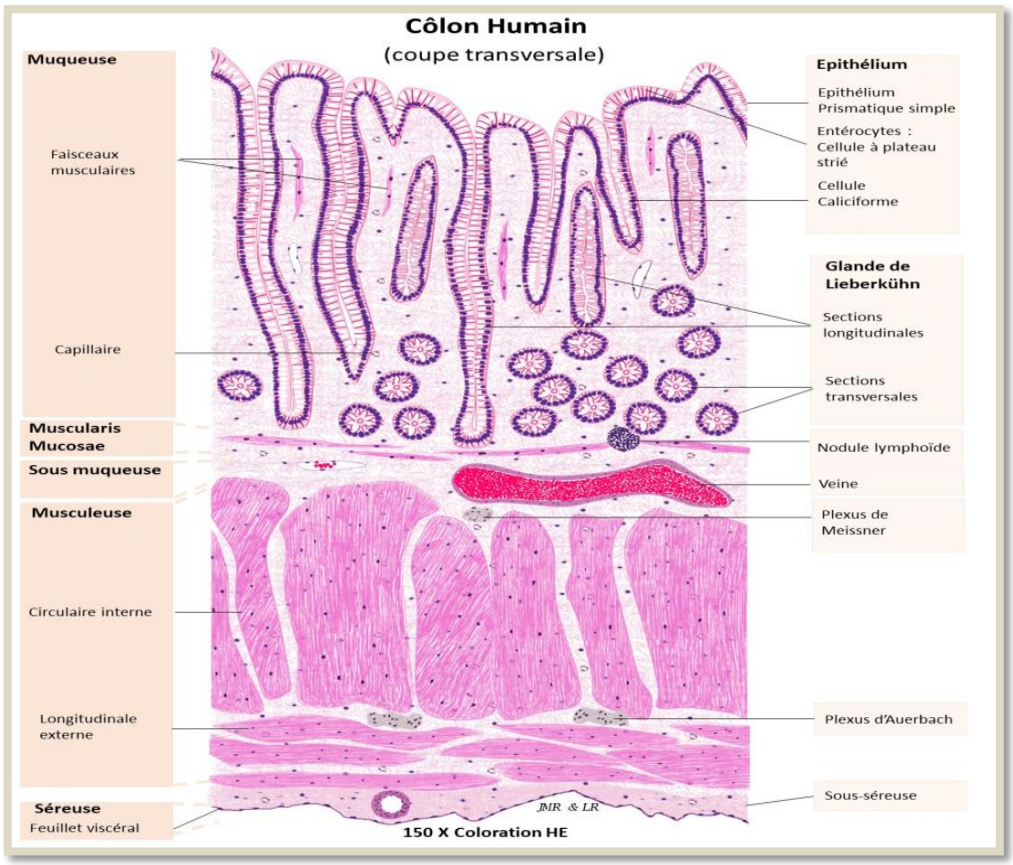


Figure 4: *Histologie du colon* **(André et *al*, 2002).**

2. CANCER COLORECTAL

I.1 Définition

Biologiquement, le cancer colorectal est une tumeur maligne de la muqueuse (paroi interne) du côlon ou du rectum. Cette maladie est causée par la transformation néoplasique des cellules épithéliales. Ils surviennent dans l'extrême majorité des cas (96%) au niveau des glandes de la muqueuse intestinale ; ce sont des cancers glandulaires ou dits « adénocarcinomes »**(Jiménez, 2007)**.Grâce à l'absence de différences anatomopathologiques, le CCR a longtemps été perçu comme une famille homogène d'adénocarcinomes. Cependant, il est maintenant clair que le CCR est une maladie variée depuis la découverte au cours des dernières décennies de diverses formes d'instabilité génétique telles que : l'instabilité chromosomique, l'instabilité des microsatellites **(Marisa, 2015).**

I.2 Epidémiologie du cancer colorectal

Le CCR, par sa fréquence et sa gravité, représente un grave problème de santé publique. Selon l'estimation mondiale de **l'OMS** en 2022, le CCR atteint 1,9 million de cas, soit 9,6% et est placé au troisième rang de tous les cancers après le cancer du sein (2,3 millions de cas, 11,6%) et le cancer du poumon (2,21 millions de cas).C'est également la deuxième cause de mortalité avec 900 000 décès, soit 9,3% des décès par cancer dans le monde, après le cancer du poumon (1,8 million de décès, soit 18,7% du total des décès par cancer) (**OMS, 2022).**

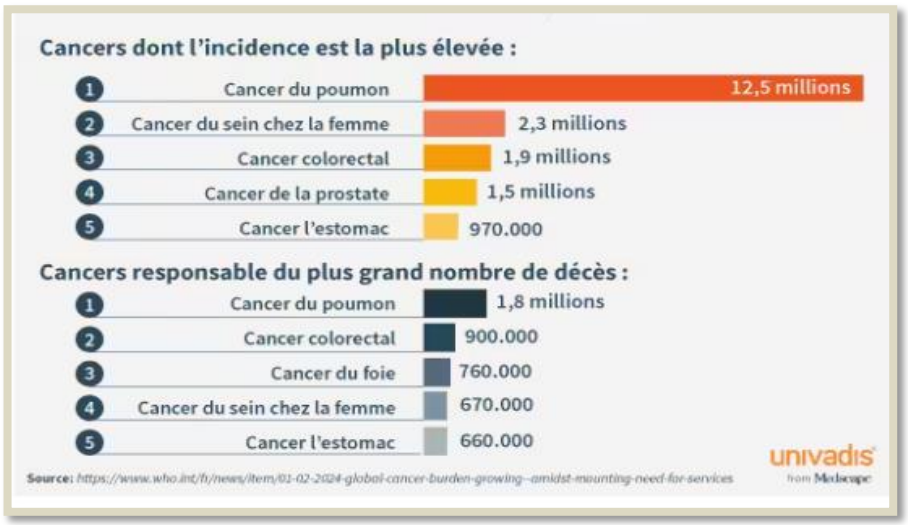


Figure 5 : *Estimations des cancers les plus fréquentes* **(Cannasse, 2022).**

L'incidence du CCR est généralement élevée dans les pays développés par rapport aux pays du tiers-monde (20 fois plus élevée)**(Short *et al*, 2019).**En effet, Solon estimation **GLOBOCAN 2022,** les taux les plus élevés sont observés en Asie (966 399 cas, soit 50,2 %), en Europe (538 262 cas, soit 27,9%)et en Amérique du Nord (183 973 cas, soit 9,5 %). Tandis que les LAC, l'Afrique et l'Océanie affichent les taux les plus bas avec respectivement 145 120 cas (7,5%), 70 428 cas (3,7%), 22 243 cas (1,2%) (**World Health Organisation, 2022**).

En Afrique, le CCR représente le 2e cancer digestif après celui de l'estomac **(OMS, 2022)**.Au cours de la même année, le cancer colorectal en Afrique représentait 3,4% des nouveaux cas de cancer et était responsable de 4,6% des décès par cancer **(Liboko *et al*., 2022).**

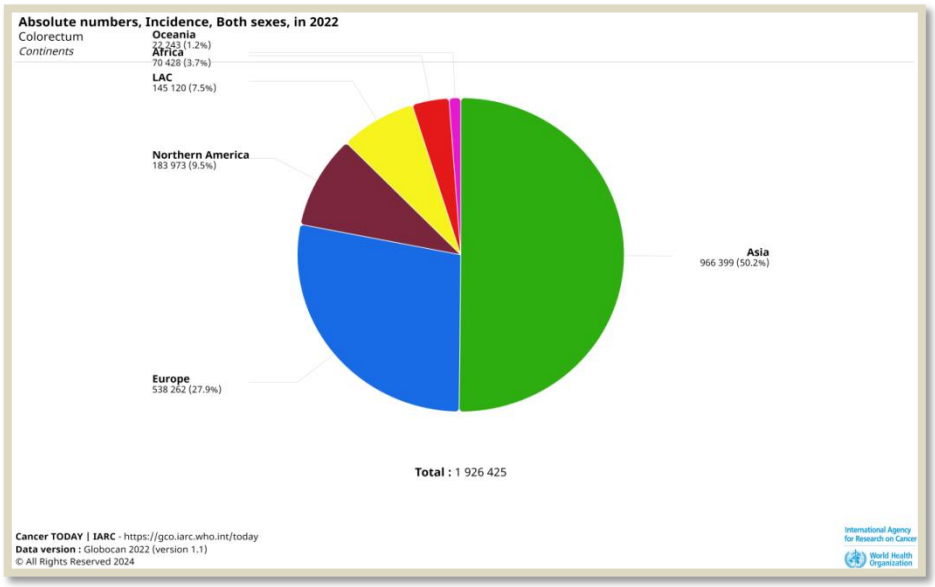


Figure 6: Incidence mondiale du CCR **(World Health Organisation, 2022).**

En Algérie, selon la base de données **GLOBOCAN 2022**, l'incidence est estimée à 64 713 nombre des nouveaux cas et 35 778 décès pour les deux sexes avec un cancer. Il occupe la deuxième place après le cancer du sein chez les deux sexes, avec 7 747 cas 12,5% (**World Health Organisation, 2022).** Chez l'homme en 2017, l'incidence la plus élevée des cancers colorectaux a été enregistrée à Annaba, Guelma et Constantine, tandis que chez les femmes, les wilayas les plus touchées sont BBA, Sétif et Constantine (**AJHS N°4, 2020)(Figure 07).**

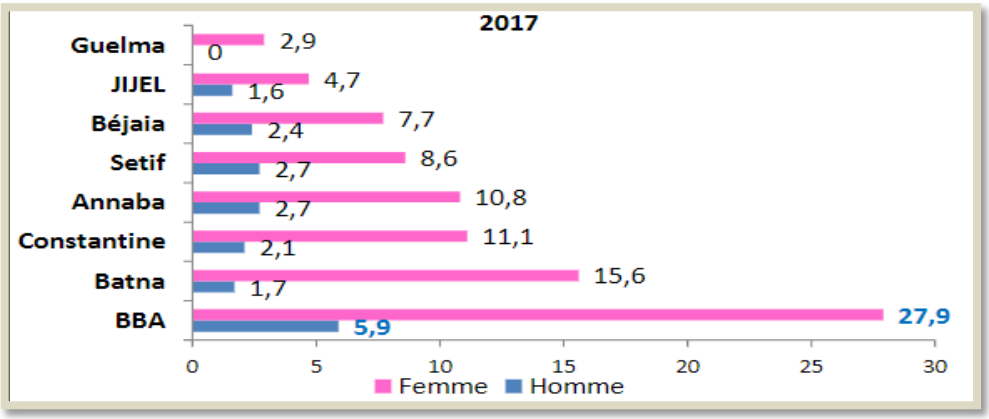


Figure 7 : *Comparaison des incidences standardisées des CCRs de quelques registres de l'Est et du Sud d'Algérie.2017* **(AJHS N°4, 2020).**

I.3 Facteurs de risque du CCR

Dans le monde, la probabilité de développer un cancer colorectal est d'environ 4% à5%. Cependant, l'implication de prédispositions personnelles liées à des factures génétiques ou épigénétiques ainsi qu'à l'environnement immédiat de la personne à risque, ses habitudes alimentaires, son origine ethnique, son âge et autres, sont considérées comme des facteurs de risque qui augmentent les chances de développer des polypes évoluant en cancer.

I.3.1 Risque génétique et antécédents familiaux

Environ 2 à 8%des CCR sont causés par une prédisposition génétique, due à des variantes germinales pathogènes dans les gènes associés a un risque élevé de cancer **(Yurgelun *et al* .,2017)** ; **(Dubayan *et al* ., 2018).**Les deux syndromes héréditaires les plus courants qui prédisposent au développement du cancer colorectal sont le cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC), également connu sous le nom de syndrome de Lynch, et la polypose adénomateuse familiale (FAP) **(Tomasz *et al*., 2021).**

A. Syndrome HNPCC

Le syndrome de Lynch, précédemment appelé cancer colorectal héréditaire sans polypose ;est une maladie autosomique dominante causée par des mutations dans des gènes connus sous le nom d'erreurs de réparation par mésappariement. Les protéines codées par ces gènes sont responsables des erreurs de réparation de L'ADN qui se produisent pendant la division cellulaire. La plupart des cas de HNPCC sont associés à des mutations dans les gènes MLH1 et

MSH2. Cependant, il existe plusieurs autres gènes dont les mutations sont à l' origine du syndrome HNPCC(par exemple, MSH6, MLH3, TGBR2, PMS1 et PMS2). Les patients atteints de HNPCC ont environ 20 %de risque de développer un CCR avant l'âge de 50 ans et environ 80 % de risque de développer un CCR avant l'âge de 85 ans **(Tomasz *et al*., 2021).**

B. Polyposie adénomateuse familiale (FAP)

C'est une maladie autosomique dominante héréditaire rare caractérisée par la présence de centaines à des milliers de polypes dans le côlon et le rectum. Elle est également caractérisée 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 tumorigense colorectales **(Varesco, 2004).**

C. Maladie inflammatoire de l'intestin

Les maladies inflammatoires de l'intestin (MII) sont classées au troisième rang des risques de cancer colorectal, après le HNPCC et la FAP. Les MII sont un groupe de maladies chroniques et incurables qui affectent le système immunitaire du tractus gastro-intestinal, entraînant le développement d'une inflammation incontrôlée. Les deux principales formes de MII sont la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse. La cause des MII est inconnue, on pense que son développement est le résultat d'une interaction de facteurs génétiques, immunitaires et environnementaux (**Hnatyszyn *et al* ., 2019).**

I.3.2 Mauvaise hygiène de vie (mode de vie)

A. L'obésité et l'inactivité physique

Sont les deux facteurs comportementaux les plus importants dans le développement du cancer colorectal. Des études ont montré qu'une activité physique régulière réduit de 25 % le risque de développer un cancer colorectal. À l'inverse, un mode de vie sédentaire augmente de 50 % le risque de développer un cancer colorectal. L'obésité est généralement due à un mode de vie sédentaire, qui peut modifier. La microflore intestinale et provoquer une irritation et une inflammation de l'épithélium du gros intestin, ce qui favorise la cancérogenèse. En outre, le tissu adipeux est très inflammatoire et libère des cytokines dans la circulation sanguine, ce qui contribue au développement de tumeurs malignes au-delà du tube digestif **(Rawla *et al*. 2019).**

B. Régime riche en viande rouge et transformée

Selon le groupe du Centre international de recherche sur le cancer, la viande rouge et la viande transformée ont été classées respectivement comme probablement cancérigènes pour l'homme. La viande rouge est définie comme la viande dérivée des muscles des animaux de ferme (par exemple, bœuf, agneau, gibier et porc). La viande transformée fait référence à la viande qui a été conservée par salaison, fumage ou ajout de conservateurs chimiques afin d'améliorer sa qualité ou de prolonger sa durée de conservation. 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)**.Des études ont montré que pour une consommation de 100g de viande rouge par jour entraîne une augmentation significative (de 17 %) du risque de cancer du côlon et du rectum a été constatée**(Richi *et al*., 2015)**.

C. Tabagisme et consommation d'alcool

La consommation d'alcool est considérée comme un facteur de risque pour le développement d'adénomes et de carcinomes colorectaux. L'alcool peut altérer la composition de la bile, provoquer des irritations ou des dommages à la muqueuse, et induire ou favoriser la prolifération cellulaire. On à également proposé que les anomalies de la methylation, causées par une forte consommation d'alcool et un faible apport alimentaire en folates et en méthionine **(Anna *et al*., 1995).** Les différents mécanismes par lesquels l'alcool peut induire la cancérogenèse ont été proposés. Ils comprennent la production d'acétaldéhyde mutagène, qui à 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 *et al*., 2004).** Le tabagisme, à son tour, peut augmenter les risques de souffrir de CCR jusqu'à 10.8 **(Botteri *et al*., 2008).** La fumée du tabac contient un mélange de milliers de produits chimiques, dont plus de 60 sont des cancérogènes bien établis (par exemple, N-nitrosamines, hydrocarbures aromatiques polycycliques, amines aromatiques, aldéhydes et métaux) connus pour endommager l'ADN. Les mutations dans les cellules épithéliales colorectales peuvent conduire au développement d'une polypose, qui à son tour, peut se transformer en adénocarcinome invasif **(Ahmed *et al*., 2014)**.

D. Microbiote intestinal

Parmi les facteurs de risque liés au mode de vie, le microbiote intestinal est un contributeur important. De plus en plus de preuves indiquent que le microbiote intestinal joue un rôle essentiel dans l'initiation, la progression et la métastase du CCR **(Cheng *et al.*, 2020)**. Le microbiote intestinal, situé à l'interface entre l'environnement et l'épithélium colique, se présente de ce fait comme un acteur incontournable pour rendre compte des interactions entre l'environnement et son hôte **(Amiot, 2014).**

Chez les personnes en bonne santé, le microbiote participe au métabolisme et à l'absorption des nutriments, au métabolisme des médicaments et à l'élimination des xenobiotique. En outre, le microbiote intestinal normal participe au maintien de l'intégrité de la barrière intestinale, protégeant contre les agents pathogènes et jouant un rôle important dans l'immunomodulation. Cette relation symbiotique peut être perturbée et favoriser l'apparition des maladies telles que les troubles inflammatoires de l'intestin et le cancer colorectal **(Sawicki *et al*. 2021).**

3. Aspect anatomopathologique du CCR

I.1 Histogenèse du cancer colorectal

Le CCR se développe généralement lentement, sur une période de 10 à 20 ans. L'histogenèse de CCR se développe selon une progression bien définie : Crypte aberrante-adénomes en dysplasie de bas grade-adénome en dysplasie de haut grade-carcinome. La forme histologique la plus fréquente du CCR (environ 95%) est l'adénocarcinome. Pour des considérations pratiques, les CCR sont divisés en carcinomes du côlon gauche (de l'angle colique gauche jusqu'à sigmoïde) et des carcinomes rectaux **(Benseddik, 2021).**

I.1.1 Aspects macroscopiques

Les aspects macroscopiques sont influencés par l'histoire naturelle de ces tumeurs, le diamètre colique et la consistance des selles (la déshydratation des selles favorise l'ulcération)**(Potet, 2005)**. Au niveau du côlon transverse et descendant, le carcinome est infiltrant et ulcéré, rapidement sténoses en virole. Le carcinome rectal forme fréquemment un anneau autour d'une ulcération centrale **(Boutaibi, 2018)**.

Ainsi**,**on distingue:

- **Formes Bourgeonnantes ou végétantes :** elles se présentent sous forme de masses exophytique sessiles, faisant saillie dans la lumière colique. Elles peuvent être partiellement érodées en surface. Rarement pures, elles peuvent atteindre de grandes dimensions et être sténosantes, partiellement ou totalement. Elles prédominent à droite (caecum essentiellement).
- **La linite plastique :** rare, elle se présente comme une tumeur colique primitive, rectale ou colique gauche. Elle forme un segment épaissi et rigide de plusieurs centimètres, qui peut être sténosant.
- **Les adénocarcinomes « minutes »** : Ce sont de très petits cancers, généralement polypodes, parfois pratiquement plans.

Toutes ces formes coexistent fréquemment avec des polypes adénomateux en nombre plus ou moins important **(Simony, 2007).**

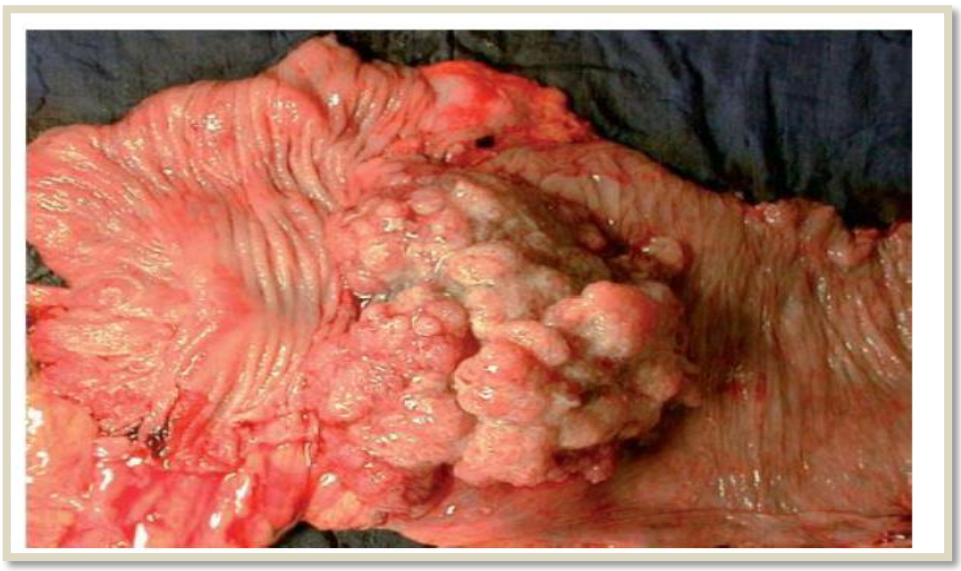


Figure 8: *Adénocarcinome colique (macroscopique: Bourgeonnante)* ***(Boutaibi, 2018).***

I.1.2 Aspects microscopiques

Le CCR se présente généralement sous la forme histologique d'adénocarcinome. Néanmoins, d'autres types histologiques existent, mais sont beaucoup moins fréquents, tels que les tumeurs neuroendocrines, les lymphomes, les sarcomes et carcinomes spin cellulaires, qui peuvent également se trouver dans le rectum **(Cuffy *et al.*, 2006)**.

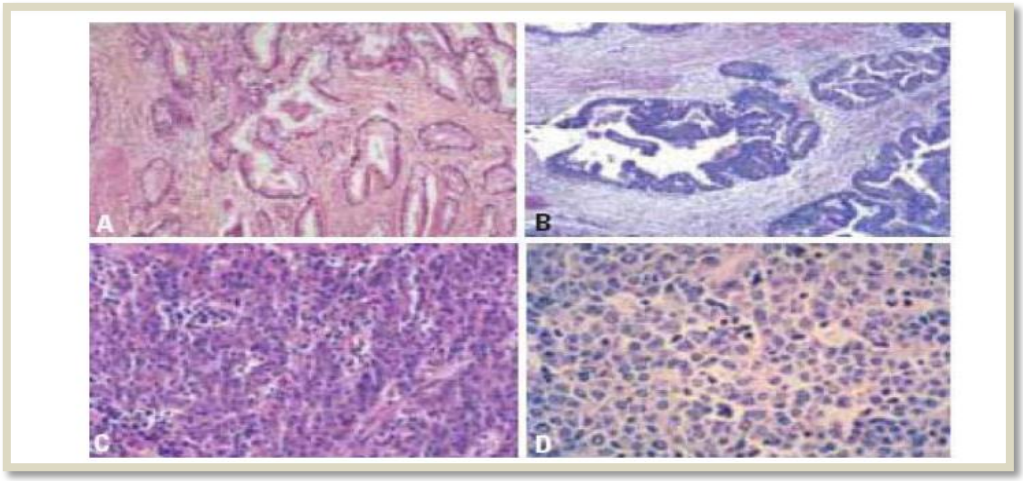


Figure 9: *Adénocarcinome colique en plusieurs différenciations (grossissement moyen)* **(Boutaibi, 2018).**

a. adénocarcinome bien différencié. **b.** adénocarcinome moyennement différencié.

c. adénocarcinome peu différencié. **d.** adénocarcinome indifférencié.

A. Adénocarcinome liberkhunien

L'adénocarcinome lieberkhunien est la tumeur colique la plus fréquente (95%). Il se développe à partir d'une prolifération tumorale de glandes et doit être réparti en trois groupes selon le degré de différentiation

- ✓ les adénocarcinomes bien différenciés (75%).
- ✓ Les adénocarcinomes moyennement différenciés (10%).

les adénocarcinomes peu différenciés ou indifférenciés, qui présentent très peu ou pas de structures glandulaires (5%)**(Safae *et al*., 2022)**.

B. Adénocarcinomes mucineux ou colloïdes

Ils représentent 17% des tumeurs et sont définis par la présence de mucine dans plus de 50% de la coupe **(Safae, 2022)**.

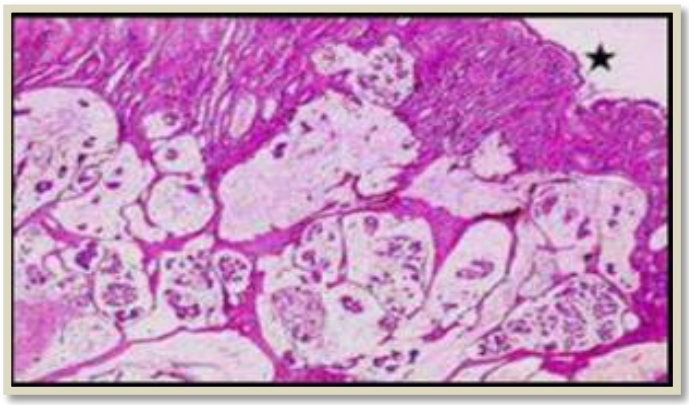


Figure 10 : *muqueuse colique (*), siège d'un adénocarcinome mucineux (colloïde muqueux)* **(Ait-Younes, 2009).**

C. Carcinomes épidermoïdes

Ils sont exceptionnellement retrouvés au niveau colique (0,1%).

D. Autres types histologiques (rares)

-Les lymphomes malins non hodgkiniens de localisation colique (1à2%).

- Les léiomyosarcomes.

-Les tumeurs carcinoïdes coliques représentent moins de 10 % des tumeurs carcinoïdes du tube digestif.

I.2 Classification

Jusqu'aux années 1930, le pronostic était établi en fonction de la gravité histologique (différenciation cellulaire), mais il n'avait qu'une valeur pronostic limitée. La classification des cancers du rectum de Cuthbert Duke fut publiée en 1932 et servit de base au système de classification actuel. Cette classification fut un succès en raison de sa simplicité et, en raison de sa valeur pronostique et prédictive de la mortalité après opération, de son influence sur le choix thérapeutique. Cette catégorisation tient compte de la profondeur de l'atteinte dans la paroi et de la présence ou non de métastases dans les ganglions lymphatiques tissulaires. Longtemps employée pour le cancer colorectal, la classification de Duke a été remplacée depuis quelques années par la classification plus détaillée TNM **(Hamilton *et al*., 2006) ; (Haq *et al* ., 2009).**

I.2.1 Classification TNM

TNM signifie en anglais « Tumor, Nodes, Métastasais » Soit «tumeur, ganglions lymphatiques, métastases» ces trois critères (la taille et la profondeur de la tumeur atteinte ou non, des ganglions lymphatiques et le nombre de ganglions atteints, présence ou non de métastases), permettent de définir le stade du cancer selon la classification TNM.

Le stade des cancers colorectaux au moment du diagnostic est généralement exprimé par un chiffre romain allant de 0 à IV **(Nagtegaal *et al*., 2012).**

Tableau 1: Classification TNM de l'union internationale contre le cancer **(Nagtegaal et *al.* 2012).**

TNM	STADE	LOCALISATION
T	X	tumeur non évaluable
	Is	Carcinome in situ: tumeur intra-épithélial ou envahissant la Lamine propria (intermuqueuse) sont extensions à la sous-muqueuse travers le musculaire mucus.
	0	Pas de tumeur sur le prélèvement.
	1	Tumeur envahissent la sous muqueuse sans la dépasser.
	2	Tumeur envahissent la musculeuse sans la dépasser.
	3	tumeur envahissant à travers la sous - muqueuse, la sous séreuse, ou la Graisse péri colique non périr G péritonisé.
	4 T4a T4b	-Atteinte de la cavité péritonéale à travers la séreuse ou extension par contigüité un organe de voisinage à travers la séreuse. -Tumeur qui perfora viscéral. -Tumeur qui envahit directement d'autres organe ou structure, dont d'autres segments Du colon au du rectangle rectum par le séreux envahissement du colon sigmoïde par un carcinome de caecum
N	X	Adénopathie non précisée
	0	Non d'adénopathie régionale
	1	2-3 adénopathies
	2	4 ou plus de 4 d'adénopathies
	3	Adénopathies centrales
M	0	Pas précisée
	1	Pas de métastase
	2	Métastase

La classification TNM est corrélée au grade histologique, tandis que la classification par stade est caractérisée par une approche plus intégrée.

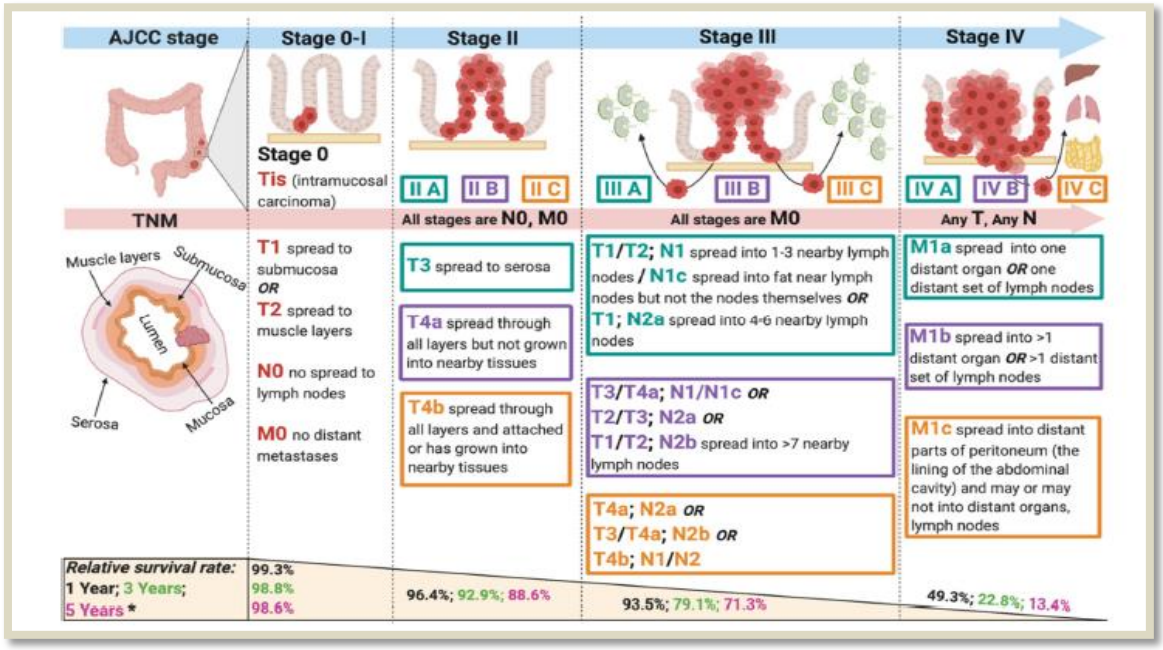


Figure 11: *Stade du cancer colorectal selon l'American joint committee on Cancer (AJCC),8e édition* **(Shek *et al*. 2021).**

- Au stade 0 (T0 N0 M0), la tumeur est localisée, confinée aux couches superficielles sans envahir la sous-muqueuse, sans atteinte des ganglions lymphatiques ni métastases à distance.

- Stade I (T1 N0 M0, T2 N0 M0, T2 N0 M0), La tumeur pénètre dans la sous-moqueuse ou les muscles de la paroi du côlon ou du rectum, tandis que les ganglions lymphatiques restent intacts et que les métastases à distance sont absentes.

- Stade II (T3 N0 M0, T4 N0 M0, T4 N0 M0), des cellules cancéreuses ont percé plusieurs couches de la paroi du côlon ou du rectum, sans atteinte ganglionnaire ni métastase à distance.

- En passant au stade III (T1 T2 N1 N2 M0, T3 N1 N2 M0, T4 N1 N2 M0), des cellules malignes se sont infiltrées dans les ganglions lymphatiques proches de la tumeur.

- **Stade IV : tout T, tout N, M1**, La dissémination du cancer s'est étendue au-delà du côlon ou du rectum pour atteindre des sites éloignés ou des organes spécifiques, touchant généralement le foie ou les poumons **(Mazouzi, 2020)**.

Tableau 2: *Classification du cancer colorectal en stades* ***(Mazouzi, 2020).***

Stades	**TNM**		
Stade 0	**Tis**	**N0**	**M0**
Stade I	**T1** **T1**	**N0** **N0**	**M0** **M0**
Stade II			
Stade IIa	**T3**	**N0**	**M0**
Stade IIb	**T4**	**N0**	**M0**
Stade III			
Stade IIIa	**T1-T2**	**N1**	**M0**
Stade IIIb	**T3-T4**	**N1**	**M0**
Stade IIIc	**Tx**	**N2**	**M0**
Stade IV	**Tous T**	**Tous N**	**M1**

4. Carcinogénèse colorectale

Toute perturbation de l'équilibre entre prolifération et différentiations cellulaires au sein de l'épithélium peut entraîner la mise en place de lésions cancéreuses. En effet, la présence d'une dysplasie, c'est-à-dire d'accumulation d'anomalies dans la régulation de la différenciation, de la prolifération et/ou de l'adhésion des cellules épithéliales, peut aboutir à un cancer **(Arbia, 2020)**.

La carcinogenèse colorectale est un processus étroitement associé à une série de mutations génétiques. L'accumulation progressive de ces irrégularités génétiques entraîne le développement d'une crypte anormale, suivie d'un adénome, et aboutit finalement à un cancer colorectal caractérisé par un phénotype invasif marqué par une prolifération, une migration et une néo-angiogenèse accrues **(Tougeron, 2014)**. Différents types d'initiateurs et de nombreux stades sont impliqués dans la cancérisation d'une cellule sein. Ces processus peuvent être classés en trois phases distinctes :

L'initiation, qui marque le stade initial de la cancérogenèse, entraîne des dommages génétiques rapides et irréversibles à la suite d'une exposition à un agent cancérogène (qu'il soit physique, chimique, viral, etc).

La promotion, la phase suivante, implique un contact prolongé, répétitif ou continu avec une substance qui soutient et sécurise la lésion initiale.

La progression, implique l'acquisition de capacités de prolifération incontrôlée, l'atteinte de l'autonomie, la perte de différenciation cellulaire, ainsi que l'infiltration locale et la formation de métastases **(Pitot *et al.*, 1981)**.

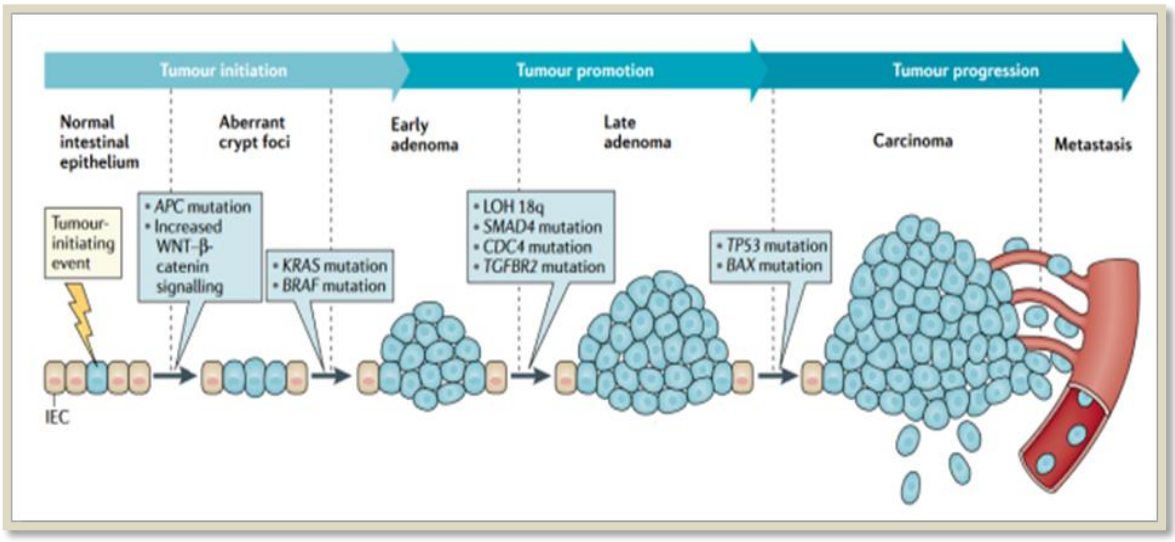


Figure 12: *Mécanismes d'initiation et de progression tumorale du cancer colorectal* **(Hervieu, 2022).**

I.2.3 Histoire naturelle du cancer colorectal

L'épithélium du côlon maintient un équilibre entre la prolifération, la différenciation et la mort cellulaire pour assurer son renouvellement. Cependant, lorsque ces mécanismes favorisent la prolifération cellulaire, une transformation néoplasique se produit. La tu morigène du côlon et du rectum commence par une hyperprolifiration qui conduit à la formation de foyers de cryptes aberrantes (ACF), qui constituent la première anomalie détectable. Les ACF évoluent en adénomes, qui peuvent développer une dysplasie glandulaire. Environ 5 % des adénomes deviennent cancéreux, la plupart des cancers colorectaux étant des adénocarcinomes. Le cancer colorectal débute superficiellement et envahit (carcinome invasif) plus profondément la paroi du côlon. Il peut également se propager localement, en particulier dans le cas du cancer du rectum, et certains clones peuvent former des métastases à distance **(Renaud, 2015)**.

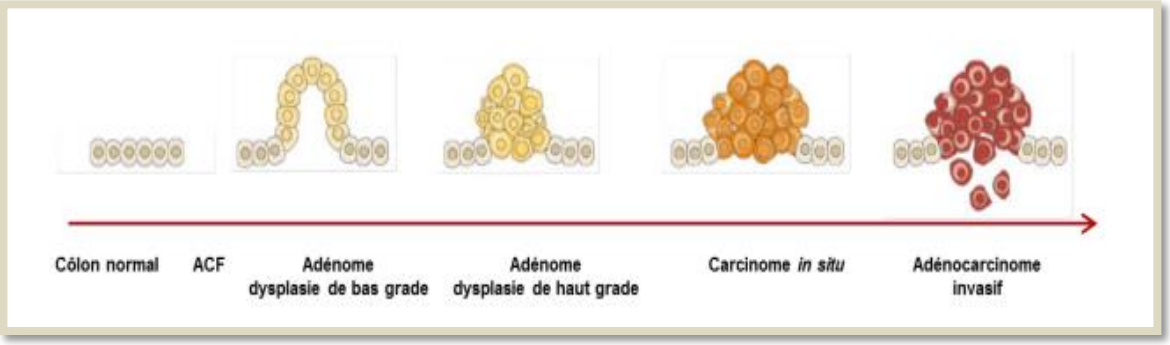


Figure 13: *Histoire naturelle du cancer colorectal* (Renaud, 2015).

I.2.3 Mécanismes de la cancérogenèse colorectale

Le CCR représente un modèle classique de cancérogenèse multi-étapes caractérisé par l'apparition d'altérations génétiques successives responsables de la transformation d'une cellule colique normale en cellule cancéreuse **(Benseddik, 2021)**.

I.2.1 Instabilité chromosomique

L'instabilité chromosomique (CIN) est le mécanisme moléculaire de cancérogenèse le plus fréquent dans le CCR. Il concerne 80% à 85% des CCR sporadiques et il est observé au cours des Polyposes Adénomateuse Familiales (PAF) **(Paillas, 2011).**Cette voie particulière présentes une aneuploïdie ou des irrégularités chromosomiques structurales, une occurrence fréquente de perte d'hétérozygotie sur des sites spécifiques, des gènes suppresseurs de tumeurs et des réorganisations chromosomiques. Les CCR CIN+ présentent des mutations dans des oncogènes spécifiques et/ou dans des gènes suppresseurs de tumeurs APC, P53 et K-RAS **(Hervieu, 2022).**

I.2.2 Instabilité microsatellite

Voie d'instabilité microsatellitaire (MSI), présente dans 15% des CCR, et causée par l'inactivation des gènes de réparation des mésappariements de l'ADN (DNA MMR), ce qui conduit à l'accumulation d'anomalies dans de courtes séquences répétées jusqu'à des centaines de fois dans le génome (microsatellites) **(Amrallah*et al* ; 2016)**. Les cancers MSI sont fréquents chez l'homme. Ils peuvent être héréditaires, intégrés dans le cas du syndrome de Lynch ou du cancer colorectal héréditaire sans polypose favorisés par des mutations constitutionnelles hétérozygotes d'un des gènes codant les protéines majeures du système MMR, MLH (MutL

homologue humain) 1,2, puis MSH6 (MutS homologue humain 6) et PMS2 (postmeiotic segregation increased 2) (par ordre de fréquence)**(Collura *et al* ., 2019).**

I.2.3 Methylation de l'ADN

La methylation de l'ADN représente une modification épigénétique importante, caractérisée par une hyperméthylation à l'échelle du génome et une hyperméthylation des îlots CpG (CIMP) est un sous-type spécifique observé dans les cancers colorectaux, démontrant une hyperméthylation constante de plusieurs sites îlots CpG promoteurs. Les cancers colorectaux positifs au CIMP sont liés à la localisation proximale du côlon, à l'instabilité des microsatellites, à la mutation BRAF et à un pronostic clinique relativement défavorable. Les adénomes dentelés sont la lésion précurseur des CCR positifs pour le CIMP, distincts des adénomes classiques qui évoluent vers des CCR négatifs pour le CIMP. Bien que la présence des cancers colorectaux positifs au CIMP soit largement reconnue, des débats persistent concernant les aspects techniques liés aux marqueurs génétiques, aux méthodologies de définition du CIMP et à la signification pronostique ou prédictive du CIMP **(Bea *et al* ., 2013).**

I.3 Principales voies de signalisation dans la carcinogénèse colorectale

I.3.1 Voie de signalisation WNT/β-caténine

La voie de signalisation WNT/Wingless exerce une influence significative sur le développement embryonnaire en modulant les signaux intercellulaires responsables de la régulation de la croissance, de la migration, du déterminisme et de la polarisation des cellules. Au sein des tissus adultes, elle joue un rôle dans la régulation de la prolifération cellulaire. L'activation anormale de cette voie résultant de mutations de ces composants est notamment impliquée dans de nombreux cancers humains **(Olivier *et al*., 2011).** Cette voie est communément désignée sous le nom de voie APC (adénomateuse Polyposis coli)/β-caténine/TCF.

Le gène APC est identifié comme un gène suppresseur de tumeur responsable du codage d'une protéine APC présentant diverses fonctionnalités, principalement axées sur la régulation des niveaux de ß-caténine et des fonctions de manière suppressive**.** Plus précisément, en cas d'absence de stimulation mitotique, la protéine APC forme un complexe cytoplasmique avec la ß-caténine, l'axine et un glycogène kinase sérine-thréonine (GSK 3ß). Le GSK 3ß Joue un rôle essentiel en facilitant la désintégration de ß-caténine. Par le biais de mécanismes de proteasom. Lors de l'activation du proto-oncogène Wnt, la GSK3ß subit une inhibition, ce qui entraîne l'accumulation de ß-caténine dans le cytoplasme, où elle interagit avec le facteur de transcription TCF4.Par la suite, ce complexe subit une translocation dans le noyau, initiant la transcription de gènes favorisant la prolifération cellulaire, dont l'oncogène c-Myc. Tout au long du processus de prolifération maligne, l'activation aberrante du complexe ß-caténine-TCF4 se produit, provoquant la prolifération des cellules épithéliales du côlon vers la surface des cryptes intestinales, aboutissant finalement à la formation de cryptes aberrantes en tant que lésions pré-néoplasiques initiales **(Mazouzi, 2020).**

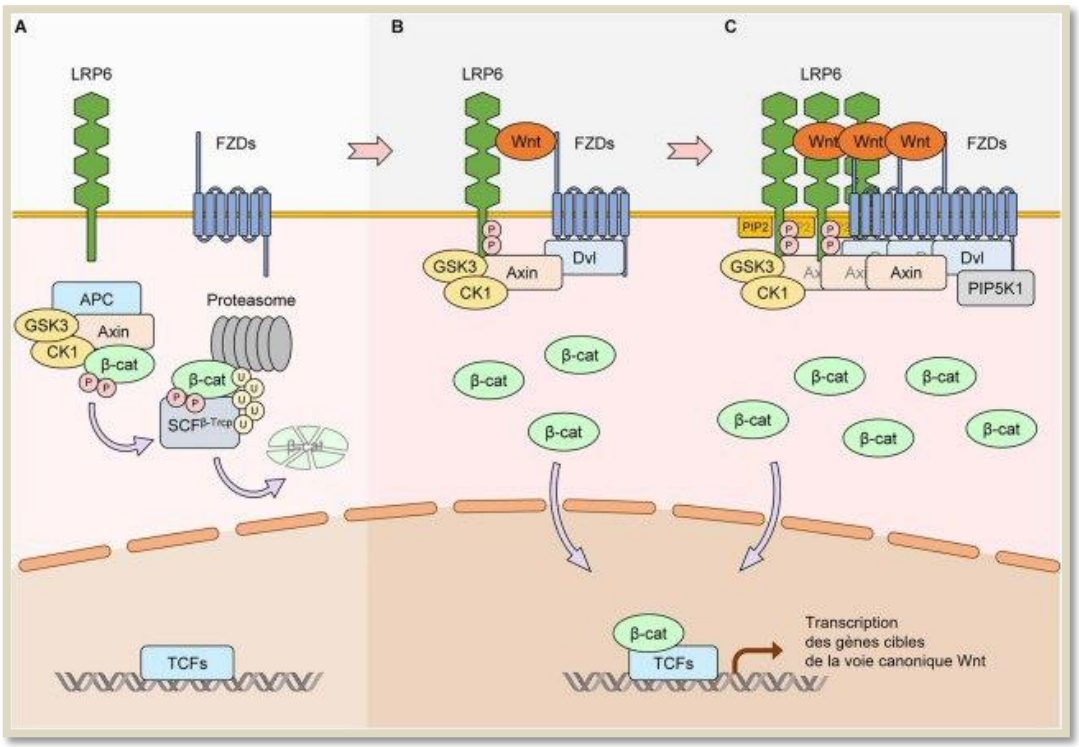


Figure 14: *Voies de signalisation WNT* **(Geong *et al*, 2021).**

I.3.2 Voies RAS/MAPK et PI3K/AKT

Les voies RAS/MAPK et PI3K/AKT émanent de l'activation de l'EGFR (récepteur de facteur de croissance épidermique), un récepteur présentant une activité de tyrosine kinase. L'activation des récepteurs de la tyrosine kinases produit à la suite de la liaison d'un ligand. (Facteur de croissance épidermique, EGF), ce qui entraîne la dimérisation du récepteur, l'autophosphorylation de plusieurs tyrosines et le recrutement de protéines sur les tyrosines phosphoryles. Par conséquent, ces événements déclenchent l'activation de voies de signalisation distinctes: la voie RAS/MAPK**,** qui contribue aux processus de prolifération**,** et la voix de la kinase PI3, qui soutient les mécanismes de survie cellulaire en s'opposant l'apoptoes **(Aparicio, 2007)**.

La voie RAS/MAPK, associée à la voie PI3K (phosphatidyl inositol 3-kinase) /AKT, représente l'une des voies de signalisation les plus connues, conduisant finalement à l'activation de facteur de transcription. Ces facteurs de transcription sont capables d'induire la transcription de gènes impliqués dans divers processus cellulaires tels que la prolifération, l'invasion, la migration, l'angiogenèse et la survie. Les principaux récepteurs des facteurs de croissance qui

peuvent déclencher la voie RAS/MAPK sont l'EGFR, les membres de la famille HER, le FGFR (récepteur du facteur décroissance fibroblastique) et le PDGFR (Récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes).L'activation aberrante de la voie RAS/MAPK est une caractéristique courante de plusieurs cancers, dont le cancer colorectal. Les mécanismes à l'origine de l'activation de cette voie impliquent principalement la stimulation de récepteurs membranaires tels que l'EGFR, ainsi que des mutations somatiques, en particulier dans les proto-oncogènes codant pour la protéine RAS ou la protéine RAF. Ces mutations constituent des cibles prometteuses pour les interventions thérapeutiques **(Lievre & Laurent., 2010)**.

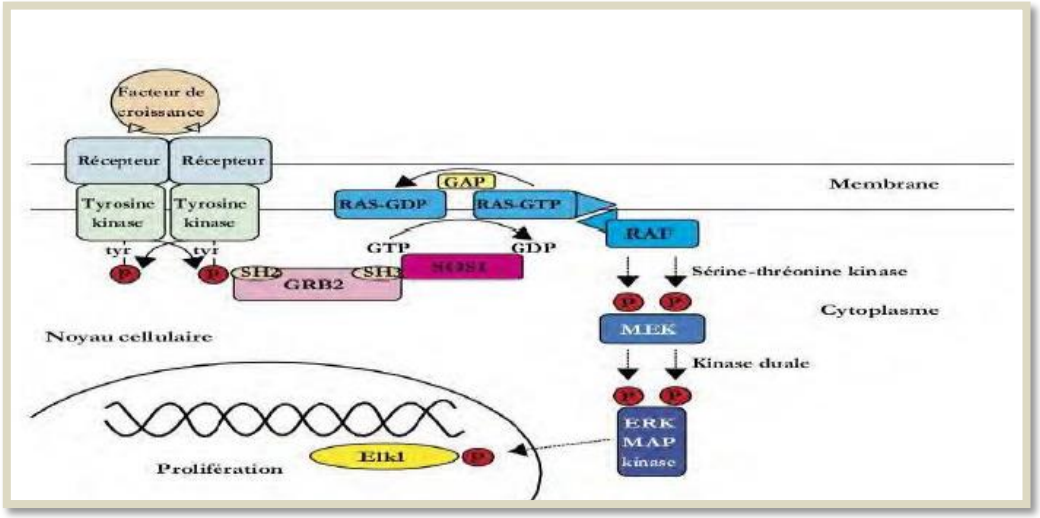


Figure 15 : *Voies RAS/MAP kinases*(Lievre, 2010).

I.3.3 Voie du TGFß

Cette voie est impliquée dans la régulation de la croissance de l'épithélium colique, ainsi que dans la synthèse de la matrice extracellulaire et la réponse immunitaire **(Yang *et al*, 2008).** La surabondance de TGFß entraîne la promotion de la réponse T régulatrice, inhibant ainsi l'activité antitumorale des populations spécifiques répondant à la réponse immunitaire et augmentant par conséquent le potentiel métastatique des tumeurs**(Chaput *et al*, 2009).**La perturbation de cette voie de signalisation particulière est impliquée dans diverses maladies, dont les cancers. Le mécanisme de signalisation du TGFß contrôle une multitude de gènes cibles, de manière positive ou négative, selon les circonstances. Bien que la signalisation du TGFß limite la croissance épithéliale dans les tissus normaux, elle favorise la progression des cellules tumorales dans les tissus affectés par le cancer **(Itatani *et al*, 2019).**Le TGFß interagit avec le récepteur du TGFß de type II, qui active ensuite le récepteur TGFß de type I, entraînant la phosphorylation du SMAD2 et duSMAD4. Codés par deux gènes suppresseurs de tumeurs situés sur le chromosome 18, ils se combinent pour former un hétérodimère capable de se déplacer vers le noyau et de stimuler la transcription des gènes qui entravent le cycle cellulaire, notamment le gène MTS2. Dans 25 % des cancers colorectaux, des mutations délétères des gènes codant pour les protéines SMAD2 et SMAD4 sont identifiées **(Aparicio, 2007).**

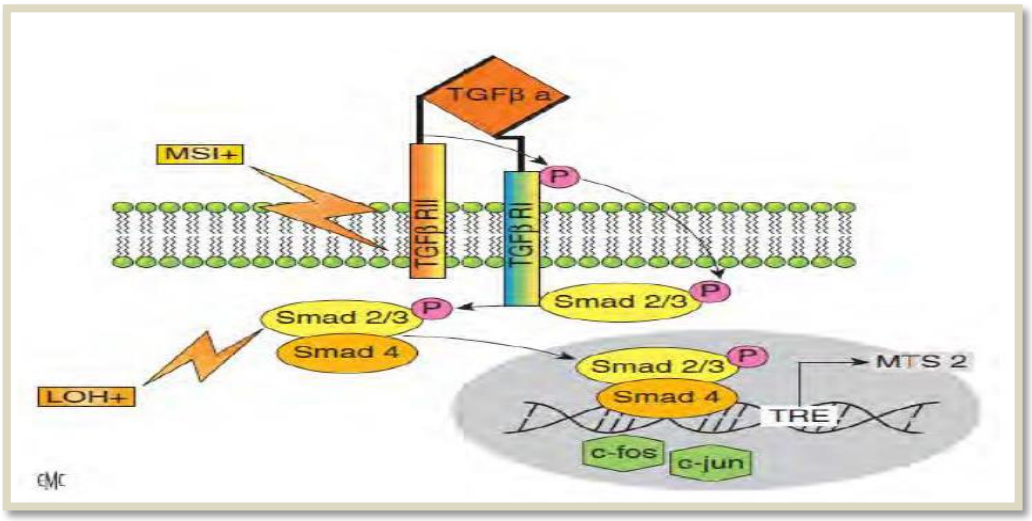


Figure 16* :** *Voie du TGFB(Aparicio, 2007).**

I.3.4 Voie P53

Le gène TP53 est un gène suppresseur de tumeurs essentiel responsable de l'orchestration de la réponse cellulaire aux modifications de l'ADN, à l'arrêt du cycle cellulaire, à la sénescence cellulaire, à la mort cellulaire apoptotique, à la différenciation cellulaire et aux processus métaboliques. Dans les environnements cellulaires non stressés, les taux de la protéine P53 sont soigneusement régulés et maintenus à de faibles niveaux, principalement grâce à sa polyubiquitination facilitée par l'ubiquitaire ligase E3 MDM2. Lors de la rencontre de divers stimuli de stress tels que des dommages à l'ADN et des signaux de croissance anormaux, l'interaction inhibitrice entre P53 et MDM2 est perturbée, ce qui entraîne la stabilisation de P53 et permet son orchestration d'un large éventail de réactions cellulaires, principalement en activant ses gènes cibles. Le résultat de l'activation de P53 est étroitement régulé par sa dynamique temporelle, ses interactions protéines-protéines complexes et ses diverses modifications post-traductionnelles. En raison de son rôle essentiel dans les multiples voies associées à la suppression tumorale, la fonctionnalité de P53 est fréquemment compromise dans le contexte des tumeurs malignes humaines**(Liebl *et al*, 2021).**Plus précisément, dans le cancer colorectal, la survenue d'une mutation P53(découverte dans 45 % des cas de CCR) représente un évènement crucial précédent la métastase des cellules cancéreuses du côlon, car elle entrave la réparation des erreurs de réplication et permet d'éviter définitivement la mort cellulaire programmée**(Olivier *et al*, 2011).**

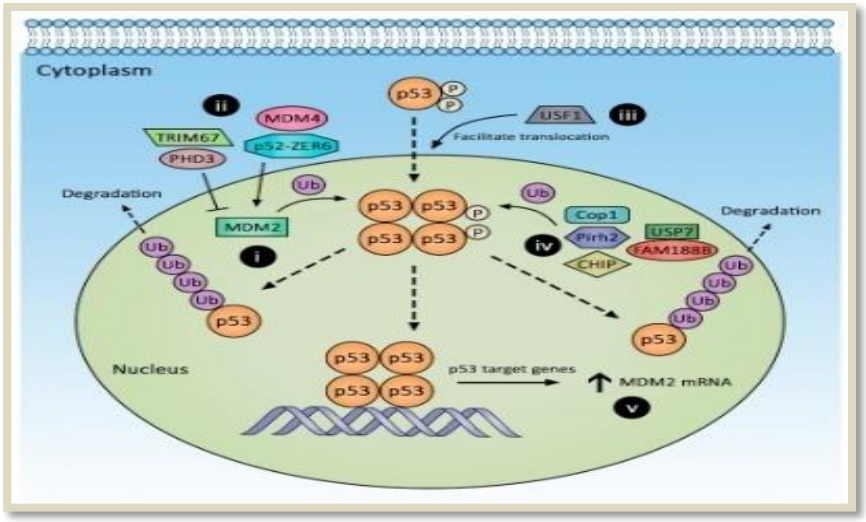


Figure 17: *Voie P53* **(Lai *et al*, 2022).**

Microbiote intestinale et CCR

1. Microbiote intestinal et homéostasie intestinal

II.1. Définition

Un microbiote englobe tous les microorganismes présents dans un environnement spécifique. L'être humain possède différents microbiotes : intestinal, cutané, pulmonaire ou génital. Le microbiote intestinal est le plus étudié **(Bertholom, 2017).**

Le microbiote intestinal, également appelé flore intestinale, est un écosystème complexe qui regroupe tous les microorganismes vivants (bactéries, archées, virus et parasites).Un individu possède en tout 1014 micro-organismes dans son tractus intestinal. Entre la lumière intestinale et le mucus de la surface de l'épithélium intestinal, le microbiote est présent dans tout le tube digestif, mais sa concentration est la plus élevée dans l'intestin grêle et le côlon **(Dolié, 2018).**

Le microbiote intestinal est spécifique à chaque personne et change tout au long de sa vie. Il est essentiel pour la digestion des aliments non digérés par l'organisme et est crucial pour différentes fonctions physiologiques de l'être humain : protection contre les pathogènes extérieurs, rétablissement du système immunitaire, fermentation de substrats, production de vitamines.

Dans certains cas pathologiques, le microbiote est perturbé et a une composition altérée. Il est donc possible que la dysbiose du microbiote intestinal soit un facteur de prédisposition à certaines maladies **(Bertholom, 2017).**

II.2. Méthodes d'étude du microbiote

On connaît depuis plus d'un siècle la présence de microorganismes dans l'intestin et on a rapidement supposé qu'il existait une harmonie entre notre corps et cette flore. Cependant, les ressources techniques étaient limitées pour étudie les détails de cette interaction : en effet, seule une minorité d'espèces bactériennes du microbiote intestinal pouvaient être facilement cultivées in vitro facilement. Ainsi, la récente introduction du séquençage haut débit du matériel génétique a donné un nouvel élan à cette étude (**Dominique *et al*, 2021).** Il existe deux méthodes moléculaires pour obtenir des informations à partir d'échantillons d'ADN provenant de tissus ou de matières fécales **(Veziant, 2022).**

II.2.1. Culture microbienne

Pendant longtemps, la seule étude possible des microorganismes passait par la culture microbienne, mais la plupart des composants du microbiote intestinal ne sont pas cultivables, et les difficultés sont généralement liées à la survie d'autres microorganismes ou à la méthode de culture. Cependant, la culture microbienne a connu un développement, et a été capable de caractériser des bactéries à un taux de 105 bactéries par millilitre après l'élimination de germes faciles à cultiver grâce à la filtration, aux antibiotiques ou aux bactériophages **(Simon, 2016)**

II.2.2. Techniques de séquençage de l'ADN

A. ARN ribosomal 16S

L'ARN 16S est une composante essentielle de la petite sous-unité 30S du ribosome présente dans chaque cellule procaryote. Le gène codant pour cette sous-unité, appelé gène de l'ARNr 16S, possède une séquence d'environ 1550 paires de bases de longueur **(Clarridge, 2004).**

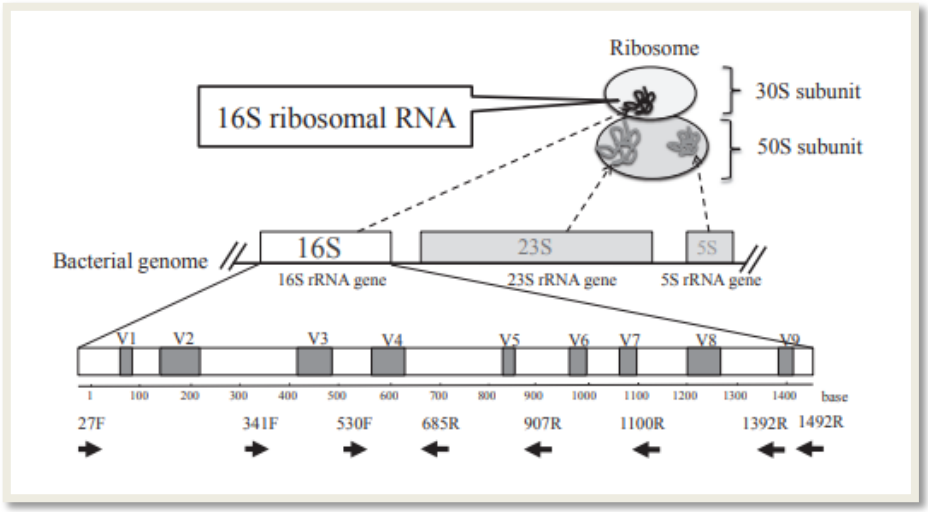


Figure 18: *Schéma du complexe ribosomique et du gene de l'ARNr16S* ***(Fukudav et al, 2016).***

Les méthodes moléculaires ciblant le gène de l'ARNr 16S bactérien ont considérablement amélioré l'étude des communautés microbiennes au cours des dernières décennies. Ces techniques ont largement supplanté les méthodes traditionnelles basées sur la culture, qui sont peu adaptées à des études complètes du microbiote intestinal (**Rintala *et al*, 2017).**

L'analyse de la séquence du gène de l'ARNr 16S permet de mieux identifier les souches mal décrites, rarement isolées ou phénotypiquement aberrantes et peut conduire à la reconnaissance

de nouveaux agents pathogènes et de bactéries non cultivées **(Matsumoto *et al*, 2013).**Une multitude d'approches moléculaires visant le gène de l'ARNr 16S, notamment des techniques telles que la PCR quantitative (**Fukudav *et al*, 2016).**

La PCR amplifie des régions hypervariables du gène de l'ARNr 16S en utilisant des amorces ciblant les régions conservées pour obtenir des fragments d'ADN courts, regroupés en unités taxonomiques opérationnelles (OTU) et comparés à des séquences d'affiliation taxonomique connues, classifiant l'ADNr16S dans un groupe bactérien correspondant à un niveau taxonomique. La méthode utilisée pour séquencer l'ADNr16S est à la fois qualitative et semi-qualitative (quantité relative) **(Clemente *et al*, 2012).**

De nos jours, de nombreuses recherches se concentrent sur le séquençage complet de tous les génomes constituant le microbiote étudié : on parle de méta-génomique globale.
Ces techniques non spécifiques font appel au séquençage « shotgun » **(Veziant, 2022).**

B. Métagénomique Shotgun

Cette méthode de plus en plus couramment employée, implique le séquençage complet de tous les génomes qui constituent le microbiote étudié, sans aucun amplificateur spécifique. On étudie ensuite en masse des échantillons aléatoires d'ADN ou d'ARN provenant du prélèvement extrait. La métagénomique « shotgun » présente une résolution taxonomique plus précise que les méthodes culturelles ou 16S. En effet, elle peut caractériser les bactéries au niveau de l'espèce, voire de la souche, tandis que le 16S ne décrit que le genre, plus rarement l'espèce. Cette méthode offre aussi la possibilité d'accéder à tous les gènes dominants présents dans l'échantillon, ce qui permet d'accéder aux fonctions du microbiote **(Weinstock, 2012) ; (Yu et *al*, 2017).**

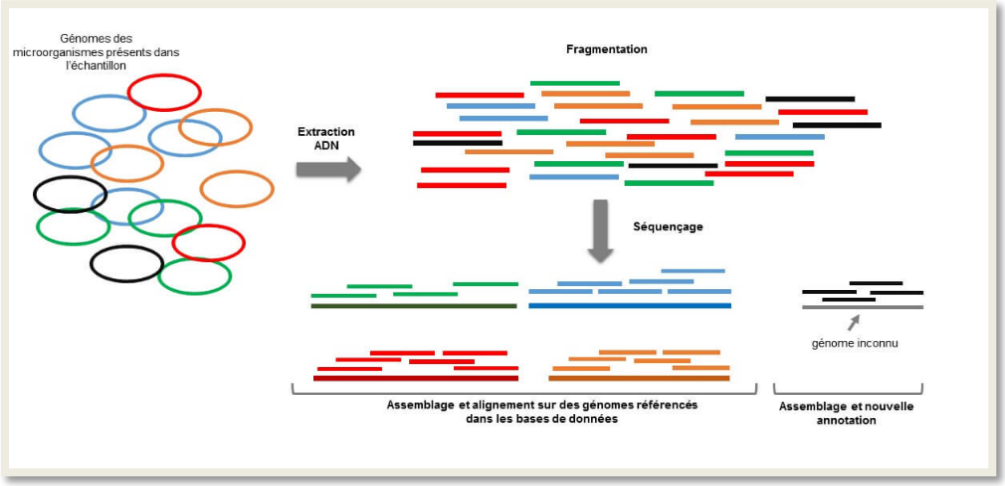


Figure 19 : *Métagénomique shotgun* (**France Génomique, 2021).**

II.3. Composition du microbiote intestinal

Dans l'intestin grêle terminal et dans le côlon, la densité du microbiote bactérien est nettement supérieure. La concentration bactérienne dans le côlon est constante entre le côlon proximal et distal. Toutefois, le nombre de bactéries anaérobies est élevé **(Blondel, 2019).**

La composition du microbiote intestinal se compose de 1014 microorganismes, répartis dans 160 espèces bactériennes au sein d'un individu, englobant une partie des mille espèces documentées dans diverses cohortes humaines. Ces 1014 entités bactériennes sont classées en 4 phylums bactériens, à savoir les *firmicutes*, les *bactériodètes*, les *actinobactéries* et les *protéobactéries*. Les *firmicutes* et les *bactéroïdes* apparaissent comme les phylums prédominants du microbiote **(Landman *et al*, 2016).**

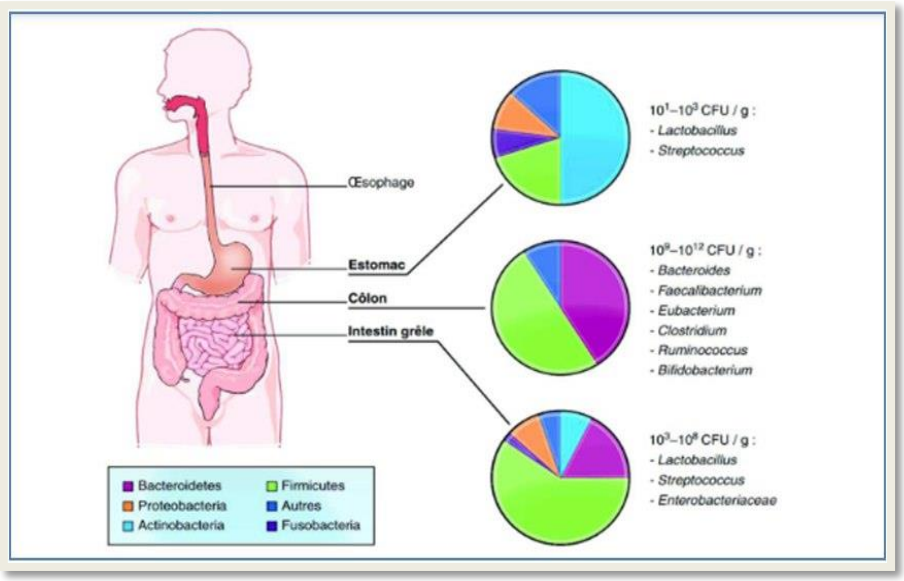


Figure 20 : *variation de la composition du microbiote selon l'organe du tube digestif* **(Blondel, 2019).**

La communauté microbienne est classiquement divisée en deux catégories : la flore normale, qui établit une présence permanente, et la flore de transit, qui est temporaire. Dans la flore permanente, des distinctions sont établies entre les populations dominantes et les populations sous-dominantes. La flore dominante comprend vingt espèces anaérobies (1010 unités formant des colonies [cfu] par gramme de selles), principalement constituées de bacilles gram-négatifs comme *bacteroides*, de bacilles gram-positifs tels que *Eubacterium* et *Clostridium perfringens*, et de *Cocci* gram-positifs comme *Peptostreptococcus*. À l'inverse, la flore sous-dominante est composée de bactéries anaérobies facultatives (107 UFC par gramme de selles) comme les entérobactéries et les *streptocoques* **(Coppé, 2018).**

La composition globale du microbiote varie selon différents facteurs :

- La localisation (de la lumière à la muqueuse) dans le système digestif

- L'individu et de son âge

- Les périodes de la vie de cet individu **(Blondel, 2019).**

II.4. Mise en place et évolution du microbiote intestinal

II.4.1.Naissance

Le microbiote intestinal se forme dès la naissance et on considère qu'un nourrisson naît sans bactéries dans son intestin ou, tout du moins, avec un nombre restreint de bactéries. En réalité, lorsque l'intestin entre en contact avec des microorganismes environnementaux, il est rapidement colonisé, en particulier par les microbes présents sur la peau ou le vagin de leur mère. Il y a donc eu une ressemblance entre les deux microbiotes des deux individus. Des bactéries aéro-anaérobies facultatives *(entérobactéries, staphylocoques et entérocoques)* sont les premières à coloniser le tractus intestinal. Quand elles se développent, elles consomment de l'oxygène et créent un environnement anaérobie qui favorise l'émergence des anaérobies strictes *(bifidobactéries, clostridium, bacteroides ssp et streptocoques anaérobies)* dès le développement **(Simon., 2016).**

II.4.2.Évolution du microbiote intestinal au cours de la vie

A. L'allaitement

À la fin de la phase de colonisation, le développement du microbiote intestinal devient possible. Par la suite, l'alimentation fournie aux nouveau-nés joue un rôle central. Le microbiote présent chez les nourrissons nourris au sein est principalement caractérisé par des bifidobactéries et des lactobacilles, qui constituent environ 60 à 91 % de la microflore **(Ducluzeau *et al.*, 1990) ;(Mackie *et al.*, 1999).**

À l'inverse, les nourrissons nourris au lait maternisé présentent un profil microbiologique plus complexe, les bifidobactéries restant dominantes, mais ne présentant qu'environ 40% de la microflore totale. De plus, ils sont accompagnés d'autres espèces bactériennes anaérobies telles que *Desbacteroides*, *Clostridium* et *Staphylococcus*. De plus, les bactéries aérobies comme les *entérobactéries* et les *entérocoques* sont plus abondantes chez les enfants nourris au lait maternisé **(Mackie *et al*., 1999) ; (Heavey *et al*., 1999).**

B. Sevrage

Le sevrage est le processus qui se déroule généralement entre 3 à 5 mois après la naissance et qui se caractérise par l'introduction d'aliments autres que le lait dans l'alimentation du nourrisson. L'introduction d'aliments solides entraîne des modifications de la composition et des fonctions métaboliques du microbiote intestinal chez les enfants, ce qui peut souvent entraîner des problèmes gastro-intestinaux. Au cours de cette étape, un microbiote intestinal plus complexe émerge, avec des populations de Bacteroides et d'entérocoques en augmentation, ainsi que des entérobactéries aérobies, des clostridies et des streptocoques. Ces modifications sont liées à une élévation du PH fécal. L'impact est plus prononcé chez les nourrissons nourris au sein que chez ceux nourris au lait maternisé, car ces derniers possèdent déjà un microbiote colique complexe composé de proportions importantes de Bacteroides ssp et de bactéries aérobies (**Sepp et al., 1993) ; (Favier *et al.*, 2003).**

À la fin de la période de sevrage, qui correspond à la première année de vie, les jeunes enfants présentent un microbiote intestinal relativement stable qui ressemble à celui des adultes. Néanmoins, la fonctionnalité métabolique du microbiote intestinal, y compris la capacité de fermentation et les processus enzymatiques, n'est pas encore complètement développée. On s'attend à ce que les enfants atteignent un niveau d'activité métabolique similaire à celui des adultes vers l'âge de 2 à 3 ans (**Sepp et al., 1993) ; (Favier *et al.*, 2003).**

C. Vieillissant

Selon le service **médico-scientifique PileJe**, avec l'âge, notre microbiote subit également des changements. Ainsi, après 70 ans, la présence des clostridies, des entérobactéries et des *entérocoques* augmente, tandis que celle des *bifidobactéries* diminue. Cependant, globalement, au fil du temps, la variété bactérienne de l'intestin tend à augmenter **(Service médico-scientifique PiLeJe).**

II.5. Fonctions de microbiote intestinal

Dans les relations symbiotiques établies entre les microorganismes résidents et l'hôte, les bactéries profitent d'un environnement stable (température, PH, nutriments) tandis que les activités biologiques des communautés microbiennes sont de plus en plus reconnues comme essentielles au maintien de la santé. Ces activités comprennent le développement et le renforcement du système immunitaire, ainsi que les contributions métaboliques et nutritionnelles et la défense contre les envahisseurs pathogènes**(Debré *et al.*, 2014).**

II.5.1.Effet barrière et fonctions immunitaires

Dans la lumière intestinale, il ya une compétition pour les nutriments et les sites d'adhérence épithéliaux entre pathogènes et bactéries commensales. Le microbiote produit des bactériocines, il stimule la production de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales, il induit la production d'IgA sécrétoire et favorise le bon fonctionnement des jonctions serrées entre les cellules épithéliales, ce qui réduit l'invasion par des bactéries pathogènes. De plus, le microbiote intestinal joue un rôle essentiel dans le développement et la maturation du système immunitaire **(Landman *et al.*, 2016).**

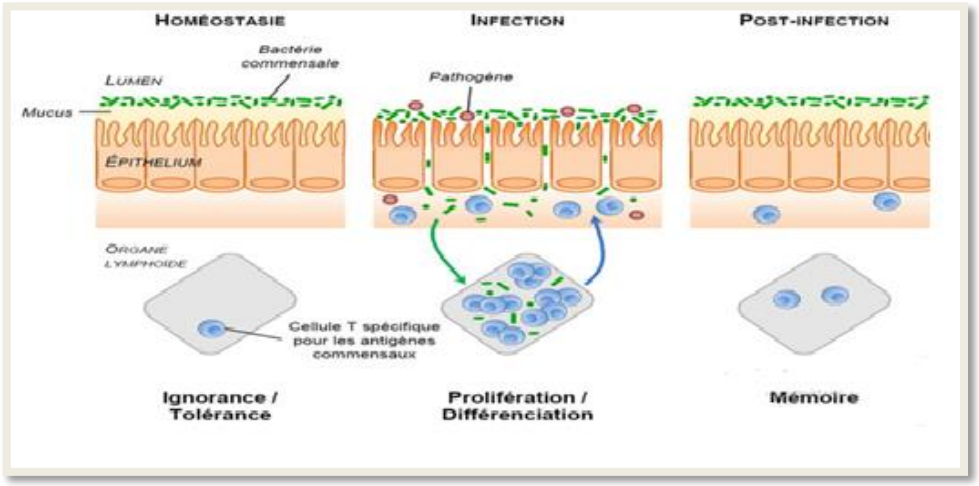


Figure 21 : *La rupture de la barrière intestinale entraine une perte de tolérance vis-à- vis du microbiote intestinal* **(Bouladoux et *al*, 2013).**

L'équilibre entre les lymphocytes T effecteurs (principalementTh17) et les lymphocytes T régulateurs (T reg) est essentiel pour maintenir l'homéostasie intestinale. Selon des recherches récentes. Des recherches récentes démontent que certaines bactéries favorisent spécifiquement les populations Th17 intestinales, tandis que d'autres stimulent le T reg, en produisant des acides gras à chaînes courtes. Elle joue donc un rôle dans le maintien de l'équilibre intestinal (**Landman et al, 2016).**

II.5.2.Fonctions métaboliques

Les principales sources d'énergies du microbiote intestinal sont les protéines et les glucides présents dans les fibres alimentaires non dégradées par l'hôte dans le tractus digestif supérieur et qui arrivent dans le côlon. Il est donc possible que le régime alimentaire des individus affecte la nature et la quantité des substrats disponibles, ce qui aura un impact sur l'équilibre du microbiote. En modifiant ces substrats, les bactéries reçoivent l'énergie nécessaire à leur développement, mais elles génèrent également divers métabolites, dont la plupart sont bénéfiques et absorbés par l'hôte (**Thiercy, 2019).**

A. Métabolisme des glucides

Selon le régime alimentaire, la quantité de glucides fermentes cibles qui traversent le côlon varie de 10 à 60 g par jour. Ils se trouvent dans les céréales, les fruits et les légumes, principalement dans l'amidon, qui résiste aux a-amylase de l'hôte, dans les polyosides de la paroi des végétaux (cellulose, hémicellulose, pectines) et dans les glucides de réserve, les composés algaux, les oligosides ou le sucre-alcools non assimilés par l'organisme.

En premier lieu, afin de digérer les polyosides dans le côlon, plusieurs groupes microbiens ayant des activités métaboliques complémentaires assureront un processus anaérobie complexe. Dans le but d'accomplir, ces microorganismes vont se combiner pour créer une chaîne trophique qui va métaboliser les polyosides en acides gras à chaine courte (AGCC) et en gaz. Les AGCC peuvent jouer un rôle essentiel en tant que source d'énergie pour les cellules du côlon. Par la suite, il à été révélé qu'ils avaient la capacité de jouer d'autres rôles, notamment dans la consommation alimentaire de l'hôte. Par exemple, certaines bactéries AGCC peuvent favoriser la production d'hormones anorexigènes par l'intestin (GLIP-1, PYY) et le tissu adipeux (leptine) **(Niarquin, 2022).**

Par ailleurs, il est maintenant admis que les AGCC affectent le système immunitaire. Les effets anti-inflammatoires des AGCC ont été mis en évidence par des études, ce qui semble être responsable de la différenciation, c'est-à-dire de la spécialisation, des cellules immunitaires qui participent à la « régulation » : les cellules T régulatrices **(Niarquin, 2022).**

B. Métabolisme des gaz

L'hydrogène est le gaz principalement généré lors des processus de fermentation, et ce, de manière importante chaque jour dans le côlon. Son élimination, qui est cruciale pour l'efficacité du processus fermentaire, peut être réalisée de différentes façons. L'hydrogène est converti in situ par des bactéries de microbiote colique appelées hydogénotrophes **(Christl *et al,* 1992).**

Les trois principales transformations sont : le méthane est produit par les archées méthanogènes (représentant 30 à 50 % des adultes dans le microbiote colique),en acétate par les bactéries acétogène, et enfin, en sulfures à potentiel délétère pour le côlonocyte par les bactéries *sulfatoréductrices* (dont le genre dominant est Desulfovibrio)(**Quévrain et al, 2016).**

C. Métabolisme des protéines

L'importance de ce métabolisme est moins importante que la fermentation des glucides, les principales espèces qui ont une activité protéolytique sont les *Bacteroides, Clostridium sp, Fusobacterium sp, Streptococcies et Lactobacilles,* qui sont également soutenues par des enzymes connues sous le nom de protéases. Après ce processus de protéolyse, on a donc des peptides qui peuvent stimuler la croissance d'espèces bactériennes en produisant lors de leur métabolisme des acides aminés, que certaines bactéries n'assimilant pas les peptides pourront utiliser comme source d'énergie, comme celles du genre *Veillonella, Fusobacterium sp, Clostridium* et *Eubactérium.* La production d'acides gras à chaine est le résultat de ces réactions de désamination et de décarboxylation. La désamination et la décarboxylation vont conduire à la synthèse d'acides gras à chaine courte et d'ammoniac, que les espèces pourront utiliser pour reconstituer des protéines bactériennes**(Niarquin, 2022).**

D. Métabolisme des lipides

En utilisant les lipases bactériennes pour métaboliser les lipides, en particulier les acides gras. Il affecte principalement les acides gras contenant moins de 20 carbones, car ceux qui en contiennent plus ne seraient pas métabolisés. Les produits de cette transformation peuvent jouer le rôle de messagers dans les voies de signalisation qui régulent l'expression des gènes (**Schmiel *et al.*, 1999).** Les bactéries jouent également un rôle dans le métabolisme du cholestérol et des stérols : des études menées dans les années 1970 ont démontré que 70% des sujets étudiés métabolisaient le cholestérol, tandis que seulement 20% métabolisaient pas(**Niarquin, 2022).**

2. Concept de dysbiose et implication du microbiote en pathologie humaine

II.1. Définition de dysbiose

On parle de dysbiose lorsque l'équilibre du microbiote décrit précédemment est perturbé, ce qui se traduit par une prolifération bactérienne **(Bouilleux, 2021),** pouvant entraîner un dysfonctionnement de l'écosystème intestinal et entraîner une porosité intestinale. On observe une baisse des *Bifidus* et *Lactobacillus*, tandis qu'on observe une augmentation des Bactéoïdès et *Clostridium* (**Brennstuhl, 2018).**

Pour mieux appréhender ce terme, il est possible de le diviser en deux parties : **dys**, issu du grec ancien « dus », qui signifie « difficulté ou mauvais état », et **bios**, qui signifie en grec ancien « vie ».

La dysbiose se caractérise par une modification qualitative et/ou quantitative du microbiote intestinal, ce qui entraine une rupture de la symbiose établie entre les espèces qui le composent et notre corps.**(Bouilleux, 2021)**

Différents types de dysbiose existent : une dysbiose de fermentation par l'apparition de gaz « sans odeur » et de ballonnements ; une surconsommation de sucres raffinés ; Une surabondance de fibres fermentescibles dans un microbiote déséquilibré ; une intolérance au lactose ; une candidose intestinale **(Brennstuhl, 2018).**

Différents facteurs peuvent entraîner une rupture d'équilibre du microbiote intestinal, ce qui peut entraîner divers symptômes et pathologies en fonction des souches bactériennes concernées. Nous allons continuer à étudier aujourd'hui en décrivant brièvement les causes et les conséquences actuellement connues de l'homme.

II.2. Facteurs contribuant à la dysbiose

Une évolution brusque de l'environnement (température, niveau d'oxygène, …) ; une consommation excessive de nourriture, une faible immunité, une altération de la muqueuse intestinale ou l'utilisation de certains médicaments sont les principales raisons d'une diminution de la diversité ou de la croissance des taxons bactériens… **(Bouilleux, 2021).**

II.2.1.Traitement

L'utilisation de médicaments est un élément environnemental à ne pas sous-estimer lorsqu'on cherche les origines d'une dysbiose. En se référant aux résultats de diverses recherches, nous citerons trois catégories de médicaments administrés par voie orale : les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), les antibiotiques et les antidiabétiques oraux (la metformine en particulier). Des modifications de la composition du microbiote intestinal ont été associées à plusieurs médicaments non-antibiotiques. Malgré l'inconnue du mécanisme précis, il est connu que de nombreuses molécules ont un effet cytotoxique sur les bactéries de la flore intestinale (**Wacouboue, 2020).**

a. Anti-inflammatoire non stéroïdien

Les médicaments appelés anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) sont couramment prescrits à travers le monde, connus pour leurs effets secondaires digestifs. Ils modifient la perméabilité de la membrane intestinale à long terme et peuvent ainsi influencer la composition du microbiote intestinal. Les modifications observées varient en fonction de la molécule employée. Effectivement, les médicaments AINS en général n'ont pas un impact global sur le microbiote, mais on constate des variations des empreintes microbiennes en fonction de l'AINS consommé**(Rogers *et al.*, 2016).**La consommation d'ibuprofène augmente les *Propionibacteriaceae, Pseudomonadaceae, Puniceicoccaceae et Rikenellaceae.* De plus, la consommation de celecoxib augmente les enterobacteries, *enteroccacae* et *erysypeletrichacae*. En général, les patients traités par des AINS présentent un microbiote riche en *Acidaminococcacaes*, *Desulfovibrionacae*, Enterococcaceae et *Erysipelotrichaceae* **(Rogers *et al.*, 2016).**

b. Antibiotique

Les antibiotiques peuvent altérer le microbiote à différents degrés pendant et même après leur utilisation. Parfois, le déséquilibre provoque la prolifération de microorganismes pathogènes qui peuvent causer de graves complications au niveau de la muqueuse intestinale. La consommation d'antibiotique est la principale et la plus importante raison de la détérioration du microbiote. Le rôle de l'antibiotique et de la dose de la molécule. Les antibiotiques provoquent une diminution de nombreuses bactéries, ce qui entraîne différents phénomènes, tels que :

- En diminuant la quantité d'acide gras à chaines courtes (produits par la fermentation bactérienne), on observe des déséquilibres électrolytiques qui entraînent des diarrhées.

- une augmentation de la quantité de sucres dans le système digestif, favorisant ainsi la prolifération de bactéries et de levures potentiellement pathogènes (**Kilkkinen *et al.*, 2002).**

Tableau 3 : *Principaux impactes des antibiotiques sur le microbiote* ***(Kilkkinen et al, 2002).***

	Impact sur				
Molécules	**Entéro - bactérie**	**Entéro-cocci**	**Bacteries anaerobies**	**Développement des résistances**	**Délai de retour à la normale**
Ampicilline	↓↓	↓↓	↓↓	+	-
Amoxicilline	↓	↓	↓	+	-
Amoxicilline/Acclavulanique	-	-	-	+	-
Cefixime	↓↓	↓	↓↓	+	14
ceftriaxone			↓	+	28
ciproflxacine			↓	-	7
Clindamycine			↓↓	+	14
doxycycline			-	+	-
Erythromycine		-	↓	-	14
Norfloxacine			-	+	
ofloxacine	↓↓				
pivemecillinam	↓↓		↓	+	
Tetracycline	-	-	-	+	
Tetracycline/ Ac. clavulanique	↓		↓		

c. Metformine

La metformine aussi appelée 1,1-dimethylbiguanide est utilisée dans le traitement du diabète de type II. Elle exerce son action antiglycémique en diminuant le taux d'absorption du glucose au niveau de l'intestin, en augmentant la sensibilité à l'insuline et en limitant la néoglucogenèse hépatique. Tous ces phénomènes mènent à la réduction des taux glycémiques basal et post-prandial (**Wacouboue, 2020).**

Il est important de rappeler que dans le diabète de type II, le taux de *Bacteroidetes* et *Firmicutes* est inversé et est positivement lié à la diminution de la tolérance au glucose. On observe également une diminution de plusieurs bactéries productrices de butyrate *(Roseburia, Subdoligranulum, Clostridiales)*, ce qui fragilise la barrière intestinale **(Forslund *et al.*, 2015).**

À partir de 24 heures de traitement avec la metformine, une remise en équilibre de la flore intestinale est observée. Plusieurs espèces dont le nombre était considérablement réduit pendant la maladie se reproduisent à nouveau. À *muciniphia, Lactobacillus, Escherischia* et *Intestinibacter* (**Whang et al, 2019).** Sont des exemples. On retrouve à nouveau les genres bactériens qui produisent de l'AGCC (*Butyrivibrio, Megasphaera et Provotella*), ce qui contribue à rétablir la perméabilité intestinale et au métabolisme des glucides **(Le Bastard *et al.*, 2018).**

II.2.2.Régime alimentaire

Des études ont montré que les habitudes alimentaires pouvaient également influencer le microbiote. Un régime « occidentalisé » contenant des sucres, des graisses et des protéines animales encourage la présence de *Firmicutes* et de *Protéobactéries*, tandis qu'un régime rural, riche en fibres et pauvre en graisses et protéines animales, entraîne une diminution des Firmicutes et une augmentation des *Bacteroidetes*, en particulier les genres *Prevotella* et *Xylanibacter* qui sont connus pour leur capacité à digérer la cellulose. Ce déséquilibre est souvent observé dans de nombreuses affections métaboliques (**Filippo et al, 2010).**

Le fait d'adopter un régime végétal. Ainsi, on constate une diminution du pH intestinal, qui est liée à la réduction de certaines bactéries (*Bacteroides, Bifidobacterium, Enterobacter* …). (**Zimmer *et al.*, 2012).** En raison de la réduction des polysaccharides dans un régime sans gluten, les genres *Bifidobacterium, Lactobaxillus, Clostridum* et l'espèce *F.prauntzii* diminuent, l'augmentation de E.coli et de certaines entérobactéries est également observée **(Palma *et al.*, 2009).**

Une consommation excessive de sulfates (comme les fruits de mer, les fruits secs, le pain blanc, l'alcool…) et d'acides aminés soufrés (comme le lait de vache, le fromage, les œufs.) pouvait entraîner la synthèse de sulfure d'hydrogène par les bactéries réductrices de soufre, qui sont souvent responsables de maladies (**Macfarlane *et al.*,2012).**

II.3. Pathologies intestinales associées à la dysbiose

À ce jour, de plus en plus de preuves ont constamment démontré l'association entre le microbiote et l'apparition de divers problèmes de santé tels que les maladies cardiovasculaires, le cancer, les maladies respiratoires, le diabète, les maladies inflammatoires de l'intestin, les troubles cérébraux, les maladies rénales chroniques et les maladies du foie. Des recherches ont récemment mis en lumière le rôle du microbiote intestinal dans la physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Par conséquent, un microbiote intestinal dysbiotique peut servir d'indicateur de la présence de patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) **(Rahmouni *et al.*, 2016).**

Maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI)

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Ces maladies se distinguent par une inflammation qui se déroule en phases de poussées et de rémissions. Les raisons sont variées, comprenant des éléments génétiques, environnementaux, des anomalies structurales, fonctionnelles et immunitaires du système digestif (**Bertholom, 2017).** Chez les individus souffrant de maladies intestinales, le nombre de bactéries est en augmentation générale, avec des bactéries inhabituelles (principalement du genre Enterobacterium) et des bactéries essentielles **(Frati et al., 2018).** En effet, dans ces affections, les espèces *A. muciniphila* et *F.prausnitzii*, qui jouent toutes deux un rôle dans le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale, sont considérées comme diminuées (**Major *et al.*, 2014).**La maladie de Crohn peut affecter l'ensemble du système digestif, allant de la bouche à l'anus. La RCH ne touche que le rectum et le côlon. Au fil du temps, ces deux maladies se manifestent par des poussées et prouvent causer un handicap fonctionnel, entraînant des conséquences sur la vie quotidienne et professionnelle, alternant avec des périodes de rémission. De nombreux éléments semblent contribuer à l'émergence de ces deux maladies, qui sont plus courantes dans les pays occidentaux **(Altwegg *et al.*, 2020).**

3. Microbiote intestinal et cancer colorectal

La variabilité de la distribution géographique de l'incidence du cancer colorectal (CCR) implique une influence significative des facteurs environnementaux. Il a été estimé que les agents infectieux peuvent avoir un impact important sur environ 20 % des cas de cancer (**Watson *et al.*, 2011).**

Les infections chroniques sont liées à jusqu'à 25 % des tumeurs dans les pays en développement, notamment le virus de l'hépatite B (associé au cancer du foie), le papillomavirus humain (lié au cancer du col de l'utérus) et Helicobacter Pylori (lié au cancer de l'estomac).

L'association entre le déséquilibre microbien (IM) et le cancer colorectal (CCR) semble logique en raison de la densité bactérienne élevée dans le côlon par rapport à celle de l'intestin grêle, qui est en corrélation avec une augmentation de 12 fois du risque de CCR sur ce site anatomique (**Arthur *et al.*, 2013).**

Le microbiote peut jouer un rôle dans le développement du cancer colorectal (CCR) grâce à sa capacité à induire des processus inflammatoires. Une inflammation prolongée de l'intestin peut stimuler la production de cytokines inflammatoires, qui ont été associées à des espèces réactives spécifiques de l'oxygène. Ces composants créent collectivement un microenvironnement tumoral qui facilite l'initiation du cancer (**Arthur *et al.*, 2013).**

Cette hypothèse a été renforcée par des espèces réactives spécifiques de l'oxygène. Ces composants créent collectivement un microenvironnement tumoral qui facilite l'initiation du cancer (**Arthur *et al.*, 2013).**

Cette hypothèse a été renforcée par des études plus récentes qui ont identifié l'exposition fréquente aux antibiotiques comme un facteur de risque de CCR, en mettant en évidence les modifications potentielles du microbiote qu'elle entraînerait (**Dik et al, 2016).**

II.1. Les bactéries associées au CCR

a. Bactéries augmentées dans le cancer colorectal

La dysbiose n'a pas été liée à une espèce bactérienne en particulier. Au contraire, la figure met en évidence l'interaction entre plusieurs souches bactériennes dans la formation de l'adénocarcinome colique.

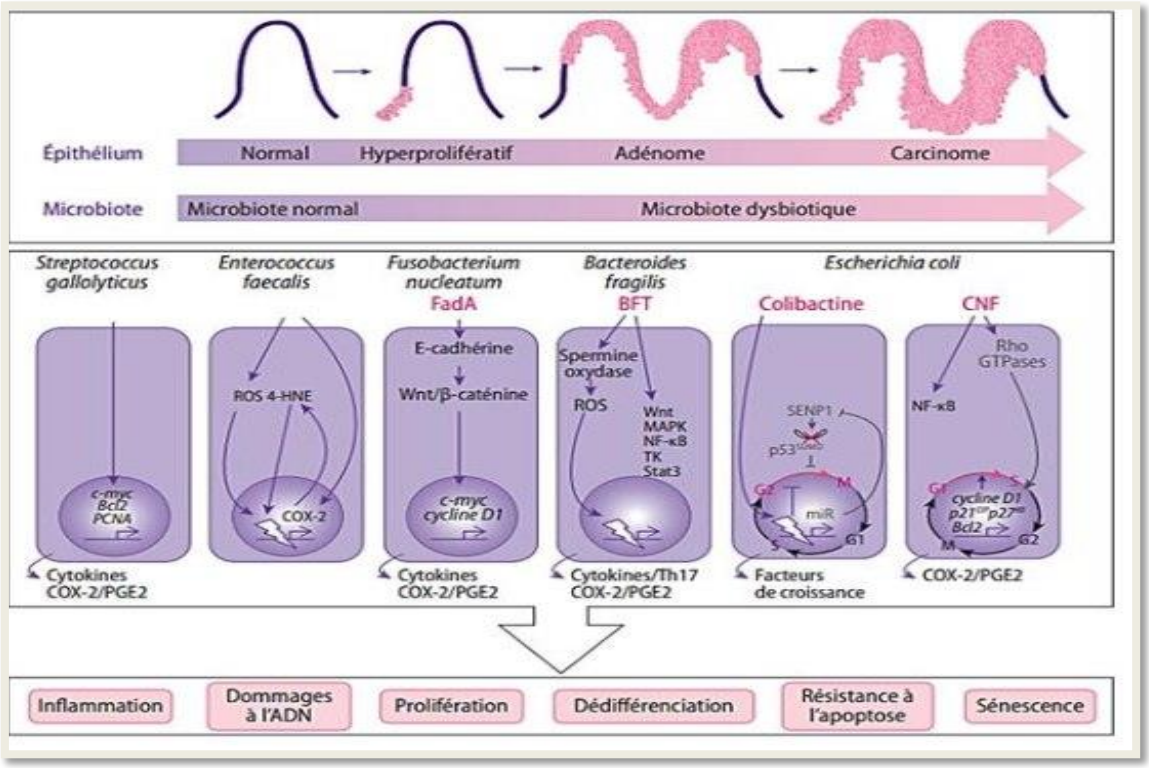


Figure 22: *Rôle des bactéries du microbiote dans carcinogénèse colique* **(Dalmasso, 2014).**

La prévalence du cancer colorectal est influencée par l'accès croissant au génome microbien, telles que *Fusobacterium nucleatum, Bacteroides fragilisa* et Escherichia coli, dont l'abondance augmente au cours du développement du cancer, tandis que d'autres, comme *Faecalibacterium Prausnitzii,* présentent des taux réduits. La cancérogenèse colique implique divers mécanismes spécifiques à chaque bactérie, souvent médis par des toxines bactériennes qui induisent des réponses pro-inflammatoires et activent des voies de signalisation intracellulaires liées à l'angiogenèse et à la croissance cellulaire (**Bruneau et al., 2018).**

- ***Streptococcus gallolyticus***

S.*gallolyticus*, anciennement connu sous le nom de *streptococcus bovins* (de biotype I), est la plus ancienne des souches dont on a établi un lien avec le CCR. Une cocci opportuniste à Gram positif, cette bactérie est responsable de bactériémies et d'infections des endocardites. Elle est plus présente dans le tissu tumoral par rapport à une personne en bonne santé. Un CCR est observé chez 25 % à 80 % des sujets exprimant la souche *S.gallolyricus* **(Abdulamir *et al.*, 2010).**

La figure montre que *S.gallolyticus* est opportuniste et qu'il est très peu présent dans le mucus tapissant la muqueuse intestinale chez un individu sain. Toutefois, quand le terrain devient pathologique (polypes, lésions précancéreuses ou cancer), ce pathobionte devient dominant.

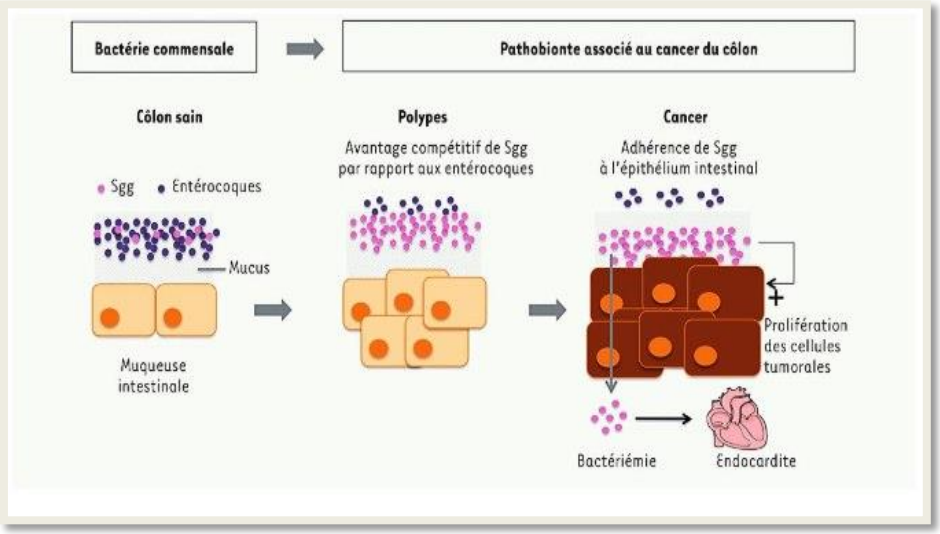


Figure 23: *Implication de Streptococcus gallolyticus dans la carcinogenèse colique* ***(Pasquereau-Kotula et al., 2018).***

- ***Fusobacterium nucleatum***

Fusobacterium nucleatum (F.nucleatum), une bactérie anaérobie à Gram négatif, a récemment été identifiée comme un agent pathogène émergent fréquemment présent dans le CCR. Il est important de noter qu'une surabondance de *F.nucleatum* a été associée à un stade tumoral avancé et à un mauvais pronostic du cancer colorectal **(Wu *et al.*, 2022).**

En d'autres termes, on a observé cette quantité importante dans la muqueuse rectale et les selles de patients atteints d'adénome, ce qui correspond à un stade précoce de la maladie, car les adénomes sont les précurseurs des CCR **(Bouilleux, 2021).**

La figure illustre que la bactérie *F.nucleatum* participe à la carcinogénèse en raison de sa capacité à produire différents facteurs de virulence (la FIP, la FAP2 et Fad).

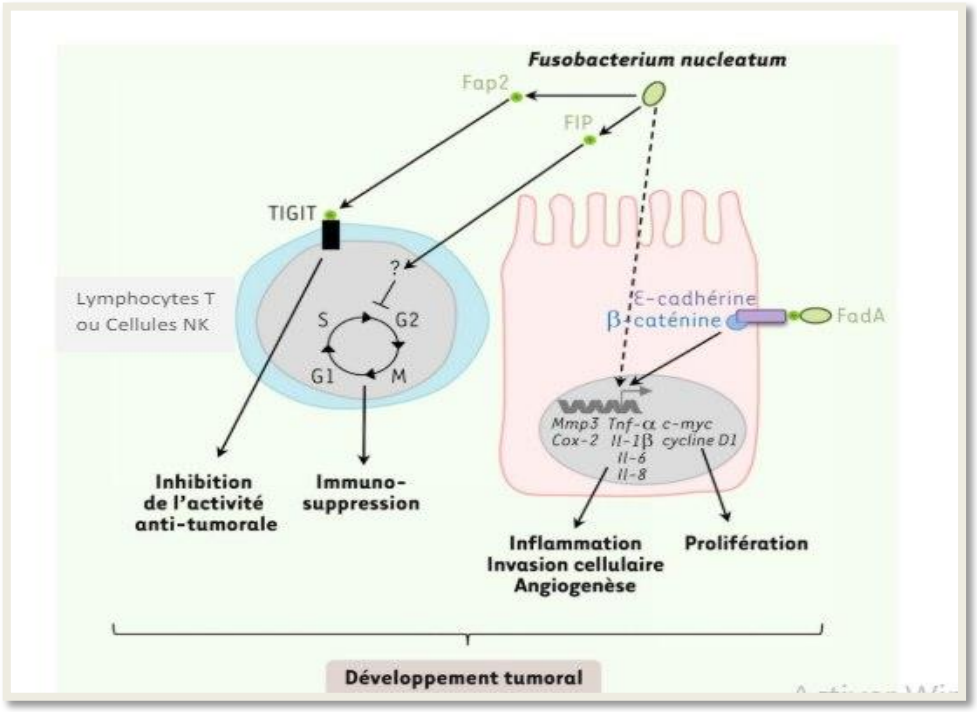


Figure24: *Implication de Fusobacterium nucleatum dans la carcinogenèse colorectale*

(Raisch *et al*, 2016).

- ***Escherichia coli***

Escherichia coli est une bactérie Gram négative qui provoque des infections fréquentes chez l'être humain. Elle constitue le début de notre système digestif et peut être aéro-anaérobie. Son taux d'augmentation est étroitement lié au cancer colorectal. D'autres recherches ont également mis en évidence que 71 % des adénocarcinomes du CCR (par rapport à 42 % chez des personnes saines) sont infectés par *E. coli*, et que le nombre de bactéries augmente avec le stade de la tumeur **(Martin *et al.*, 2004).**

Les *E. coli* genotoxiques, qui sont plus fréquentes chez les personnes atteintes de CCR ou de MICI que chez les sujets sains **(Sears et al., 2004)**, sont capables de produire des cyclomodulines, des toxines qui interrompent le cycle cellulaire.

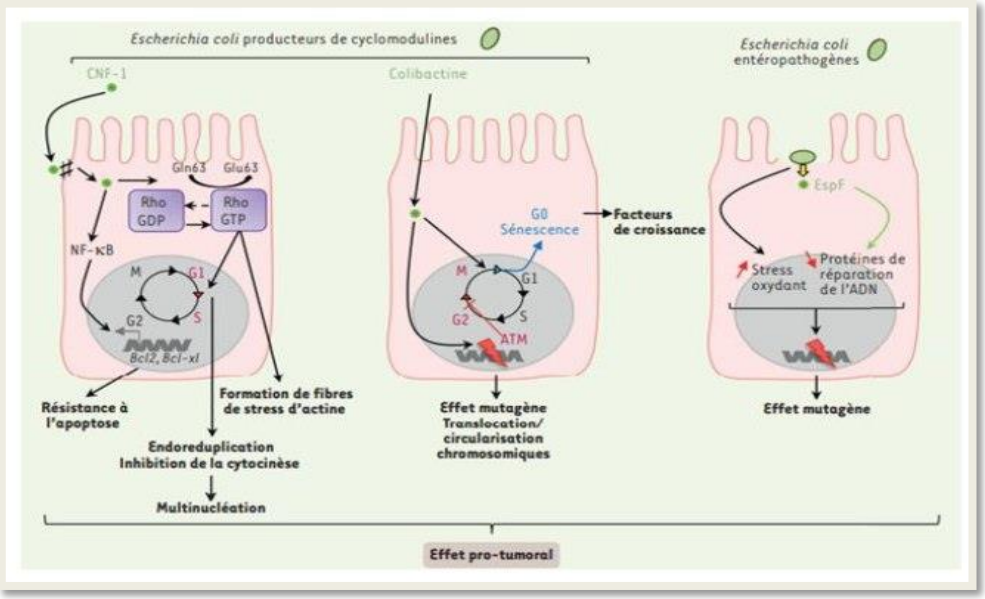


Figure 25: *Implication d'Escherichia coli à la carcinogénèse colorectale* **(Raisch et al., 2016).**

b. Bactéries diminuées dans le cancer colorectal

Certaines espèces bactériennes, connues pour leurs effets positifs par leurs propriétés métaboliques, anti-inflammatoires ou régulatrices de l'immunité, ont été observées en quantité faible chez les patients atteints de CCR par rapport à des patients sains. La souche protectrice *Faecalibacterium prausnitzii* est principalement absente du microbiote des personnes atteintes de CCR **(Bouilleux, 2021).**

- ***Faecalibacterium Prausnitzii***

Faecalibacterium est un genre de bactéries strictement anaérobies, très sensibles à l'oxygène (EOS), Gram positif, en forme de bâtonnets, non mobiles et non sporulées. À l'origine, on estimait qu'elle constituait 5% du microbiote humain. Selon une étude récente, une analyse métagénomique de plus de 7900 échantillons humains a suggéré que la moyenne et la médiane pourraient être respectivement de 6.5 % et 4.8%. Chez les adultes, cela peut même atteindre de 75%. Ces résultats confirment la présence relativement importante de ce genre dans l'intestin humain. De plus, *Faecalibacterium* est présent dans toutes les populations à travers le monde ; il a été observé dans 85% des échantillons d'intestins (**Martín *et al*, 2023).**

Il a des effets anti-inflammatoires sur l'épithélium intestinal et stimule les cellules immunitaires en stimulant la production d'interleukines par ces dernières. On a découvert deux phylogroupe (I et II) dans cette espèce bactérienne (**Rossi *et al.*, 2016).**

L'effondrement du phylogroupe I dans le CCR dès le stade précoce. Il est utilisé comme biomarqueur pour identifier une maladie intestinale (**Lopez-Siles *et al.*, 2016).**

Les propriétés bénéfiques *de F.Prausnitzii* sont principalement liées à la production de butyrate par fermentation bactérienne. Cet AGCC a un effet protecteur contre le CCR en plus d'être la principale source d'énergie des côlonocytes, car il semble capable d'inhiber la croissance des cellules cancéreuses coliques **(Archer *et al.*, 1998).** Le butyrate joue un rôle à divers niveaux dans le CCR :

- Il bloque l'enzyme HDAC, une enzyme pro-inflammatoire, ce qui permet de réguler négativement la translocation du facteur de transcription NFKB impliqué dans la réponse inflammatoire.
- Il stimule la voie WNT. Quand cette voie est activée de manière modérée, elle encourage la formation de tumeurs. Paradoxalement, lorsque celle-ci est très active, elle provoque la mort des cellules cancéreuses (**Lazarova *et al.*, 2014) ; (Bordonaro et al, 2008).**
- Elle bloque la voie ERK/MAPK, ce qui permet de contrôler la croissance et la migration des cellules cancéreuses (**Archer *et al.*, 1998).**

II.2 Alimentation, microbiote et carcinogenèse

Chez l'homme, le côlon est constamment exposé à un mélange complexe de substances, qu'elles soient issues de l'alimentation ou résultant de processus de digestion, d'excrétion ou microbiens. Certaines de ces substances ont la capacité de causer des dommages à la muqueuse intestinale et de provoquer le cancer (**Huycke, 2004)**

Le gros intestin est donc le lieu d'une série de transformations associées à l'ajout ou à la suppression de différents composés alimentaires et substances chimiques. Ces changements sont évidemment importants en fonction du temps de séjour des contenus digestifs à ce stade et du volume des réservoirs **(Rérat, 1981**)

Certains groupes du microbiote intestinal sont susceptibles de générer des métabolites mutagènes et cancérigènes à partir des aliments ingérés, augmentant ainsi le risque de cancer colorectal (CCR). Ces collectifs sont capables d'induire des lésions de l'ADN dans les cellules épithéliales par l'activation d'acides aminés hydroxycycliques tels que la 2-amino-3-méthyl-3-himidazo-quinoléine (IQ), qui peut être transformée en un mutagène direct HOIQ par Eubacterium. De plus, la déshydrogénase alcoolique microbienne (ADH) a la capacité de provoquer des dommages à l'ADN des cellules épithéliales **(Buc, 2012).**

Les bactéries intestinales, y compris le Fecapentens, produisent des quantités détectables de composés cancérigènes dans le côlon. Les fécapentènes sont des lipides polyinsaturés ayant des effets potentiellement mutagènes. Ils endommagent l'ADN à des concentrations micromoléculaires. Le magnésium, présent dans certains aliments, peut bloquer l'apparition de ces lésions. Les intermédiaires réactifs à l'oxygène comme le superoxyde, le peroxyde d'hydrogène, les radicaux hydroxyles et le peroxynitrite attaquent directement l'ADN. Certaines bactéries communes, comme *Eubacterium faecalis*, produisent du superoxyde extracellulaire. Les sulfidogènes sont des membres du microbiote du côlon normal, utilisant le sulfate comme oxydant pour la dégradation organique et la formation de soufre. La déshydroxylation des acides biliaires par certaines bactéries entraîne la formation d'acides biliaires secondaires, composé lié à la carcinogenèse, car induisant une augmentation de la prolifération cellulaire et une inhibition du métabolisme du butyrate (**Buc, 2012).**

II.3 Microbiote intestinal, inflammation et cancer

À côté de la production de carcinogènes ou pro-carcinogènes, certaines bactéries présentes dans le côlon peuvent jouer un rôle à diverses étapes du processus néoplasique en provoquant une inflammation de la muqueuse. La première idée de cette corrélation entre le cancer et l'inflammation a été formulée par Virchow en 1863 et a été confirmée dans de nombreux modèles de cancer, y compris le cancer colorectal (**McConnell *et al.*, 2009)(Hope *et al.*, 2005**).Les bactéries présentes dans le microbiote intestinal peuvent agir de deux manières différentes : une voie directe liée aux caractéristiques de ces bactéries et/ou de leurs produits de sécrétion (toxines), et une voie indirecte grâce à l'inflammation chronique non spécifique qu'elles provoquent ou maintiennent (**Buc, 2012).**

Dans le tractus digestif, une réponse inflammatoire non infectieuse peut conduire à une dysbiose intestinale, favorisant les microorganismes pathogènes et renforçant l'inflammation. Cette dysbiose intestinale, favorisant les micro-organismes pathogènes et renforçant l'inflammation. Cette dysbiose peut entraîner une transition vers un état inflammatoire majeur, indépendamment de toute inflammation préexistante, et favoriser le développement du cancer colorectal. L'inflammation chronique peut influencer les premières étapes de la carcinogenèse, mais son impact est particulièrement notable une fois le processus de transformation néoplasique engagé (**Buc, 2012).**

- **Initiation tumorale**

L'environnement inflammatoire dans un tissu augmente le taux de mutation et de prolifération des cellules mutées. Les cellules inflammatoires, telles que les macrophages et les neutrophiles, produisent du stress oxydant par la production de ROS et de RNI, ce qui entraîne des lésions de l'ADN et des enzymes qui ne fonctionnent pas. Cela peut conduire à un type de MSI dans le CCR (**Colotta et al, 2009).**

- **Promotion tumorale**

L'inflammation chronique facilite tous les niveaux de carcinogenèse, les cytokines produites par des cellules inflammatoires activant des facteurs de transcription comme NF-KB et STAT3. Cela nécessite une augmentation de l'apport de nutriments et le recrutement de macrophages associés à la tumeur, qui activent la transcription de facteurs pro-angiogenèse tels que HIF et VEGF. NFKB est le facteur clé liant l'inflammation et le cancer (**Kraus *et al.*, 2009).**

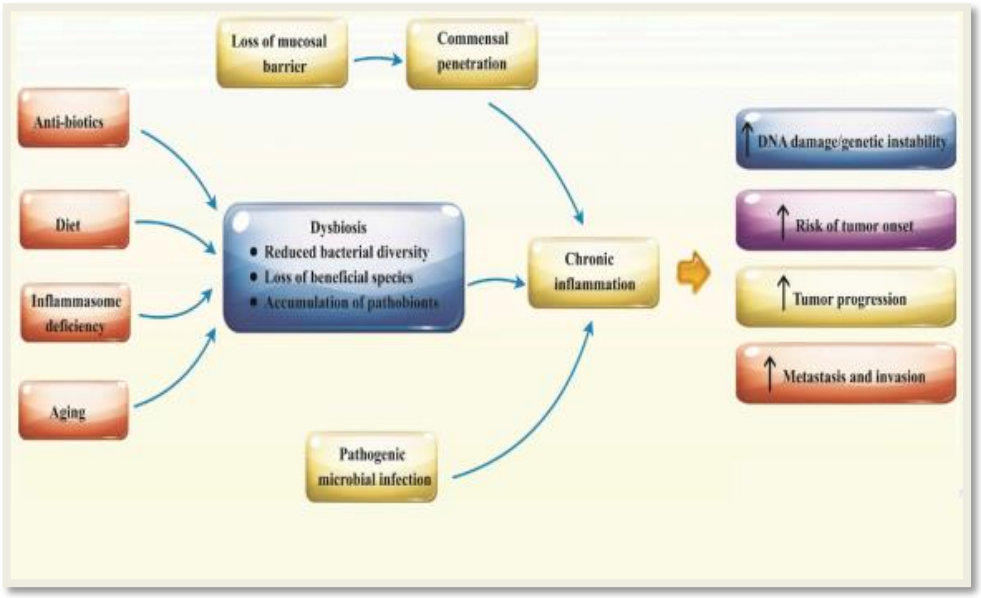


Figure 26: *Contribution du microbiote intestinal au développement du cancer par l'induction d'une inflammation* ***(Sadrekarimi et al., 2022).***

II.4 Microbiote intestinal et protection contre le risque de CCR

La majorité des recherches se sont concentrées sur les propriétés carcinogénétiques du microbiote intestinal. Un rôle des bactéries dans la couverture apparaît maintenant. Chez les humains, les probiotiques, le prébiotique et les symbiotiques ont démontré leur efficacité pour prévenir le risque de CCR (**Davis *et al.*, 2009).**

Concernant les mécanismes de protection impliqués, il est possible de supposer que les bactéries commensales intestinales sont en concurrence avec les pathogènes produisant des toxines pro-carcinogènes et donc restreint leur implantation et leur prolifération. Il existe également des probiotiques comme *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* qui ont la capacité de prévenir le développement du CCR en préservant l'intégrité de la barrière épithéliale et en favorisant l'efficacité du système immunitaire contre les bactéries pathogènes **(Neish *et al.*, 2009).**

Les micro-organismes résidents et les probiotiques jouent un rôle essentiel dans la lutte contre l'inflammation chronique, un facteur de risque connu du cancer colorectal (CCR). Les lymphocytes T (T reg) régulateurs sont mis en avant pour leur rôle crucial dans la régulation de l'inflammation liée au cancer (**Gounaris *et al.*, 2009).**Cette régulation est obtenue par l'induction d'une réponse immunomodulatrice qui repose sur IL-10. De plus, les microorganismes bénéfiques facilitent la prolifération des cellules T reg tout en inhibant l'activation des signaux pro-inflammatoires dans les cellules épithéliales. De plus, ces microorganismes présentent une approche ciblée de la voie pro-inflammatoire dépendante du NF-KB **(Sokol *et al.*, 2008) ; (Pédron *et al.*, 2008).**

Des métabolites actifs sont produits par certains groupes intestinaux pour protéger le CCR, tels que les acides gras à chaîne courte (butyrate, propionate et acétate), qui sont des produits de la fermentation des carbohydrates complexes par le microbiote. Dans des modèles animaux, ces acides gras à chaîne courte provoquent l'apoptos, l'arrêt du cycle cellulaire et la différenciation cellulaire. Certains microorganismes coliques, tels que les membres des groupes XIVa et IV de Clostridium, jouent un rôle dans la synthèse d'acide conjugué, un acide gras à chaîne longue qui prévient le cancer (**Louis et al, 2009).**

Il est toutefois important de reconnaître que l'ensemble des informations recueillies concernant l'impact des prébiotiques, des probiotiques et des symbiotiques proviennent d'études in vitro ou expérimentales menées sur des animaux. Les recherches menées sur des humains n'ont pas montré d'impact significatif.

PARTIE PRATIQUE

III. Matériels et méthodes

- **Objectif**

Le but de notre recherche est d'approfondir la compréhension du cancer colorectal (CCR) et de son incidence, en menant une étude détaillée à la fois anatomopathologique, histopathologique et épidémiologique. Cette étude a été élaborée dans la wilaya de **Médéa**, région de **Berrouaghia**.

III.1 Lieux de travail

Notre travail a été réalisé au laboratoire d'anatomo-pathologie et de cytologie pathologique (ACP) « **Dr. Rahmani Hamza** » à **Berrouaghia**, 12 février 2024 au 30 avril 2024.

III.2 Période d'étude et population d'étude

L'étude que nous avons entreprise est une étude analytique rétrospective réalisée au sein du laboratoire privé d'anatomie et de cytologie pathologique Dr. Rahmani Hamza. Cette étude inclut tous les patients présentant un cancer colorectal(CCR) et a été réalisée sur 138cas **(Voir annexe 1).**

Cette étude ayant intéressée les prélèvements de biopsie coliques, biopsie rectales, pièces colectomies et de résections rectales sur une période de cinq ans (2019-2024).

III.3 Méthodologie

III.3.1 Étude anatomopathologique

L'examen anatomopathologique ou histologique consiste à analyser des tissus prélevés sur des organes afin de diagnostiquer avec précision un cancer ou d'autres pathologies. Une biopsie ou un prélèvement biologique permet d'extraire du matériel tissulaire et de l'analyser au microscope. Cet examen permet de confirmer :

- ✓ La présence d'un cancer grâce aux cellules cancéreuses qui sont reconnues par le corps médical.
- ✓ Il sert également à vérifier que la tumeur a été complètement enlevée en examinant ses bords et en s'assurant qu'il n'y a pas de cellules tumorales dans ces bords.

- ✓ Il permet également de déterminer le type de lésion visible, le degré d'extension et la présence d'une congestion vasculaire et périneurale.

L'examen histopathologique est un outil crucial dans le processus de diagnostic et de classification des maladies et dans la détermination du plan de traitement approprié.

III.3.2 Différentes étapes d'anatomopathologie

1. Prélèvement

Le prélèvement tissulaire est obtenu soit par biopsie, soit par résection d'une pièce opératoire ou d'organes. Cette étape est réalisée par le chirurgien ou le médecin traitant.

Après les réceptions des prélèvements, l'échantillon est pris en charge par le service de réception du laboratoire. Après vérification de la conformité, nous avons enregistré les informations suivantes : **le service, le numéro anatomopathologique, et le nom de patient.**

2. La macroscopie

L'analyse macroscopique donne une indication sur le pronostic de la maladie (notamment la taille et la localisation du cancer) et il est possible de sélectionner la zone à prélever pour l'étude microscopique : zone lésée, aspect macroscopiquement sain et zone de résection limitée. L'examen macroscopique est un diagnostic visuel ; le médecin place le prélèvement suspect directement dans la boîte pré-étiquetée avec le numéro de dossier du patient pour éviter toute erreur entre les patients. Cette étape se fait dans la salle Macro, où tous les prélèvements reçus sont préparés sous l'hôte.

A. Pièce opératoire

Lors de l'analyse d'une pièce opératoire en histopathologie, il est crucial de suivre une série de procédures méthodiques pour garantir un diagnostic précis.

Tout d'abord, il faut mesurer la pièce opératoire en prenant les dimensions des trois axes principaux. Ensuit il est nécessaire de décrire minutieusement la tumeur, en précisant sa taille, son aspect, ainsi que les lésions associées et les éventuels remaniements.

Des échantillons représentatifs doivent être prélevés pour le diagnostic. Il est également important de rechercher et de noter le nombre de ganglions lymphatiques présents. Puis placés dans des cassettes appropriées. Chaque cassette doit être étiquetée avec le numéro correspondant au prélèvement. Enfin, un rapport détaillé doit être rédigé, incluant toutes les

observations macroscopiques pertinentes sur la pièce opératoire. Cette documentation **(Voir Annexe 2.2)**.



Figure 27** : Mesure de la pièce opératoire **(Prise personnelle 2024).

B. Biopsie

La biopsie consiste à prélever un fragment d'organe ou de tissu afin d'effectuer une analyse histologique en laboratoire. Les petits échantillons recueillis sont mis sur des capsules en acier et mis dans les cassettes, puis conservés dans le formol.

3. Fixation

La fixation est une étape cruciale dans la technique histologique, permettant de préserver les tissus et de maintenir leur structure pour une analyse microscopique ultérieure. Le processus commence immédiatement après le prélèvement des échantillons pour éviter toute dégradation. Les tissus sont immergés dans un fixateur chimique, le plus couramment utilisé étant le formol à 10 %. Ce fixateur pénètre les tissus et réagit avec les protéines pour les stabiliser, empêchant ainsi les processus autolytiques et putréfactifs.

La durée de la fixation peut varier en fonction de la taille et de la nature des tissus, mais elle doit être suffisante pour assurer une pénétration complète du fixateur. En général,24 à 48 heures sont recommandées pour une fixation optimale. Pendant cette période, il est crucial de maintenir

les échantillons à une température adéquate, généralement à température ambiante, pour favoriser l'action du fixateur.

4. Rinçage

Cela se fait avec l'eau du robinet pour débarrasser le formol.

5. Déshydratation

Le but de cette étape est d'éliminer l'eau intracellulaire afin de pouvoir réaliser une coupe fine par la suite sans perdre la structure cellulaire initiale au moment de la rupture de la membrane plasmique. Ceci est réalisé par un passage du prélèvement dans des bains d'alcool de concentration croissante allant de l'alcool dilué à 50°C jusqu'à l'alcool absolu à 100°C**(Voir Annexe 2.3).**



Figure 28: Les différentes étapes de déshydrations (***prise personnelle 2024).***

6. Imprégnation

Cette étape consiste à passer le prélèvement dans un liquide intermédiaire afin d'éliminer les traces d'alcool absolu. Le xylène est utilisé dans cette étape d'imprégnation **(Voir Annexe2.3.)**

7. Inclusion dans la paraffine

Cette étape vise à permettre la réalisation de coupes fines (d'une épaisseur de 2 à 5 µm) et régulières. Le milieu d'inclusion utilisé est la paraffine (résine blanche opaque). Le prélèvement est immergé dans de la paraffine fondue (chauffée à 56°C pendant 4 heures dans une étuve) ce qui permet à la paraffine de s'infiltrer dans toutes les cellules **(Voir Annexe 2.4)**

Dans notre travail, nous avons réalisé l'inclusion à l'aide d'un automate utilisant de la paraffine fondue standard **(Voir Annexe 2.5).**

La paraffine liquide est coulée dans un petit moule en métal appelé « Barres de Leuckart ». Après refroidissement (dans un congélateur pendant toute une nuit), on obtient alors un bloc de paraffine dur, à l'intérieur duquel la pièce prélevée est rigide en présence de paraffine solide dans l'espace intracellulaire de chaque cellule composant le tissu **(Voir Annexe 2.6) ; (Voir Annexe 2.7).**



Figure 29: *Étape de l'inclusion dans la paraffine (l'enrobage)* ***(prise personnelle 2024).***

8. Coupe :

La coupe histologique est une étape essentielle de la préparation des échantillons pour l'examen microscopique. Les blocs de paraffine contenant les échantillons de tissus sont coupés à l'aide d'un microtome, un instrument de précision permettant de régler l'avance pour obtenir des coupes d'une épaisseur variant entre 2 et 5 micromètres. Avant de commencer la coupe, la surface de coupe du bloc de paraffine doit être préparée soigneusement. Ensuite, un dégrossissement initial est effectué, produisant des coupes plus épaisses, d'environ 55 micromètres, afin de façonner pour les coupes plus fines.



Figure 30 : *L'étape de la coupe a l'aide d'un microtome* ***(prise personnelle 2024).***

9. Etalement

L'étalement des coupes histologiques commence par le dépôt du ruban de parffine sur une lame de verre avec de l'eau distillée. Ensuite, les lames sont placées sur une plaque chauffante réglée à 60°C pendant 15 minutes. Pour achever l'étalement, les lames sont transférées dans une étuve à 60°C pendant 2 heures, permettant ainsi à la paraffine de disparaître complètement. Cette procédure garantit une préparation optimale des échantillons pour les étapes ultérieures de coloration et d'analyse microscopique **(Voir Annexe 2.9)**

10.Coloration

La coloration permet l'analyse des tissus, des cellules, de leur noyau et de leur architecture cytoplasmique ainsi que des constituants extracellulaires. On fait une coloration des lames par l'hématoxyline et de l'éosine (HE) dans la batterie de coloration. Les lames ne sont pas prêtes ; vous ne pourrez obtenir les couleurs qu'après les deux étapes suivantes : enlever la paraffine et l'hydratation **(Voir Annexe 2.10).**

Tableau 4: *le protocole de la coloration.*

Xylène 1 5 Min	**Xylène 2 5 Min**	**Xylène 3 5 Min**	**Alcool 1 2 Min**	**Alcool 2 2 Min**	**Alcool 3 2 Min**
Passage Eau Courante	Hématoxyline de Harris 2Min	Rinçage Eau	Eosine 1 Min 30s	Rinçage Eau	Alcool 1 2 Min
Alcool 2 2 Min	Alcool 3 2 Min	Xylène 1 2 Min	Xyléne2 2 Min	Xyléne3 2 Min	

11.Montage

Monter une lamelle sur une lame à l'aide de xylène et du milieu de montage l'Eukit, permet d'observer les lames et de les conserver **(Voir Annexe 2.11)**.



Figure 31 *:* Montage des lames (***prise personnelle 2024).***

12.Observation microscopique

Elle est pratiquée par le médecin spécialiste pathologiste. La lecture des lames se fait à l'aide d'un microscope photonique **LEIKA** relié à un ordinateur, permettant de visualiser et d'enregistrer l'image observée. Pour obtenir un bon résultat, il est recommandé d'observer d'abord avec le plus faible grossissement pour voir un vue d'ensemble de la tumeur, puis d'augmenter le grossissement pour bien comprendre les détails cellulaires et nucléaires. Cette action permet d'interroger la création d'un rapport : une description précise du stade de la maladie et du problème sous-jacent.

Résultats et discussion

Résultats et discussions

IV.1 Résultats de l'épidémiologie

La population étudiée est constituée de 138 patients, dont 74 femmes et 64 hommes âgés entre 29 et 99 ans, présentant un CCR.

Pour chaque patient, nous avons relevé les principaux paramètres suivants : sexe, âge, aspect macroscopique, type histologique, grade.

➢ *Age*

Notre étude compte au total 138 cas de cancer colorectal dont l'âge varie entre 29 et 99 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 :

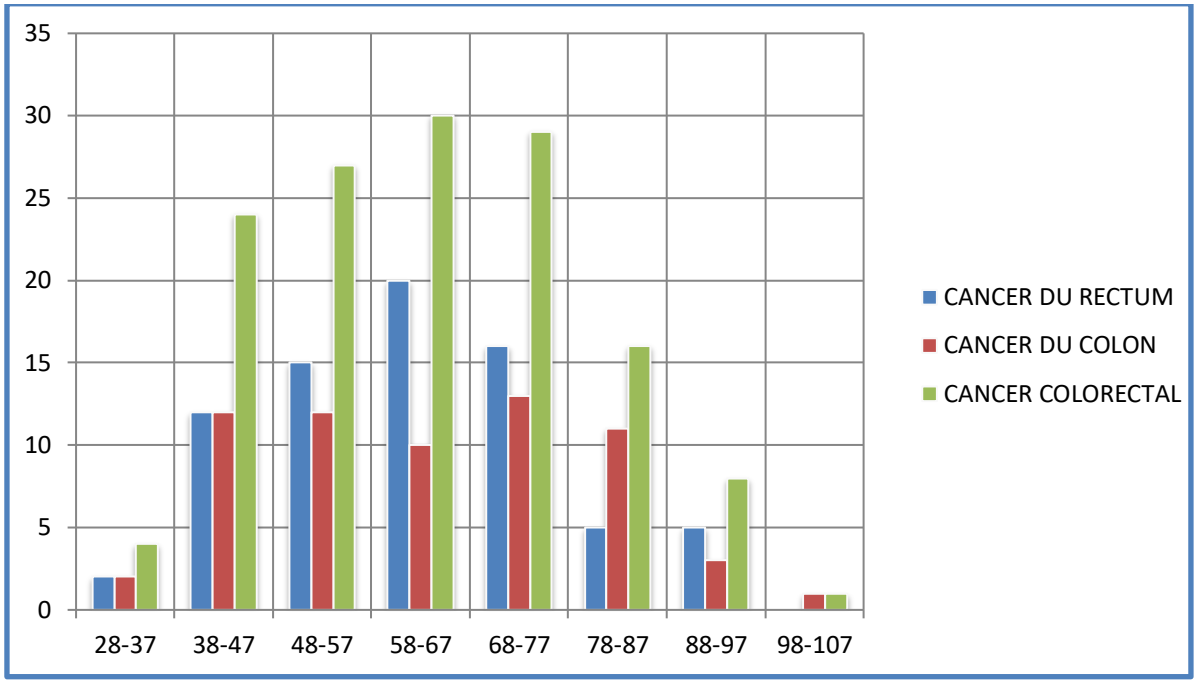


Figure 32 : *Répartition du nombre de cas par tranche d'âge tout sexe confondu.*

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 [58-67] ans jusqu'à

la tranche d'âge comprise entre [68-77] ans, puis diminue dans la tranche d'âge comprise entre [78-87] ans .

Dans notre série, on remarque que l'âge moyen touché par le cancer colorectal est de 63 ans pour les deux sexes. La tranche d'âge la plus dominante est de [58-67] ans avec un pourcentage de 21.73 %, qui correspond 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 [28-37] ans avec un pourcentage de 2.89 %, et chez la population très âgées à partir de la tranche d'âge [98-107] avec un pourcentage 0.72 % et tranche .

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

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.

L'analyse de ces données bibliographiques rejoint 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.

➢ *Sexe*

D'après les résultats, nous constatons que le CCR est plus fréquent chez les femmes que chez les hommes :

- Chez les femmes : 74 cas sur138 avec un pourcentage de 53.62%.
- Chez les hommes : 64 cas sur 138 avec un pourcentage de 45.65 %.

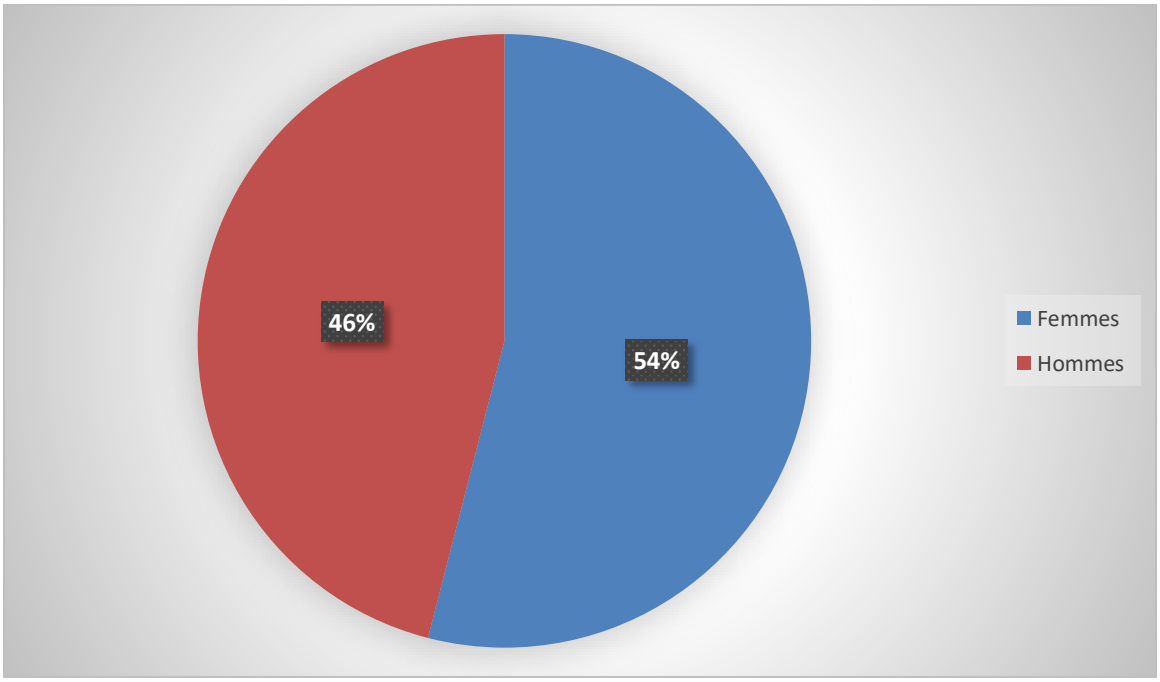


***Figure**33: Représentation graphique de la répartition des cas selon le sexe.*

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 les hommes et 26.7 cas pour 100.000 chez les Femmes.

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)** 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 et *al* , 2013),** ce qui est associé à un risque accru de CCR **(Bassett et *al*. 2010)(Moghaddam et *al.* 2007).**

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

➢ Association Âge et Sexe :

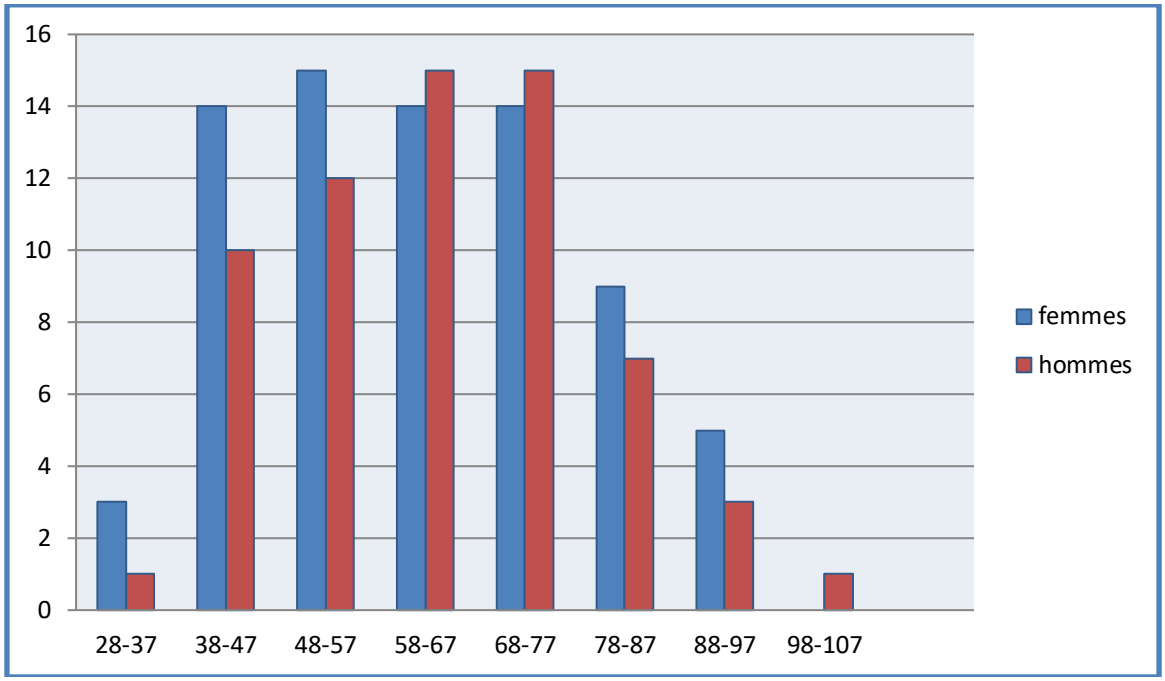


Figure34: *Représentation graphique de la répartition des cas selon l'âge et le sexe.*

.

Selon les résultats obtenus, le nombre des cas des personnes atteintes de cancer colorectal Chez le sexe masculin dispersé dans les différentes classes d'âge dans des proportions variables, avec un pic entre [58-67] ans et [68-77], donc un pic entre l'âge de 58 ans et 77 ans.

Dans notre série, on remarque une forte prédominance féminine entre [38-47] ans jusqu'à [78-87] ans, avec un pic entre [48-57] ans.

Ces résultats concordent avec les statistiques du 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)***

D'autre part, les résultats des études faites par **(Soraya et *al.* 2014)** indiquent que le pic de la fréquence du CCR se situe entre 50 ans et 59 ans chez les femmes, tandis que chez les Hommes, il est entre 60 et 69 ans.

➢ Aspect microscopique ou histologique

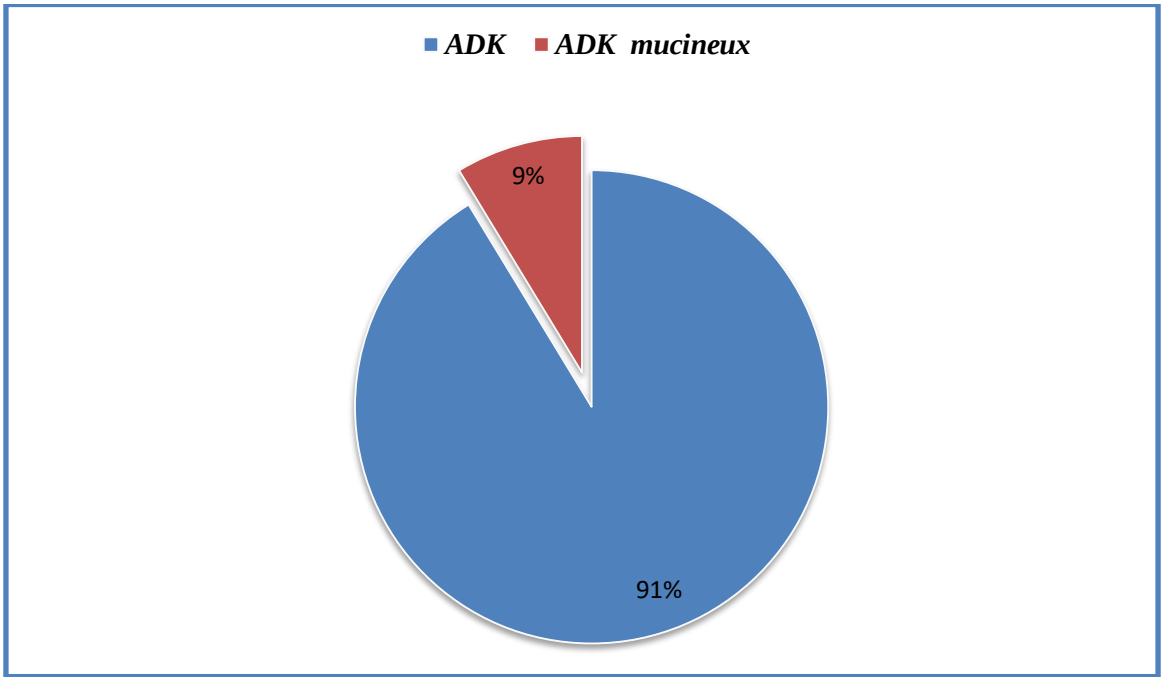


***Figure*35:** Répartition des cas selon les types histologiques.

Dans notre échantillon qui contient 138 cas, nous remarquons que l'adénocarcinome est le plus fréquent avec un taux de 91 %, suivi par l'adénocarcinome colloïde avec un taux de 9%.

Ces observations sont identiques à celles obtenues par les études en Algérie de **(Ghalek ,2003),** au Sénégal de (**Dem ,2000)** et en France de (**Fabre ,2004),**où l'adénocarcinome représente également plus de 80 % des cas. Ces résultats confirment la prédominance de ce type histologique dans diverses populations et contextes géographiques.

➢ Degré de différenciation de l'adénocarcinome

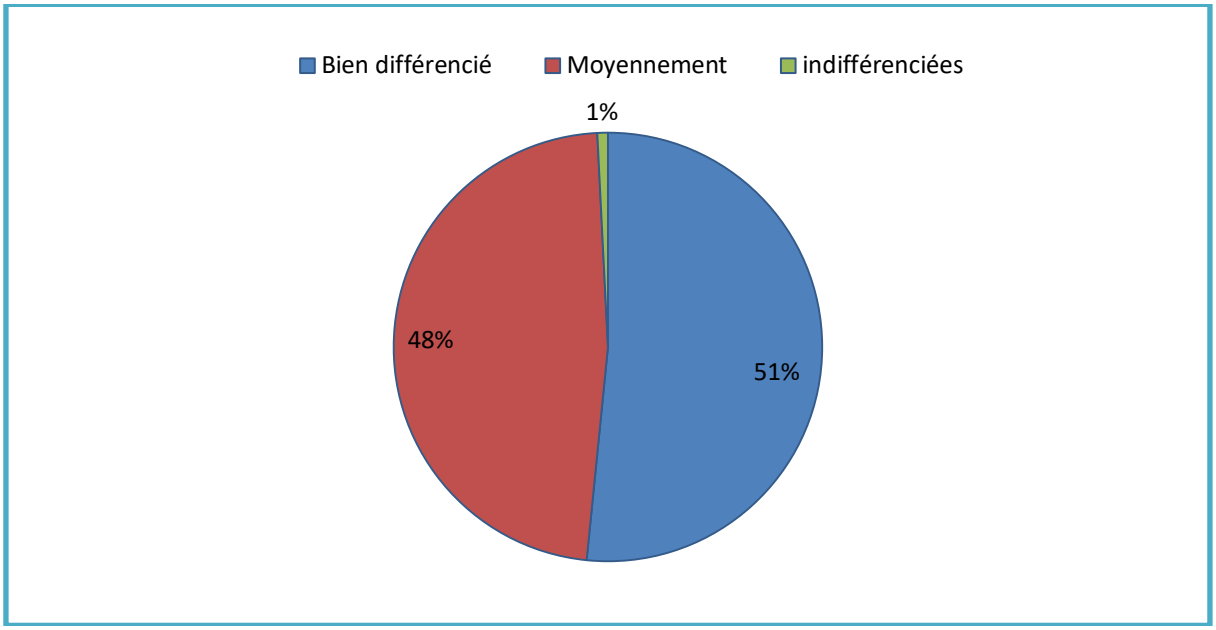


Figure*36:* *Répartition des cas selon le degré de différenciation de l'ADK.*

À partir des études statistiques des résultats histopathologiques obtenus, nous remarquons : que les ADK bien différenciés sont majoritaires dans notre série d'étude avec 51 % suivies des ADK moyennement différenciés et indifférenciés avec des fréquences respectives de 48% et 01 %.

Ces observations sont identiques à celles obtenues par **(Belhamidi et *al.*, 2018)** où dans la totalité des cas, il s'agit d'un adénocarcinome liberkhunien, soit 97% des cas dont 51,7% étaient bien différenciés, 40% moyennement différenciés et seulement 2 % peu de différences

IV.2 Étude anatomopathologique

Nous avons choisi de présenter dans notre étude des résultats macroscopiques et microscopiques des différents types de CCR.

L'étude a porté sur l'analyse de quatre patients : deux patients atteints d'adénocarcinome bien différencié et deux patients atteints d'adénocarcinome moyennement différencié.

IV.2.1 1 er cas (Adénocarcinome bien différencié)

L'étude a été portée sur une patiente âgée de 67 ans. Atteint d'un cancer colique.

- **Nature de prélèvement** : pièces opérateur.
- **Siège de prélèvement :** colon gauche**.**

Macroscopie

Pièce de réception Colique de 28 x 7 cm comporte une séreuse congestive à l'ouverture présence d'une formation tumorale bourgeonnante et sténosante mesure 3 x 2,5 cm suitée à 13 cm de la 1ère limite et à 15 cm de l'autre limite l'autre la dissection de la Graisse péri colique retrouve 12 petits ganglions.

Microscopie

l'examen objectif une muqueuse colique ulcérée siège d'une prolifération tumorale maligne de nature épithéliale infiltrant toute la paroi jusqu'à la sous séreuse fait de structure glandulaire de taille et de forme variable revêtues par des cellules aux noyaux basophiles à chromatine hétérogène avec une cytoplasme moyennement abondant éosinophile parfois vacuolaire . Présence d'atypies modérés et de mitoses anormales présence d'emboles vasculaire. Cette tumeur infiltre la paroi jusqu'à la sous séreuse sans la dépasser. La graisse péri colique comporte 12 adénopathies dont trois sont infiltrées par la tumeur.

Conclusion

Pièces de résection colique siège adénocarcinome bien différenciées de grade 1 classe PT3 N1B selon la classification OMS 2017.

La graisse péricolique comporte 12 adénopathies dont trois sont infiltrées par la tumeur (3N +/12N).

Présence d'emboles vasculaires.

Les limites de résection proximale et distales sont saines.

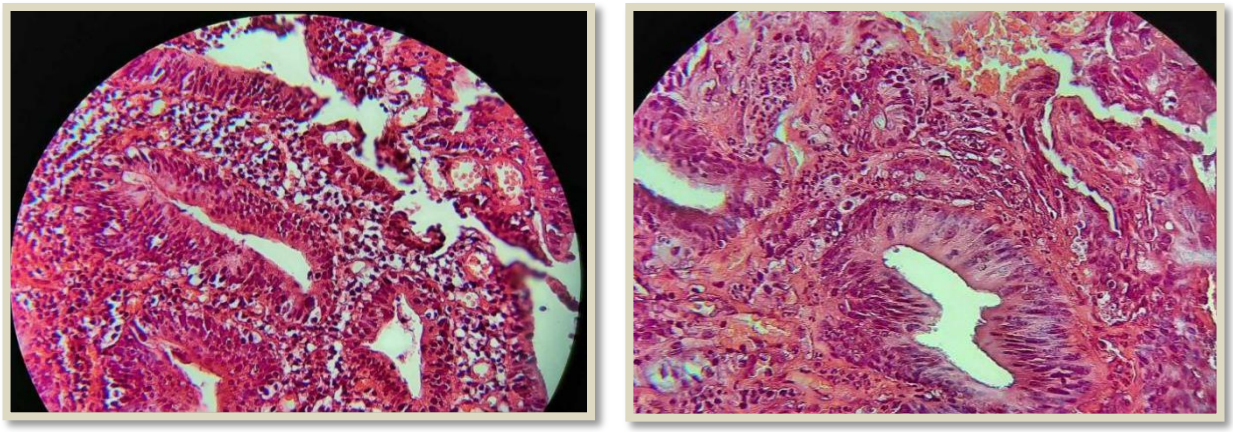


Figure37*:coupe histologique de l'ADK bien différenciée.*

IV.2.2 2 e cas (Adénocarcinome moyennement différencié) :

L'étude a été portée sur une patiente âgée de 67 ans. Atteint d'un cancer rectal.

- **Nature de prélèvement :** biopsie
- **Siège de prélèvement :** rectal.

Macroscopie

Trois fragments biopsiques allant de 2 à 4 mm.

Microscopie

Montre une muqueuse rectale ulcérée en surface, siège d'une prolifération tumorale de nature épithéliale faite essentiellement de structures glandulaires de taille variable et quelques travées épaisses revêtues par des cellules cylindriques pluristratifiées aux noyaux basophiles hyperchromatiques irréguliers nucléoles avec un cytoplasme abondant éosinophile vacuolaire, Présence d'anisocaryose modérée avec quelques mitoses anormales. Le stroma est moyennement abondant fibro-inflammatoire.

CONCLUSION :

Les biopsies ont intéressé une muqueuse rectale, siège d'un adénocarcinome moyennement différencié à stroma fibro-inflammatoire.

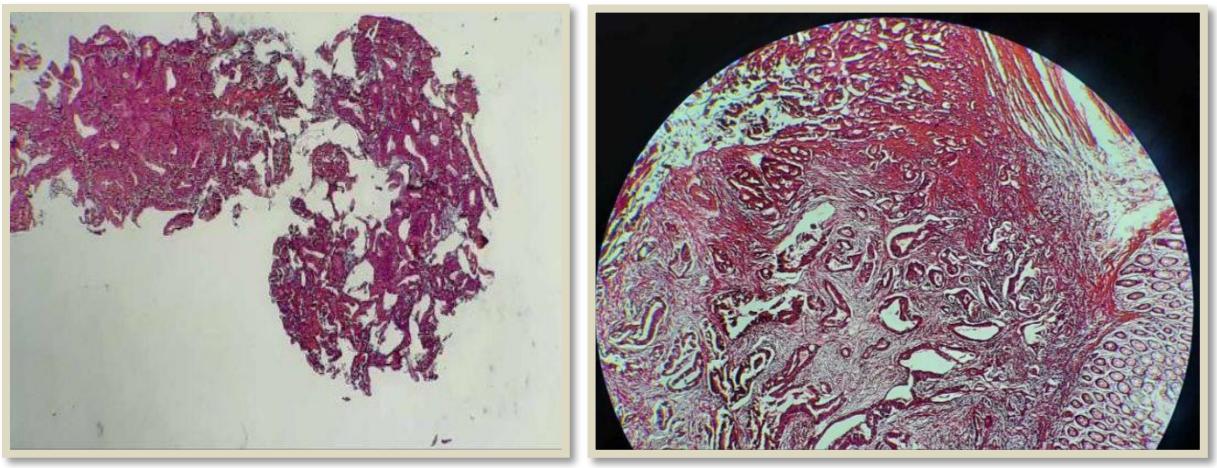


***Figure 38**: coupe histologique de l'ADK moyennement différencie.*

IV.2.3 3 e cas (Adénocarcinome moyennement différencié)

L'étude a été portée sur une patiente âgée de 61 ans. Atteint d'un cancer rectal.

- **Nature de prélèvement** : biopsie
- **Siège de prélèvement :** rectal.

MACROSCOPIE

Neuf fragments biopsiques allant de 2 à 6 mm

MICROSCOPIE

Montre une muqueuse rectale adjacente ulcéré comporte un chorion inflammatoire infiltré par une prolifération tumorale faite de structures glandulaires irrégulières et quelques massifs cribriforme revêtue par des cellules aux noyaux basophiles à chromatine hétérogène avec un cytoplasme moyennement abondant éosinophile, Le stroma est fibreux légèrement inflammatoire

CONCLUSION

Les biopsies ont intéressé une muqueuse rectale ulcérée siège d'un adénocarcinome moyennement différencié à stroma fibro-inflammatoire.

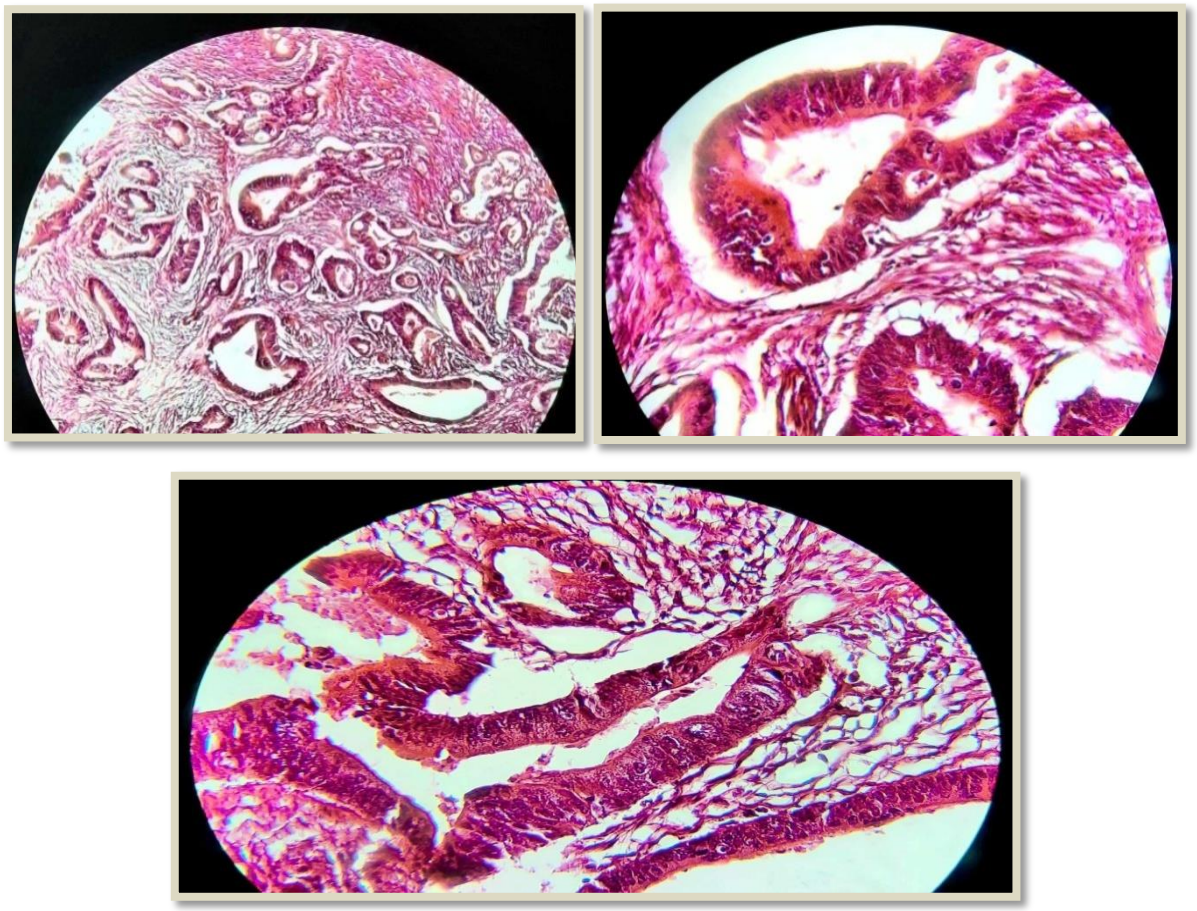


Figure39*: coupe histologique de l'ADk moyennement différencie.*

IV.2.4 4 e Cas (Adénocarcinome Bien différencié)

L'étude a été portée sur une patiente âgée de 89 ans. Atteint d'un cancer colique

- **Nature de prélèvement** : biopsie
- **Siège de prélèvement :** colon gauche

MACROSCOPIE

Six fragments biopsiques allant de 2 à 5 mm.

MICROSCOPIE

Une muqueuse colique siège d'infiltration du chorion par une prolifération tumorale de nature épithéliale constituée de structures glandulaires de taille variable revêtues par des cellules cubo cylindriques aux noyaux basophiles hyper chromatiques nucléolés avec un cytoplasme moyennement abondant éosinophile, Les atypies cyto nucléaires sont modérés, Présence de quelques mitoses atypiques.

CONCLUSION

Les biopsies ont intéressé une muqueuse colique siège d'un adénocarcinome bien différencié à stroma fibro-inflammatoire.

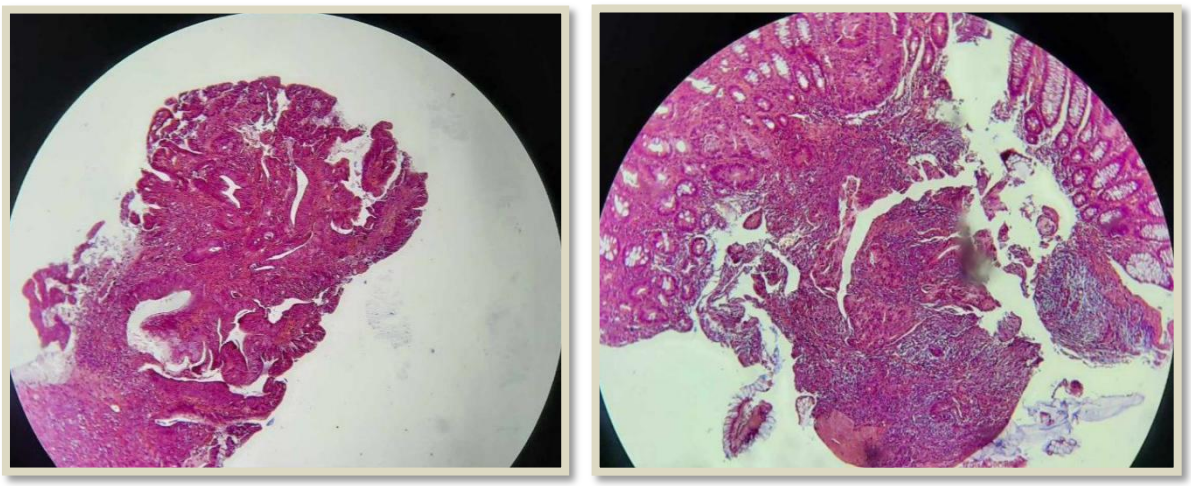


Figure 40*: coupe histologique de l'ADK bien différencie***.**

Conclusion générale

Conclusion générale

Le cancer colorectal représente un défi majeur de santé publique à l'échelle mondiale, avec une prévalence croissante et des conséquences significatives sur la morbi-mortalité.

Dans le cadre de cette étude, nous avons analysé les caractéristiques anatomopathologiques et épidémiologiques du cancer à partir de 138 patients dont 74 femmes et 64 hommes âgés entre 29 et 99 ans, présentant un CCR. Provenant de la région de Médéa.

Les résultats de notre étude ont montré :

- Une majorité de cas observés chez des personnes âgées de 58 ans à 77 ans.
- Le risque de CCR augmente considérablement après 50 ans, et les femmes sont légèrement plus touchées que les hommes.
- La répartition selon le sexe montre que le CCR est plus fréquent chez les femmes de 53.62 % comparé aux hommes (45.65 %).
- L'étude histopathologique révèle que les adénocarcinomes son majoritaires (91 %), suivis par des adénocarcinomes mucineux (9 %).
- L'étude histopathologique révèle que les adénocarcinomes bien différenciés son majoritaires (51 %), suivis par des adénocarcinomes moyennement différenciée (48 %) et indifférenciés (1 %).

Le microbiote intestinal joue un rôle crucial dans le développement et la progression du cancer colorectal. Un déséquilibre dans la composition de ce microbiote à été lié au développement et à la progression du CCR. Les mécanismes potentiels comprennent l'induction d'une inflammation chronique, la production des métabolites carcinogénèse et la modulation du système immunitaire.

Des études montrent que certaines bactéries, comme *streptococcus gallolyticus*, sont souvent retrouvées dans les tumeurs colorectales, suggérant une relation étroite entre l'inflammation intestinale et le développement du cancer colorectal.

Cette étude mettre en évidence la nécessité d'une approche multidisciplinaires intégrant les aspects épidémiologiques, histopathologiques et microbiologiques pour une meilleur compréhension et gestion du CCR.

Références bibliographique

Référence bibliographique :

- *A* -

ABBES, A. (2020). De l'épidémiologie à la transcriptomique, une contribution à l'étude des cancers colorectaux: isolement et surexpression de deux ARNm codant deux gènes régulateurs de l'énergie cellulaire (Doctoral dissertation).

André, J.M, Catala, M, and Poirier, J. (2002). L'appareil digestif.

Abdulamir, A. S., Hafidh, R. R., & Bakar, F. A. (2010). Molecular detection, quantification, and isolation of Streptococcus gallolyticus bacteria colonizing colorectal tumors: inflammation-driven potential of carcinogenesis via IL-1, COX-2, and IL-8. Molecular cancer, 9, 1-18.

Ahmed, S., Johnson, K., Ahmed, O., & Iqbal, N. (2014). Advances in the management of colorectal cancer:from biology to treatment. International journal of colorectal disease, 29, 1031-1042.

Ait-Younes, S. (2009). Cancers colorectaux étude anatomo-clinique et facteurs histopronostiques (Doctoral dissertation, Alger).

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

Altwegg, R., & Michon, A. L. (2020). La dysbiose intestinale dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Revue Francophone des Laboratoires, 2020(527), 47-54.

Amiot, A. (2005). Intestinal microbiome and colorectal cancer. Côlon & Rectum, 8(2), 146-152.

Anatomie et physiologie du tube digestif. (2017, May 17). Retrieved from https://www.memoireonline.com/05/17/9922/Anatomie-et-physiologie-du-tube-digestif.html

Anna H. Wu, Brian E. Henderson, Alcohol and Tobacco Use: Risk Factors for Colorectal Adenoma and Carcinoma?, JNCI: Journal of the National Cancer Institute, Volume 87, Issue 4, 15 February 1995, Pages 239–240.

Aparicio, T. (2007). Carcinogenèse colique, données fondamentales. *EMC Gastro-Entérologie*.

Archer, S., Meng, S., Wu, J., Johnson, J., Tang, R., & Hodin, R. (1998). Butyrate inhibits colon carcinoma cell growth through two distinct pathways. *Surgery*, *124*(2), 248-253.

Arthur, J. C., & Jobin, C. (2013). The complex interplay between inflammation, the microbiota and colorectal cancer. *Gut microbes*, *4*(3), 253-258.

- B -

Bae, J. M., Kim, J. H., & Kang, G. H. (2013). Epigenetic alterations in colorectal cancer: the CpG island methylator phenotype. Histology and histopathology, 28(5), 585–595.

Barry, B. (2021). Cancers colorectaux: aspect clinique et thérapeutique dans le service de chirurgie générale B du CHUPG (Doctoral dissertation, USTTB).

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

BENSEDDIK, F. Z. *Profil épidémiologique, pathologique et thérapeutique des cancers colorectaux au niveau de centre anti-cancéreux d'OUARGLA durant la période 2020–2021* (Doctoral dissertation, Université Kasdi Merbah Ouargla).

Bertholom C.(2017).Le microbiote intestinal: implication en pathologie. Option/Bio, 28(567–568):16–7

Bertholom, C. (2017), Transplantation de microbiote fécal : de la théorie à la pratique,École nationale de physique-chimie-biologie – Paris.

Blondel, P. (2019, December 20). Implication du microbiote intestinal dans la physiopathologie du syndrome de l'intestin irritable et perspectives thérapeutiques. Retrieved April 27, 2024, from HAL Dumas: https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03209260v1/document

Bordonaro, M., Lazarova, D. L., & Sartorelli, A. C. (2008). Hyperinduction of Wnt activity: a new paradigm for the treatment of colorectal cancer?. *Oncology research*, *17*(1), 1-9.

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.

Bouladoux, N., Hand, T. W., Naik, S., & Belkaid, Y. (2013). Microbiote et lymphocytes T - les meilleurs ennemis [Microbiota and T lymphocytes: the best enemies]. Medecine sciences : M/S, 29(4), 349–352

Bouilleux, P. (2021). Implication du microbiote intestinal dans le cancer colorectal et intérêts des probiotiques dans sa prévention et son traitement (Doctoral dissertation).

BOUTAIBI, F. (2018). Les cancers colorectaux profil épidémiologique au service de chirurgie viscérale militaire Marrakech.

Bowers, RM, Kyrpides, NC, Stepanauskas, R., Harmon-Smith, M., Doud, D., Reddy, TBK, ... et Woyke, T. (2017). Informations minimales sur un génome unique amplifié (MISAG) et un génome assemblé par métagénome (MIMAG) de bactéries et d'archées. Biotechnologie naturelle , 35 (8), 725-731.

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians, 68(6), 394-424.

Brenner, H., & Chen, C. (2018). The colorectal cancer epidemic : challenges and opportunities for primary, secondary and tertiary prevention. British Journal Of Cancer, 119(7), 785 792.

Brennstuhl, M. (2018). Chapitre 9. Dysbioses intestinales. Dans : , M. Brennstuhl, Alimentation santé: De l'intestin au régime méditerranéen, toute l'alimentation santé expliquée. (pp. 89-92). Paris: Dunod.

Bruneau, A., Baylatry, M. T., Joly, A. C., & Sokol, H. (2018). Le microbiote intestinal: quels impacts sur la carcinogenèse et le traitement du cancer colorectal?. Bulletin du Cancer, 105(1), 70-80

Buc, E. (2012). Piste infectieuse et carcinogenèse colique: implication des Escherichia coli associés à la muqueuse (Doctoral dissertation, Clermont-Ferrand 1).

- C -

Chahira MAZOUZI;2020 Maitre Assistante en Oncologie Médicale; Réalisation d'une Stratégie de dépistage de masse du Cancer Colorectal dans la wilaya de Bejaïa comme projet pilote.

Chaput, N., Louafi, S., Bardier, A., Charlotte, F., Vaillant, J. C., Ménégaux, F.,& Taieb, J.(2009). Identification of CD8+ CD25+ Foxp3+ suppressive T cells in colorectal cancer tissue.Gut,58(4), 520-529.

Cheng Y., Ling Z., &Li L.(2020). The intestinal microbiota and colorectal cancer. *Frontiers in immunology*, *11*, 615056.

Christl, S. U., Murgatroyd, P. R., Gibson, G. R., & Cummings, J. H. (1992). Production, metabolism, and excretion of hydrogen in the large intestine. Gastroenterology, 102(4), 1269-1277.

Clarridge J. E., 3rd (2004). Impact of 16S rRNA gene sequence analysis for identification of bacteria on clinical microbiology and infectious diseases. Clinical microbiology reviews, 17(4), 840–862

Clemente, J. C., Ursell, L. K., Parfrey, L. W., & Knight, R. (2012). The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. Cell, 148(6), 1258-1270.

Clinton, Saskatchewan, Giovannucci, EL et Hursting, SD (2020). Troisième rapport d'expert du Fonds mondial de recherche sur le cancer/Institut américain de recherche sur le cancer sur

l'alimentation, la nutrition, l'activité physique et le cancer : impact et orientations futures. Le Journal de la nutrition , 150 (4), 663-671.

Collura, A., Lefevre, J. H., Svrcek, M., Tougeron, D., Zaanan, A., & Duval, A. (2019). Instabilité des microsatellites et cancer-De l'instabilité du génome à la médecine personnalisée. médecine/sciences, 35(6-7),535-543.

Colotta, F., Allavena, P., Sica, A., Garlanda, C., & Mantovani, A. (2009). Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. Carcinogenesis, 30(7), 1073-1081.

Coppé, L. (2018). Dysbioses intestinales chez l'Homme: causes, conséquences, prophylaxies et traitements (Doctoral dissertation, Université de Lorraine).

Cuffy, M., Abir, F., & Longo, W. E. (2006).Management of less common tumors of the colon, rectum, and anus.Clinical colorectalcancer,5(5),327-337.

- D -

Dalmasso, G., Thaunat, M., & Peyrat, J.-P. (2014). Carcinogénèse colorectale : impact des bactéries toxinogènes ou pro-inflammatoires. Correspondances en Onco-Théranostic, 3(2), 115-122.

Davis, C. D., & Milner, J. A. (2009). Gastrointestinal microflora, food components and colon cancer prevention. The Journal of nutritional biochemistry, 20(10), 743-752.

De Palma, G., Nadal, I., Collado, M. C., & Sanz, Y. (2009). Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects. British journal of nutrition, 102(8), 1154-1160.

Debré, P., & Le Gall, J. Y. (2014). Le microbiote intestinal. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 198(9), 1667-1684.

Dik, VK, van Oijen, MG, Smeets, HM et Siersema, PD (2016). L'utilisation fréquente d'antibiotiques est associée au risque de cancer colorectal : résultats d'une étude cas-témoins imbriquée. Maladies et sciences digestives , 61 , 255-264.

Dolié, E. (2018). Rôle de la flore intestinale dans l'immunité: usage actuel des probiotiques et futures indications (Doctoral dissertation, Université Toulouse III-Paul Sabatier).

Dominique Gauguier, M. N. (2021, 10, 18).le microbiote intestinal : flore intestinal. inserm.fr. Retrieved April 25, 2024, from https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/.

Ducluzeau, R., & Raibaud, P. (1990). L'etablissement de la flore du tractus gastro-intestinal chez le nouveau-né humain.

- F-

Favier, C. F., de Vos, W. M., & Akkermans, A. D. (2003). Development of bacterial and bifidobacterial communities in feces of newborn babies. Anaerobe, 9(5), 219-229.

Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Laversanne, M., Colombet, M., Mery, L., Piñeros, M., Znaor, A., Soerjomataram, I., & Bray, F. (2024). Algeria - Statistics at a glance, 2022 Top 5 most frequent cancers Number of new cases Number of deaths Number of prevalent cases (5-year). International Agency for Research on Cancer. Retrieved from https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/12-algeria-fact-sheet.pdf.

Filippo CD, Cavalieri D, Paola MD, et al. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. Proceedings of the National Academy of Sciences, 107(33), 14691-14696.

Forslund, K., Hildebrand, F., Nielsen, T., Falony, G., Le Chatelier, E., Sunagawa, S., ... & Pedersen, O. (2015). Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. Nature, 528(7581), 262-266.

France Génomique. (2024). Consulté le 04 27, 2024, sur France Génomique.org: https://www.france-genomique.org/expertises technologiques/metagenomique/metagenomique-sur-amplicon-cible-barcoding-metabarcoding.

Frati, F., Salvatori, C., Incorvaia, C., Bellucci, A., Di Cara, G., Marcucci, F., & Esposito, S. (2018). The role of the microbiome in asthma: the gut–lung axis. International journal of molecular sciences, 20(1), 123.

Fukuda, K., Ogawa, M., Taniguchi, H., & Saito, M. (2016). Molecular Approaches to Studying Microbial Communities: Targeting the 16S Ribosomal RNA Gene. Journal of UOEH, 38(3), 223–232

- *G* –

Guillemot, É. (2013). Étude des couples Chimiokines/Récepteurs comme nouvelles cibles thérapeutiques des cancers colorectaux métastasés: études précliniques (Doctoral dissertation, Université Nice Sophia Antipolis).

- *H* -

Hamilton, S. R.,(2006).Weltgesundheitsorganisation, and International Agency for Research on Cancer, editors (2006)

Haq, A. I., Schneeweiss, J., Kalsi, V., and Arya, M.(2009).The Dukes staging system: a cornerstone in the clinical management of colorectal cancer

Heavey, P. M., & Rowland, I. R. (1999). The gut microflora of the developing infant: microbiology and metabolism. Microbial Ecology in Health and Disease, 11(2), 75-83.

Hervieu, C. (2022). Etude comparative des cellules souches cancéreuses issues de tumeurs primitives et de métastases de cancer colorectal (Doctoral dissertation, Université de Limoges).

Hnatyszyn, A., Hryhorowicz, S., Kaczmarek-Ryś, M., Lis, E., Słomski, R., Scott, R. J., & Pławski, A. (2019). Colorectal carcinoma in the course of inflammatory bowel diseases. Hereditary cancer in clinical practice, 17, 1-9.

Hope, M. E., Hold, G. L., Kain, R., & El-Omar, E. M. (2005). Sporadic colorectal cancer–role of the commensal microbiota. FEMS microbiology letters, 244(1), 1-7.

Huycke, M. M., & Gaskins, H. R. (2004). Commensal bacteria, redox stress, and colorectal cancer: mechanisms and models. Experimental biology and medicine, 229(7), 586-597.

- I -

Itatani, Y., Kawada, K., & Sakai, Y. (2019). Transforming Growth Factor-β Signaling Pathway in Colorectal Cancer and Its Tumor Microenvironment. International journal of molecular sciences, 20(23), 5822.

- J -

Jeong, W., & Jho, E. H. (2021). Regulation of the low-density lipoprotein receptor-related protein LRP6 and its association with disease: Wnt/β-catenin signaling and beyond. Frontiers in cell and developmental biology, 9, 714330.

Jiménez-Lara, A. M. (2007). Colorectal cancer: potential therapeutic benefits of Vitamin D. The international journal of biochemistry & cell biology, 39(4), 672-677.

- K -

Kelley, M. P., Efron, J., Fang, S. H., Safar, B., & Gearhart, S. (2019). Operative anatomy of the colon, rectum, and anus. In Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 2 Volume Set (pp. 1662-1675). Elsevier.

Kilkkinen, A., Pietinen, P., Klaukka, T., Virtamo, J., Korhonen, P., & Adlercreutz, H. (2002). Use of oral antimicrobials decreases serum enterolactone concentration. American journal of epidemiology, 155(5), 472-477.

Kraus, S., & Arber, N. (2009). Inflammation and colorectal cancer. Current opinion in pharmacology, 9(4), 405-410.

- L -

Lai, C. W., Xie, C., Raufman, J. P., & Xie, G. (2022). Targeting post-translational regulation of p53 in colorectal cancer by exploiting vulnerabilities in the p53-MDM2 axis. Cancers, 14(1), 219.

Landman, C., & Quévrain, E. (2016). Le microbiote intestinal: description, rôle et implication physiopathologique. La Revue de médecine interne, 37(6), 418-423.

Lazarova, D. L., Chiaro, C., & Bordonaro, M. (2014). Butyrate induced changes in Wnt-signaling specific gene expression in colorectal cancer cells. *BMC Research Notes*, 7, 226. https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-226

Le Bastard, Q., Al-Ghalith, G. A., Grégoire, M., Chapelet, G., Javaudin, F., Dailly, E., ... & Montassier, E. (2018). Systematic review: human gut dysbiosis induced by non-antibiotic prescription medications. Alimentary pharmacology & therapeutics, 47(3), 332-345.

LEMINE, A. M. (2018). ANATOMIE DE L'ABDOMEN.

Liboko, A. F. B., Mboba, L., Nina, Z., Ndingossoka, R. J., Ngatali, C. F. S., Ndounga, E., ... & Nkoua-Mbon, J. B.(2022). Aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques des cancers colorectaux au CHU de Brazzaville. HEALTH SCIENCES AND DISEASE, 23(4).

Liebl, M. C., & Hofmann, T. G. (2021). The Role of p53 Signaling in Colorectal Cancer. Cancers, 13(9), 2125.

Lievre, A., & Laurent-Puig, P. (2010). La voie de signalisation RAS/MAPK. Cancéro digest, 2(1), 38-42.

Lopez-Siles, M., Martinez-Medina, M., Surís-Valls, R., Aldeguer, X., Sabat-Mir, M., Duncan, S., et al. (2016). Changes in the abundance of Faecalibacterium prausnitzii phylogroups I and II in the intestinal mucosa of inflammatory bowel disease and patients with colorectal cancer.*Inflamm Bowel Dis.*, 22(1), 28-41.

-M-

Macfarlane, G. T., & Macfarlane, S. (2012). Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health. Journal of AOAC International, 95(1), 50-60.

Mackie, R. I., Sghir, A., & Gaskins, H. R. (1999). Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. The American Journal Of Clinical Nutrition, 69(5), 1035S-1045S.

Major, G., & Spiller, R. (2014). Irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease and the microbiome. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity, 21(1), 15-21.

Marisa, L.(2015).Classification et caractérisation des cancers colorectaux par approches omiques (Doctoral dissertation, Université Pierre et Marie Curie-Paris VI).

Markowitz, S. D., Dawson, D. M., Willis, J., & Willson, J. K. (2002). Focus on colon cancer. Cancer cell, 1(3),233-236.

Martin, H. M., Campbell, B. J., Hart, C. A., Mpofu, C., Nayar, M., Singh, R., ... & Rhodes, J. M. (2004). Enhanced Escherichia coli adherence and invasion in Crohn's disease and colon cancer. Gastroenterology, 127(1), 80-93.

Martín, R., Rios-Covian, D., Huillet, E., Auger, S., Khazaal, S., Bermúdez-Humarán, L. G., Sokol, H., Chatel, J.M., & Langella, P. (2023). Faecalibacterium: a bacterial genus with promising human health applications. FEMS microbiology reviews, 47(4), fuad039.

Matsumoto, T., & Sugano, M. (2013). Rinsho byori. The Japanese journal of clinical pathology, 61(12), 1107–1115.

McConnell, B. B., & Yang, V. W. (2009). The role of inflammation in the pathogenesis of colorectal cancer. Current colorectal cancer reports, 5(2), 69-74.

Mohammed, A. A., El-Tanni, H., El-Khatib, H. M., Mirza, A. A., & El-Kashif, A. T. (2016). Molecular classification of colorectal cancer: Current perspectives and controversies. J. EgypNat. Cancer Institute.

- N -

Nagtegaal, I. D., Quirke, P., & Schmoll, H. J. (2012). Has the new TNM classification for colorectal cancer improved care?. Nature reviews Clinical oncology

Niarquin, A. (2022). Le microbiote intestinal: fonctions physiologiques, interactions avec les probiotiques et nouvelles avancées thérapeutiques.

Nougayrède, J. P., & Oswald, É. (2011). Microbiote et cancer colorectal: des bactéries génotoxiques dans le tractus intestinal. Bulletin de l'Académie nationale de médecine, 195(6), 1295-1305.

- O –

Olivier, S., Mir, A., Michalski, J., & Lefebvre, T. (2011). Signalisation et prédispositions métaboliques liées au cancer colorectal. M S-medecine Sciences, 27(5), 514-520.

Organisation mondiale de la Santé (OMS). (2022, mai 17). Afrique subsaharienne : la charge du cancer devrait presque doubler dans les 20 prochaines années. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9438909/.

-P-

Paillas, S. (2011). Etude des mécanismes de résistance à l'Irinotécan dans le cancer colorectal: implication de la MAPK p38 (Doctoral dissertation, Montpellier 2).

Pasquereau-Kotula, E., Martins, M., Aymeric, L. et Dramsi, S. (2018). Importance de Streptococcus gallolyticus subsp. gallolyticus avec le cancer colorectal. Frontières en microbiologie , 9 , 341818.

Pitot, H. C., Goldsworthy, T., & Moran, S. (1981). The natural history of carcinogenesis: implications of experimental carcinogenesis in the genesis of human cancer. Journal of supramolecular structure and cellular biochemistry, 17(2), 133-146.

Pöschl, G., & Seitz, H. K. (2004). Alcohol and cancer. Alcohol and alcoholism, 39(3), 155-165.

Potet, F., Barge, J., Martin, É., Zeitoun, P., & Lambling, A. (1974). Histopathologie du tube digestif. Masson & Cie Èditeurs.

– R -

Rahmouni, O., Dubuquoy, L., Desreumaux, P., & Neut, C. (2016). Microbiote intestinal et développement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. MéDecine/Sciences/MS. MéDecine Sciences, 32(11), 968-973.

Raisch, J., Dalmasso, G., Bonnet, R., Barnich, N., Bonnet, M., & Bringer, M. A. (2016). Certaines bactéries de la flore commensale exacerberaient-elles la carcinogenèse colorectale?. médecine/sciences, 32(2), 175-182.

Rawla, P., Sunkara, T., & Barsouk, A. (2019). Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny*, *14*(2), 89-103.

Renaud, F., Vincent, A., Mariette, C., Crépin, M., Stechly, L., Truant, S., ... & Buisine, MP (2015).L'hypométhylation de MUC5 AC est un prédicteur de l'instabilité des microsatellites indépendamment des facteurs cliniques associés au cancer colorectal. Revue internationale du cancer , 136 (12), 2811-2821.

Rérat, A. (1981). Contribution du gros intestin à la digestion des glucides et des matières azotées chez le monogastrique omnivore. Reproduction Nutrition Développement, 21(5B), 815-847.

Richi, E. B., Baumer, B., Conrad, B., Darioli, R., Schmid, A., & Keller, U. (2015). Aspects sanitaires de la consommation de viande. In Forum Méd Suisse (Vol. 15, pp. 566-572).

Rintala, A., Pietilä, S., Munukka, E., Eerola, E., Pursiheimo, J. P., Laiho, A., Pekkala, S., & Huovinen, P. (2017). Gut Microbiota Analysis Results Are Highly Dependent on the 16S rRNA Gene Target Region, Whereas the Impact of DNA Extraction Is Minor. Journal of biomolecular techniques : JBT, 28(1), 19–30.

Rogers, M. A., & Aronoff, D. M. (2016). The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the gut microbiome. Clinical Microbiology and Infection, 22(2), 178-e1.

Rossi, Oriana, Lisette A. Van Berkel, Florian Chain, M. Tanweer Khan, Nico Taverne, Harry Sokol, Sylvia H. Duncan et al. "Faecalibacterium prausnitzii A2-165 has a high capacity to induce IL-10 in human and murine dendritic cells and modulates T cell responses." *Scientific reports* 6, no. 1 (2016): 18507.

- *S* -

Sadrekarimi, H., Gardanova, Z. R., Bakhshesh, M., Ebrahimzadeh, F., Yaseri, A. F., Thangavelu, L., ... & Kahrizi, M. S. (2022). Emerging role of human microbiome in cancer development and response to therapy: Special focus on intestinal microflora. Journal of translational medicine, 20(1), 301.

Safae, M. A. H. H. A. (2022). Le cancer colique en occlusion expérience du service de chirurgie viscérale à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès (à propos de 41 cas).

Sawicki, T., Ruszkowska, M., Danielewicz, A., Niedźwiedzka, E., Arłukowicz, T. et Przybyłowicz, KE (2021). Un examen du cancer colorectal en termes d'épidémiologie, de facteurs de risque, de développement, de symptômes et de diagnostic. Cancers , 13 (9), 2025.

Schmiel, D. H., & Miller, V. L. (1999). Bacterial phospholipases and pathogenesis. *Microbes and infection*, *1*(13), 1103-1112.

Sears, C. L., & Garrett, W. S. (2014). Microbes, microbiota, and colon cancer. *Cell host & microbe*, *15*(3), 317-328.

Sepp, E., Mikelsaar, M. et Salminen, S. (1993). Effet de l'administration de Lactobacillus casei souche GG sur le microbiote gastro-intestinal des nouveau-nés. Écologie microbienne dans la santé et la maladie , 6 (6), 309-314.

Shek, D., Akhuba, L., Carlino, M. S., Nagrial, A., Moujaber, T., Read, S. A., ... & Ahlenstiel, G. (2021). Immune-checkpoint inhibitors for metastatic colorectal cancer: a systematic review of clinical outcomes. Cancers,13(17), 4345.

Short, E., & Sampson, J. (2019). The role of inherited genetic variants in colorectal polyposis syndromes.Advances in genetics, 103, 183-217.

Simon, J. (2016). Le microbiote intestinal: un" organe" méconnu (Doctoral dissertation, Editeur inconnu).

Simony, J. (2007). Bouleversements architecturaux induits dans la muqueuse colique normale et tumorale par la transformation maligne et la progression tumorale: approche morphologique (Doctoral dissertation,Université Joseph-Fourier-Grenoble I).

- T –

"The gut microbiome plays a crucial role in human health..." (https://www.pileje.fr/revue-sante/microbiote-intestinal-acteur-sante).

Thiercy, A. (2019). Rôle du microbiote intestinal dans les pathologies articulaires inflammatoires (Doctoral dissertation, Université de Lorraine).

Tougeron, D. (2014). Carcinogenèse colorectale, données fondamentales. EMC. Gastro-entérologie, 9(3), 1-5.

- V -

Varesco L. Familial adenomatous polyposis: genetics and epidemiology. Tech Coloproctol. 2004 Dec;8 Suppl2:s305-8. doi: 10.1007/s10151-004-0182-1. PMID: 15666112.

Veziant, J. (2022). Etude de l'association du microbiote intestinal et des caractéristiques de composition corporelle sur les résultats postopératoires du cancer colorectal sporadique non métastatique (Doctoral dissertation, Université Clermont Auvergne).

- W -

Wacouboue, M. (2020). Analyse des interactions entre macrobiote et médicaments.

Watson, AJ et Collins, PD (2011). Cancer du côlon : un trouble de civilisation. Maladies digestives , 29 (2), 222-228.

Weinstock, G. M. (2012). Genomic approaches to studying the human microbiota. Nature, 489(7415), 250-256.

Whang, A., Nagpal, R., & Yadav, H. (2019). Bi-directional drug-microbiome interactions of anti-diabetics. EBioMedicine, 39, 591-602.

Wu, N., Feng, Y. Q., Lyu, N., Wang, D., Yu, W. D., & Hu, Y. F. (2022). Fusobacterium nucleatum promotes colon cancer progression by changing the mucosal microbiota and colon transcriptome in a mouse model. World journal of gastroenterology, 28(18), 1981–1995.

-Y-

Yang, LI et Moïse, HL (2008). Facteur de croissance transformant β : suppresseur ou promoteur de tumeur ? Les cellules immunitaires de 'hôte sont-elles la réponse ?. Recherche sur le cancer , 68 (22), 9107-9111.

Yurgelun, MB, Kulke, MH, Fuchs, CS, Allen, BA, Uno, H., Hornick, JL, ... et Syngal, S. (2017). Mutations des gènes de susceptibilité au cancer chez les personnes atteintes d'un cancer colorectal. Journal d'oncologie clinique , 35 (10), 1086.

-Z-

Zimmer, J., Lange, B., Frick, J. S., Sauer, H., Zimmermann, K., Schwiertz, A., ... & Enck, P. (2012). A vegan or vegetarian diet substantially alters the human colonic faecal microbiota. European journal of clinical nutrition, 66(1), 53-60.

Zitouni, M., Grangaud, J. P., & Cherf-Bouzida, F. Le scientifique moderne entre dogmatisme et scepticisme, un cas d'étude: le cancer du sein. *Algerian Journal of Health Sciences*, 9.

ANNEXES

I. Annexes

I.1. Annexe 1

Tableau 5 : Répartition des cas par tranche d'âge tout sexe confondu.

	CANCER DU RECTUM	CANCER DU COLON	CANCER COLORECTAL
28-37	2	2	4
38-47	12	12	24
48-57	15	12	27
58-67	20	10	30
68-77	16	13	29
78-87	5	11	16
88-97	5	3	8
98-107	0	1	1

Tableau 6 : Représentation graphique de la répartition des cas selon le sexe.

	N° des patients atteints par CCR
femmes	74
hommes	64

Tableau 7 : Répartition des cas selon l'âge et le sexe.

	femmes	hommes
28-37	3	1
38-47	14	10
48-57	15	12
58-67	14	15
68-77	14	15
78-87	9	7
88-97	**5**	**3**
98-107	0	1

Tableau 8 : Répartition des cas selon les types histologiques.

types histologiques	N° des patients
ADK	126
ADK mucineux	12

Tableau 9 : Répartition des cas selon le degré de différenciation de l'ADK.

Degré De Différenciation de L'ADK	N° des patients
Bien différencié	65
Moyennement	60
indifférenciées	1

I.2. Annexes 2

1. MATERIELS /REACTIFS

Tableau 10 : VERRERIES

Lame & Lamelle **cuve de coloration en verre (type Coplin & type Hellendhal)** **Cuve de rinçage en verre** **Cristallisoir Bécher** **Entonnoir Erlenmeyer** **Compte-goutte** **Pipette Pasteur**	

Tableau 11 : MATERIELS

Microtome 	***Etuve*** 
Plaque chauffante 	***l'appareil de l'inclusion*** 
Microscope photonique 	

Tableau 12 : ***REACTIFS***

Formol	*l'Eukit* 
Alcool absolu à 100°	
Eau distillée	
Xylène	
Paraffine	
Colorants (Hématéine –éosine)	
l'Eu kit	

2. Annexe 2.1 :

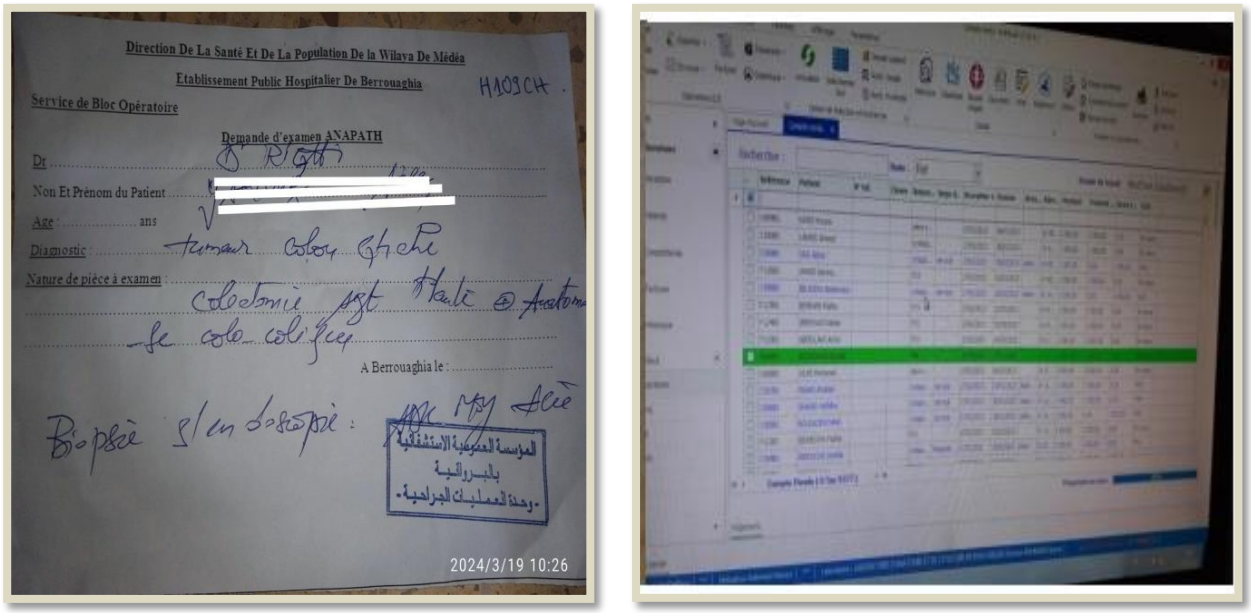


Figure : Enregistrement des informations de patient (**prise personnelle 2024).**

3. Annexe 2.2



Figure : La mise en casettes **(prise personnelle 2024).**

4. Annexe 2.3



Figure : l'étape de déshydratation et d'imprégnation **(prise personnelle 2024).**

5. Annexe 2.4



Figure : Chauffage du paraffine dans l'étuve **(prise personnelle 2024).**

6. Annexe 2.5



Figure : Étape de l'inclusion à l'aide d'un automate **(prise personnelle 2024).**

7. Annexe 2.6



Figure : Étape de préparation bloc de paraffine **(prise personnelle 2024).**

8. Annexe 2.7

Tableau 13:Répartition des réactifs de la déshydratation dans les bacs de l'automate

	Alcool 1	**Alcool 1**	**Alcool 1**	**Alcool 1**	**Xylène 1**	**Xylène 1**	**Paraffine 1 60 °C**	**Paraffine 1 60 °C**
Biopsie	1H	1H	1H	1H	1H	1H	1H	1H
Pièce opératoire	1H30 min	1H30 min	1H30 min	1H30 min	1H30 min	1H30 min	1H30min	1H30min

9. Annexe 2.8



Figure : préparation à la coupe histologique **(prise personnelle 2024).**

10.Annexe 2.9



Figure : déparaffinage par plaque chauffante **(prise personnelle 2024).**

11.Annexe 2.10



Figure : La coloration **(prise personnelle 2024).**

12.Annexe 2.11



Figure : Montage **(prise personnelle 2024).**