REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE MEDEA

FACULTE DES SCIENCES



Mémoire

Présenté on vue de l'obtenir le diplôme de **Master**

En Sciences de la nature et de la vie

Spécialité : Immunologie et maladies infectieuses

Par :

GUENDOUZ Sara
HADJERSI Bachira

Thème :

Dépistage immunologique du cancer colorectal

Soutenue publiquement le : 25 /06 /2023., Devant le jury composé de :

Khoudir Samia	**MAA**	UYFM	Présidente
Meddah Belkacem	**MAA**	UYFM	Examinateur
Zebari Karim	**Assistant**	EPH de Médéa	Encadreur
Nasri Riad	**MCB**	UYFM	Co-Encadreur

Année universitaire 2022/2023

Remerciement

En préambule à ce mémoire, louange à ALLAH le tout miséricordieux de nous avoir guidés et aidés dans notre chemin.

Nos premiers remerciements iront à notre promoteur ZEBARI.K qui nous a conseillé tout le long de ce mémoire. Pour sa disponibilité, sa patience et ses remarques avisées. Nos remerciements notre co-encadreur Nasri Riad pour sa patience et ses remarques.

Nous remercions également les membres de jury : la présidente Khoudir Samia et l'examinateur

Meddah Belkacem.

Notre reconnaissance et notre gratitudes vont aux: Professeur ZITOUNI, qui nous accepté et aidé au niveau de son laboratoire d'analyse et A toute l'équipe de laboratoire chefa.

Dédicaces

Je dédie ce travail

A mes très chers parents qui ont toujours été là pour moi, et qui m 'ont donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. J 'espère qu 'ils trouveront dans ce travail toute ma reconnaissance et tout mon amour.

A tous ceux qui me tiennent à cœur… à tous ceux qui m 'ont soutenu et guidé sur le bon chemin….

A mes chers sœurs Zineb, Hadjer, Nabila, et Adila, pour leur soutien moral, et leurs sacrifices le long de mon chemin, à mon chère frère Yasser et A tous mes neveux.

Je le dédie spécialement à tous mes oncles, tantes et leurs enfants.

Je le dédie particulièrement à ma copine Nesrine pour être à mes cotés à chaque pas, tous l'amour pour son cœur.

A toutes mes amies : Rahil, Chaimaa, Amina, Meriem, Radia, Hayat.

A ma binôme Bachira

Sara

Dédicace

Je dédie ce travail au bon Dieu, en qui j' ai toujours cru, En qui je croirai toujours .

A MES PARENTS BIEN-AIMES

Je vous dédie ce mémoire en reconnaissance de votre amour et de votre

affection que vous n avez jamais cessé de me prodiguer .

je ne trouve pas de mots assez forts pour exprimer mon immense amour et ma profonde gratitude pour tous les sacrifices et les efforts que vous consentis pour mon education.

Vous m'avez toujours guidée , soutenue , conseillée avec la plus grande sagesse.

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

A MON CHER FRERE MOHAMED

A MA CHERE SOEUR YASMINE

Tous mes proches

A ma chère amie, ma binôme sara

A mes trés cheres amies et mes collègues

À tous ceux qui m aiment et tous ceux que j' aime

Bachira

Liste des tableaux

Tableaux 1 : Dépistage selon le niveau de risque de cancer colorectal (CCR) 25

Tableaux 02 : Les avantages et les limites des tests de dépistage du cancer colorectal 30

Tableaux 03 : Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires approuvés par la FDA pour le traitement du cancer colorectal 39

Tableaux 04 : Répartition des cas selon l'âge**.** 49

Tableaux 05 : Nombre des cas selon l'âge et le sexe 51

Tableaux 06 : Nombre des cas selon les résultats du test Hemocullt 52

Tableaux 07 : Nombre des cas selon le sexe et le résultat Hemocullt positif.....53

Tableaux 08 : Nombre des cas selon le taux de l'ACE 54

Tableaux 09 : Nombre des cas selon le taux de CA19.9 54

Tableaux 10 : Répartition d'ACE positive selon le sexe.....55

Tableaux 11 : Répartition de CA19.9 positive selon le sexe.....55

Tableaux 12 : Répartition de population en fonction de dosage d'ACE, sexe et tranche d'âge 56

Tableaux 13 : Répartition de population en fonction de dosage de CA19.9, sexe et tranche d'âge.....56

Tableaux 14 : Loi de Khi 2 59

Tableaux 15 : Tableau Khi 2 selon la prise de tabac et résultat Hemocullt 60

Tableaux 16 : Tableau Khi 2 selon la pratique d'une activité physique et le résultat Hemocullt ...60

Tableaux 17 : Tableau Khi 2 selon le poids et le résultat Hemocullt.....61

Tableaux 18 : Tableau Khi 2 selon le poids et le résultat Hemocullt.....61

Liste des figures

Figure 01: Immunité anti-tumorale 2

Figure 02: Effet d'activation Cellules iNKT dans anti-tumoral immunité 4

Figure 03: Cellules B en tant que médiateurs positifs de la réponse anti tumorale 7

Figure04 : Traitement et la présentation des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH-I) 9

Figure 05: Inhibition de la réponse anti-tumorale par TGF-β 11

Figure 06 : Carte présentant les taux d'incidence estimés standardisés sur l'âge (monde) en 2018, colo rectum, deux sexes, tous âges 13

Figure 07 : Mécanismes moléculaires du CCR 21

Figure 08 : Mécanismes d'activation et de régulation des facteurs de transcription oncogènes dans le CRC 22

Figure 09: Modes d'actions des inhibiteurs de l'angiogenèse 36

Figure 10 : Cibles des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires actuellement approuvés par la FDA 38

Figure 11 : Etapes du processus de test Hemocullt 44

Figure 12 : Résultats négatif 45

Figure 13 : Principe de test FOB 46

Figure 14 : Positions de réactifs dans la barrette 48

Figure 15 : Principe de technique ELFA 48

Figure 16 : Résultat après une heure de dosage des marqueurs ACE et CA19.9 48

Figure 17 : Répartition de notre population selon les tranches d'âge 50

Figure 18 : Répartition de notre population selon le sexe 50

Figure 19 : Répartition de notre population en fonction de l'âge et du sexe 51

Figure 20 : Répartition de notre population selon les résultats de test Hemocullt 52

Figure 21 : Répartition de population selon le sexe et le résultat Hemocullt positive 53

Figure 22 : Répartition de la population selon le taux d'ACE..... 54

Figure 23 : Répartition de la population selon le taux de CA19-9 55

Figure 24 : Distribution de la population selon le tabagisme 57

Figure 25 : Distribution de la population selon la pratique d'une activité physique..... 58

Figure 26: Distribution de la population selon le poids..... 58

Figure 27 : Distribution de la population selon la consommation de fast-food..... 59

Liste des abréviations

5-FU : 5-fluorouracile

AAT: Antigènes Associés aux Tumeurs

ACE : Antigène carcino-embryonnaire

AcM : Ensemble des anticorps monoclonaux

ADCC: Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity

ADN : Acide désoxyribonucléique

Ag: Antigène

APC : Adenomatous Polyposis Coli

ARN: Acide ribonucléique

BAX: B-cell Lymphoma 2-associated Protein X

Bcl-XL: B-cell leukemia/lymphoma XL

BCR : Récepteur des cellules B

BMPR1A : Bone morphologenetic protein receptor type 1A

BRAF: v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1

CA-19.9: Carbohydrate Antigen

CCR: cancer colorectal

CD: Cluster of differentiation**.**

CD1d: Corécepteur des α-GalCers reconnu par le TCR invariant des cellules NKT

CD40L: CD40 ligand

CDC: Centeres for disease control

C-Flip: Cellular Flick-like inhibitory protein

CIN : Chromosomal Instability

CMH: complexe majeur d'histocompatibilité

CMV : Cytomégalovirus

CPA : Cellules présentatrices d'antigène

CPI: Check Point Inhibiteurs

CRC: Cancer Research Campaign

CT: Coloscopie Virtuelle

CTLA-4: CTL-associated Antigen 4

CTLs: Cytotoxic T Lymphocytes

DAMP: Damage associated molecular patterns

Dc: Dendritic Cells

DR5: Death Receptor 5

EBRT: External Beam Radiation Therapy

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

EPH: Emergencypharmacists

ErbB : Erythroblastosis Oncogene B

ERAP1: Endoplasmic reticulum Amino-peptidase 1

ERAP2: Endoplasmic reticulum Amino-peptidase 2

Fas : Apoptosis Stimulating Fragment

FasL : Apoptosis Stimulating Fragment Ligand

FDA: Food and Drug Administration

FIT : Test Immunochimique Fécal

Fzd : Frizzled

HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

HLA : Human Leukocyte Antigens

HNPCC : cancer colorectal héréditaire non polyposique.

ICI : Inhibiteur de point de Contrôle Immunitaire

ICOSL: Inducible T-cell co-stimulator ligand

IL: Interleukine

INF-γ : Interféron γ

iNKT: Natural Killer T Cell invariant

IGF-1: Insulin-like growth factor

GLOBOCAN: Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence

KRAS: Kristen rat sarcoma viral oncogene homolog

LRP5/6: Low –Density Liprotein Reseptor-Related Protein 5/6

MAPK: Mitogen Activated Kinase –like Protein

MLH1: MutL Protein Homolog 1

MMR: Mis Match Repair

MSH2 : MutS Protein Homolog 2

MSH6 : MutS Protein Homolog 6

MYH: MutY Homolog

NKR: Natural Killer Cell Receptor

NKT : Natural killer T

OLT : Organes Lymphoïdes Tertiaires

PAF : Polypose Adénomateuse Familial

PD1: Programmed Cell Death Protein 1

PDL-1: Programmed Cell Death Potein 1 Ligand

PMS2: Protéine postmeiotic segregation increased 2

RE : Réticulum Endoplasmique

RNS: Reactive Nitrogen Species

ROS: Espèce Réactive de l'oxygène

RTK: Receptor Tyrosine Kinase

SMAD: SMAD Family Member

TAP : Transporteur Associé à la transformation des antigènes

TCF4/LEF: T-Cell Factor/L**y**mphoid Enhancer Factor

TCR: Récepteur des cellules T

T CD4+: Les Cellules T CD4+

T gd: Lymphocyte T gamma delta

TGFβ: Transforming Growth Factor Beta

Th: Les Lymphocytes T helper

TIGIT : T Cell Immunoglobulin And ITIM Domain

TNF-α: Tumor Necrosis Factor-α

TNF-β: Tumor Necrosis Factor-β

TNM : Tumeur Node Métastase

TP53 : Tumor Protein P53

Treg : T régulateur

TRAIL: Tumor Necrosis Factor –Related Apoptosis-Inducing Ligand

TSG : Tumor Suppressor Gene

T γδ: Lymphocytes *T* gamma delta

Sommaire

Remerciement

Dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction... 1

Chapitre I : Revue bibliographique 2

I.1. Immunité anti tumorale.....2

1.1. Réponse immunitaire innée.....2

1.1.1. Cellules NK 3

1.1.2.Lymphocytes NKT.....3

1.1.3. Macrophages.....4

1.1.4. Lymphocytes T gamma-delta 4

1.1.5. Neutrophiles.....5

1.1.6. Cellules dendritiques.....5

1.2. Immunité adaptative.....6

1.2.1. Lymphocytes T 6

1.2.2. Lymphocytes B 6

1.2.3. Lymphocytes T régulatrices.....7

1.3. Echappement tumoral à la réponse immunitaire.....8

1.3.1. Perte d'expression du CMH 8

1.3.2. Altération de la présentation antigénique 8

1.3.3. Molécules de co-stimulation.....9

1.3.4. Résistance à l'apoptose.....10

1.3.5. Molécules immunosuppressives 10

1.3.6. Facteur de croissance transformant-β (TGF-β).....11

1.3.4. L'interleukine-10 11

1.3.7. Voie PD-1/PDL-1 : un principal mécanisme tumoral d'échappement immunitaire.....11

I.2.Cancer colorectal.....12

2.1. Définition..... 12

2.2.Épidémiologie 12

2.2.1. Dans le monde..... 12

2.2.2. En Algérie 13

2.2.3. A Médéa..... 14

2.3. Facteurs de risques.....14

2.3.1. Antécédents personnels et médicaux 14

a) Age..... 14

b) sexe.... 15

c) Maladies predisposantes (maladies inflamatoire de l'intestin).....15

d) Diabète.....15

2.3.2. Mode de vie et apport alimentaire 15

a) Obésité 15
b) Inactivité physique.....15
c) Alcool.. 15
d) tabagisme.....15
e) Viande rouge.....15

2.3.3. Facteurs génétiques.....15

a) Syndrome de Lynch.....15

b) Syndrome de polypose adénomateuse familiale (PAF).....16

c) Syndrome de Peutz-Jeghers.....16

d) Syndrome de polypose juvenile.....16

2.4. Marqueurs sériques 16

2.4.1. Antigène carcino-embryonnaire 16

2.4.2. Antigène carbohydrate.....16

2.5. Cancérogenèse 17

2.5.1. Mécanismes de la cancérogenèse colorectale 17

2.5.1.1. Mécanismes moléculaires de la cancérogénèse colorectale.....17

a) Instabilité chromosomique.....17

b) Instabilité microsatellite 17

c)altérations épigénétiques.....18

2.6. Mécanismes moléculaires 19

2.6.1. Voie Wnt/ APC/β-caténine 19

2.6.2. Voies de signalisation associées aux récepteurs à activité tyrosine.....19

2.6.3. Voies TGFβ et de p53.....20

a) La voie TGFβ 20

b) voie P53... 20

2.7. Facteurs de transcription.....21

2.8. Etude clinique 22

2.8.1. Signes clinique 22

I.3. Dépistage 23

3.1. Généralités 23

3.2. Stratégie de dépistage 24

3.3. Différences entre dépistage et diagnostique 24

3.4. Types de dépistage..... . ..26

3.4.1. Tests de visualisation directe 26

3.4.2. Tests basés sur les selles 27

3.4.3. Tests sanguins 27

3.5. Avantages et les limites des tests de dépistage 28

3.6. Diagnostique 31

3.6.1. Moyens de diagnostiques 31

3.6.1.1. Bilan initial 31

I.4. Traitements 31

4.1. Chirurgie 31

4.2. Chimiothérapie.....32
4.2.1. Chimiothérapie adjuvante 32
4.2.2. Chimiothérapie néoadjuvante 32

4.2.3. 5-fluorouracile 33
4.2.4. Irinotécan 34

4.2.5. Oxaliplatine.....34

4.3. Radiothérapie 34
4.4. Les thérapies ciblées 35
4.4.1. Inhibiteurs du VEGF 35
4.4.2.Bevacizumab 35
4.5. Inhibiteurs de l'EGFR 36

4.6. Immunothérapie 37

4.6.1. Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire 37
4.7. Aliments conseillés et déconseillés.....39

4.7.1. Aliments conseillés 39

4.7.2. Aliments déconseillée 40

Chapitre II : Matériels et Méthodes.....42

1. Présentation du travail.....42

2. Echantillons d'étude.....42

3. Méthodologie 42

3.1. Test Hemocullt.....42

3.2. Dosage des marqueurs tumoraux..... 47

Chapitre III : Résultats 49

1. Caractéristique générale épidémiologique 49

2. Caractéristique immunologique 52

3. Caractéristique selon les facteurs de risques.....57

Chapitre IV : Discussion 62

Conclusion 64

Références bibliographiques

Annexe

Résumé en français, anglais et en Arabe

Introduction

Le cancer colorectal comme tous les cancers, survient après des transformations des cellules normales du colon et du rectum en cellules tumorales, ces dernières subissent des mutations génétiques, qui conduisent à la prolifération cellulaire incontrôlée et non régulée, entrainant la formation d'une masse tumorale qui peut se développer et se propager dans tout le corps par métastases [24].Le cancer colorectal est parmi les cancers les plus fréquents dans le monde En Algérie, selon le registre de cancer 2018, il est classé le deuxième après le cancer du poumon chez l'homme et le cancer du sein chez la femme[27].

Le cancer colorectal est diagnostiqué par plusieurs moyens parmi eux, il y a des techniques d'imagerie médicale (Scanner, IRM, Radiographie, etc), des examens cliniques,-mais seul le dosage de l'antigène carcino-embryonnaire et l'antigène carbohydrate est réalisé dans le bilan initial et le suivi du cancer colorectal [55].

Son dépistage se fait grâce à des tests de visualisation directe (la coloscopie, sigmoidoscopie flexible, etc.) et tests basés sur les selles : test de recherche de sang occulte dans les selles à bases de gaïac (Hemoccullt 2) et le test immunochimique fécal (Hemoccullt 1) [54].

Selon les données épidémiologiques, il y a une augmentation du taux d'incidence de cancer colorectal. Il était de 11% en 2020, puis de 12% en 2021, et en 2022, il est passé à 22%. Dans le cadre de prévention du cancer colorectal, on a proposé un dépistage immunologique de CCR (Test Hemocullt) sur une population exposée à des facteurs de risque (comme l'âge, l'obésité, le tabagisme, l'inactivité physique, et l'alimentation). [26]

L'objectif de ce travail repose sur un échantillon de 196 patients dans la wilaya de MEDEA qui sont exposés à des facteurs de risques ou susceptibles de développer un cancer colorectal, mais qui n'avaient pas encore possèdent des symptômes cliniques (asymptomatiques).

Pour cela, nous avons évalué l'efficacité test immunologique « Hemocullt » dans le cadre de la prévention du CCR, finir par décrire l'utilité de l'utilisation des marqueurs tumoraux ACE et CA19-9.

Chapitre I: Revue bibliogrphique

I.1. Immunité anti tumorale

Le terme "immunité anti tumorale" désigne les réponses immunitaires innées et adaptatives qui permettent de contrôler les tumeurs. La transformation du système immunitaire en une force destructrice contre les tumeurs a été réalisée dans un large éventail de cancers humains [1] (Figure 01).

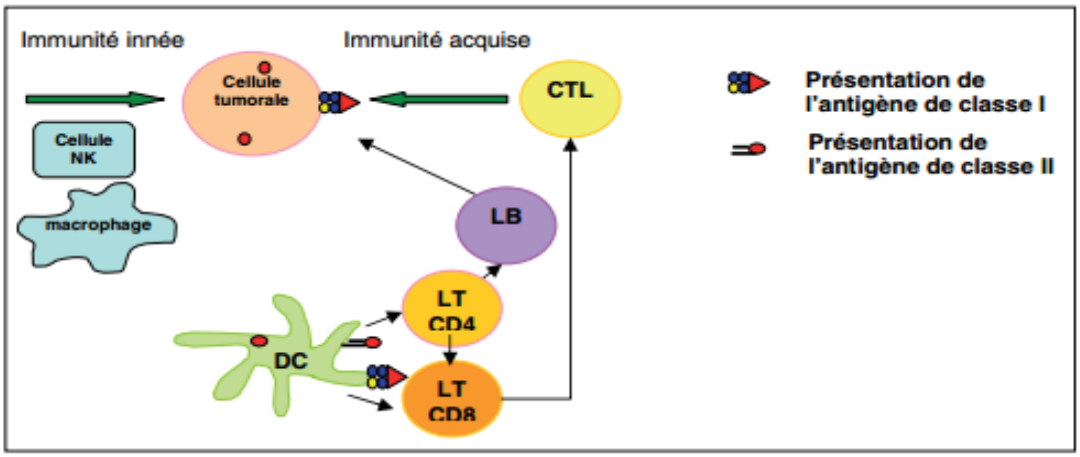


Figure 01 : Immunité anti-tumorale [2]

1.1. Réponse immunitaire innée

Le système immunitaire inné constitue une défense de première ligne, non spécifique, contre les agents pathogènes et le cancer. En réponse aux motifs moléculaires et cellulaires associés aux agents pathogènes et aux cellules cancéreuses, les cellules effectrices du système immunitaire inné sont capables à la fois d'éliminer les cellules, de recruter et d'amorcer la réponse adaptative. Les cellules effectrices du système immunitaire comprennent les cellules dendritiques, les macrophages, les granulocytes, y compris les neutrophiles, les mastocytes, les basophiles et les cellules tueuses naturelles (NK). Les cellules immunitaires innées exercent une activité anti tumorale par la détection d'antigènes associés aux tumeurs (AAT) et de motifs moléculaires associés à des lésions (DAMP). La détection des TAA et des DAMP par les cellules innées est essentielle pour l'immunosurveillance du cancer, processus par lequel le système immunitaire surveille et contrôle la croissance des cellules tumorale [3].

1.1.1. Cellules NK

Les cellules tueuses naturelles (NK) sont des cellules lymphoïdes innées qui jouent un rôle fondamental dans la résistance de l'hôte au cancer grâce à leur capacité à tuer directement les cellules tumorales et à réguler l'immunité adaptative contre les tumeurs. Contrairement aux lymphocytes T cytotoxiques, les cellules NK manquent de récepteurs pour reconnaître les antigènes, mais peuvent reconnaître les cellules normales et tumorales infectées par le virus. Son activité tumoricide est dite « naturelle » car non induite par des antigènes spécifiques. Le mécanisme par lequel les cellules NK font la distinction entre les cellules normales et anormales est actuellement à l'étude. Il existe des preuves que les molécules du CMH de classe I trouvées à la surface des cellules normales inhibent les cellules NK et évitent/empêchent la lyse cellulaire. Ainsi, les niveaux d'expression réduits des molécules du CMH de classe I qui caractérisent de nombreuses cellules tumorales activent les cellules tueuses naturelles, entraînant une lyse tumorale [4].

1.1.2. Lymphocytes NKT

Les cellules NKT sont les principales dans la réponse anti tumoral. Sont des lymphocytes T innés qui possèdent un phénotype effecteur/mémoire**.** Les cellules NKT partagent les caractéristiques des cellules T et NK conventionnelles et sont définies par la présence de plusieurs marqueurs de surface des cellules T et NK. La plupart des cellules NKT réagissent contre les antigènes glycolipidiques dans le contexte de CD1d, qui est une glycoprotéine semblable au CMH de classe I. Le CD1d est exprimé sur les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et les hépatocytes [5]**.**

Il existe 3 types de cellules NKT : les NKT de type I, les NKT de type II et les cellules de type iNKT.

Les cellules iNKT sont connues pour exercer une activité anti tumorale de manière directe ou indirecte. Les cellules iNKT peuvent produire rapidement des cytokines variées et en grande quantité en réponse à des stimuli, ce qui fait le lien entre l'immunité innée et l'immunité adaptative. Les tumeurs exprimant des molécules CD1d peuvent être directement tuées par ces cellules iNKT par le biais de l'interaction Fas-FasL, perforine, granzyme B et TRAIL (tumor necrosis factor a-related apoptosis-inducing ligand). Les cellules iNKT sécrètent diverses cytokines lors de leur activation et activent indirectement des mécanismes anti tumoraux. Les cellules iNKT produisent de l'IFN-γ, de l'IL-2, l'IL-4, l'IL-5, l'IL-6, l'IL -10,

l'IL-13, l'IL-17, l'IL-21, l'IL-22, du TNF-a, du TGF-b et du GM-CSF, qui affectent un large spectre de cellules immunitaires, notamment les cellules dendritiques, les macrophages, les neutrophiles, les cellules NK et les lymphocytes T et B. En outre, les cellules iNKT activées expriment le CD40L et induisent la maturation des cellules dendritiques (CD) par l'interaction CD40-CD40L [6] (Figure 02).

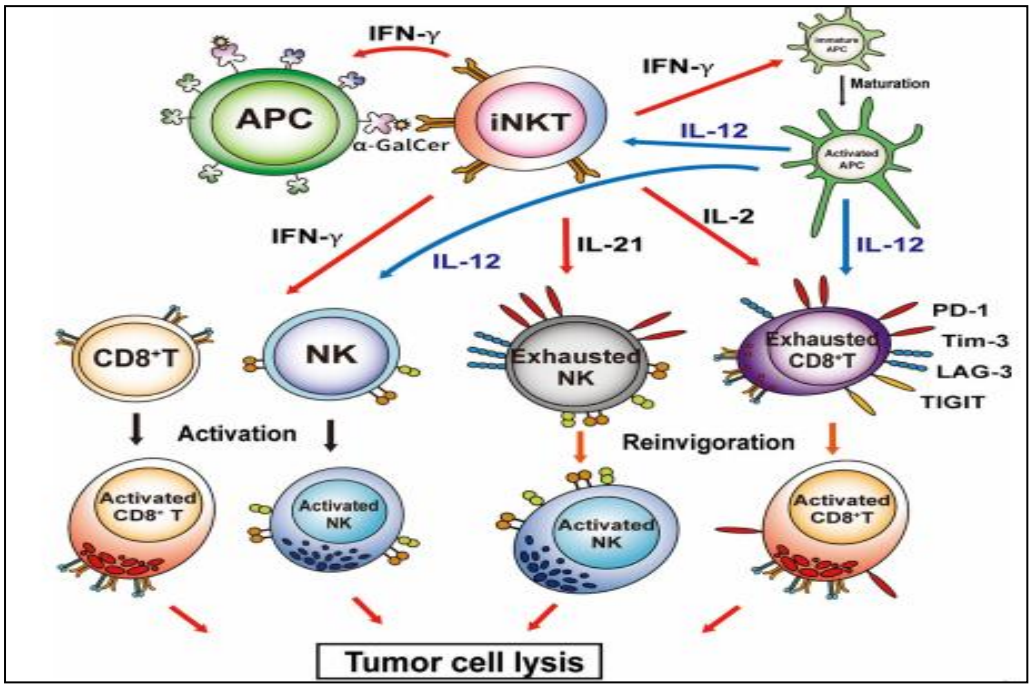


Figure 02 : Effet d'activation Cellules iNKT dans anti-tumoral immunité [6]

1.1.3. Macrophages

Les macrophages peuvent tuer des cellules tumorales spécifiques lorsqu'ils sont activés par une combinaison de facteurs tels que les lymphokines (facteurs solubles produits par les cellules T) et les interférons. Dans certaines circonstances, les macrophages peuvent présenter des antigènes associés à la tumeur aux lymphocytes T et stimuler des réponses immunitaires spécifiques à la tumeur [7].

1.1.4. Lymphocytes T gamma-delta

Les cellules T γδ sont impliquées dans une variété de processus de réponse immunitaire, y compris la défense immunitaire et la surveillance immunitaire contre l'infection et la tumorigenèse. Les cellules T γδ reconnaissent de multiples antigènes ou molécules associés aux tumeurs de manière dépendante des récepteurs des cellules T (TCR) et des récepteurs des cellules tueuses naturelles (NKR). Les cellules T γδ présentent non seulement une capacité de

destruction directe de diverses tumeurs, mais exercent également des réponses immunitaires anti tumorales de manière indirecte en facilitant la fonction d'autres cellules immunitaires, telles que les CD, les cellules B et les cellules T $CD8^+$ [8]. Premièrement, les cellules T γδ peuvent tuer les cellules tumorales directement en sécrétant de la perforine et du granzyme B. Les cellules T γδ reconnaissent les cellules tumorales et libèrent de la perforine et du granzyme B dans l'espace synaptique. Ils pourraient ensuite activer les caspases pour briser l'ADN des cellules tumorales et entraîner la mort de ces dernières. Deuxièmement, les cellules T γδ tuent les cellules tumorales par cytotoxicité cellulaire dépendante d'anticorps (ADCC). Troisièmement, les cellules T γδ tuent les tumeurs par la voie Fas/FasL et TRAIL. Les cellules T γδ constituent un sous-ensemble distinct de cellules T dont les récepteurs sont constitués de chaînes γ et δ, différentes des cellules T αβ classiques. Les cellules T γδ sont considérées comme un membre de l'immunité innée en raison de leur reconnaissance antigénique non limitée par le CMH, de leur réponse rapide aux agents pathogènes envahissants et de leur détection des changements précoces des cellules malignes. Une fois activées, elles peuvent favoriser l'activation des cellules immunitaires adaptatives, telles que les cellules T et les cellules B, en sécrétant diverses cytokines. Ainsi, les cellules T γδ sont considérées comme un pont entre l'immunité innée et l'immunité acquise. Ainsi, les cellules T γδ sont considérées comme un pont entre l'immunité innée et l'immunité acquise [9].

1.1.5. Neutrophiles

Les neutrophiles constituent la population cellulaire la plus prédominante du système immunitaire [10].

Les neutrophiles peuvent agir comme des cellules effectrices et combattre le cancer, ce qui conduit à l'éradication des cellules tumorales [11]. Ces neutrophiles jouent un rôle anti cancéreuses par le biais de déférent mécanismes, notamment l'induction d'une cytotoxicité cellulaire dépendent des anticorps, un effet cytotoxique direct ainsi que l'activation de l'immunité adaptative anti tumorales [12].

1.1.6. Cellules dendritiques

Les cellules dendritiques (CD) sont les principales cellules présentatrices d'antigènes du système immunitaire et jouent un rôle clé dans le contrôle de la tolérance et de l'activation immunitaires en tant que telles, les CD sont les principaux médiateurs de l'immunité contre les tumeurs [13].

1.2. Immunité adaptative

L'immunité adaptative englobe les réponses spécifiques aux antigènes qui sont assurées par les lymphocytes B et T. Les réponses adaptatives anti-tumorales sont principalement médiées par les cellules T $CD4^+$ et $CD8^+$ [1].

1.2.1. Lymphocytes T

L'effet cytotoxique des lymphocytes T $CD8^+$ est la principale fonction du système immunitaire adaptatif contre les tumeurs. Les lymphocytes T $CD8^+$ cytotoxiques (CTLs) sont efficaces pour déclencher l'apoptose des cellules cibles via de multiples voies de lyse :

- Voie lytique perforine /granzyme
- Voie apoptotique Fas/Fas ligand
- Les CTLs peuvent aussi exprimer leur cytotoxicité par la sécrétion des cytokines comme l'IFN-γ, le TNF-α et le TNF-β qui contribuent à la défense anti-tumorale par différents mécanismes.

L'importance de la place des lymphocytes T $CD4^+$ dans la réponse immunitaire anti tumorale, bien que l'initiation de l'activation des lymphocytes T $CD8^+$ par les lymphocytes T $CD4^+$. Les lymphocytes T $CD4^+$ peuvent se différencier en plusieurs sous-populations [14].

Les cellules Th1 sécrètent principalement l'INF-γ, l'IL2, le TNF-α et le TNF-β et conduisent à une immunité de type cellulaire. Les cellules Th2 produisent préférentiellement l'IL4, l'IL5, l'IL10, l'IL13 et le TGF-β et elles conduisent plutôt à l'immunité humorale. Elles sont responsables de l'activation des lymphocytes B, de l'induction de la sécrétion d'immunoglobulines, de l'activation des mastocytes et des éosinophiles.et ils sont également des antagonistes des Th1 par l'effet de l'IL4 [14]**.**

1.2.2. Lymphocytes B

Les cellules B, conformément à leur capacité à absorber de faibles concentrations d'antigènes à l'aide de leurs récepteurs de cellules B (BCR), sont des cellules présentatrices d'antigènes efficaces. Les cellules B à mémoire ont une longue durée de vie et pourraient présenter des antigènes favorisant l'expansion des lymphocytes T et la formation ultérieure de la mémoire,

une fois que la vague initiale de cellules dendritiques s'estompe. Ensuite les cellules B sont à proximité des cellules T, ce qui suggère une coopération étroite et continue [15].

Bien que la lymphotoxine puisse faciliter la tumorigenèse, cette cytokine produite par les cellules B peut également faciliter la formation d'organes lymphoïdes tertiaires (OLT). En fait, la présence de cellules B en forte densité dans les OLT est un marqueur de pronostic permettant de prédire une plus longue survie des patients dans le cancer. En plus de leur capacité à produire des cytokines, les cellules B fabriquent également plusieurs chimiokines et recrutent d'autres cellules immunitaires dans les organes lymphoïdes secondaires, les lymphocytes B anti tumoraux est encore renforcé par leur capacité à fournir des antigènes et des anticorps. par leur capacité à fournir une aide indépendante de l'antigène aux cellules T cytolytiques anti tumorales par le biais d'interactions entre CD27 et CD70 [15] (Figure 03).

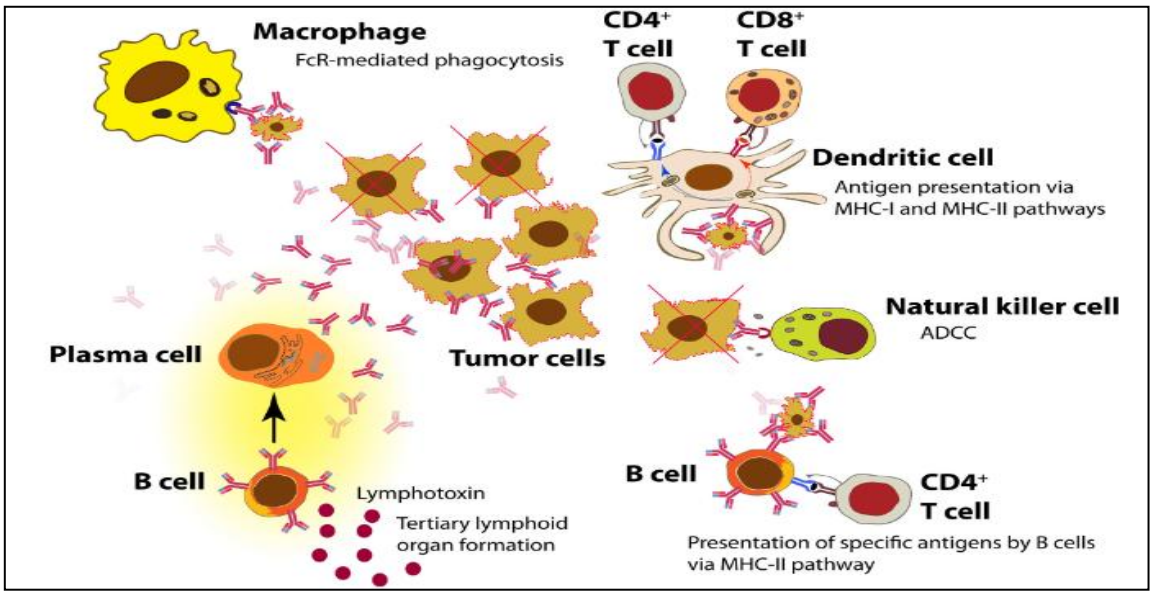


Figure 03 : Cellules B en tant que médiateurs positifs de la réponse anti tumorale [15].

1.2.3. Lymphocytes T régulatrices

Les cellules T régulatrices (Tregs) suppriment les réponses immunitaires anormales /excessives aux antigènes du soi et du non soi afin de maintenir l'homéostasie immunitaire [16]. Ces cellules inhibent, après contact cellulaire, l'activation et la prolifération de cellules T $CD4^+$ et $CD8^+$ spécifiques, ainsi que la production d'IL-2. Quelques cellules Tregs expriment PD1 qui, en s'engageant avec son ligand B7-H1 (PDL-1), empêche la production d'IL-12 par les cellules dendritiques myéloïdes, réduisant ainsi leur possibilité d'induire une réponse immunitaire effective [2].

Dans de nombreux cancers les cellules T s'accumulent dans le sang périphérique des patients. Une augmentation de la fréquence des Tregs est généralement considérée comme un marqueur de mauvais pronostic [17].

1.3. Echappement tumoral à la réponse immunitaire

Bien qu'il existe une réponse anti-tumorale naturelle, la tumeur s'échappe au système immunitaire. Les mécanismes permettant d'échapper au système immunitaire et d'ignorer la cellule tumorale se déroulent en trois phases distinctes : élimination, équilibre et échappement. C'est la théorie de l'immuno-édition du cancer, ou théorie des trois E. Dans ces mécanismes d'échappement, on distingue des mécanismes propres aux cellules tumorales et des mécanismes propres au système immunitaire [18].

1.3.1. Perte d'expression du CMH

Les tumeurs ont développé plusieurs mécanismes pour échapper à la cytotoxicité médiée par les cellules NK par altération et blocage de la fonction des cellules NK et leur infiltration dans le site tumoral.

Les tumeurs peuvent temporairement réguler positivement l'expression du CMH-I en réponse aux cellules NK, ce qui leur permet d'éviter la reconnaissance par ces cellules car ils peuvent faire des mutations ou une délétion de la β2-microglobuline qui est indispensable pour la formation et l'expression des molécules du CMH de classe I. Par conséquences les tumeurs échapper à la fois à la cytotoxicité médiée par les cellules NK et T, facilitant ainsi l'évasion immunitaire de la tumeur [19].

1.3.2. Altération de la présentation antigénique

La présentation de l'antigène dans le contexte du CMH-I est un processus complexe, à plusieurs étapes, qui peut être altéré à plusieurs niveaux. Le CMH-I est synthétisés dans le réticulum endoplasmique (RE) et nécessite une stabilisation par des protéines. Les protéines intracellulaires désignées sont ciblées pour être dégradées par ubiquitination, après quoi elles subissent une dégradation protéasomique en peptides. Ces peptides sont ensuite transloqués dans le RE par le transporteur associé à la transformation des antigènes (TAP) et se lient au CMH-I directement ou après un traitement supplémentaire par les aminopeptides du RE (ERAP1 et ERAP2) [19].

L'interaction entre la tapasine et le TAP permet la translocation des peptides dans le sillon de liaison du CMH-I, la libération des protéines chaperonnes et la stabilisation du complexe CMH-I. [19]

Enfin, le complexe CMH-I-antigène se déplace via l'appareil de Golgi jusqu'à la surface cellulaire, où les antigènes sont libérés jusqu'à la surface cellulaire, où la présentation de l'antigène aux cellules T $CD8^+$ peut commencer [19] (Figure 04).

Dans le cas du cancer, une ou plusieurs protéines de cette voie complexe peuvent être altérées, ce qui peut avoir des conséquences majeures sur la présentation du CMH-I à la surface des cellules [19].

1.3.3. Molécules de co-stimulation

L'activation complète des lymphocytes T nécessite des seconds signaux, appelés signaux de co-stimulation (CD80 et CD86 : également appelés B7-1 et B7-2 ou B7). Ces molécules B7 engagent le récepteur CD28 sur la cellule T. Le signal de co-stimulation induit par CD28 peut augmenter la production d'IL2 par la cellule T, nécessaire à la prolifération.

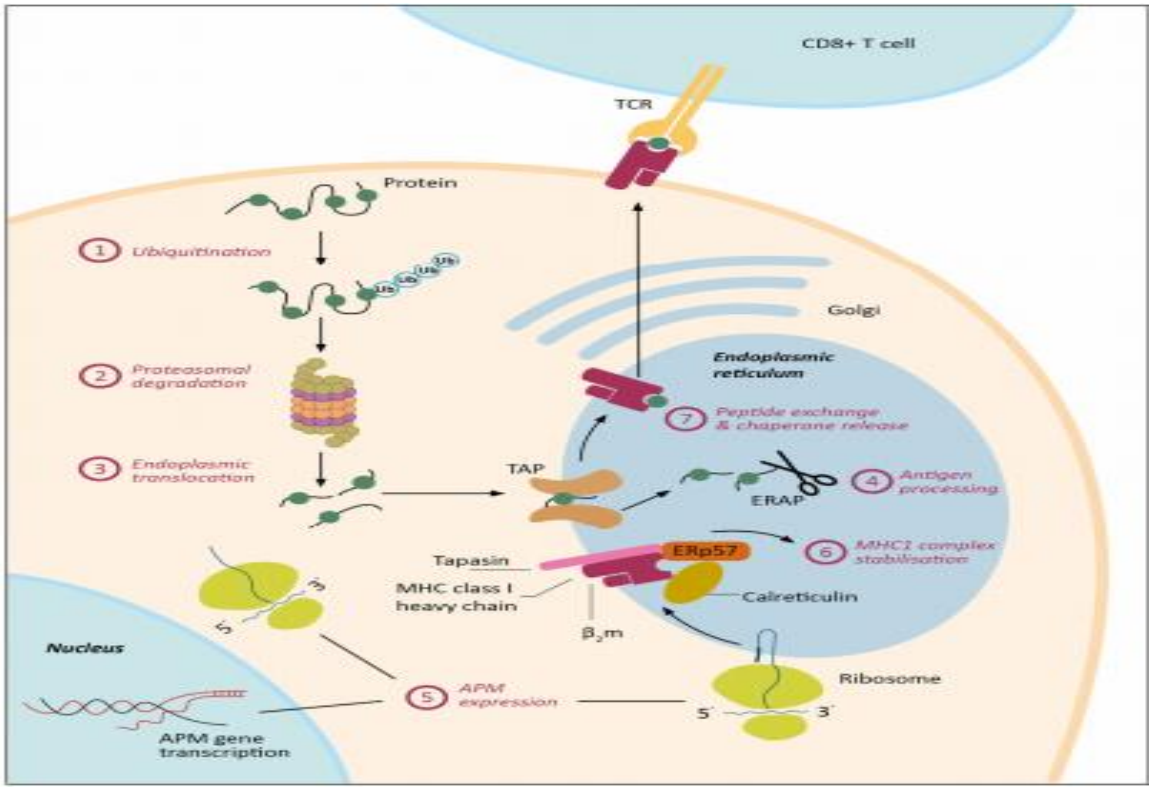


Figure 04 : Traitement et la présentation des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH-I) [19].

La stimulation de CD28 par son ligand B7 affecte la survie des lymphocytes T activés en augmentant l'expression du gène anti apoptotique Bcl-XL. L'expression optimale de B7 par CPA, ainsi que d'autres molécules co-stimulatrices (ICOSL, OX40L, etc.), dépend également de la stimulation du récepteur CD40 de la CPA par le CD40L de la cellule T engagé dans un processus d'activation réciproque[20].

Les tumeurs n'expriment pas dans leur ensemble, B7-1 ou B7-2 pour induire une reconnaissance efficace. L'absence de l'expression de CD80 ou de la sécrétion de cytokines pourrait être associée à une absence du signal de danger conduisant à un déficit d'activation des cellules dendritiques [20].

1.3.4. Résistance à l'apoptose

Les cellules tumorales sont sensibles à l'apoptose médiée par les molécules Fas/FasL et DR5/TRAIL. Au fil du temps, quelques cellules tumorales échappent à la mort en raison de la perte ou de la réduction de Fas[21].

Inversement, certaines cellules tumorales expriment FasL, alors qu'elles n'expriment pas Fas. L'interaction du récepteur Fas, exprimé par certains lymphocytes T CD8, avec son ligand (FasL) est un facteur important entraîne l'apoptose des cellules T $CD8^+$. En outre, les cellules tumorales peuvent produire FasL soluble induisant l'apoptose des cellules voisines exprimant Fas. Les cellules tumorales peuvent également surexprimer des molécules anti-apoptotiques (Bcl-2, c-Flip) qui les protégeront de la lyse par les cellules T $CD8^+$. L'activité apoptotique induite par TRAIL est également souvent inhibée par les cellules tumorales suite à de nombreuses mutations ou la perte d'expression de gènes impliqués dans la cascade des caspases [21].

1.3.5. Molécules immunosuppressives

Les cellules tumorales sont capables de sécréter des molécules immunosuppressives qui contribuent à l'échappement du système immunitaire anti-tumoral[14].

Parmi ces molécules, le facteur de croissance transformant-β (TGF-β, transforming growth factor-β) est la cytokine la plus caractérisée et elle intervient dans l'inhibition de la réponse anti-tumorale. Et aussi l'interleukine 10 qui est , cytokine immunosuppressive qui va diminuer la production des cytokines Th1 ainsi que l'expression des molécules co-stimulatrices sur les CPA [14]**.**

1.3.6. Facteur de croissance transformant-β (TGF-β)

Les tumeurs produisent souvent des facteurs, tels que le facteur de croissance transformant β (TGF-β) et la prostaglandine, qui altèrent la fonction des cellules NK et bloquent leur infiltration dans le site tumoral. Le TGF-β inhibe la maturation et la présentation des antigènes des CPA et cette inhibition réduit leurs fonctions de stimulation vis-à-vis des lymphocytes T [19] (Figure 05).

1.3.4. L'interleukine-10

L'IL-10 est également capable d'inhiber la prolifération, la synthèse de l'IL-2, de l'IFN-γ et du TNF-α par les cellules T $CD4^+$. Cette cytokine a été impliquée dans la réduction des molécules du CMH de classe I.

Les cellules tumorales peuvent sécrétées l'IL'10 qui peut supprimer l'activation des lymphocytes T et aussi inhibe le développement des cellules dendritique [22].

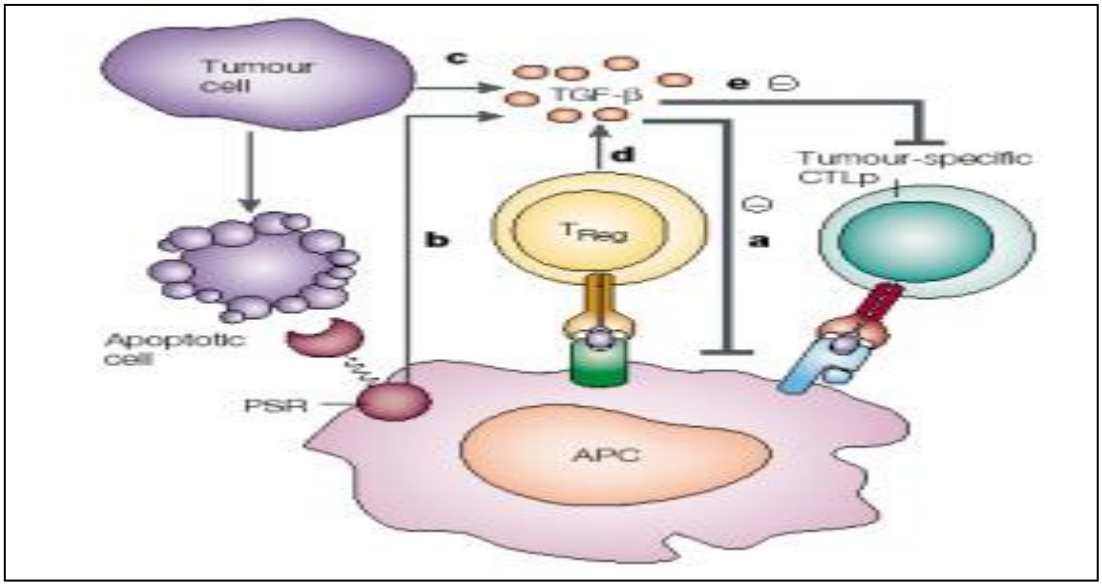


Figure 05 : Inhibition de la réponse anti-tumorale par TGF-β

1.3.7. Voie PD-1/PDL-1 : un principal mécanisme tumoral d'échappement immunitaire

L'activation des lymphocytes T nécessite la reconnaissance par le récepteur T d'un complexe HLA-peptide mais aussi d'un second signal parmi lesquels il existe des molécules co-

stimulatrices inhibitrices telles que CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4), PD-1 (programmed cell death protein 1) pour inhiber différentes fonctions des lymphocytes T lors d'une stimulation antigénique chronique, comme dans les cancers, les lymphocytes T expriment des niveaux élevés de ces molécules co-stimulatrices inhibitrices [23].

PDL-1, le ligand de PD-1, peut être éxprimé à la surface de la cellule tumorale suite à divers événements oncogéniques (mutation ou délétion du gène suppresseur de tumeur. L'interaction de ces molécules de co-stimulation inhibitrices avec leurs ligands (PD-L1, PD-L2, CD80, CD86, galectine 9…etc.), dont certains peuvent être exprimés par les cellules tumorales serait responsable de cet état d'épuisement [23].

I.2. Cancer colorectal

2.1. Définition

Les cancers du côlon et du rectum sont regroupés dans la catégorie ‘colorectal’(CCR) puisque ces organes sont faits des mêmes tissus et qu’ils ne représentent pas de limite claire entre eux. Le CCR émerge généralement les cellules épithéliales glandulaires du gros intestin. Le site cancereux survient lorsque certaines cellules de l'épithélium acquièrent une série de mutations génétiques ou épi génétiques qui leur confèrent un avantage sélectif [24].

Le CCR est un trouble qui se manifeste exclusivement dans le côlon ou le rectum et qui est causé par la prolifération aberrante de cellules épithéliales glandulaires dans le côlon. C’est une maladie dont l'étiologie est multiple, comprenant non seulement la mutation de gènes, mais aussi une alimentation malsaine, un mode de vie irrégulier, une inflammation inappropriée et une dysbiose du microbiote intestinal [25]. Il existe trois principaux types de CCR : sporadique, héréditaire et associé à une colite [26].

2.2. Épidémiologie

2.2.1. Dans le monde

Selon les données de GLOBOCAN 2018, le cancer du côlon est le quatrième cancer le plus incident dans le monde, tandis que le cancer du rectum est le huitième le plus incident [24] (Figure 06).

Ensemble, les CCR représentent la troisième forme de cancer la plus fréquemment diagnostiquée dans le monde [24].

On estime qu'environ 1 096 000 nouveaux cas de cancer du côlon seront diagnostiqués en 2018, tandis qu'environ 704 000 nouveaux cas de cancer du rectum sont attendus (les deux représentent 1,8 million de nouveaux cas de CCR). Le CCR est le cancer le plus diagnostiqué chez les hommes dans 10 des 191 pays du monde. Le CCR n'est le cancer le plus diagnostiqué chez les femmes dans aucun pays [24].

Aux États-Unis, on estime 132 700 nouveaux cas de cancer colorectal en 2015. Cela représente 8 % de tous les nouveaux cas de cancer, et on estime à 49 700 le nombre de décès dus à cette maladie, avec un taux de mortalité de 8,1/100 000 habitants [27].

Cette maladie affecte principalement les régions développées (25,1/100.000habitants), tandis que le taux est sensiblement inférieur dans les régions non développées (3,9/100.000 habitants) [27].

Au continent d'Asie, et en Slovaquie, le CCR est le cancer le plus diagnostiqué chez les hommes. Le CCR est le deuxième cancer le plus meurtrier dans le monde, avec environ 881 000 décès estimés pour 2018 [24].

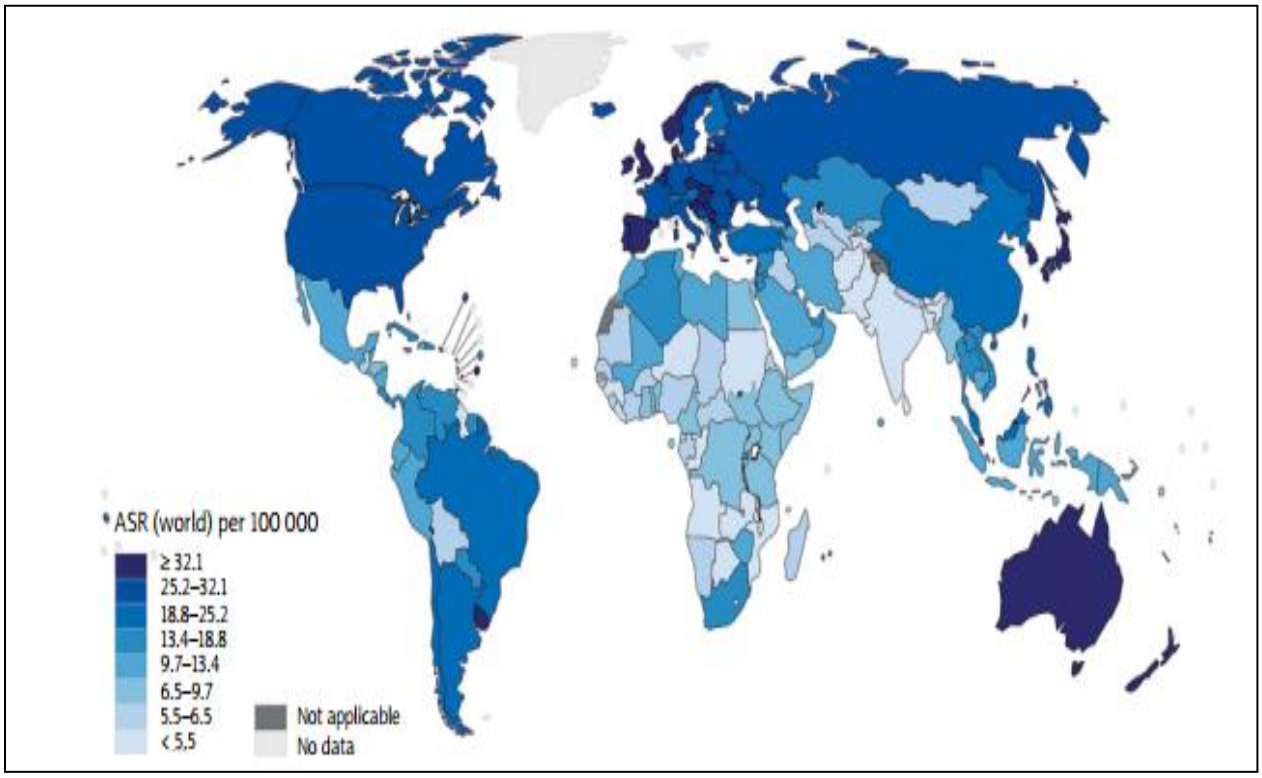


Figure 06 : Carte présentant les taux d'incidence estimés standardisés sur l'âge en 2018, colorectum, deux sexes, tous âges [24].

2.2.2. En Algérie

Le cancer colorectal durant ces dernières vingtaines d'années s'est multiplié par 4 et continue d'augmenter, avec une incidence de 25 pour 100000 habitants. En Algérie, il est classé le deuxième en 2014 après le cancer du poumon chez l'homme et le cancer du sein chez la femme [28].

Le nombre de cas est de 2249 cas de 1994 à 2003 par 16 services de chirurgie en Algérie et de 1000 cas par en 2014 et à 10 nouveaux cas/semaines en 2016 [28].

30% à 70% des cas sont diagnostiqués aux stades III et IV de la classification TNM et 30% en urgence (occlusion, perforation, rectorragies de grande abondance) qui même classables stade II de la classification TNM relèveront d'un traitement adjuvant. La fréquence est augmentée des formes en-dessous de l'âge 50 ans, y compris les formes non familiales. L'existence de formes pédiatriques (12-17ans) authentiquement adénocarcinomateuses [28].

2.2.3. A Médéa

Selon le registre de cancer de la wilaya de Médéa, en 2019 le cancer colorectal s'occupe la deuxième place chez l'homme et chez la femme. Le taux d'incidence de cancer colorectal augmente à partir de l'âge de 60 ans chez l'homme et à partir de l'âge de 35 ans chez la femme. 88% des cas de tumeurs sont diagnostiqués de cancer colorectal est 11% des autres cancers constatés au service d'oncologie médicale de l'EPH de Médéa demeure en deuxième place parmi les autres cancers avec prédominance masculine [30].

2.3. Facteurs de risques

Le développement du CCR est lié à des facteurs de risque non modifiables et à des facteurs de risque modifiables. Les antécédents médicaux personnels sont le sexe, l'âge, la race, les antécédents de polypadénomateux, et les antécédents de maladies inflammatoires de l'intestin (MII). Les facteurs modifiables sont liés aux habitudes ou aux modes de vie individuels [26].

2.3.1. Antécédents personnels et médicaux

a) **Age :** la plupart des tumeurs malignes colorectales surviennent après 50 ans. L'augmentation de l'âge est l'un des facteurs de risque non modifiables du CCR. L'étude menée par Steele et *al*, a révélé que sur les 7948 patients atteints de CCR, 77% étaient entre 50 et 79 ans [26].

b) **sexe :** Bien que les deux sexes soient susceptibles de développer un CCR, les hommes sont plus susceptibles que les femmes de développer un CCR[26].D'après le rapport des Centres de Contrôle des Maladies **(**CDC), en 2020, l'incidence et la mortalité du CCR diffère selon le sexe et l'origine ethnique [26].

c) **Maladies predisposantes (maladies inflamatoire de l'intestin) :** Le CCR est lié aux MII, telles que la colite ulcéreuse ou la maladie de Crohn. Ce mécanisme est probablement dû à une inflammation chronique de la muqueuse, à un renouvellement accru des cellules et à un taux plus élevé de mutations sporadiques [26].

d) **Diabète :** Des études épidémiologiques ont montré que les personnes atteintes de diabète de type 2 présentent un risque accru de développer un CCR [26].

2.3.2. Mode de vie et apport alimentaire

a) **Obésité :** L'obésité est associée à un risque élevé de cancer colorectal. L'obésité favorise la résistance à l'insuline ou l'hyper insulinémie, l'inflammation chronique, le stress oxydatif, les lésions de l'ADN et des niveaux élevés de facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF-1), ce qui stimule la prolifération cellulaire [26].

b) **Inactivité physique :** L'inactivité physique est associée à un risque élevé de cancer colorectal. En revanche, un niveau élevé d'activité physique augmente le taux de survie des patients atteints de CCR [26].

c) **Alcool :** La consommation régulière d'alcool, qu'elle soit hebdomadaire ou quotidienne, est significativement associée à un risque accru de CCR [26].

d) **tabagisme :** Le tabagisme est un facteur de risque modifiable de développer un CCR, et le risque de CCR augmente avec le nombre de cigarettes consommées [26].

e) **Viande rouge:** la consommation de viande rouge (bœuf, porc, agneau, volaille) et de viande transformée augmente le risque de CCR de 20 à 30% [26].

2.3.3. Facteurs génétiques

Environ 5 à 6% des cas de CCR sont associés à des mutations génétiques héréditaires qui augmentent le risque de cancer [10].

a) **Syndrome de Lynch :** Le cancer colorectal héréditaire non polyposique (HNPCC), également connu sous le nom de syndrome de Lynch, est le syndrome génétique le plus courant associé à la présence de 2 à 4 % des cancers colorectaux. Il s'agit de cas présentant des mutations dans les gènes de réparation de l'ADN [29].
b) **Syndrome de polypose adénomateuse familiale (PAF) :** Un syndrome beaucoup plus rare (1% des cancers colorectaux). Il s'agit d'un syndrome autosomal dominant caractérisé par la formation précoce de polypes adénomateux de 100 à plus de 1000 lésions et conduisant au cancer colorectal à l'âge de 35-40 ans. Il implique une mutation dans le gène APC [29].
c) **Syndrome de Peutz-Jeghers :**Le syndrome de Peutz-Jeghers est lié à environ 0,1% des cas de cancer colorectal, est un syndrome autosomique dominant [29].
d) **Syndrome de polypose juvenile :** Le syndrome de polypose juvénile se produit chez moins de 1/100 000 personnes. Il implique des mutations dans les gènes Smad4 et BMPR1A et est de transmission autosomique dominante. Le risque de développer un cancer colorectal a cause de ce syndrome est similaire au syndrome de Peutz-Jeghers (environ 40% de similarité) [29].

2.4. Marqueurs sériques

Les marqueurs usuels des cancers colorectaux sont l'antigène carcino-embryonnaire et l'antigène carbohydrate [31].

2.4.1. Antigène carcino-embryonnaire

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE), l'un des marqueurs tumoraux les plus courants, est une glycoprotéine humaine impliquée dans l'adhésion cellulaire et exprimée au cours du développement du fœtus humain. Depuis la naissance de l'homme, l'expression de l'ACE est largement inhibée, avec seulement de faibles niveaux dans le plasma des adultes en bonne santé. En général, l'ACE est surexprimé dans de nombreux cancers, notamment les cancers de l'estomac, du sein, de l'ovaire, du poumon et du pancréas, en particulier le cancer colorectal [31].

2.4.2. Antigène carbohydrate

Le CA 19-9 est en pathologie digestive le marqueur privilégié des cancers des voies biliaires et du pancréas. Dans les cancers colorectaux, sa structure mucinique en fait un marqueur

complémentaire de l'antigène carcino-embryonnaire. Il est utilisable en cas de négativité de l'ACE. Son dosage est souvent associé à celui de l'ACE dans le suivi des chimiothérapies [32].

L'antigène CA19-9 est élevé au moment du diagnostic de 48% des cancers colorectaux. Comme pour l'antigène carcino-embryonnaire, le taux initial pré-thérapeutique de l'antigène CA 19-9 est un taux de référence pour suivre les patients. Il n'existe pas de corrélation démontrée pour le CA 19-9 entre la valeur du marqueur et la masse cellulaire tumorale [33].

2.5. Cancérogenèse

La cancérogenèse est un processus en plusieurs étapes qui implique la modification et la mutation de gènes qui régulent la fonction cellulaire normale, y compris les processus de contrôle de la croissance cellulaire [34].

2.5.1. Mécanismes de la cancérogenèse colorectale

2.5.1.1. Mécanismes moléculaires de la cancérogénèse 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 [35].

a) Instabilité chromosomique

L'instabilité chromosomique fait référence à une augmentation significative du gain ou de la perte de la totalité ou d'une grande partie des chromosomes et constitue l'instabilité génétique la plus fréquente dans le cancer colorectal. Elle se retrouve dans environ 85% des transitions d'adénocarcinome et se caractérise par l'activation et l'altération des certains gènes suppresseurs de tumeurs .Les altérations le plus fréquentes sont l'aneuploïde et la perte alléliques de certains bras chromosomiques (5q, 8p, 17p et 18 q) et des mutations des gènes APC, p53 et K-RAS [36].

b) Instabilité microsatellite

La genèse de certains cancers colorectaux est liée à une instabilité génétique induite par la défaillance du système de réparation des mésappariements de l'ADN appelé système MMR (Mis Match Repair). Ce système est composé de 4 gènes appelés MLH1, MSH2, MSH6 et

PMS2. Les protéines codées par ces gènes interagissent pour identifier puis corriger les mésappariements de l'ADN qui résultent d'erreurs commises par l'ADN polymérase lors de la réplication de l'ADN. Ces erreurs se produisent préférentiellement au niveau des séquences d'ADN ayant une structure répétitive. La perte de fonction d'une seule des 4 protéines impliquées dans ce système est responsable de son inactivation, d'une perte de la fidélité de la réplication et d'une accumulation de mutations [37].

Les cancers présentant un tel phénotype sont dits de type MSI (Micro Satellite Instability) ou plus rarement dMMR (deficient MMR) par opposition aux cancers de type MSS (Micro Satellite Stability), également appelés pMMR (proficient MMR) [37]. La défaillance du système MMR (responsable d'un phénotype MSI) est impliquée dans la genèse :

- **15 à 20% de l'ensemble des cancers colorectaux sporadiques :** Le mécanisme en cause est une hyperméthylation du promoteur du gène MLH1, modification épigénétique associée à la sénescence de l'épithélium colique, responsable d'un défaut d'expression de ce gène [37].
- **La quasi-totalité des cancers colorectaux** (et des cancers d'autres localisations) survenant dans le contexte du syndrome de Lynch. Le mécanisme en cause est alors une mutation constitutionnelle, très généralement héritée d'un parent, de l'un des 4 gènes (MLH1 ou MSH2 le plus souvent ; MSH6 plus rarement ; PMS2 exceptionnellement). D'un point de vue clinique, il est acquis que les cancers colorectaux de phénotype MSI (qu'ils soient de types sporadiques ou héréditaires) ont un meilleur pronostic (à stade égal) et une moindre sensibilité à la chimiothérapie par 5-fluorouracile (5-FU) que les cancers de phénotype MSS [37].

c) Altérations épigénétiques

Les altérations épigénétiques fréquemment observées dans le cancer comprennent une méthylation aberrante de l'ADN, des modifications anormales des histones et une modification des niveaux d'expression de divers ARN non codants, notamment les microARN (miARN) [38]. Les changements épigénétiques, notamment la méthylation de l'ADN et les modifications des histones, jouent un rôle physiopathologique essentiel dans le déclenchement et la progression du cancer colorectal (CCR). Les ARN non codants (ARNnc), tels que les microARN (miARN) et les longs ARNnc, sont également d'importants régulateurs de l'expression génétique et sont impliqués dans de nombreux cas de CRC [26].

2.6. Mécanismes moléculaires

2.6.1. Voie Wnt/ APC/β-caténine

Le gène Adenomatous Polyposis Coli (APC) est situé sur le chromosome 5 (5q21-q22) est muté dans 60 à 80% des cancers colorectaux de phénotype LOH+ (Loss of Heterozygoty). Le gène APC est un gène suppresseur de tumeur. Cette protéine à des fonctions multiples et présente plusieurs domaines de liaison lui permettant d'interagir avec de nombreuses molécules. Une des fonctions de la protéine APC est un contrôle négatif du taux et de l'activité de la β-caténine. En l'absence de signal mitotique, la β-caténine est séquestrée dans un complexe cytoplasmique avec la protéine APC [35].

La voie de signalisation Wnt est associée à la prolifération, la différenciation et la migration des cellules. Lorsque le récepteur Wnt (Fzd) et le ligand Wnt,(et LRP5/6) se lient à la membrane cellulaire, la voie Wnt est activée. Ensuite S33, S37, T41 et S45 de la p-β-caténine sont phosphorylés par GSK-3b/CK1 et l'expression de la p-β-caténine (la forme inactive de β-caténine) diminue. La β-caténine stable entre alors dans le noyau et se lie avec TCF4/LEF pour activer la transcription d'une cible protéines cibles, telles que l'oncogène c-myc, la cycline D1 et le marqueur de cellules souches Lgr5, qui jouent un rôle essentiel dans le maintien des caractéristiques des cellules souches. La voie Wnt joue un rôle important dans le maintien des caractéristiques des cellules souches du cancer colorectal [39] (Figure 07).

2.6.2. Voies de signalisation associées aux récepteurs à activité tyrosine

L'EGFR est une protéine transmembranaire appartenant à la famille des récepteurs ErbB, qui fonctionne comme un récepteur tyrosine kinase (RTK). La voie de signalisation de l'EGFR participe à de nombreux processus cellulaires, notamment la croissance, la prolifération et la survie des cellules normales. La MAPK est un membre de la grande famille des Ser/Tyr kinases, qui déclenche de multiples cycles de phosphorylation hiérarchique activant des cercles de kinases, de la surface cellulaire au noyau. La dérégulation de la voie de signalisation EGFR/MAPK a été signalée dans divers cancers humains, principalement parce qu'elle peut entraîner une transformation maligne et une progression tumorale par une prolifération cellulaire accrue, une survie prolongée, l'angiogenèse, l'anti-apoptose, l'invasion et les métastases. Des études antérieures ont montré que la voie de signalisation EGFR/MAPK était directement liée aux processus oncogènes du CCR et jouait un rôle crucial dans la croissance des tumeurs du CCR [40] (Figure 07).

2.6.3. Voies TGFβ et de p53

a) **La voie TGFβ :** Les membres de la famille du TGFβ sont des facteurs de croissance et de différenciation cellulaire impliqués dans plusieurs processus biologiques tels que la prolifération et la différenciation cellulaire, la synthèse de la matrice extracellulaire, la réponse immunitaire et l'angiogenèse. Le TGFβ1, appelé communément TGFβ, est un inhibiteur de la prolifération cellulaire épithéliale. Deux gènes, SMAD2 et SMAD4, participent à la transduction du signal entre ses récepteurs membranaires à activité sérine thréonine kinase, TGFβRI et TGFβRII, et le noyau cellulaire. Le TGFβ activé, en se liant au TGFβRII, permet la formation d'un complexe protéique avec le TGFRI et la phosphorylation de ce dernier récepteur. Cet hétérotétramère TGFβRII/TGFβRI activé phosphoryle à son tour la protéine intracellulaire SMAD2 qui va former un hétérodimère avec SMAD4. Ce complexe protéique est alors transloqué au niveau du noyau où il contribue à la transcription de gènes impliqués dans le cycle cellulaire. L'activation de la voie de signalisation du TGFβ est ainsi associée à l'inhibition de cyclines et de kinases dépendantes de cyclines et à l'augmentation de l'expression d'inhibiteurs des cyclines [41].

   Cette voie de signalisation est activée dans 20 à 30% des CCR de mécanisme CIN par mutations inactivatrices des gènes SMAD2et SMAD4. Elle est également impliquée dans les CCR de phénotype MSI où le gène du TGFβRII est inactivé de manière biallélique dans 60 à 80 % des cas. Ce gène possède, en effet, au sein de sa séquence codante une séquence répétée microsatellite de dix adénines, siège d'erreur de réplication non réparée par le système MMR. Ces mutations conduisent à un décalage du cadre de lecture et à la synthèse d'un récepteur tronqué non fonctionnel [41] (Figure 07).

b) **Voie P53 :** Le gène suppresseur de tumeur TP53, situé en 17p, est inactivé à la fois par des pertes alléliques et des mutations ponctuelles dans 60 à 80 % des CCR de type CIN.Les mutations sont significativement moins fréquentes dans les CCR de phénotype MSI. Les altérations de TP53 sont impliquées dans la séquence adénome-cancer et surviennent donc relativement tardivement au cours de la carcinogenèse colorectale. Le rôle de la protéine p53 est double. D'une part, elle bloque le cycle cellulaire en phase G1/S, en induisant la transcription du gène inhibiteur du cycle

cellulaire CIP1/ WAF1 lors de lésions de l'ADN, afin de permettre la réparation de ces lésions avant la division cellulaire [41].

D'autre part, elle peut induire l'apoptose en favorisant la transcription du gène proapoptique BAX si les lésions de l'ADN sont trop importantes pour être réparées. La protéine p53 joue ainsi le rôle de « gardien du génome ». L'altération du gèneTP53 serait donc au centre de la transformation maligne de la cellule en autorisant la survenue d'altérations génétiques multiples, notamment à type de délétion ou d'amplification, participant au phénotype CIN. Cependant, la part relative des altérations du gène APC et du gèneTP53 reste à déterminer. La voie de signalisation de p53 n'est pas seulement invalidée dans les cancers de type CIN, mais aussi dans les cancers de phénotype MSI. En effet, le gène BAX est un gène cible de MSI par mutations sur une séquence répétée codante de huit guanines présentes dans 30 à 50 % des CCR de ce type [41] (Figure 07).

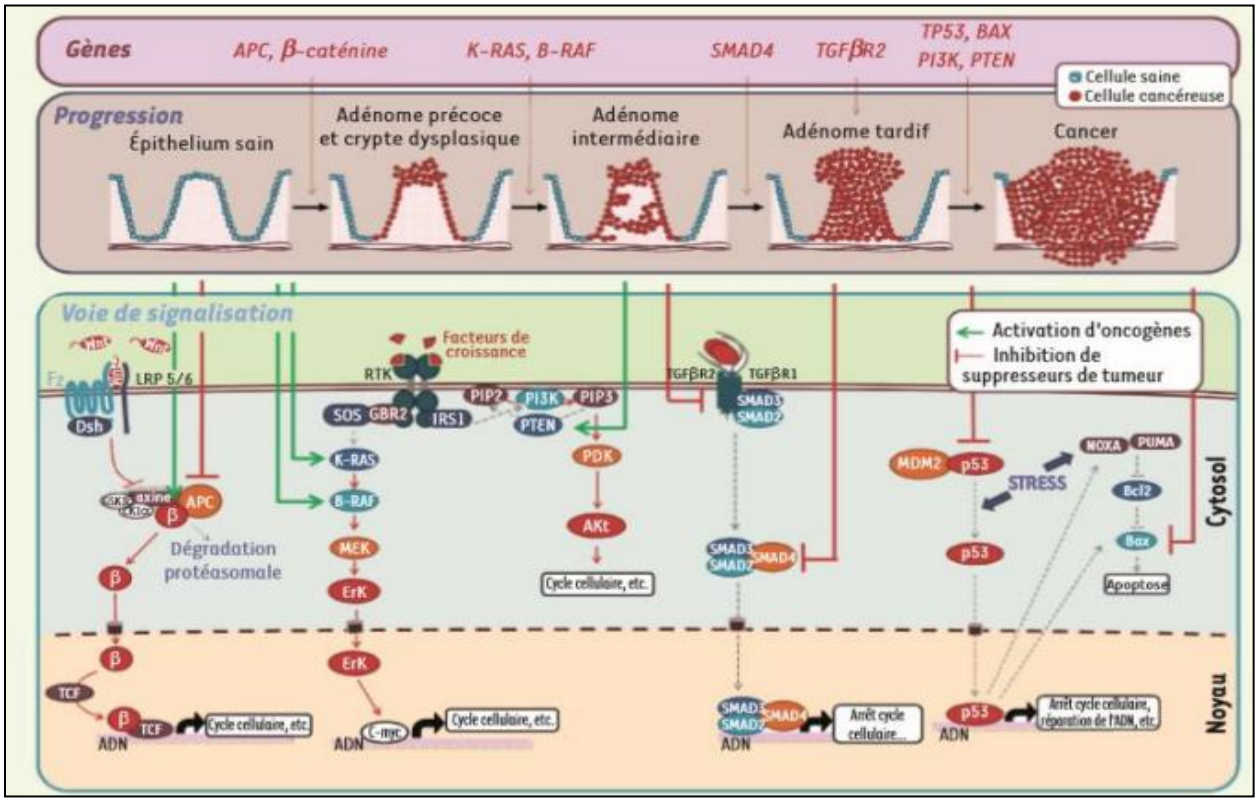


Figure 07 : Mécanismes moléculaires du CCR [33]

2.7. Facteurs de transcription

Des preuves émergentes montrent que certains facteurs de transcription pourraient être à l'origine d'événements clés dans la progression du cancer colorectal. Des études récentes ont

révélé que de nombreux facteurs de transcription sont dérégulés dans le cancer colorectal par des altérations génétiques ou épigénétiques qui, à leur tour, ont un impact sur leur activité de transcription. Ces facteurs de transcription pourraient fonctionner comme oncogènes ou suppresseurs de tumeurs dans la tumorigenèse colorectale [42].

Ces facteurs de transcription contribuent à de multiples aspects de la tumorigénèse, comme la survie et la croissance, la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT), angiogenèse et la résistance aux médicaments, qui est associée à un mauvais pronostic. Il y a 7 facteurs de transcription oncogènes clés dans le CCR, notamment NF-κB, STAT, le facteur nucléaire des cellules T activés (NFAT), CREB, la protéine activatrice 1 (AP-1), la protéine de spécificité 1 (Sp1) et la boîte à fourche M1 (FOXM1) [42] (Figure 08).

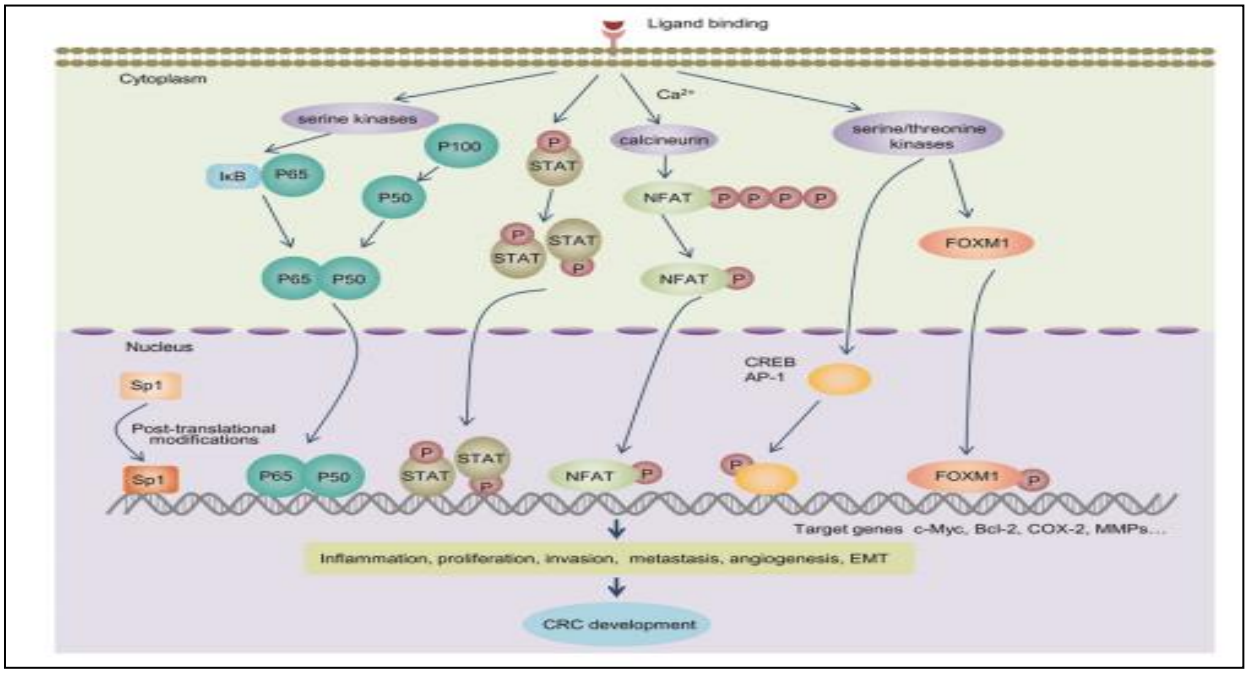


Figure 08: Mécanismes d'activation et de régulation des facteurs de transcription oncogènes dans le CCR [42]

2.8. Etude clinique

2.8.1. Signes clinique

Les cancers coliques restent longtemps latents, ils ne deviennent symptomatiques qu'à un stade souvent avancé. Cependant il peut être découvert à un stade infra clinique par une coloscopie ou un lavement baryté faits pour un autre motif ou entrant dans le cadre du dépistage. Les signes d'appel sont dominés par les douleurs abdominales, par les hémorragies intestinales, les troubles du transit. D'autres symptômes révélateurs comme une altération

de l'état général sous forme d'un amaigrissement, d'une asthénie, d'une anorexie, d'une fièvre au long cours, révèlent parfois un cancer colique [35] [43].

I.3. Dépistage

3.1. Généralités

Le dépistage est un ensemble de contrôles ou de tests effectués sur des personnes en bonne santé. Il peut détecter d'éventuelles tumeurs malignes avant qu'elles ne produisent les premiers symptômes [44].

Le dépistage du cancer est défini comme une action entreprise à la fois par le patient et le prestataire de soins de santé pour détecter un éventuel état précancéreux chez des personnes en bonne santé et asymptomatiques qui présentent un risque suffisant de trouble spécifique pour justifier des examens ou un traitement supplémentaires [45].

Alan S. Morrison définit le dépistage comme l'examen d'individus asymptomatiques pour déterminer leur probabilité d'avoir la condition qui fait l'objet du dépistage. Les individus dont la probabilité d'être atteints est suffisamment élevée sont ensuite soumis à des investigations diagnostiques complètes. Les individus avec la condition sont alors traités [46].

Le dépistage, geste de santé publique, qui fait partie de la prévention secondaire, est donc la détection précoce d'une anomalie inapparente, dans le but de la prendre en charge tôt et, ainsi, éviter ou atténuer ses conséquences négatives. L'anomalie peut être un défaut génétique, une infection ou la phase préclinique d'une maladie chronique telle que le cancer [46].

D'un point de vue clinique, le dépistage est une intervention de bon sens : l'expérience clinique, appuyée par de nombreuses études, suggère que le pronostic de nombreux cancers est d'autant plus mauvais que la maladie est évoluée. Par ailleurs, un retard au diagnostic peut expliquer une présentation à une phase avancée [46].

Le dépistage du cancer colorectal fait appel à deux procédures distinctes :

1. Un programme de dépistage organisé communautaire : le dépistage organisé du cancer du colorectal a été mis en place en 2008. Ce dépistage s'adresse aux personnes à risque moyen (c'est-à-dire qui ne présentent pas de facteurs de risque particuliers pour de développer un cancer du côlon). Les personnes ciblées font donc partie de la population générale et ne sont pas malades. L'objectif est d'identifier les personnes susceptibles de développer un cancer colorectal afin qu'ils puissent bénéficier d'un traitement précoce [47].

L'Algérie, à l'instar de d'autres pays, a mis en place un plan de dépistage de cancer 2015-2019. Ce plan se caractérise par le fait de respecter un cadre logique de programmation claire et rationnelle allant à la définition d'objectifs stratégiques à une évaluation objective des résultats. Actuellement en voie de mise en œuvre ce plan pour aborde les déférent problèmes concernent le cancer [48].

Il est proposé dans le cadre d'une campagne nationale d'un dépistage ciblé sur l'âge (50-74 ans) par un test de recherche de sang occulte dans les selles (test Hemoccult II®). Dans le cadre de ce programme, le test de dépistage permet de trier au sein d'une population cible apparemment en bonne santé les hommes ou les femmes ayant un saignement occulte dans les selles et donc susceptibles d'avoir un cancer colorectal [49].

2.Un dépistage individuel opportuniste : un homme ou une femme étant invité(e) à se faire dépister lors de son recours aux soins, le médecin consultant ayant identifié chez ce(cette) dernier(ière) : des antécédents personnels ou familiaux sur risque de cancer colorectal et des signes fonctionnels nécessitant la mise en œuvre de la procédure de dépistage individuel par coloscopie [49].

3.2. Stratégie de dépistage

En France, la stratégie de dépistage se détermine selon trois niveaux de risque : moyen, élevé ou très élevé. À chaque niveau correspondent des recommandations adaptées de dépistage et de suivi (Tableau 1).

Risque moyen : hommes et femmes de plus de 50 ans, asymptomatiques.

Risque élevé : Antécédent personnel d'adénome ou de cancer colorectal ; antécédents familiaux de CCR chez les parents de 1er degré (père, mère, frère, sœur, enfant) ; maladie inflammatoire chronique de l'intestin (maladie de Crohn colique, rectocolite hémorragique).

Risque très élevé **:** Polyposes adénomateuses familiales (liées la mutation APC, liées à la mutation MYH) **;** Cancer colorectal héréditaire non polyposique (syndrome de Lynch) [50].

3.3. Différences entre dépistage et diagnostique

Un dépistage du cancer est effectué dans le cadre d'un contrôle régulier de la maladie, même en l'absence de signes ou de symptômes évidents. Des dépistages réguliers peuvent également être recommandés dans le cas de la présentation de certains facteurs de risque (exemples : le

tabac et les antécédents personnels ou familiaux de maladie). Un examen de diagnostic du cancer est effectué lorsque des symptômes, tels que des saignements, une grosseur et/ou une douleur, ou d'autres raisons font soupçonner que le cancer en est la cause. Ces diagnostics sont souvent effectués dans le cadre du suivi d'une procédure de dépistage ayant permis de déceler des signes de cancer [51].

Tableaux 1 : Dépistage selon le niveau de risque de cancer colorectal (CCR) [50]

	Moyen	**Elevé**	**Très élevé**
Personnes concernées	**Population générale** 50 à 70 ans Asymptomatique	**Antécédents personnels de maladie** **Inflammatoire chronique intestinale** **(MICI)** • Maladie de Crohn colique. • Rectocolite hémorragique. **Antécédents d'adénome* ou de CCR** • Personnel. • Familial (1er degré).	**Prédisposition héréditaire** • Polyposes adénomateuses familiales (PAF). • Cancer colorectal héréditaire non polyposique (syndrome de Lynch).
Stratégie de Dépistage	**Dépistage organisé** • Test de recherche de sang occulte dans les selles (tous les 2 ans)	**Dépistage individuel** • Consultation gastro-entérologique/suivi spécialisé. •Coloscopie/Chromoendoscopie	Dépistage individuel • Consultation oncogénétique (recherche mutation). • Consultation gastro-entérologique. •Chromoendoscopie.

3.4. Types de dépistage

Les tests de dépistage colorectal se divisent en deux grandes catégories : tests de visualisation directe et tests basés sur les selles.

3.4.1. Tests de visualisation directe

Les tests de visualisation directe pour le dépistage du cancer colorectal comprennent la coloscopie, la colonographie par tomodensitométrie et la sigmoïdoscopie flexible, qui permettent de visualiser l'intérieur du côlon et du rectum [52].

1. Coloscopie

Pour ce test, le médecin examine toute la longueur du côlon et du rectum à l'aide d'une coloscope, un tube flexible de la largeur d'un doigt muni d'une lumière et d'une petite caméra vidéo à son extrémité. Il est introduit par l'anus et pénètre dans le rectum et le côlon. Des instruments spéciaux peuvent être passés dans le coloscope pour effectuer une biopsie (prélèvement d'un échantillon) ou retirer toute zone suspecte, comme des polypes [53].

2. Sigmoïdoscopie flexible

La sigmoïdoscopie flexible est une autre option pour la visualisation directe du côlon distal [54]. La sigmoïdoscopie flexible est similaire à la coloscopie, sauf qu'elle n'examine pas l'intégralité du côlon. Un sigmoïdoscope (un tube flexible et éclairé de l'épaisseur d'un doigt, muni d'une petite caméra vidéo à son extrémité) est introduit par l'anus, dans le rectum, puis déplacé dans la partie inférieure du colon. Mais le sigmoïdoscope ne mesure qu'environ 60 cm de long, de sorte que le médecin ne peut voir que moins de la moitié du côlon et la totalité du rectum [53].

3. CT coloscopie (coloscopie virtuelle)

Ce test est un type avancé de tomographie assistée par ordinateur (TAO) du côlon et du rectum qui peut révéler des zones anormales, comme des polypes ou un cancer. Des programmes informatiques spéciaux utilisent à la fois les rayons X et le scanner pour réaliser des images en trois dimensions de l'intérieur du côlon et du rectum [53].

3.4.2. Tests basés sur les selles

Les tests basés sur les selles comprennent la recherche de sang occulte dans les selles au gaïac à haute sensibilité (RSOSg), le test immunochimique fécal (TIF) et le test ADN des selles [52].

1. Test de recherche de sang occulte dans les selles à base de gaïac (RSOSg)

La recherche de sang occulte dans les selles à base de gaïac (RSOSg) permet de détecter le sang occulte (caché) dans les selles par une réaction chimique [53].

2. Test immunochimique fécal

La plupart des programmes de dépistage dans le monde reposent sur les tests de sang occulte dans les selles. Il a été démontré que les tests de recherche de sang occulte dans les selles réduisaient l'incidence et la mortalité du CCR. Les TIF constituent une amélioration de la méthode de détection de l'hémoglobine dans les selles par le gaïac, qui utilise des anticorps spécifiques de l'hémoglobine humaine plutôt que la réaction à la peroxydase, qui n'est pas spécifique. Le TIF est également un test à un seul échantillon (par rapport aux tests de sang occulte fécal au gaïac, qui nécessitent trois échantillons) et il est facile à réaliser au domicile du patient, ce qui permet d'améliorer le taux d'utilisation par rapport aux tests de sang occulte fécal au gaïac [54].

3. Test AND de selles

Les tests d'ADN (mtsDNA) dans les selles détectent des biomarqueurs d'ADN pour le cancer dans les cellules qui se détachent de la paroi du côlon et du rectum dans les selles.

La détection de l'ADN méthylé et tumoral dans les selles en conjonction avec la détection du sang occulte est une stratégie prometteuse pour améliorer la sensibilité du TIF.

Le test mtsDNA comprend un TIF pour détecter l'hémoglobine ainsi que des tests pour détecter les mutations associées au CCR dans l'ADN des cellules excrétées par les adénomes avancés ou le CCR [54].

3.4.3. Tests sanguins

Le SEPT9 est un gène suppresseur de tumeur codant pour la septine 9, muté à un stade précoce dans la voie du CCR. La détermination de la septine 9 méthylée (mSEPT9) dans le

plasma est le seul test de détection du CCR basé sur le sang et est actuellement approuvé par la FDA pour le dépistage du CCR chez les personnes qui refusent ou ne sont pas en mesure de réaliser des tests de dépistage plus efficaces [54].

3.5. Avantages et les limites des tests de dépistage

Les avantages et les limites des tests de dépistage du cancer colorectal sont résumés dans la tableau 02.

Tableaux 02 : Les avantages et les limites des tests de dépistage du cancer colorectal [53]

Test	**Avantages**	**Limites**
Test immunochimique fécal (TIF)	Aucun risque direct pour le Côlon. Pas de préparation de l'intestin. Pas de changement de régime ou de médicaments nécessaires. Prélèvement effectué à domicile. Assez peu coûteux.	Peut manquer de nombreux polypes et certains Cancers. Le test peut donner des résultats faussement positifs. Il doit être effectué chaque année. Une coloscopie sera nécessaire si anormale.
Test de sang occulte fécal à base de gaïac (RSOSg)	Aucun risque direct pour le Côlon. Pas de préparation de l'intestin. Prélèvement effectué à Domicile.	Peut manquer de nombreux polypes et certains Cancers. Le test peut donner des résultats faussement positifs. Des changements de régime

Tableau02 (suite)

	Peu coûteux	alimentaire avant le test (et éventuellement de médicaments). Il doit être effectué chaque année. Une coloscopie sera nécessaire si anormale
Test ADN des selles	Aucun risque direct pour le Côlon. Pas de préparation de l'intestin. Pas de changement de régime ou de médicaments nécessaires. Prélèvement effectué à domicile.	Peut manquer de nombreux polypes et certains Cancers. Le test peut donner des résultats faussement positifs Doit être effectuée tous les 3 ans. Une coloscopie sera nécessaire si anormale.
Coloscopie	L'ensemble du colon peut être généralement visualisé. Il effectué tous les 10 ans. Il peut aider à trouver certaines autres maladies.	Peut manquer de petits polypes. Une préparation intestinale complète est nécessaire. Il coute plus cher à l'unité que d'autres formes de tests. Une sédation est généralement nécessaire, au quel cas Faible risque d'hémorragie, de déchirure intestinale ou d'infection

Tableau02 (suite)

Colonographie CT (coloscopie virtuelle)	Assez rapide et sûr. L'ensemble du colon peut être généralement visualisé. Pad de sédation nécessaire . Il effectué tous les 5 ans.	Peut manquer de petits polypes. Une préparation intestinale complète est nécessaire. Certains résultats faussement positifs. Exposition à une petite quantité de rayonnement. Impossibilité d'enlever les polypes pendant le test. Une coloscopie sera nécessaire si anormale.
Flexible Sigmoïdoscopie	Assez rapide et sûr. Ne nécessite généralement pas de préparation intestinale Complète. La sédation n'est généralement pas utilisée. Ne nécessite pas l'intervention d'un spécialiste. Il effectué tous les 5 ans.	Pas très utilisé comme test de dépistage. Il n'examine qu'un tiers du côlon. Peut manquer de petits polypes. Ne peut pas enlever tous les polypes. Peut entraîner une certaine gêne.

3.6. Diagnostique

L'objectif de tout acte diagnostic est de déterminer précisément l'affection ou la pathologie dont souffre une personne. Il se fonde principalement sur la clinique ; mais aussi sur des examens complémentaires : les tests de diagnostic.

Le but d'un test de diagnostic est donc d'affirmer ou d'infirmer l'existence d'une pathologie, en apportant une réponse la plus précise possible. Il ne doit, bien évidemment, être réalisé que lorsqu'un doute subsiste ; sinon il n'a que peu de valeur et son coût s'ajoute à celui de la prise en charge de la maladie [55].

3.6.1. Moyens de diagnostiques

3.6.1.1. Bilan initial

Le bilan initial a pour objectif de confirmer la présence d'un cancer, de le localiser et de définir de quel type de cancer il s'agit. Ce bilan comprend généralement une consultation avec un gastroentérologue [33]. seul le dosage de l'antigène carcino-embryonnaire doit être réalisé dans le bilan initial et le suivi du cancer colorectal [56].

I.4. Traitements

4.1. Chirurgie

La chirurgie est le traitement le plus courant du cancer colorectal. Elle peut être peu invasive, comme l'ablation d'un polype lors d'une coloscopie, ou, dans de rares cas, l'ablation de tout le côlon. De nombreuses interventions chirurgicales pour le cancer colorectal impliquent l'ablation des tumeurs, de la section du côlon dans laquelle la tumeur a été découverte, des tissus normaux environnants et des ganglions lymphatiques proches. Les patients peuvent recevoir une chimiothérapie et/ou une radiothérapie avant et/ou après une intervention chirurgicale pour un cancer colorectal. Ces traitements adjuvants peuvent aider à réduire les tumeurs avant leur ablation chirurgicale et sont destinés à cibler les cellules cancéreuses qui peuvent subsister après l'opération. Le côlon doit être propre et vide pour une chirurgie colorectale. Vous devrez faire une "préparation intestinale" au préalable, que ce soit pour l'ablation d'un polype lors d'une coloscopie ou pour l'ablation d'une partie de votre tumeur et du côlon et/ou du rectum par le chirurgien afin de traiter le cancer. Les cancers à un stade précoce peuvent être traités par une procédure locale dans laquelle le chirurgien n'a pas besoin d'inciser l'abdomen. Les cancers à un stade avancé peuvent nécessiter une intervention

chirurgicale plus complexe au cours de laquelle le chirurgien enlève tout ou partie du côlon et/ou du rectum. Si le cancer s'est propagé à d'autres parties du corps, comme le foie, le traitement du cancer colorectal peut impliquer une intervention chirurgicale pour retirer les tumeurs dans ces zones éloignées également [10].

4.2. Chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement à base de médicaments anticancéreux qui peuvent être injectés dans une veine ou pris par voie orale. Ces médicaments circulent dans le sang et atteignent la plupart des parties du corps. Elle est souvent utilisée pour traiter le cancer colorectal. La chimiothérapie peut être utilisée à différents moments du traitement du cancer colorectal [57].

4.2.1. Chimiothérapie adjuvante

Les chimiothérapies adjuvantes sont administrées après la chirurgie. L'objectif est de tuer les cellules cancéreuses qui auraient pu être laissées derrière lors de l'opération parce qu'elles étaient trop petites pour être visibles, ainsi que les cellules cancéreuses qui auraient pu s'échapper du cancer principal du côlon ou du rectum pour s'installer dans d'autres parties du corps mais qui sont trop petites pour être visibles sur les tests d'imagerie. Cela permet de réduire les risques de récidive du cancer [57].

4.2.2. Chimiothérapie néoadjuvante

Les chimiothérapies néoadjuvantes sont administrées (parfois avec des radiations) avant l'intervention chirurgicale pour essayer de réduire le cancer et le rendre plus facile à enlever. C'est souvent le cas pour le cancer du rectum.

Pour les cancers avancés qui se sont propagées à d'autres organes comme le foie, la chimiothérapie peut être utilisée pour aider à réduire les tumeurs et atténuer les problèmes qu'elles causent. Bien qu'il soit peu probable que cela guérisse le cancer, cela aide souvent les gens à se sentir mieux et à vivre plus longtemps [57]. La chimiothérapie peut être administrée de différentes manières pour traiter le cancer colorectal.

Chimiothérapie systémique : Les médicaments sont introduits directement dans le sang par une veine ou par la voie orale. Les médicaments pénètrent dans la circulation sanguine et atteignent presque toutes les parties du corps [57].

Chimiothérapie régionale : les médicaments sont introduits directement dans une artère qui mène à la partie du corps où se trouve le cancer. Cela permet de concentrer la chimiothérapie sur les cellules cancéreuses de cette zone. Le site effets secondaires en limitant la quantité de médicament qui atteint le reste du corps. La perfusion dans l'artère hépatique, ou chimiothérapie administrée directement dans l'artère hépatique, est un exemple de

chimiothérapie régionale parfois utilisée pour le cancer qui s'est propagé à d'autres parties du corps [57].

La chimiothérapie est administrée par cycles, suivis d'une période de repos. Les cycles durent le plus souvent 2 ou 3 semaines. Le calendrier varie en fonction des médicaments utilisés. Par exemple, avec certains médicaments, la chimiothérapie n'est administrée que le premier jour du cycle. Avec d'autres, elle est administrée plusieurs jours de suite ou une fois par semaine. Puis, à la fin du cycle, le programme de chimiothérapie est répété pour commencer le cycle suivant.

La chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante est souvent administrée pendant un total de 3 à 6 mois, selon les médicaments utilisés. La durée du traitement du cancer colorectal avancé dépend de l'efficacité du traitement et des effets secondaires [57].

Parmi les médicaments couramment utilisés pour le cancer colorectal sont : le 5-Fluorouracil (5-FU) ; la capécitabine (Xeloda), une pilule qui se transforme en 5-FU une fois qu'elle atteint la tumeur ; l'irinotécan (Camptosar) ; l'oxaliplatine (Eloxatin) ; le Trifluridine et tipiracil (Lonsurf), un médicament combiné sous forme de pilule [57].

Les effets secondaires de la chimiothérapie sont variables selon les médicaments utilisés, les dosages et les personnes. Les effets secondaires les plus fréquents des médicaments utilisés pour traiter les cancers colorectaux sont : les nausées et vomissements ; les diarrhées ; la baisse des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes ; les lésions de la bouche ; les sensations d'engourdissement ou de fourmillement ; la chute des cheveux (uniquement avec Campto®) ; les troubles cutanés et les réactions allergiques [58].

4.2.3. 5-fluorouracile

Le 5-fluorouracile (5FU) a servi de traitement principal pour les patients atteints de CCR pendant plus de quatre décennies.

Le 5FU inhibe la thymidylate synthèse, une enzyme impliquée dans la synthèse des nucléotides de la thymidine. Le 5FU est généralement administré en association avec la leucovorine (LV), un agent biomodulateur qui potentialise les effets du 5FU en stabilisant la liaison du 5FU à la thymidylate synthèse. Cette approche fait passer le taux de réponse du CCR de 11 % avec le 5FU seul à 23 % avec la thérapie combinée; toutefois, le bénéfice en termes de survie est modeste [59].

Le 5-FU n'étant pas utilisable par voie orale pour des raisons de mauvaise biodisponibilité liée à la présence de dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) intestinale (enzyme du catabolisme du 5-FU), des précurseurs oraux du 5-FU ont été développés. Le 5-FU agit

principalement en phase S du cycle cellulaire. Le 5-FU se substitue à l'uracile constituant essentiel des acides nucléiques ADN et ARN. Le 5-FU est transformé par l'organisme en 3 principaux métabolites actifs : le FdUMP (5-fluoro-2'-déoxyuridine-monophosphate), le FdUTP (5-fluoro-2'-déoxyuridine-triphosphate) et le FUTP (fluorouridine-triphosphate). Ces métabolites bloquent la synthèse de l'ARN et inhibent une enzyme, la thymidylate synthétase, qui, en retour, bloque la synthèse de la thymidine, à partir l'uracile. Seul le 5FdUMP est inhibiteur de la thymidilate synthétase [60].

4.2.4. Irinotécan

L'irinotécan est un dérivé semi-synthétique hydrosoluble de la camptothécine, que l'on trouve dans la Camptotheca acuminata, une plante originaire de Chine et du Tibet. Cet agent est un inhibiteur actif, et puissant de la topoisomérase I. Pendant la réplication de l'ADN, la topoisomérase I crée une transcription de l'ADN et crée une rupture transitoire dans un brin d'ADN et se lie de manière covalente à l'extrémité 3-phosphoryle du brin d'ADN entaillé.

En stabilisant le complexe ADN-topoisomérase I, l'irinotécan empêcherait la ligature du brin d'ADN entaillé. La collision d'une fourche de réplication avec le complexe ADN-topoisomérase I entraîne une rupture irréparable du double brin d'ADN, déclenchant la cascade apoptotique et entraînant la mort cellulaire [59].

4.2.5. Oxaliplatine

L'oxaliplatine s'est octroyé une place importante dans l'arsenal thérapeutique du traitement du CCR. C'est un agent alkylant, dérivé du platine, qui crée des liens anormaux entre les bases adénines et guanines d'un simple brin d'ADN ou entre deux brins d'ADN. Ces liens produisent des torsions qui empêchent alors la séquence normale de synthèse et de réplication de l'ADN [61]. L'oxaliplatine agit en interférant avec le processus de réplication de l'ADN des cellules cancéreuses, ce qui permet de ralentir ou d'arrêter la croissance des cellules cancéreuses [62].

4.3. Radiothérapie

La radiothérapie est un traitement utilisant des rayons à haute énergie (comme les rayons X) ou des particules pour détruire les cellules cancéreuses. Il est plus souvent utilisé pour traiter le cancer du rectum que celui du côlon. Les différents types de radiothérapie utilisés pour traiter les CCR sont : la radiothérapie externe (EBRT) ; la radiothérapie interne

(curiethérapie) ; la radiothérapie endocavitaire ; la curiethérapie interstitielle et la radioembolisation [57].

4.4. Les thérapies ciblées

La thérapie ciblée est un traitement qui cible les gènes spécifiques du cancer, les protéines ou l'environnement tissulaire qui contribue à la croissance et à la survie du cancer. Ce type de traitement bloque la croissance et la propagation des cellules cancéreuses et limite les dommages causés aux cellules saines. Ces médicaments prennent de plus en plus d'importance dans le traitement du cancer colorectal [10].

4.4.1. Inhibiteurs du VEGF

L'angiogenèse, un processus physiologique par lequel de nouveaux vaisseaux se forment ou se reforment à partir de vaisseaux existants, joue un rôle essentiel dans l'initiation, la croissance et les métastases des tumeurs. De multiples facteurs de croissance et leurs récepteurs sont dérégulés dans le processus complexe de l'angiogenèse tumorale. La voie de signalisation VEGF/récepteur du VEGF (VEGFR) est le principal inducteur de l'angiogenèse, de sorte que les approches antiangiogéniques se sont principalement concentrées sur l'inhibition de cette voie. Un grand nombre de médicaments ont été mis au point pour cibler la voie de signalisation VEGF/VEGFR.

Les médicaments qui empêchent le VEGF de fonctionner peuvent être utilisés pour traiter certains cancers du côlon ou du rectum. Ces médicaments comprennent : bevacizumab, ramucirumab, et ziv-aflibercept [57].

4.4.2. Bevacizumab

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) [59] (Figure 09). Son efficacité a d'abord été démontrée dans les études précliniques puisque, dès les premiers jours d'administration du produit, il était observé une diminution de la densité micro-vasculaire des tumeurs et une réversion des anomalies morphologiques (taille, forme) et fonctionnelles (perméabilité) des vaisseaux tumoraux restants [61].

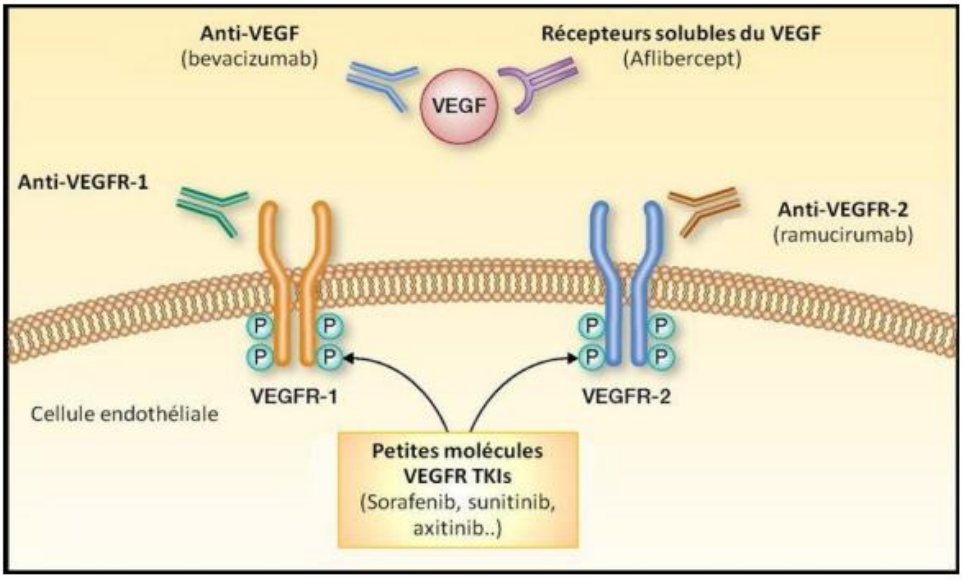


Figure 09: Modes d'actions des inhibiteurs de l'angiogenèse [63]

4.5. Inhibiteurs de l'EGFR

L'EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) est une protéine qui favorise la croissance des cellules cancéreuses. Les méthodes visant à cibler la voie de l'EGFR comprennent généralement des anticorps monoclonaux anti-EGFR et des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) visant les kinases intracellulaires. Les médicaments qui ciblent l'EGFR (inhibiteurs de l'EGFR) peuvent être utilisés pour traiter certains cancers avancés du côlon ou du rectum. Il s'agit notamment de cétuximab et panitumumab. Ces médicaments ne fonctionnent généralement pas seuls dans les cancers colorectaux qui présentent des mutations (défauts) dans le gène KRAS, NRAS ou BRAF. Une exception à cette règle est l'association d'un inhibiteur de l'EGFR et de l'encorafenib, un inhibiteur de BRAF. L'association de ces deux médicaments semble aider les personnes atteintes d'un cancer colorectal avancé à vivre plus longtemps, même lorsque les cellules présentent l'une de ces mutations génétiques [57].
Chez certaines personnes atteintes d'un cancer colorectal, les cellules cancéreuses surexprimés à leur surface d'une protéine favorisant la croissance, appelée HER2. Les cancers présentant des niveaux élevés de HER2 sont appelés HER2-positifs. Les médicaments qui ciblent la protéine HER2 peuvent souvent être utiles pour traiter ces cancers. Les médicaments de ce type qui pourraient être utilisés pour traiter le cancer colorectal HER2-positif sont les suivants : trastuzumab, pertuzumab, tucatinib, lapatinib, fam-trastuzumab deruxtecan [57].

4.6. Immunothérapie

L'immunothérapie dans le traitement du cancer colorectal est encore une modalité de traitement relativement nouveau, mais de grands progrès ont été réalisés au cours de la dernière décennie.

À ce jour, les trois grandes classes d'immunothérapie sont : les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, la thérapie de transfert cellulaire adoptif et les vaccins anti-tumoraux qui agissent toutes par des mécanismes différents. Les plus grandes avancées ont été réalisées avec les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires [64]**.**

4.6.1. Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire

Un inhibiteur de point de contrôle immunitaire est une classe de médicaments qui empêche les cellules malignes de réguler négativement les réponses immunitaires des cellules hôtes contre la tumeur [64] (Figure 10).

Les inhibiteurs de points de contrôle (check point inhibiteurs ou CPI) tels que le PD-1, le TIM-3, le LAG-3 et le TIGIT sont présents sur les cellules NK. Le TIGIT est un récepteur inhibiteur qui reconnaît les mêmes ligands que le récepteur activateur DNAM-1, les molécules polyomavirus receptor et Nectin-2. Il va donc entrer en compétition avec ces ligands pour entraîner l'activation ou l'inhibition des cellules NK [65].

L'augmentation pharmacologique des fonctions des cellules NK en cancérologie repose sur la modulation de récepteurs inhibiteurs, sur la manipulation des CPI, ainsi que sur l'utilisation optimale de leur capacité d'ADCC, sur l'apport de cytokines et, enfin, sur l'utilisation d'AcM bi- ou tri-spécifiques. Ces fonctions sont ciblées actuellement de plusieurs façons :

- En agissant sur les récepteurs inhibiteurs pour lever une inhibition. Il s'agit dans ce cas d'un mécanisme classique de levée d'un frein fonctionnel. Les récepteurs qui sont actuellement ciblés : les molécules du CMH-I, les KIR (lirilumab) et les molécules CD94/NKG2A (monalizumab) [65].
- Les cellules NK peuvent, dans certaines circonstances, exprimer PD-1 lors d'une infection par le cytomégalovirus (CMV) mais aussi dans des conditions pathologiques rares, comme les cancers de l'ovaire. Les anticorps anti-PD1 auraient donc une action potentielle sur les cellules NK dans ces pathologies.
- Ces cellules NK $PD1^{+}$ sont essentiellement les cellules NK CD56 dotées de fonctions cytotoxiques. In vitro, les anticorps anti-PD1 agissent en augmentant la fonction de ces cellules. Les AcM dirigés contre PD-1 et PD-L1 (pembrolizumab, nivolumab,

atézolizumab, durvalumab, avélumab) sont donc potentiellement des candidats pour réguler les fonctions des cellules NK in vivo. TIM-3 étant exprimé par les cellules NK, l'anticorps anti-TIM-3 qui est utilisé en combinaison avec l'anticorps anti-PD-1 pour augmenter les réponses immunitaires pourrait également sur-activer les cellules NK. Il en est de même pour TIGIT, qui est aussi ciblé par des AcM thérapeutiques seul et en combinaison avec le nivolumab [65].

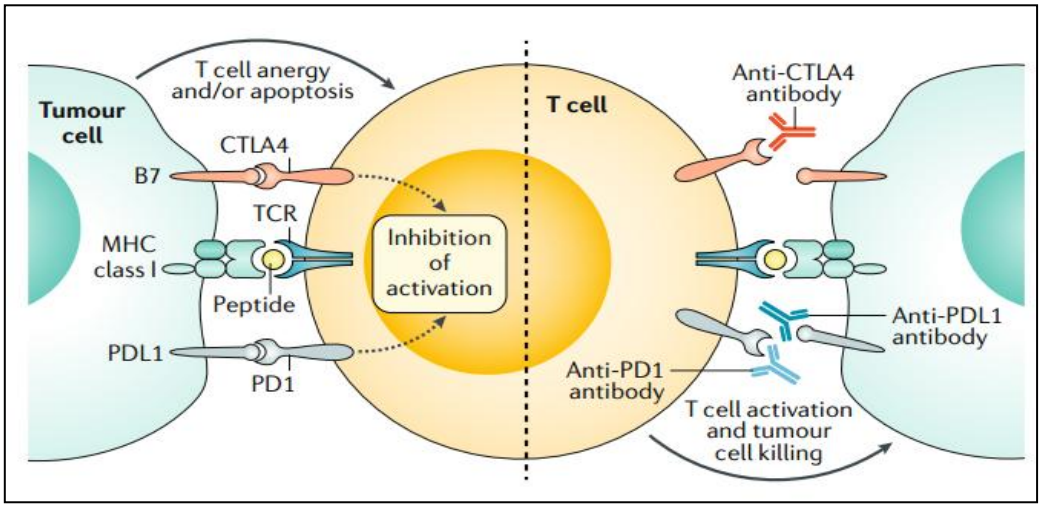


Figure 10: Cibles des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires actuellement approuvés par la FDA [66]

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire approuvés par la FDA ciblent les CTLA4 (ipilimumab), PD1 (pembrolizumab et nivolumab) et PDL1 (atezolizumab et durvalumab). Le pembrolizumab et le nivolumab, ainsi que la combinaison du nivolumab et de l'ipilimumab, sont actuellement approuvés pour le traitement du cancer colorectal aux États-Unis [67] (Tableau 3).

Tableaux 3 : Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires approuvés par la FDA pour le traitement du cancer colorectal [68]

Nom commercial	**Dénomination commune Internationale (DCI)**	**Cible**	**L'approbation de la FDA (date)**	**Mode d'action**
Keytruda ®	Pembrolizumab	PD-1	23 Mai 2017	-Défaut de réparation des mésappariements

Tableaux 03 (suite)

Opdivo ®	Nivolumab	PD-1	1 Août 2017	Défaut de réparation des mésappariements métastatiques (dMMR) et instabilité microsatellitaire -Instabilité élevée des microsatellites (MSI-H)
Yervoy ®	Ipilimumab	CTLA-4	10 juillet 2018	-Utilisé en association avec le nivolumab -Défaut de réparation des mésappariements (dMMR) et d'instabilité microsatellitaire des microsatellites (MSI-H)

4.7. Aliments conseillés et déconseillés

4.7.1. Aliments conseillés

1. Gingembre

Le rhizome du gingembre (Zingiber officinal Rosc), qui fait partie des plantes médicinales, est fréquemment utilisé dans l'alimentation comme épice. Le gingérol est connu comme un ingrédient majeur ayant des propriétés antioxydantes, anticancéreuses, anti-inflammatoires et antifongiques. De même, l'effet du gingérol sur l'inhibition de la croissance des cellules cancéreuses colorectales humaines chez les souris a été prouvé en évaluant les cellules tumorales des souris avant et après la consommation de gingembre et seulement après la tumeur. La consommation de gingembre riche en 6-gingérol pourrait avoir un effet bénéfique dans le traitement de la pathogénie associée au côlon [69].

2. Curcumine

La curcumine est le principal ingrédient du curcuma (Curcuma longa L.), et est largement utilisée dans l'industrie alimentaire. Il présente des propriétés anticancéreuses sur différents types de cancers, et les mécanismes d'action sous-jacents comprennent l'inhibition de la prolifération cellulaire, la suppression de l'invasion et de la migration, la promotion de l'apoptose cellulaire, l'induction de l'autophagie, la diminution de la souche cancéreuse, l'augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène, la réduction de l'inflammation, le déclenchement de la ferroptose, la régulation du microbiote intestinal et la thérapie adjuvante. La curcumine est connue pour interrompre le cycle cellulaire et accélérer la mort cellulaire, ce qui peut contribuer à inhiber la propagation du cancer colorectal [70].

3. Les aliments contient le calcium

Le calcium pourrait également influencer les échanges intracellulaires conduisant à la différenciation et à l'apoptose dans les cellules tumorales. De plus, le calcium réduirait le nombre de mutation du gène KRAS, impliqué dans le CCR [71].

4. Légumes

Les études recueillies entre 2010 et 2013 confirment une réduction modeste du risque de CCR avec la consommation de légumes. L'association entre la consommation de légumes et le CCR pourrait provenir de leur contenu en fibres, caroténoïdes, folates, sélénium, flavonoïdes, phytoestrogènes, glucosonilates, indoles, dithiolthiones, isothiocyanates. Certaines de ces molécules piègeraient les radicaux libres et molécules susceptibles de réagir avec l'oxygène et protègeraient ainsi contre les dommages de l'oxydation [71].

4.7.2. Aliments déconseillée

1. Boissons sucrées

La consommation de boissons sucrées a été liée à la prise de poids, à l'obésité et au diabète sucré, qui sont tous des facteurs de risque potentiels dans le développement du cancer colorectal [72].

2. Viandes rouge

La viande rouge regroupe généralement la viande de porc, de bœuf, d'agneau, le volaille et de veau. Les travaux publiés entre 2010 et 2013 confirment l'augmentation du risque de CCR avec la consommation de viandes rouges, avec un niveau de preuve convaincant[71].

La viande rouge contient de l'hème qui pourrait favoriser la formation de composés N-nitrosés cancérogènes par les bactéries du côlon ainsi que la production de cytokines pro-inflammatoires, de radicaux libres et d'autres substances favorisant le développement de tumeurs, la viande rouge cuite à des températures élevées conduit à la production d'amines hétérocycliques et d'hydrocarbures aromatiques polycycliques susceptibles de favoriser le développement de cancers du côlon, en particulier chez les personnes prédisposées génétiquement [71].

3. Boissons alcoolisées

Les travaux publiés entre 2010 et fin 2013 confirment une augmentation du risque de CCR avec la consommation d'alcool, avec un niveau de preuve convaincant chez les hommes et probable chez les femmes [72]. L'éthanol est transformé en acétaldéhyde par l'alcool déshydrogénase, principalement produit au niveau du foie mais également au niveau du côlon. L'acétaldéhyde est ensuite transformé par l'acétaldéhyde déshydrogénase (ALDH2) en acétate mais lors d'une prise importante d'alcool ou en présence d'un défaut de production d'ALDH2, l'acétaldéhyde, cancérogène reconnu pour sa réactivité vis-à-vis de l'ADN ,va rester plus longtemps en contact avec la muqueuse avant d'être éliminé [71].

Chapitre II: Matériel et Méthodes

1. Présentation du travail

1.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive et transversale, qui consiste à recruter des personnes présentant plus de trois facteurs de risques incriminés dans la survenue du cancer colorectal.

Nous avons amené un test immunologique pour le dépistage de CCR chez 196 patients, dont 110 femmes et 86 hommes, de l'âge de 20 ans à 86 ans. Ils sont choisis au hasard dont l'objectif est d'évaluer l'effet des facteurs de risque sur l'apparition de CCR et l'intérêt de dépistage afin d'identifier tôt une maladie pour intervenir précocement et améliorer son pronostic.

Le test immunologique à viser est Hemocullt. Ce test est réalisé au niveau de laboratoire d'analyses médicales de Docteur A. ZITOUNI, durant une période de 1 février à 3 mars 2023 afin d'évaluer la place de test immunologique « Hemocullt » dans le cadre de la prévention du CCR.

Nous avons complété notre étude avec la recherche des marqueurs tumoraux (ACE et CA19.9) comme test de confirmation au sein du laboratoire d'analyses médicales CHIFA en MEDEA, durant une période de 24 avril à 20 mai pour toutes les personnes ayant un test Hemocullt positif. Une fiche de renseignement a été établie et elle apporte des informations sur les patients (Annexe I).

2. Echantillons d'étude

- Les selles dans une boite noire bien stérile pour le test Hemocullt.
- Le sang dans un tube héparine pour le dosage des marqueurs tumoraux.

3. Méthodologie

Cette partie de notre travail est consacrée au Test Hemoccult et au dosage des marqueurs tumoraux ACE et CA19-9.

3.1. Test Hemocullt

3.1.3. Echantillon

Le test Hemocullt est un test visant à rechercher de sang occulte dans les selles. Le test utilisé dans notre étude est le test FOB. Le test FOB de Cypress Diagnostics est un test immunochromatographie visuel rapide en une étape pour la détection qualitative de l'hémoglobine sanguine humaine dans des échantillons fécaux. Ce test est conçu pour faciliter le diagnostic des désordres gastro-intestinaux (g.i.) inférieurs comme le cancer colorectal. Le Kit utilisé pour la réalisation de ce test est indiqué dans l'annexe II.

Les étapes à suivre pour la réalisation de ce teste sont :

1. Recueillir un échantillon de fécal au hasard dans un récipient ou un réceptacle sec et propre (Figure 11A).
2. Dévisser le bâton applicateur du tube de collecte et l'enlever. Attention à ne pas renverser ni projeter la solution présente dans le récipient (Figure 11B).
3. Recueillir un échantillon au hasard en utilisant le bâton applicateur. Prélever l'échantillon à partir de diverses surfaces du spécimen fécal avec la partie rainurée du bâton applicateur. Ne pas changer d'échantillon au-dessus de la partie rainurée (Figure 11C).
4. Replacer le bâton applicateur et bien revisser le couvercle. Attention à ne pas casser la pointe du tube de collecte des échantillons.
5. Le spécimen peut être à présent stocké à 2-8°C, transporté ou testé. Les échantillons fécaux dans la solution saline tamponnée sont stables pendant environ 15 jours à la température ambiante.
6. Secouer le tube de collecte à fond (5 fois) de manière à garantir le mélange approprié de l'échantillon fécal avec la solution d'extraction.
7. Retirer le bouton du tube de collecte. Chaque tube contient 2 ml de 0.9⁒ de NaCl avec 0.02⁒ d'azote de sodium (Annexe II).
8. En utilisant un morceau de papier de soie, casser la pointe de tube de collecte en imprimant un mouvement de torsion.
9. Maintenir le tube de collecte verticalement et distribuer 2-3 gouttes (90-135 µl) de solution dans le réservoir à échantillons (S) du dispositif de test (Figure 11D).
10. Observer le résultat à 5 minutes. Des résultats fortement positifs peuvent être observés plus tôt. Ne pas interpréter après 8 minutes.

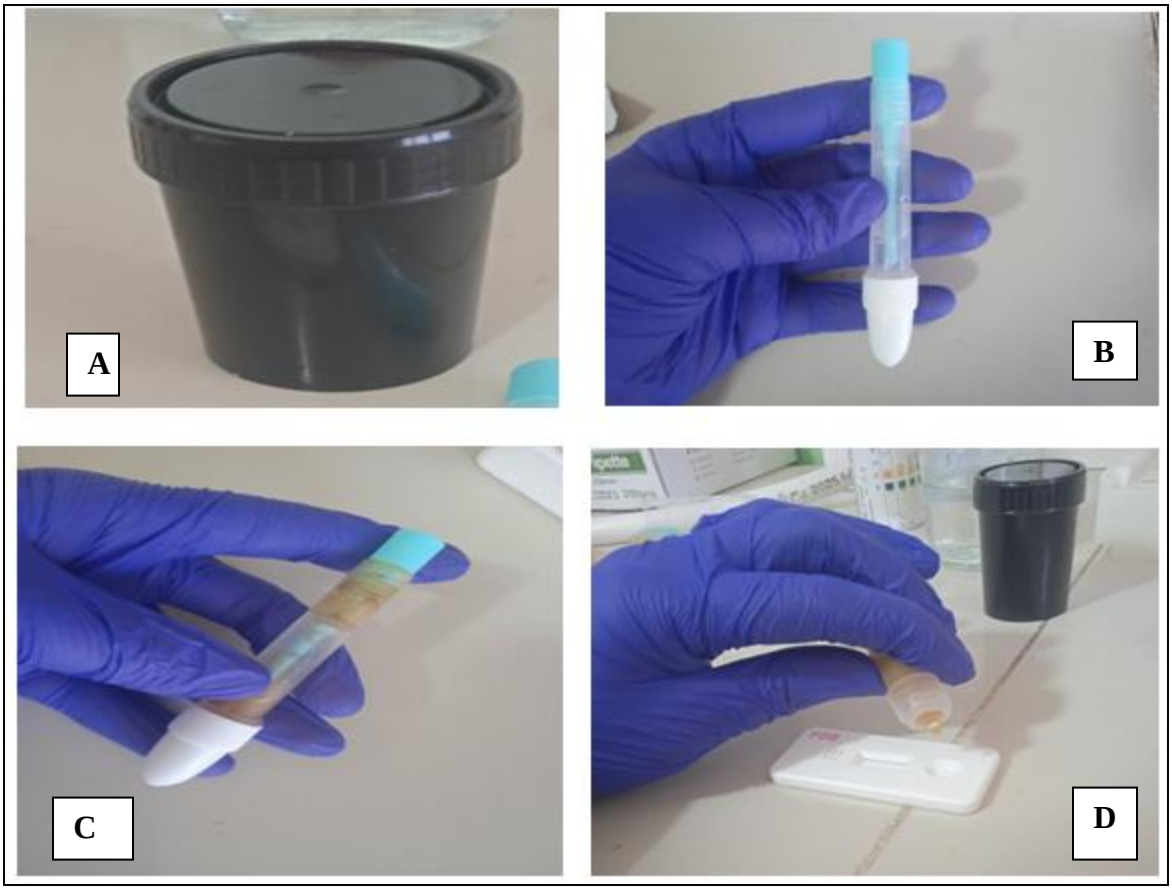


Figure 11 : Etapes du processus de test Hemoccult.

3.1.4. Interprétation des résultats

Positif : il s'agit de l'apparition de deux lignes rouge, une dans la zone CONTROL (C) et une autre nettement discernable dans la zone TEST (T). L'intensité de la couleur de la ligne de test peut être plus faible que celle de la ligne de contrôle, ceci signifie aussi un résultat positif.

Négatif : la ligne de contrôle apparaît dans la fenêtre du test, mais la ligne de T n'est pas visible (Figure 12).

Non valables : le test n'est pas valable si la ligne de contrôle n'est pas visible à cinq minutes. Le test a échoué ou bien la procédure de test n'a pas été suivie correctement. Vérifier la procédure de test, répéter le test avec un nouveau dispositif de test.

Contrôle de qualité : Un contrôle procédural de la méthode est compris dans le test. Une ligne colore apparaissant sur la zone CONTROL de bandelette atteste d'un fonctionnement correct du test et du dispositif. Un fond clair dans la membrane est considéré un contrôle procédural négatif interne. Toutefois, lorsque l'on teste les échantillons fécaux, le fond peut apparaître légèrement jaunâtre en raison de la couleur initiale des échantillons fécaux. Ceci est acceptable aussi longtemps que ceci n'a pas d'influence sur l'interprétation des résultats du test. Un test est non valable si le fond ne s'éclaircit pas et obscurcit la lecture du résultat.

Les bonnes pratiques de laboratoire sont exigées pour exécuter le test correctement de manière à garantir un résultat reproductible.

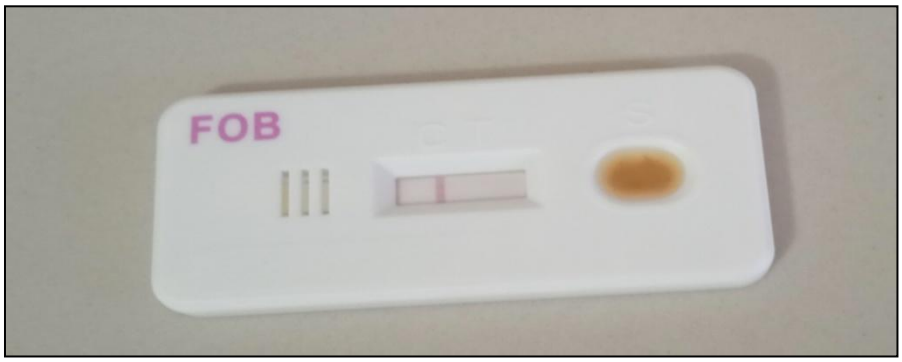


Figure 12 : Résultats négatif.

3.1.5. Principe

Le test a été conçu pour détecter le sang dans les selles par une interprétation visuelle du développement de la couleur dans le dispositif de test.

Le dispositif de test contient une bandelette de membrane qui est pré-enrobée au moyen d'un anticorps d'hémoglobine antihumaine sur la région de la ligne de test (T) et un anticorps anti-souris caprin sur la région de la ligne contrôle (C).

Un tampon de conjugué colloïdal d'or d'anticorps de l'hémoglobine antihumaine est placé à l'extrémité de la membrane. Si le sang est présent dans l'échantillon fécal du patient dissous,

dans une solution saline tamponnée, le mélange de conjugué colloïdal d'or et d'échantillon extrait se déplace chromatographiquement sur la membrane par action capillaire.

Ce mélange migre ensuite vers la complexe avec l'hémoglobine humaine. Si l'hémoglobine humaine est absente de l'échantillon extrait, aucune ligne de couleur visible ne va se former sur la région du test (T). Par conséquent, la présence d'une ligne de couleur dans la région du test (T) indique un résultat positif. Une ligne de couleur va toujours apparaître dans la région de contrôle (C) pour servir d'indicateur de procédure pour l'exécution appropriée du test et du dispositif (Figure 13).

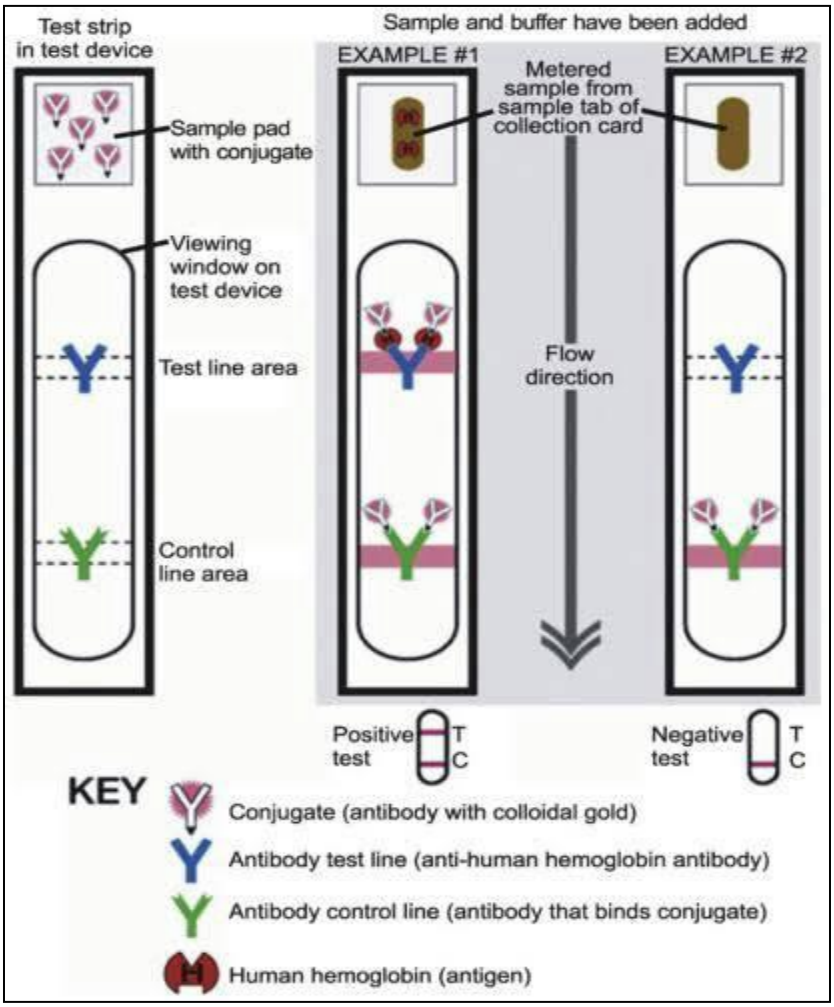


Figure 13 : Principe de test FOB.

3.2. Dosage des marqueurs tumoraux

Le dosage se fait toujours à la demande de médecin. Les marqueurs tumoraux sont des particules de nature protéique produits principalement par les cellules cancéreuses et ils sont trouvés dans le sang. La concentration de l'ACE est considérée comme normale lorsqu'elle est inférieure à 5.0 ng/l. Le taux de CA 19-9 est considéré comme normale lorsqu'il est inférieure à 37 UI/ml.

3.2.1. Traitement d'échantillon

Le prélèvement sanguin pour les marqueurs tumoraux est réalisé dans un tube héparine. Le volume prélevé est de 4 ml. Ce tube ne contient aucun anti coagulant. Nos échantillons ont été centrifugé à 3500 tours / min pendant 15 min dans une centrifugeuse DLAB (Annexe II), puis conservés à 4°C dans le cas où les échantillons vont être analysés dans les 24 heures après le prélèvement, ou congelés a -20°C si le dosage se fera au-delà de 24 heures.

Le sérum obtenu est alors récupéré pour être analysé avec un automate biomatériaux Vidas (Annexe II). Le dosage des marqueurs tumoraux (ACE et CA19-9) se fait par des réactifs qui existent dans la barrette (Figure 14). La barrette contient 9 positions : une position pour substrat ; 5 positions pour le tampon de lavage ; 1 position pour le conjugué ; 1 position pour le diluant ; 1 position pour le sérum (Annexe II). Ensuite placer le lombons et la barrette dans l'automate. Après, appuyer sur la touche démarrer du logiciel pour que le lombons prendre une quantité de sérum et transporté dans toutes les positions des réactifs. Le résultat est directement programmé sur logiciel vidas (Annexe II).

3.2.2. Principe de l'automate

L'automate fonctionne selon une technique de dosage immunologique en sandwich, dite ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay) qui est une méthode ELISA avec une lecture finale en fluorescence (Figure 15).

Il existe deux types d'AC, un AC fixé et un AC conjugué avec la phosphatase alkaline. Le substrat fluorogène utilisé par cette enzyme est le 4-methylumbelliferyl phosphate (4MUP). L'enzyme phosphatase alkaline catalyse la réaction d'hydrolyse de ce substrat générant un produit fluorescent dont la fluorescence émise est mesurée à 450 nm. L'opération de dosage se déroule dans l'automate durant une heure (Figure16).

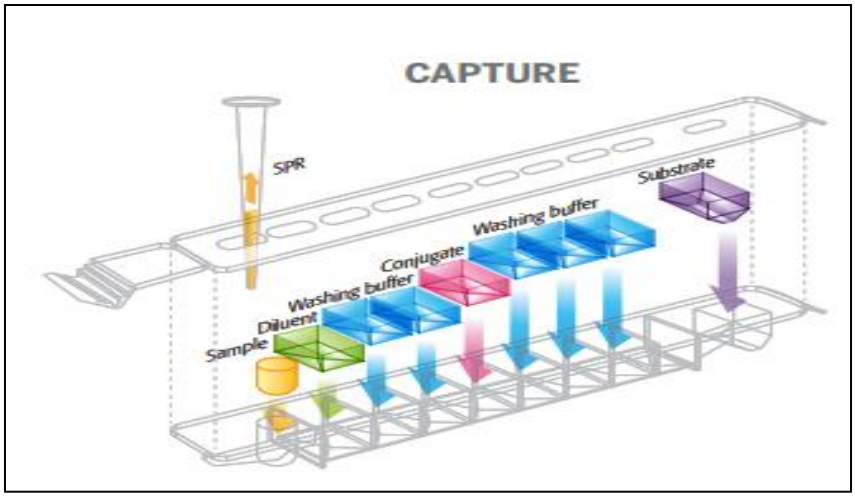


Figure 14 : Positions de réactifs dans la barrette.

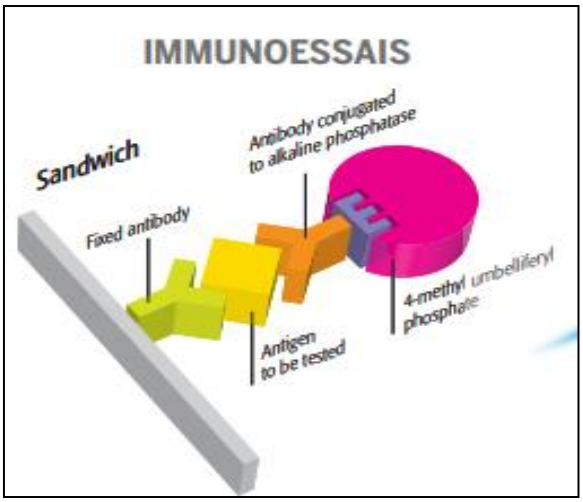


Figure 15 : Principe de technique ELFA.



Figure 16 : Résultat après une heure de dosage des marqueurs ACE et CA19.9.

Chapitre III: Résultats

1. Caractéristiques de la population

Notre échantillon de la population étudié est 196 patients dont 110 femmes et 86 hommes, répartis selon plusieurs critères.

A. Distribution de la population selon l'âge

L'âge de la population de notre série se situe entre 20 et 90 ans. Elle est subdivisée selon les classes d'âge d'amplitude de 10 ans. L'âge moyen de cette population est de 56,47ans (Tableau 04).

La tranche d'âge de [40 ; 50[ans est prédominante avec 51 patients soit 26,02% contrairement à la tranche d'âge-là moins fréquente de [20 ; 30 [ans qui représente seulement 4,59% de la population d'étude (Figure17).

Tableau 04 : Répartition des cas selon l'âge.

Age	Nombre
[20;30[	9
[30;40[	15
[40;50[	51
[50;60[	37
[60;70[	41
[70;80[	33
[80;90]	10
Total	196

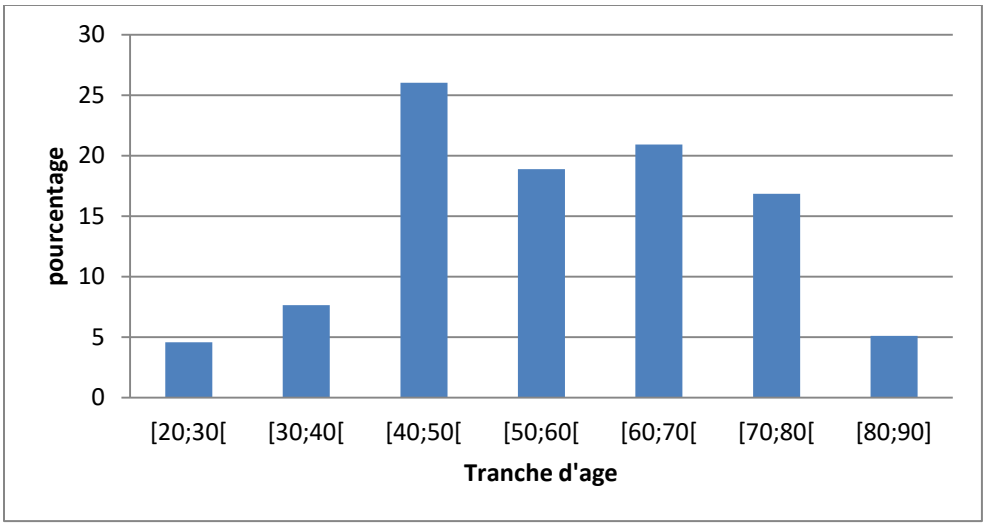


Figure 17 : Répartition de la population selon les tranches d'âge.

B. Distribution de la population selon le sexe

Nous avons recensé 196 patients, dont 86 patients de sexe masculin soit 44٪ et 110 cas de sexe féminin soit 56٪. Le sexe féminin est prédominant avec un sexe ratio (H/F) de 0,78 (Figure18).

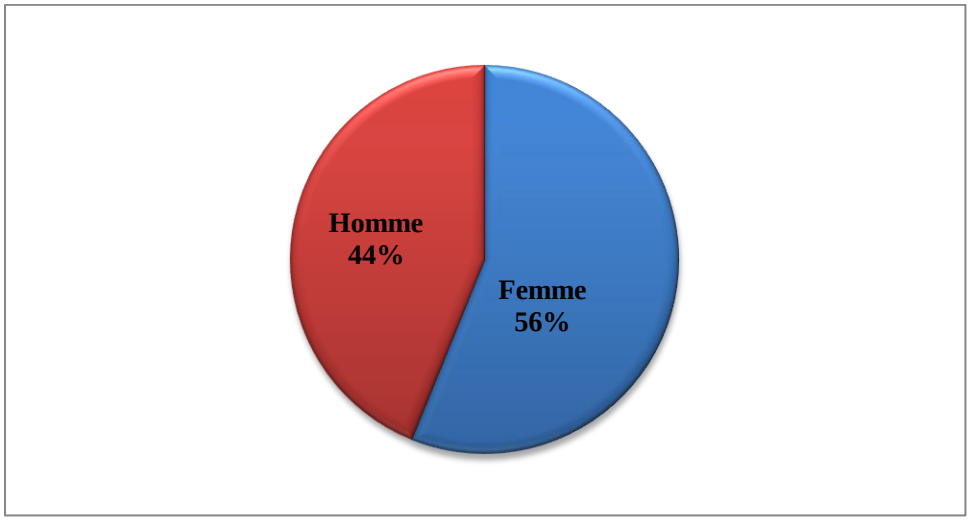


Figure 18 : Répartition de la population selon le sexe

C. Distribution de la population en fonction de l'âge et du sexe

Dans notre série d'étude, en comparant la proportion entre les deux sexes, le sexe féminin est le plus touché dans l'ensemble de notre effectif, et la tranche d'âge qui présente l'effectif le plus important se situe entre de 60 et 70 ans (Tableau 05 et Figure19).

Tableau 05 : Nombre des cas selon l'âge et le sexe

Age	Homme	Femme
[20;30[	7	2
[30;40[	6	9
[40;50[	25	26
[50;60[	13	24
[60;70[	14	27
[70;80[	17	16
[80;90]	4	6
Total	86	110

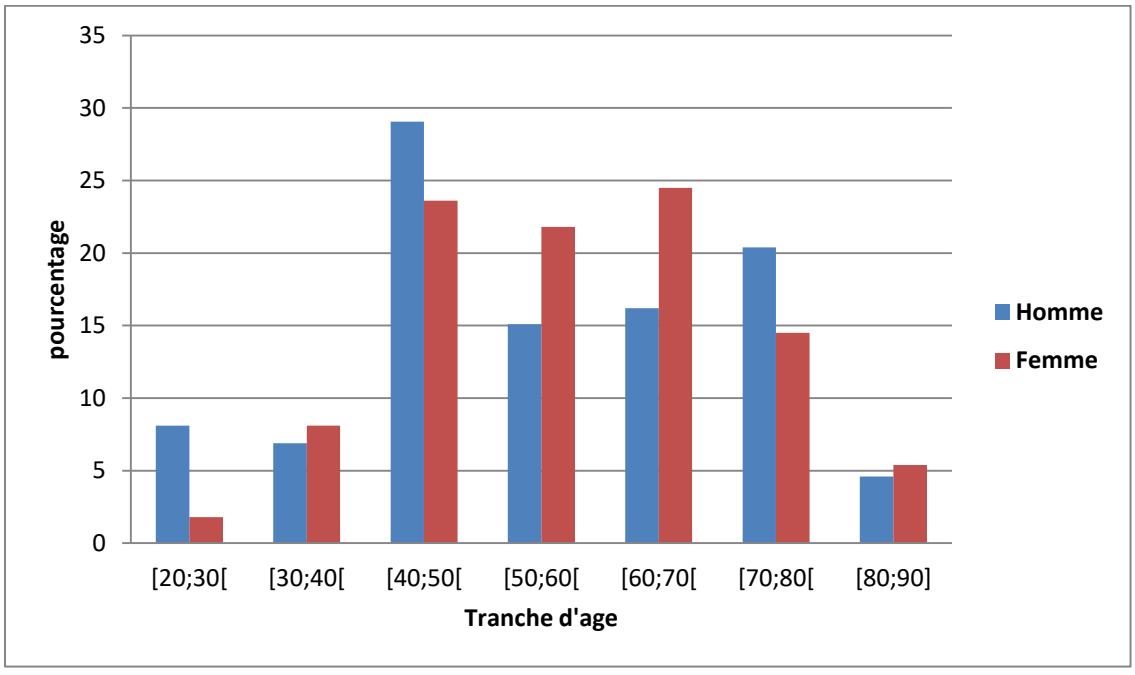


Figure 19 : Répartition de la population en fonction de l'âge et du sexe.

2. Caractéristiques immunologiques

A. Distribution de la population selon le test Hemocullt

Nous avons réalisé sur les 196 patients, un test immunologique pour détecter le sang dans leurs selles « Hemocullt », et les résultats ont montré que 54 patients sont négatifs, 36 cas sont positifs, et 6 cas sont faiblement positifs (Tableau 06).

Dans notre série ,79٪ des cas sont négatifs, 18٪ des cas sont positifs et 3٪ des cas sont faiblement positifs (Figure 20).

Tableau 06 : Nombre des cas selon les résultats du test Hemocullt.

Résultat	Nombre
Négatif	154
Positif	36
Faiblement positif	6

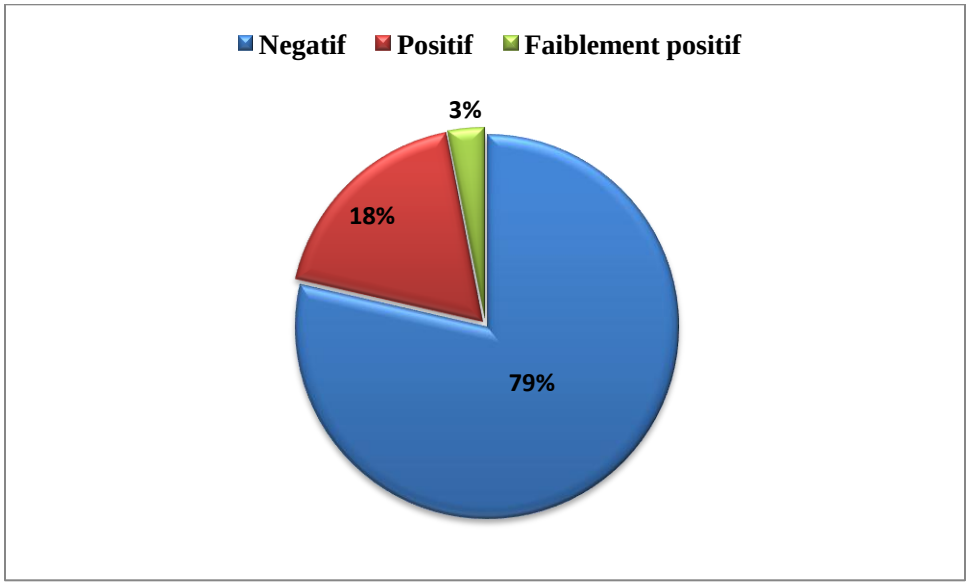


Figure 20 : Répartition de la population selon les résultats du test Hemocullt.

B. Distribution de la population en fonction du sexe et du résultat Hemocullt positif

Nous avons constaté que 23 cas soit 54٪ sont de sexe féminin, et que 46٪ soit 13 cas sont de sexe masculin. La plupart des cas faiblement positifs sont de sexe masculin (4 cas) et 2 cas seulement sont de sexe féminin (Tableau 07 et Figure 21).

Tableau 07 : Nombre des cas selon le sexe et le résultat Hemocullt positif.

Résultat	Homme	Femme
Positif	13	23
Faiblement positif	4	2

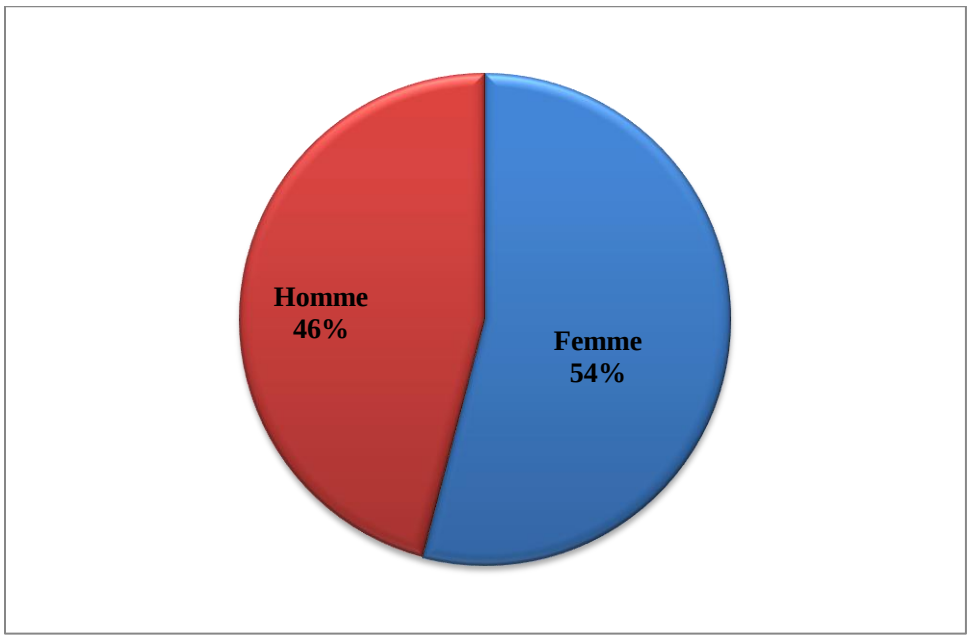


Figure 21 : Répartition de la population selon le sexe et le résultat Hemocullt positif

C. Distribution de la population selon le taux de marqueurs tumoraux ACE et CA19.9

Dans cette partie, nous avons réalisé la recherche des marqueurs tumoraux ACE et CA19.9 sur 36 patients ayant un test Hemocullt positif et sur 6 patients ayant un test Hemocullt faiblement positif (Tableaux 08 et 09). Les résultats ont montré que 5% des patients possèdent un taux normal pour chacun des marqueurs tumoraux (ACE et CA19.9). 36 patients ayant un résultat Hemocullt positif ont un taux élevé d'ACE et de CA19.9 (Figures 22 et 23). Les résultats ont également montré que sur les 6 patients ayant un test Hemocullt faiblement positif, 2 cas ont une concentration normale des marqueurs tumoraux et donc ces deux cas sont déclarés négatifs.

Tableau 08 : Nombre des cas selon le taux de l'ACE.

ACE positif > 5ng/L	40
ACE négatif < 5ng/L	2

Tableau 09 : Nombre des cas selon le taux de CA19.9.

CA19.9 positif >37UI/ml	40
CA19.9 négatif < 37UI/ml	2

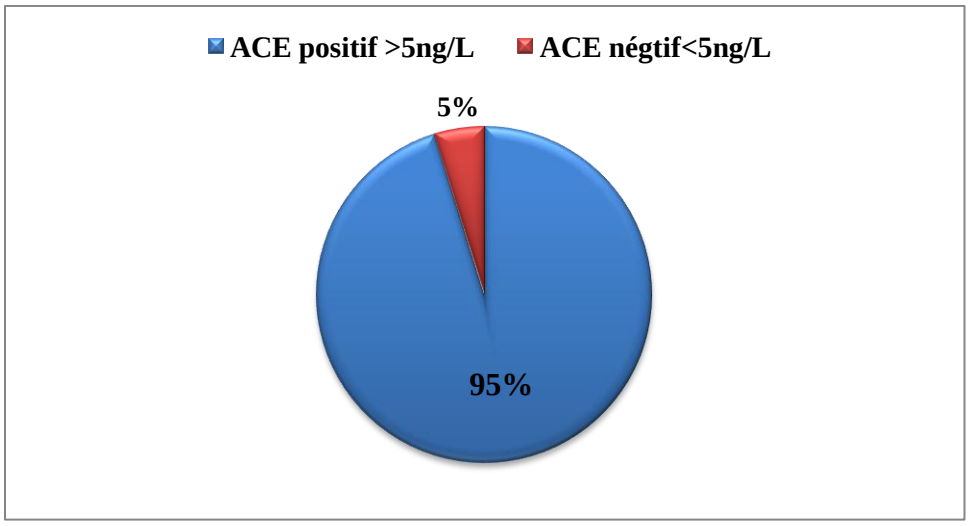


Figure 22 : Répartition de la population selon le taux d'ACE

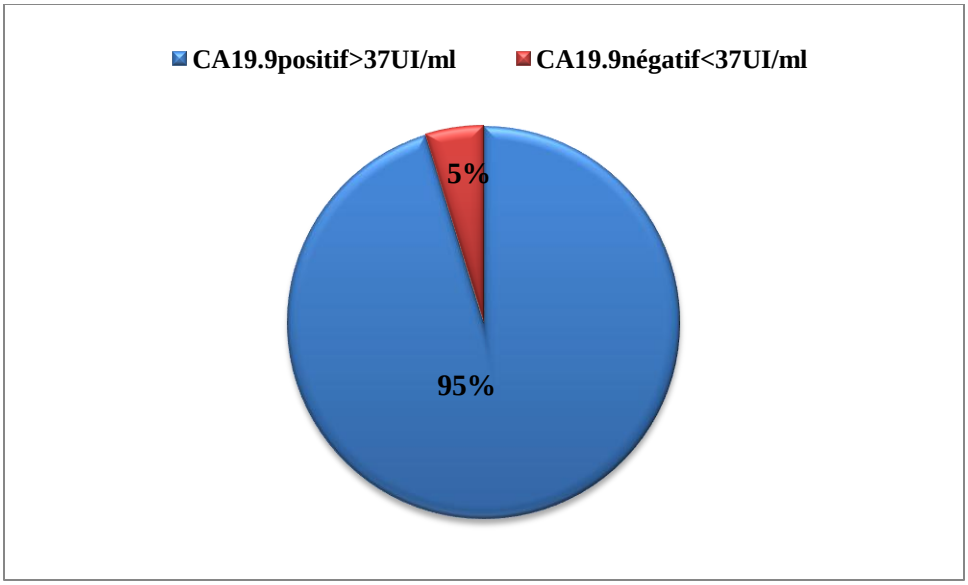


Figure 23 : Répartition de la population selon le taux de CA19-9.

D. Distribution de la population en fonction du taux des marqueurs tumoraux ACE /CA19.9 et le sexe

Sur les 40 patients ayant un taux élevé d'ACE, 17 cas (42,5٪) sont de sexe masculin et 23 cas (57,5٪) sont de sexe féminin (Tableau 10). Les résultats ont également montré que sur 40 patients avec un taux élevé de CA19.9, 42,5% des cas sont de sexe masculin et 57,5% des cas sont de sexe féminin (Tableau 11).

Tableaux 10 : Répartition d'ACE positif selon le sexe.

Homme (ACE positif)	17 (42,5%)
Femme (ACE positif)	23 (57,5%)

Tableaux 11 : Répartition de CA19.9 positif selon le sexe

Homme (CA19.9 Positif)	17 (42, 5%)
Femme (CA19.9 positif)	23 (57, 5%)

E. Distribution de la population en fonction du taux des marqueurs tumoraux ACE /CA19.9, le sexe et les tranches d'âge

Sur les 40 patients ayant un taux élevé d'ACE, la tranche d'âge qui présente l'effectif le plus important se situe entre 70 et 80 ans, dont 5 hommes et 7 femmes. (Tableau 12). Sur les 40 patients ayant un taux élevé de CA19.9, la tranche d'âge qui présente l'effectif le plus important se situe entre 70 et 80 ans, dont 5 hommes et 7 femmes.

Les 40 patients ayant un test Hemocullt positif et un taux élevé des marqueurs tumoraux ont un âge moyen de 59.25 ans dont 20 patients ont un âge inférieur ou égal à 59 ans et 20 patients ont âge supérieur à 59 ans. 22 cas (55%) sont de sexe féminin et 18 cas (45%) sont de sexe masculin.

Tableau 12 : Répartition de la population en fonction du taux d'ACE, sexe et tranche d'âge.

Tranche d'âge	Femme (ACE positif)	Homme (ACE positif)	Total
[20;30[	1 (33.33%)	2 (66.67%)	3
[30;40[	1 (100%)	0 (0%)	1
[40;50[	4 (50%)	4 (50%)	8
[50;60[	6 (75%)	2 (25%)	8
[60;70[	3 (50%)	3 (50%)	6
[70;80[	7 (58.33%)	5 (41.67%)	12
[80;90]	0 (0%)	2 (100%)	2

Tableau 13 : Répartition de la population en fonction du taux de CA19.9, sexe et tranche d'âge.

Tranche d'âge	Femme (CA19.9 positif)	Homme (CA19.9 positif)	Total
[20;30[	1 (33.33%)	2 (66.67%)	3
[30;40[	1 (100%)	0 (0%)	1
[40;50[	4 (50%)	4 (50%)	8
[50;60[	6 (75%)	2 (25%)	8
[60;70[	3 (50%)	3 (50%)	6
[70;80[	7 (58.33%)	5 (41.67%)	12
[80;90]	0 (0%)	2 (100%)	2

3. Caractéristiques de la population selon les facteurs de risques

Cette partie d'étude est descriptive. Les patients interrogés sont répartis en fonction d'exposition aux facteurs de risques (exposé/non exposé).

On a utilisé la loi de KHI 2 pour faire la comparaison entre deux variables : la fonction de la prise et le résultat de test Hemocullt.

A. Distribution de la population selon le tabagisme

Dans cette étude, 28٪ des patients avec un Hemocullt positif sont non-fumeurs et 72٪ des cas sont fumeurs (Figure 24).

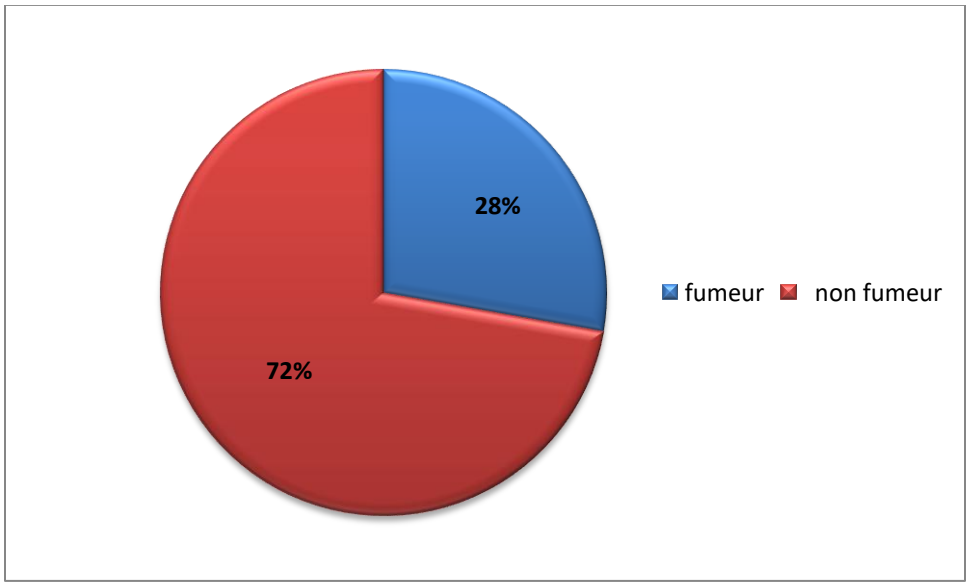


Figure 24 : Distribution de la population selon le tabagisme.

B. Distribution de la population selon la pratique d'une activité physique

Les résultats ont montré que 22٪ des patients ayant un Hemocullt positif font d'activité physique et 78٪ des cas ne font pas d'activité physique (Figure 25).

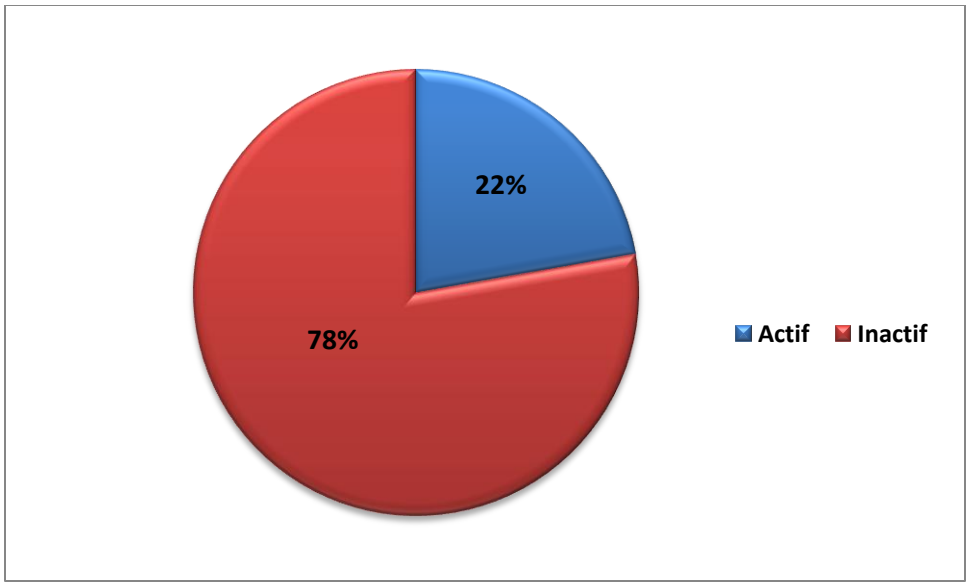


Figure 25 : Distribution de la population selon la pratique d'une activité physique

C. Distribution de la population selon le poids

Dans cette étude, 67٪ des patients avec un Hemocullt positif sont obèses et 33٪ des cas ne sont pas obèses (Figure 26).

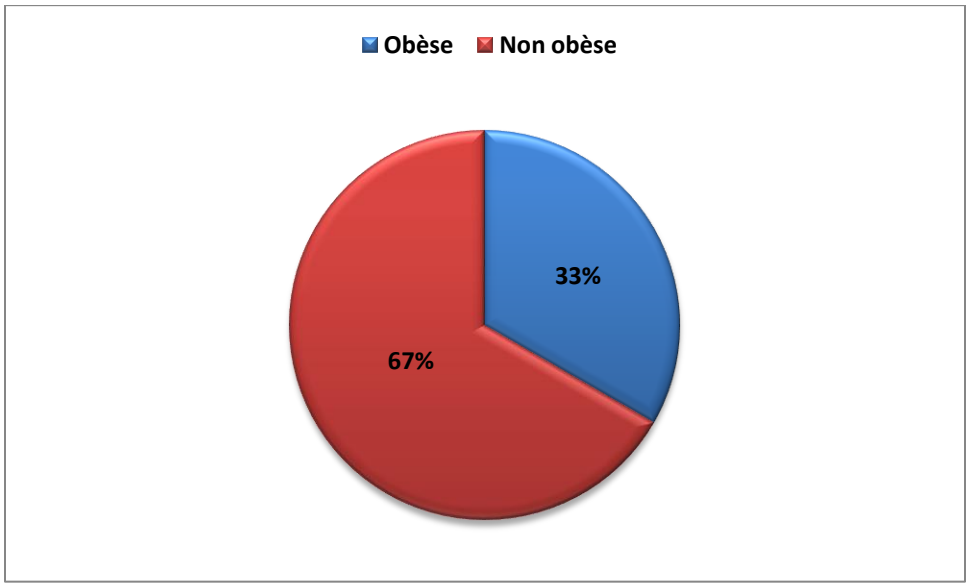


Figure 26 : Distribution de la population selon le poids.

D. Distribution de la population selon les habitudes alimentaire

Les résultats ont montré que 56٪ des patients ayant un Hemocullt positif consomment le fast food et 44٪ des cas ne consomment pas le fast food (Figure 27).

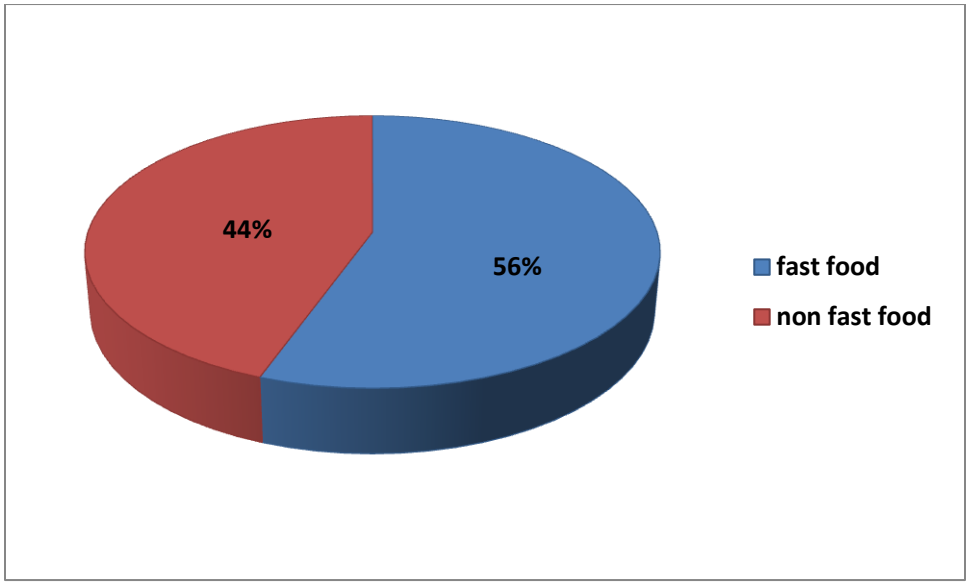


Figure 27 : Distribution de la population selon la consommation de fast-food.

D. Loi de Khi 2

La loi de Khi 2 est utilisée pour déterminer si les 2 variables sont liées ou pas (Tableau 14).

Tableau 14 : Loi de Khi2.

La formule de loi	$Q^2 = \frac{\sum(Effectif\ empirique - Effectif\ théorique)^2}{Effectif\ théorique}$
Ddl	(nb de lignes - 1) x (nb de colonnes – 1)=1
Hypothèse	**H0 :** les deux variables sont indépendants **H1 :** les deux variables sont dépendants
Comparaison	Si la valeur de Khi2 calculée > la valeur de Khi2 de la table donc H0est rejette. Si la valeur de Khi2 calculée < la valeur de Khi2 de la table donc H0 est acceptée.
Khi 2 de la table	3.48

D.1. Selon le tabagisme et le résultat Hemocullt

Le Khi 2 calculée = 3.94 > Khi 2 de la table =3.84 donc l'hypothèse H_0 est rejetée, le tabac et le résultat Hemocullt positif sont dépendants. Il y a une différence significative donc le tabac est un facteur de risque (Tableau 15).

Tableau 15 : Tableau Khi 2 selon la prise de tabac et le résultat Hemocullt.

	Test Hemocullt		
	H+	**H-**	**Somme**
Fumeur	10	20	30
Non Fumeur	26	140	166
Somme	36	160	196
Kh2 calculé	**3.94**		

D.2. Selon la pratique d'une activité physique et le résultat Hemocullt

Le Khi 2 calculée = 3.77 < Khi 2 de la table =3.84 donc l'hypothèse H0 est acceptée, la pratique d'une activité physique et le résultat Hemocullt positif sont indépendants. Il n'y a pas une différence significative donc l'inactivité physique n'est pas un facteur de risque dans cette étude (Tableau 16).

Tableau 16 : Tableau Khi 2 selon la pratique d'une activité physique et le résultat Hemocullt

	Test Hemocullt		
	H+	**H-**	**Somme**
Actif	8	60	68
Non actif	28	100	128
Somme	36	160	196
Kh2 calculé	**3.77**		

D.3. Selon le poids et le résultat Hemocullt

Le Khi 2 calculée = 0.48 < Khi 2 de la table =3.84 donc l'hypothèse H_0 est acceptée, le poids et le résultat Hemocullt positif sont indépendants. Il n'y a pas une différence significative donc le poids n'est pas un facteur de risque dans cette étude (Tableau 17).

Tableau 17 : Tableau Khi 2 selon le poids et le résultat Hemocullt.

	Test Hemocullt		
	H+	**H-**	**Somme**
Obèse	12	63	75
Non obèse	24	97	121
Somme	36	160	196
Kh2 calculé	**0.48**		

D.4. Selon les habitudes alimentaires et le résultat Hemocullt

Le Khi 2 calculée = 17.96 > Khi 2 de la table =3.84 donc l'hypothèse H0 est rejetée, le fast food et le résultat Hemocullt positif sont dépendants. Il y a une différence significative donc le fast food est un facteur de risque (Tableau 18).

Tableau 18 : Tableau Khi 2 selon le poids et le résultat Hemocullt.

	Test Hemocullt		
	H+	**H-**	**Somme**
Fast food	20	30	50
Non fast food	16	130	146
Somme	36	160	196
Kh2 calculé	**17.96**		

Chapitre IV:Discussion

IV. Discussion

Le cancer colorectal prend naissance dans les cellules du côlon et du rectum qui subissent des mutations génétiques entrainant la formation d'une masse tumorale [25].

Une étude rétrospective et transversale portant sur 196 patients a été menée, dont 110 femmes et 86 hommes, afin d'établir les facteurs de risques incriminés dans la survenue du cancer colorectal.

Notre étude a permis d'évaluer l'âge moyen de la population globale étudiée, qui est estimé de 56,47 ans dont 26,02% des cas sont âgés entre 40 et 50 ans avec une prédominance féminine (56%) et un sexe ration (H/F) de 86/110 (soit 0,78). Le nombre de patients ayant un âge inferieur ou égale à 40 ans est de 12,24 %. Cette catégorie à risque moyen et moins exposés aux facteurs de risques incriminés, ainsi que la durée d'exposition est courte surtout entre 20 et 40 ans.

Le test Hemocullt est un test visant à chercher de très petites quantités de sang dans les selles. Ces traces de sang sont invisibles à l'œil nu [54]. Selon les résultats du test Hemocullt, nous avons constaté que parmi 196 cas dépistés, 36 cas sont positifs, soit 18%. Ces résultats concordent avec ceux rapportés par une étude pilote menée aux Pays-Bas entre 2006 et 2014 sur 27000 patients qui ont montré que 16% des cas sont positifs [73]. Nous avons aussi remarqué que 23 cas soit 54٪ sont de sexe féminin, et que 46٪ soit 13 cas contrairement aux résultats rapportés par la littérature [74]. Pour les cas faiblement positifs, nous avons trouvé que 4 cas sont de sexe masculin et 2 cas seulement sont de sexe féminin.

Les marqueurs tumoraux sont des substances se trouvant naturellement dans le corps qui peut indiquer la présence d'un cancer si son dosage est élevé [31]. L'étude des marqueurs tumoraux a montré que tous les patients ayant un test Hemocullt positif ont tous un taux élevé d'ACE et de CA.19.9. Pour les cas Hemocullt déclarés faiblement positifs, 66,66% des cas ont une concentration élevée d'ACE et de CA.19.9 contre 33,33% des cas ont une concentration normale d'ACE et de CA.19.9. Les 40 patients ayant un test Hemocullt positif et un taux élevé des marqueurs tumoraux ont un âge moyen de 59.25 ans dont 20 patients ont un âge inférieur ou égal à 59 ans et 20 patients ont âge supérieur à 59 ans. 22 cas (55%) sont de sexe féminin et 18 cas (45%) sont de sexe masculin. Ceci est en accord avec ce qui a été rapporté par les données

épidémiologiques de registre de cancer algérien en 2018 qu'indique que l'âge moyen des patients est de 55,1 ans et que le cancer colorectal est le 2ème cancer le plus fréquent cher les femmes [75].

On note la découverte de 4 cas parmi 40 cas dépistés à l'âge de moins de 40 ans. Malgré le taux de survenue de CCR chez les jeunes est faible selon les renseignements épidémiologiques mais notre résultat est conforme avec les résultats rapportés par Rougier déclarant que le CCR familial est plus précoce dont l'âge médian est de 44 ans [76].

Les résultats de notre étude ont montré une relation entre le test Hemocullt positif et les fumeurs. Cela signifie que le tabagisme est un facteur de cause directe dans la survenue de CCR. Nos résultats conformes aux résultats de l'étude de Int J en 2001 qui ont montré que les gros fumeurs (plus de 20 cigarettes par jour) ont trois fois plus de risque de développer un cancer colorectal que les personnes n'ayant jamais fumés [77].

Aucune corrélation significative n'a été observée entre le test Hemocullt positif et l'activité physique, cela signifie que l'inactivité physique n'a pas d'influence sur la survenue de CCR chez notre population étudiée contrairement à l'étude de Malcomson qui a montré que plus de la moitié des cas de cancer colorectal sont liés à l'inactivité physique [78]. En terme de prévention l'organisation mondiale de la santé recommande un minimum de 2 h 30 d'activité physique aérobie d'intensité modérée par semaine chez l'adulte en bonne santé.

Nos résultats n'ont pas montré une relation entre le test Hemocullt positif et le poids, donc l'obésité ne peut pas être considérée comme un facteur incriminé dans la survenue de CCR chez notre population. Ce résultat pourrait être lié au nombre faible des patients (40 cas). Nos résultats sont en désaccords aux résultats rapportés par Aleksandrova, K et *al*., qui ont montré que les personnes obèses et en surpoids sont plus exposés [79].

Une corrélation significative a été observée entre le test Hemocullt positif et la consommation de Fast-food. Nos résultats conformes aux résultats rapportés par l'étude de Fréour qui a montré que la consommation des viandes transformés ou des produits alimentaires contiennent des conservateurs favorisant la carcinogénèse [80].

Conclusion

Le cancer colorectal est le troisième cancer dans le monde chez l'homme et chez la femme. Les taux d'incidence et de mortalité de cette pathologie varient considérablement selon les pays. Il y a 10 fois plus de CCR aux USA qu'en Afrique. Ces différences sont la conséquence du rôle essentiel de l'alimentation dans la survenue du cancer colorectal.

Notre travail est une étude descriptive et transversale qui a consistée à recruter 196 patients au hasard ne présentant pas des symptômes de CCR pour amener un test immunologique «Hemocullt» pour le dépistage de CCR et compléter par la recherche des marqueurs tumoraux ACE et CA19.9 comme un test de confirmation.

Les résultats de notre étude ont montré :

- Une prédominance féminine.
- Une fréquence plus élevée dans la tranche d'âge de 40 ans à 50 ans.
- Nous avons trouvé 36 cas Hemocullt positifs (18%) et 6 cas faiblement positifs (3٪).
- On a confirmé la sensibilité du test Hemocullt pour les cas positifs et les cas faiblement positifs par le dosage des marqueurs sérique ACE et CA19.9.
- L'âge moyen des 40 patients confirmés positivement est de 59,25 ans avec prédominance de sexe féminin.
- On a trouvé 4 cas parmi 40 cas dépistés à l'âge de moins de 40 ans.
- Les facteurs de risques incriminés dans notre étude sont le tabagisme et les habitudes alimentaires.

L'intérêt majeur de la prévention secondaire, représenté par la réalisation du test immunologique assez sensible permettant de dépister des cas atteints de CCR asymptomatiques à des stades précoces et l'orientation correcte des personnes dépistées et celles qui sont exposées à plus de trois facteurs de risques démontrés dans des études scientifiques réalisées dans le monde. On conclut ainsi l'intérêt de dépistage dans la découverte des cas particuliers qui sont susceptibles de développer un CCR à l'âge plus jeune qui sont liés aux facteurs génétiques (antécédents familiaux).

Référence bibliographiques

[1] A. Brandmaier et S. C. Formenti, « The Impact of Radiation Therapy on Innate and Adaptive Tumor Immunity », *Seminars in Radiation Oncology*, vol. 30, n° 2, p. 139-144, avr. 2020, doi: 10.1016/j.semradonc.2019.12.005.

[2] G. Lescaille *et al.*, « Immunité et cancers des voies aéro-digestives supérieures 1 re partie : Réponses immunitaires et échappement tumoral », *Med Buccale Chir Buccale*, vol. 20, n° 3, p. 155-160, juill. 2014, doi: 10.1051/mbcb/2014014.

[3] J. Daza, A. Charap, P. N. Wiklund, et J. P. Sfakianos, « Role of the Innate Immune System in the Development, Progression, and Therapeutic Response of Bladder Cancer », *European Urology Focus*, vol. 6, n° 4, p. 650-652, juill. 2020, doi: 10.1016/j.euf.2020.02.013.

[4] E.-A. Bae, H. Seo, I.-K. Kim, I. Jeon, et C.-Y. Kang, « Roles of NKT cells in cancer immunotherapy », *Arch. Pharm. Res.*, vol. 42, n° 7, p. 543-548, juill. 2019, doi: 10.1007/s12272-019-01139-8.

[5] S. Zhu, H. Zhang, et L. Bai, « NKT cells in liver diseases », *Front. Med.*, vol. 12, n° 3, p. 249-261, juin 2018, doi: 10.1007/s11684-018-0622-3.

[6] E.-A. Bae, H. Seo, I.-K. Kim, I. Jeon, et C.-Y. Kang, « Roles of NKT cells in cancer immunotherapy », *Arch. Pharm. Res.*, vol. 42, n° 7, p. 543-548, juill. 2019, doi: 10.1007/s12272-019-01139-8.

[7] « httpswww.msdmanuals.comfrprofessionalh%C3%A9matologie-et-oncologieimmunologie-des-tumeursr%C3%A9ponse-de-h%C3%B4te-contre-les-tumeurs#~text=Elles%20jouent%20un%20r%C3%B4le%20central,T%20cytotoxiques%20contre%2. » consulté au février 2023.

[8] Y. Liu et C. Zhang, « The Role of Human γδ T Cells in Anti-Tumor Immunity and Their Potential for Cancer Immunotherapy », *Cells*, vol. 9, n° 5, p. 1206, mai 2020, doi: 10.3390/cells9051206.

[9] Y. Li, G. Li, J. Zhang, X. Wu, et X. Chen, « The Dual Roles of Human γδ T Cells: Anti-Tumor or Tumor-Promoting », *Front. Immunol.*, vol. 11, p. 619954, févr. 2021, doi: 10.3389/fimmu.2020.619954.

[10] « httpswww.cancer.netcancer-typescolorectal-cancerstages »consulté au février 2023.

[11] C. Furumaya, P. Martinez-Sanz, P. Bouti, T. W. Kuijpers, et H. L. Matlung, « Plasticity in Pro- and Anti-tumor Activity of Neutrophils: Shifting the Balance », *Front. Immunol.*, vol. 11, p. 2100, sept. 2020, doi: 10.3389/fimmu.2020.02100.

[12] « http1-s2.0-s0304419x22000877-main.pdf. ».consulté au février 2023.

[13] T. T. Chrisikos, Y. Zhou, N. Slone, R. Babcock, S. S. Watowich, et H. S. Li, « Molecular regulation of dendritic cell development and function in homeostasis, inflammation, and cancer », *Molecular Immunology*, vol. 110, p. 24-39, juin 2019, doi: 10.1016/j.molimm.2018.01.014.

[14] Jian-Qing Mi. Génération et mécanismes d'action anti-tumorale d'effecteurs lymphocytaires T CD4+ dans les lymphomes B malins. Immunologie. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2005.Français -Submitted on 6 Jan 2006.

[15] G. J. Yuen, E. Demissie, et S. Pillai, « B Lymphocytes and Cancer: A Love–Hate Relationship », *Trends in Cancer*, vol. 2, n° 12, p. 747-757, déc. 2016, doi: 10.1016/j.trecan.2016.10.010.

[16] Y. Ohue et H. Nishikawa, « Regulatory T (Treg) cells in cancer: Can Treg cells be a new therapeutic target? », *Cancer Sci*, vol. 110, n° 7, p. 2080-2089, juill. 2019, doi: 10.1111/cas.14069.

[17] Rébé et Ghiringhelli, « STAT3, a Master Regulator of Anti-Tumor Immune Response », *Cancers*, vol. 11, n° 9, p. 1280, août 2019, doi: 10.3390/cancers11091280.

[18] G. Lescaille *et al.* « Immunité et cancers des voies aéro-digestives supérieures 1 re partie : Réponses immunitaires et échappement tumoral », *Med Buccale Chir Buccale*, vol. 20, n° 3, p. 155-160, juill. 2014, doi: 10.1051/mbcb/2014014.

[19] A. M. Cornel, I. L. Mimpen, et S. Nierkens, « MHC Class I Downregulation in Cancer: Underlying Mechanisms and Potential Targets for Cancer Immunotherapy », *Cancers*, vol. 12, n° 7, p. 1760, juill. 2020, doi: 10.3390/cancers12071760.

[20] R T Costello I,*, J.A. Gastaut *, D. Olive . Mécanismes d'échappement tumoral à la réponse immunitaire. Rev Méd Intene 1999 ;20 :579-88 @ Elsevier, Paris .

[21] M. Terme et C. Tanchot, « Système immunitaire et tumeurs », *Annales de Pathologie*, vol. 37, n° 1, p. 11-17, févr. 2017, doi: 10.1016/j.annpat.2016.12.004.

[22] G. Lescaille *et al.*, « Immunité et cancers des voies aéro-digestives supérieures 1 re partie : Réponses immunitaires et échappement tumoral », *Med Buccale Chir Buccale*, vol. 20, n° 3, p. 155-160, juill. 2014, doi: 10.1051/mbcb/2014014.

[23] Cécile Badoual, Pierre Combe, Alain Gey, Clémence Granier, Hélène Roussel, Éléonore De Guillebon, Stéphane Oudard, Éric Tartour, Signification et intérêt clinique de l'expression de PD-1 et PDL-1 dans les tumeurs, Inserm U970, Paris-Centre de recherche cardiovasculaire (PARCC), université Paris-Descartes ; hôpital européen Georges Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France. eric.tartour@egp.aphp.fr.

[24] P. Rawla, T. Sunkara, et A. Barsouk, « Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors », *pg*, vol. 14, n° 2, p. 89-103, 2019, doi: 10.5114/pg.2018.81072.

[25] Y. Shao et X. Zeng, « Molecular Mechanisms of Gut Microbiota-Associated Colorectal Carcinogenesis », *Infectious Microbes and Diseases*, vol. 2, n° 3, p. 96-106, sept. 2020, doi: 10.1097/IM9.0000000000000030.

[26] Md. S. Hossain *et al.*, « Colorectal Cancer: A Review of Carcinogenesis, Global Epidemiology, Current Challenges, Risk Factors, Preventive and Treatment Strategies », *Cancers*, vol. 14, n° 7, p. 1732, mars 2022, doi: 10.3390/cancers14071732.

[27] J. J. Granados-Romero *et al.*, « Colorectal cancer: a review », *Int J Res Med Sci*, vol. 5, n° 11, p. 4667, oct. 2017, doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20174914.

[28] Le cancer colorectal Etude épidémiologique et dosage des marqueurs tumoraux ACE et CA19.9. SAHLI AMANI ET EL ATTAFI MAROUA. Soutenu le 04 Juillet 2018.

[29] K. Witold, K. Anna, T. Maciej, et J. Jakub, « Adenomas – Genetic factors in colorectal cancer prevention », *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, vol. 23, n° 2, p. 75-83, mars 2018, doi: 10.1016/j.rpor.2017.12.003.

[30] Registre de cancer, EPH MEDAE. Consulté le 01/03/2023.

[31] W. Xiang, Q. Lv, H. Shi, B. Xie, et L. Gao, « Aptamer-based biosensor for detecting carcinoembryonic antigen », *Talanta*, vol. 214, p. 120716, juill. 2020, doi: 10.1016/j.talanta.2020.120716.

[32] N. Eche, « Marqueurs des cancers digestifs : côlon–rectum, pancréas, foie », *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, vol. 19, n° 5, p. 279-285, oct. 2004, doi: 10.1016/j.immbio.2004.07.005.

[33] « Etude rétrospective, biochimique et moléculaire du cancer colorectal dans la région de Constantine.pdf ».

[34] J. E. Klaunig, « Carcinogenesis », in *An Introduction to Interdisciplinary Toxicology*, Elsevier, 2020, p. 97-110. doi: 10.1016/B978-0-12-813602-7.00008-9.

[35] Etude rétrospective, biochimique et moléculaire du cancer colorectal dans la région de Constantine. Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master. Présenté et soutenu par : ACHOUCHE Abla BELIBEL Khaoula. Le 10/07/2019.

[36] A. Malki, R. A. ElRuz, I. Gupta, A. Allouch, S. Vranic, et A.-E. Al Moustafa, « Molecular Mechanisms of Colon Cancer Progression and Metastasis: Recent Insights and Advancements », *IJMS*, vol. 22, n° 1, p. 130, déc. 2020, doi: 10.3390/ijms22010130.

[37] B. Buecher, P. de Antoine, P. Freneaux, et E. Rouleau, « Instabilité des microsatellites et cancers colorectaux », *Cancérodig.*, n° 3, 2011, doi: 10.4267/2042/45132.

[38] Y. Okugawa, W. M. Grady, et A. Goel, « Epigenetic Alterations in Colorectal Cancer: Emerging Biomarkers », *Gastroenterology*, vol. 149, n° 5, p. 1204-1225.e12, oct. 2015, doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.011.

[39] M.-Y. Wang *et al.*, « Role and molecular mechanism of stem cells in colorectal cancer initiation », *Journal of Drug Targeting*, vol. 28, n° 1, p. 1-10, janv. 2020, doi: 10.1080/1061186X.2019.1632317.

[40] Z. Koveitypour *et al.*, « Signaling pathways involved in colorectal cancer progression », *Cell Biosci*, vol. 9, n° 1, p. 97, déc. 2019, doi: 10.1186/s13578-019-0361-4.

[41] P. Laurent-Puig, J. Agostini, et K. Maley, « Oncogenèse colorectale », *Bulletin du Cancer*, vol. 97, n° 11, p. 1311-1321, nov. 2010, doi: 10.1684/bdc.2010.1216.

[42] H. Xu *et al.*, « Transcription factors in colorectal cancer: molecular mechanism and therapeutic implications », *Oncogene*, vol. 40, n° 9, p. 1555-1569, mars 2021, doi: 10.1038/s41388-020-01587-3.

[43] M. Picard-Croguennec, « Le cancer colorectal, physiopathologie et principaux symptômes », *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 57, n° 577, p. 22-23, juin 2018, doi: 10.1016/j.actpha.2018.04.004.

[44] « Httpswww.ameli.frassuresantethemescancersdepistage-prevention ». Consulté Mars 2023.

[45] H. Lee, S.-Y. Lee, J. T. Mtengezo, M. Makin, J.-H. Park, et L. Thompson, « Cancer Screening and Diagnostic Tests in Global Contexts: Case Study and Concept Analysis », *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, vol. 6, n° 1, p. 86-93, janv. 2019, doi: 10.4103/apjon.apjon_59_18.

[46] S. Mathoulin-Pélissier et N. Penel, « Les mots du dépistage des cancers », *Bulletin du Cancer*, vol. 106, n° 7-8, p. 608-614, juill. 2019, doi: 10.1016/j.bulcan.2019.03.004.

[47] A. L. Bonniec, « Les déterminants psychosociaux de la participation au dépistage du cancer colorectal: enjeux de l'arrivée du nouveau test immunologique ».

[48] Pr. Saadi Berkane. Cancers colorectaux-Dépistage endoscopie-Anatomopathologie. Journal Algérien de gastroentérologie. Décembre 2016.

[49] Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS) Juin 2013. HAS: Haute Autorité De Santé.

[50] Cancer colorectal : modalités de dépistage et de prévention chez les sujets à risque élevé et très élevé .Mai 2017.

[51] httpswww.cancercenter.comcommunityblog202004covid-cancer-diagnostics-screening%29.consulté mars 2023.

[52] US Preventive Services Task Force *et al.*, « Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement », *JAMA*, vol. 325, n° 19, p. 1965, mai 2021, doi: 10.1001/jama.2021.6238.

[53] Colorectal Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging .The American Cancer Society medical and editorial content team. cancer.org | 1.800.227.2345.

[54] A. Shaukat et T. R. Levin, « Current and future colorectal cancer screening strategies », *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, vol. 19, n° 8, p. 521-531, août 2022, doi: 10.1038/s41575-022-00612-y.

[55] P. J. Bousquet, J. P. Daures, et P. Demoly, « Principes, caractéristiques et interprétation des tests de diagnostic et de dépistage », *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, vol. 45, n° 4, p. 314-319, juin 2005, doi: 10.1016/j.allerg.2005.02.019.

[56] Institut National Du Cancer ; GUIDE - AFFECTION LONGUE DURÉE Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Cancer colorectal Février 2008

[57] American Cancer Society cancer.org | 1.800.227.2345. Treating Colorectal Cancer.

[58] Recherche Prévention et promotion du dépistage. Actions pour les personnes malades Société et politiques de santé (SPS). LES CANCERS DU COLON ET DU RECTUM.

[59] C. Fuchs, E. P. Mitchell, et P. M. Hoff, « Irinotecan in the treatment of colorectal cancer », *Cancer Treatment Reviews*, vol. 32, n° 7, p. 491-503, nov. 2006, doi: 10.1016/j.ctrv.2006.07.001.

[60] Thèse de doctorat de l'Université Pierre et Marie Curie. Ecole doctorale : Physiologie, physiopathologie et thérapeutique. Présenté et soutenue publiquement par Anaïs BOUYGUES le 12 Décembre 2017.Le phénotype mésenchymateux et la réponse aux agents anti-VEGF dans le cancer colorectal.

[61] THÈSE Pour l'obtention du Diplôme de Doctorat en Sciences Médicales. Présentée par : Docteur SEDKAOUI Cherifa Maître assistante en Oncologie Médicale. Chimiothérapie et thérapie ciblée dans le cancer colorectal métastatique.

[62] Y. Sano, K. I. Fu, et H. Ikematsu, « Etat actuel du diagnostic et du traitement endoscopique du cancer colorectal au Japon », *Acta Endosc*, vol. 37, n° 2, p. 189-205, avr. 2007, doi: 10.1007/BF02961790.

[63] Pharmaco-régulation de la progression tumorale de cancers mammaires par des oligosaccharides de lambda carraghénanes inhibiteurs d'héparanase . THÈSE
Présentée par : Rémi COUSIN soutenue le 30 SEPTEMBRE 2021 pour l'obtention du grade de Docteur de l'Université de La Rochelle.

[64] I. Yu, A. Dakwar, et K. Takabe, « Immunotherapy: Recent Advances and Its Future as a Neoadjuvant, Adjuvant, and Primary Treatment in Colorectal Cancer », *Cells*, vol. 12, n° 2, p. 258, janv. 2023, doi: 10.3390/cells12020258.

[65] N. Bonnefoy, D. Olive, et B. Vanhove, « Les futures générations d'anticorps modulateurs des points de contrôle de la réponse immunitaire », *Med Sci (Paris)*, vol. 35, n° 12, p. 966-974, déc. 2019, doi: 10.1051/medsci/2019193.

[66] K. Ganesh *et al.*, « Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential », *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, vol. 16, n° 6, p. 361-375, juin 2019, doi: 10.1038/s41575-019-0126-x.

[67] N. A. Johdi et N. F. Sukor, « Colorectal Cancer Immunotherapy: Options and Strategies », *Front. Immunol.*, vol. 11, p. 1624, sept. 2020, doi: 10.3389/fimmu.2020.01624.

[68] N. A. Johdi et N. F. Sukor, « Colorectal Cancer Immunotherapy: Options and Strategies », *Front. Immunol.*, vol. 11, p. 1624, sept. 2020, doi: 10.3389/fimmu.2020.01624.

[69] A. A. Aloliqi, « Therapeutic Potential of 6-Gingerol in Prevention of Colon Cancer Induced by Azoxymethane through the Modulation of Antioxidant Potential and Inflammation », *CIMB*, vol. 44, n° 12, p. 6218-6228, déc. 2022, doi: 10.3390/cimb44120424.

[70] O. A. Ojo *et al.*, « Anticancer Properties of Curcumin Against Colorectal Cancer: A Review », *Front. Oncol.*, vol. 12, p. 881641, avr. 2022, doi: 10.3389/fonc.2022.881641.

[71] L. Lafay et R. Ancellin, « Alimentation et cancer colorectal », *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, vol. 50, n° 5, p. 262-270, nov. 2015, doi: 10.1016/j.cnd.2015.03.005.

[72] C. Y. Leung *et al.*, « Sugary Drink Consumption and Subsequent Colorectal Cancer Risk: The Japan Public Health Center–Based Prospective Cohort Study », *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, vol. 30, n° 4, p. 782-788, avr. 2021, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-1364.

[73] J. Digby, C. G. Fraser, F. A. Carey, J. Lang, G. Stanners, et R. J. Steele, « Interval cancers using a quantitative faecal immunochemical test (FIT) for haemoglobin when colonoscopy capacity is limited », *J Med Screen*, vol. 23, n° 3, p. 130-134, sept. 2016, doi: 10.1177/0969141315609634.

[74] M. Zorzi *et al.*, « High sensitivity of five colorectal screening programmes with faecal immunochemical test in the Veneto Region, Italy », *Gut*, vol. 60, n° 7, p. 944-949, juill. 2011, doi: 10.1136/gut.2010.223982.

[75] P. D. Hammouda, « Registre des Tumeurs de la wilaya d'Alger ».

[76] C. M. C. le Clercq *et al.*, « Postcolonoscopy colorectal cancers are preventable: a population-based study », *Gut*, vol. 63, n° 6, p. 957-963, juin 2014, doi: 10.1136/gutjnl-2013-304880.

[77] Int J Cancer Control.2003Nov; 14(9):879-87.

[78] F. C. Malcomson, « Mechanisms underlying the effects of nutrition, adiposity and physical activity on colorectal cancer risk », *Nutr Bull*, vol. 43, n° 4, p. 400-415, déc. 2018, doi: 10.1111/nbu.12359.

[79] K. Aleksandrova *et al.*, « Combined impact of healthy lifestyle factors on colorectal cancer: a large European cohort study », *BMC Med*, vol. 12, n° 1, p. 168, déc. 2014, doi: 10.1186/s12916-014-0168-4.

[80] Fréour ,P.L'excèce de viande rouge classé cancérogène.Le F.igaro,2015.

Annexe I : Fiche d'enquête

Numéro de la fiche |__|__|__|__|

Date d'Enquête |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|

Centre / Service de l'Enquête : _____

N° d'Entrée du patient : _____

1 .Informations générale

1. sexe |__|M |__|F

2. Age :

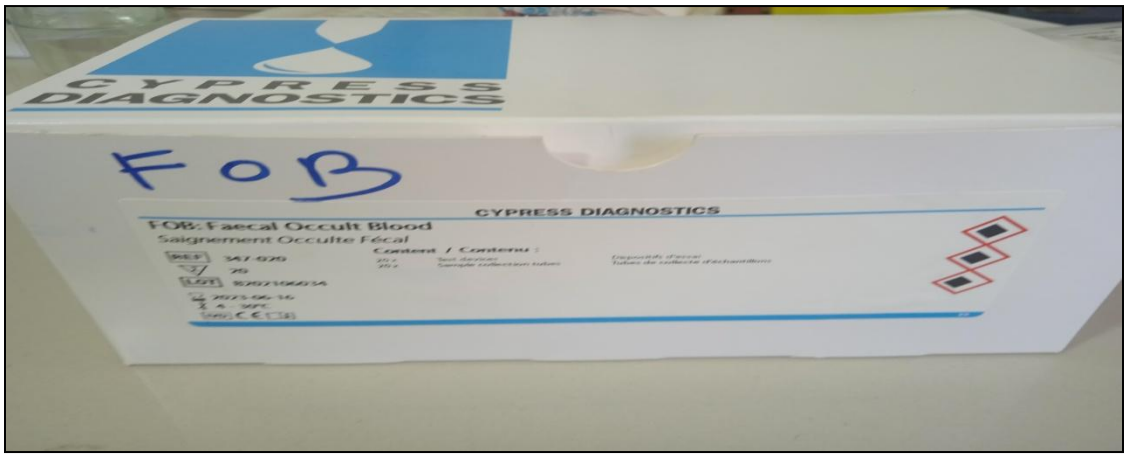
3.Dépistage : Radiologie/Scanner [ ], Biopsie [ ], Hémoccult [ ], Coloscopie [ ], Marqueurs tumoraux [ ]

4. Facteurs de risques :

- Antécédents familiaux de CCR [ ]
- Antécédents personnels de CCR [ ] ; si oui Type de cancer : …….
- Polypose adénomateuse familiale [ ], Syndrome de Lynch [ ], Crohn [ ]
- Polypes dans le colon et le rectum [ ], Troubles génétiques rares [ ], IMC :……..
- Maladie inflammatoire de l'intestin [ ],
- Antécédents personnels de cancer du sein, de l'ovaire ou utérus [ ]
- Diabète [ ] si oui : Glycémie ……. g, HbA1 : …….
- Activité physique : Pas d'activité [ ], 25 min/J [ ], plus de 30min/J [ ],
- Tabagisme [ ] si oui : …….cigarettes/J depuis : …….
- Viandes transformées [ ] si oui : ……. g/J depuis : ……..

- Alimentation riche en viande rouge [ ] si oui : …….. g/J depuis : ……..
- Fromages rouges/cheddar/grillere [ ] si oui : ……..g/mois depuis : ……
- Pizza [ ] si oui : ……..morceaux/semaine depuis : ……..

Annexe II



Figue 01 : La trousse de test FOB.

Contenu de la trousse :

Matériaux fournis :

- 20 dispositifs d'essai enveloppés individuellement. Chaque cassette de test comporte une bandelette de test avec une membrane enrobée d'anticorps monoclonal d'hémoglobine anti-humaine et un tampon d'anticorps monoclonal d'hémoglobine anti-humains colorée.
- Tubes de collecte des échantillons (20) : chaque tube contient 2ml de 0.9% de NaCl avec 0.02% d'azoture de sodium.
- Notice d'instructions.

Matériaux nécessaires, non fournis :

- Un récipient ou un réceptacle sec et propre pour la collecte de l'échantillon Fécal.
- Un morceau de papier de soie pour empêcher les projections de solution.

Préparation

Tous les components de la trousse sont prêts à l'emploi.

Conservation et stabilité

La trousse de test doit être conservée à température ambiante (4-30°C) dans la pochette scellée pendant la durée de conservation.



Figure 02 : Centrifugeuse DLAB utilisée pour la centrifugation des échantillons de sang.



Figure 03 : Micropipette pour prendre le sérum du tube

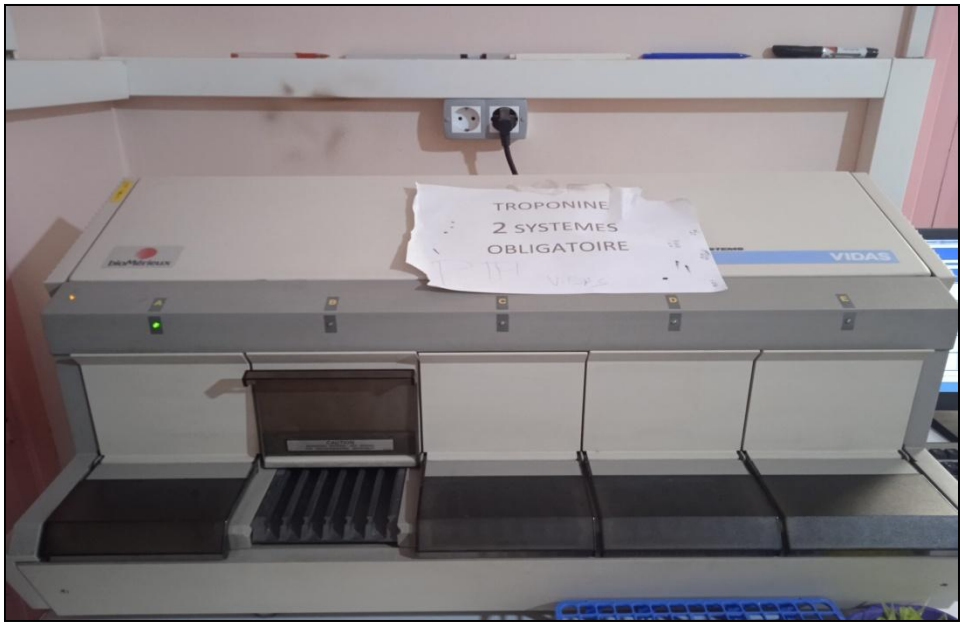


Figure 04 : Automate biomatériaux de la marque Vidas.

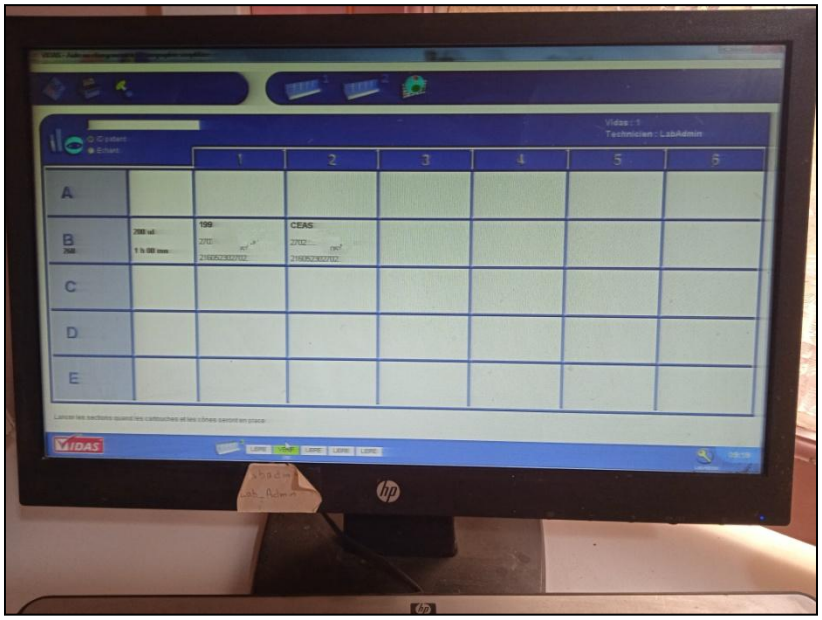


Figure 05 : Le logiciel attaché avec l'automate.

Résumé

Le cancer est l'un des maladies les plus mortelles au monde. le cancer colorectal est parmi les cancers les plus courants après le cancer du poumon et du cancer de sein , il estime le nombre de cas diagnostiqués de CCR en 2020 est de 1.93 million de cas (pour tous le monde), pour la même année , il c est classé deuxième en nombre de décès , avec 916000 décès .

Le dépistage du CCR repose sur l'utilisation de plusieurs méthodes, à commencer par un test immunologique (Hemocullt), si le résultat positive de ce test il continue le dépistage par la confirmation de cancer par le dosage des marqueurs tumoraux ACE et CA19.9 Notre travail repose sur une étude transversale sur une population de 196 personnes dans le but de déterminer l'importance du dépistage immunologique dans la prévention du cancer colorectal chez les personnes qui présentent plus de trois facteurs de risque.

Les résultats de notre étude ont montré que les facteurs de risques incriminés les plus importants sont le tabagisme et le fast-food. la prévention secondaire, représenté par la réalisation du test immunologique assez sensible permettant de dépister des cas atteints de CCR asymptomatiques.

Mots clé : Cancer colorectal, Dépistage, Test Hemocullt, marqueurs tumoraux, ACEet CA19.9.

Abstract

Cancer is one of the world's deadliest diseases. Colorectal cancer is among the most common cancers after lung and breast cancer, with an estimated 1.93 million cases of CRC diagnosed in 2020 (worldwide), and the second highest number of deaths in the same year, at 916,000.

Colorectal cancer is a serious health problem, particularly for the Algerian population. The incidence of CRC is rising steadily. The risk of this medical condition is associated with several factors, including age, gender, heredity, poor diet, smoking and physical inactivity.

CRC screening relies on the use of several methods, starting with an immunological test (Hemocullt). If the result of this test is positive, the clinician must complete the exploration by confirmation of cancer by assay of tumor markers ACE and CA19.9. Our study is based on a cross-sectional study of a population of 196 people, with the aim of determining the importance of immunological screening in the prevention of colorectal cancer in more than three risk factors.

The results of our study showed that the most important risk factors were smoking and fast food. secondary prevention, represented by the fairly sensitive immunological testing, which can detect asymptomatic CRC cases.

Keywords: Colorectal Cancer, Screening, Hemocullt Test, tumor markers, ACE and CA19.9.

الملخص

يعد السرطان من أكثر الأمراض فتكًا في العالم. سرطان القولون والمستقيم هو من بين السرطانات الأكثر شيوعًا بعد سرطان الرئة والثدي، يقدر عدد الحالات التي تم تشخيصها من سرطان القولون والمستقيم في عام 2020 هي 1.93 مليون حالة،في العام نفسه ، احتل المرتبة الثانية من حيث عدد الوفيات ، مع 916000 حالة وفاة.

يعتمد فحص سرطان القولون و المستقيم على استخدام عدة طرق، بدءًا من الاختبار المناعي الذي يعتمد علر فحص الدم الموجود في براز الانسان ، إذا كانت النتيجة الإيجابية لهذا الاختبار فإنه يواصل التشخيص بواسطة تشخيص السرطان عن طريق فحص مؤشرات الورم الموجودة في المصل.

يعتمد هدا العمل على دراسة مقطعية على مجموعة سكانية من 196 شخصًا بهدف التحديد أهمية الفحص المناعي في الوقاية من سرطان القولون والمستقيم عند الأشخاص الذين لديهم أكثر من ثلاثة عوامل خطر.

أظهرت نتائج دراستنا أن أكثر عوامل الخطرالمؤثرة على ظهور هدا السرطان في دراستنا هي التدخين والوجبات السريعة. الوقاية الثانوية يمثلها تحقيق اختبار مناعي حساس بدرجة كافية لاكتشاف الحالات المصابة بدون اعراض.

الكلمات الرئيسية : سرطان القولون والمستقيم ، الفحص ،الاختبار المناعي ، علامات الورم