REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE MEDEA

FACULTE DES SCIENCES

Mémoire

Présenté pour l'obtention du diplôme de **Master**

En sciences biologiques

Spécialité : immunologie et les maladies infectieuses

Par :

BELAID Sendous Hiba

SALAH Marwa

Thème :

Profil anatomo-pathologique du cancer colorectal et relation avec le microbiote intestinal. Les probiotiques et leurs rôles dans les pathologies digestives

Soutenue publiquement le : 25 /06 /2025, Devant le jury composé de :

Dr. ABES Rachida	MCA	U. Médéa	Président
Dr. SIOUDA Wafa	MCA	U. Médéa	Examinateur
Dr. ZERGOUG Amina	MCA	U. Médéa	Encadreur
GHERNAOUT Hakima	Médecin	H. Médéa	Co-Encadreur

Année universitaire 2024/2025

Remerciements

Je remercie Dieu le Tout-Puissant, source de toute connaissance, pour m'avoir accordé la force et la sagesse nécessaires à la réalisation de ce travail.

Je tiens également à exprimer toute ma gratitude à ***Madame ZERGOUGAMINA****, notre promotrice, pour sa disponibilité, ses conseils judicieux et son encadrement rigoureux. Son expertise scientifique et son engagement au sein du Département de Biologie ont été pour nous une source d'inspiration et de motivation tout au long de ce projet.*

Aux membres de Jury, Dr ABES Rachida présidente, et Dr SIOUDA Wafa Examinatrice de nous avoir fait l'honneur d'accepter de juger notre mémoire de Master veillez trouvez ici l'expression de notre grand respect et mes vifs remerciements.

Nous remercions également le ***Dr Ghernaout*** *pour nous avoir aidé et nous avoir ouvert les portes du laboratoire sans limites.*

Dédicace

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

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

*Depuis mon enfance, j'ai prié avec tout mon cœur. Je levais les mains avec espoir, convaincue que j'allais réussir. Et je le dis avec sincérité : je l'ai fait pour toi, mon premier amour, mon père. Un morceau de mon cœur t'offre cette réussite. Tu es mon pilier dans les chemins de la vie, mon refuge, mon modèle éternel, la source de ma joie et de mon bonheur. Que Dieu te protège, mon père **Yagoub**,*

*Lumière de mes jours, source de mes efforts, de ma vie et de mon bonheur. Je l'ai aussi fait pour toi, la plus grande des mères, **Fatiha** Que Dieu bénisse ta vie.*

*Je remercie également **mon frère Abdou** et son épouse **Anmar** pour leur présence dans ma vie, ainsi que mes sœurs **Noussaiba** et **Nour El Iman**. Votre soutien, votre amour et vos encouragements ont été les piliers de ma réussite. Vous êtes le trésor que je chérirai toujours.*

***À Majda** et **Wiem,** mes deux amies préférées, aux cœurs purs et à l'amitié sincère "essence des relations vraies "votre soutien et votre fidélité dans les moments difficiles ont été essentiels pour atteindre cette étape. Que Dieu renforce encore notre amitié.*

*À ma partenaire **Marwa**, avec qui j'ai partagé ce parcours académique, merci pour ton soutien personnel, ta patience et ta compréhension tout au long de ce projet.*

*Je n'oublie pas de remercier toute ma famille, petits et grands, en particulier mes grands-mères **Khadija** et **Zohra**, mon grand-père **Mohamed,** ainsi que mes tantes "surtout **Malika,** au cœur pur et généreux, pour son aide précieuse à certains moments de ma vie "et mes tantes maternelles, particulièrement **Fouzia et Massaouda,** qui ont été aux côtés de ma mère et ont fait de leur mieux. Merci du fond du cœur*

Sendous.B

Dédicace

Louange à Dieu, le Tout-Puissant, pour Son immense grâce, Son fidèle et Sa lumière qui ont guidé chacun de mes pas tout au long de ce parcours universitaire. Grâce à Lui, chaque épreuve a trouvé sa solution, chaque doute, sa réponse, et chaque fatigue, son réconfort.

Je rends hommage à moi-même, pour la détermination et l'endurance dont j'ai su faire preuve malgré les difficultés, les sacrifices et les moments de découragement. Ce travail est le fruit d'un long chemin de persévérance.

Mais avant tout, je dédie ce modeste travail à ceux sans qui je ne serais rien :

À ***mon père*** *bien-aimé, pilier de ma vie, homme de sagesse, de patience et de dévouement. Ta confiance en moi, ton soutien silencieux mais constant, et tes sacrifices quotidiens sont la véritable fondation de ma réussite. Tu es mon modèle et ma force.*

À ***ma mère*** *adorée, source inépuisable d'amour, de prières et d'encouragements. Tes paroles douces, ton cœur immense et ton amour inconditionnel m'ont portée durant chaque étape. Maman, ta présence est un refuge et ton amour, un moteur.*

À ma grand-mère chérie, dont les prières m'ont toujours accompagnée, et dont l'amour simple et pur reste gravé dans mon cœur.

À mes frères et sœurs ***: Iman, Mariem, Abdelnour*** *et* ***Abdelghani****, merci pour votre affection, vos encouragements et les instants de répit que vous m'avez offerts quand j'en avais besoin.*

Je tiens à remercier du fond du cœur mes amies ***Chahira*** *et* ***Fadhila****, véritables sœurs d'âme. Votre présence a transformé mes moments difficiles en instants de joie et de partage. Grâce à votre soutien, vos encouragements et votre écoute, j'ai trouvé force et espoir. Vous êtes des lumières précieuses dans ma vie. Je vous aime, je chérirai toujours notre belle amitié, et j'espère que notre amitié durera pour toujours.*

À ma ***Binôme*** *dans ce travail, avec qui j'ai partagé chaque effort, chaque défi et chaque réussite. Ensemble, nous avons persévéré, et grâce à Dieu, nous avons atteint notre but avec fierté.*

Enfin, un remerciement chaleureux à toutes mes collègues du département d'Immunologie de l'Université de Médéa, pour l'ambiance de soutien et de complicité qui a marqué nos années d'études.

Ce mémoire est bien plus qu'un travail universitaire : c'est un hommage d'amour, de gratitude et de persévérance.

Marwa.S

Résumé

Le cancer colorectal (CCR) représente une problématique majeure de santé publique, figurant parmi les cancers les plus répandus à l'échelle mondiale. Il se développe par transformation progressive de lésions bénignes en tumeurs malignes à travers une séquence d'altérations génétiques, histologiques et cellulaires. Cette étude vise à établir un profil anatomo-pathologique détaillé du CCR et à explorer les liens potentiels entre sa carcinogenèse et le microbiote intestinal, avec un accent particulier sur le rôle des probiotiques.

L'étude repose sur une analyse rétrospective de 147 cas de CCR diagnostiqués entre février et mai 2025 au laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques de l'Hôpital Mohamed Boudiaf de Médéa. Les données cliniques, macroscopiques et histologiques ont été examinées, complétées par une évaluation microbiologique réalisée à la Faculté des Sciences du pôle universitaire d'Ouzera. Un volet expérimental a porté sur l'activité antibactérienne de souches probiotiques vis-à-vis de bactéries intestinales, évaluée par la méthode de diffusion sur disque.

Les résultats montrent une prédominance des cas chez les sujets de plus de 50 ans, avec une localisation fréquente au niveau recto-sigmoïdien et une dominance des adénocarcinomes bien différenciés. L'analyse histologique a permis de documenter divers aspects microscopiques, notamment la structure glandulaire des tumeurs et les degrés de différenciation. Sur le plan du microbiote, une dysbiose a été observée chez plusieurs patients, renforçant l'hypothèse de son implication dans la carcinogenèse colorectale. L'évaluation in vitro de certaines souches probiotiques a révélé une activité antibactérienne modérée, suggérant leur potentiel comme adjuvants thérapeutiques.

Ces résultats soulignent l'intérêt d'approches intégrées combinant analyses histopathologiques et microbiologiques pour mieux comprendre le développement du CCR. Ils ouvrent également des perspectives en matière de prévention, notamment par l'usage ciblé des probiotiques dans la modulation du microbiote intestinal.

Mots-clés : cancer colorectal, histologie, microbiote intestinal, probiotiques, dysbiose, adénocarcinome.

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is a leading cause of cancer-related morbidity and mortality worldwide, arising through a stepwise progression of benign to malignant lesions involving multiple genetic and cellular alterations. This study aims to characterize the anatomo-pathological profile of CRC and examine its potential relationship with the intestinal microbiota, with a particular focus on the role of probiotics.

A retrospective analysis was conducted on 147 confirmed CRC cases between February and May 2025 at the pathology laboratory of Mohamed Boudiaf Hospital in Médéa. Clinical, macroscopic, and histological data were collected and complemented by microbiota analysis at the University of Ouzera. Additionally, the antibacterial activity of selected probiotic strains against intestinal bacteria was evaluated using the disk diffusion method.

The findings revealed a predominance of CRC in individuals over 50 years old, with rectosigmoid localization and a high frequency of well-differentiated adenocarcinomas. Histological analysis highlighted the tumor structure and degrees of differentiation. Microbiota evaluation identified dysbiosis in several cases, supporting its involvement in CRC pathogenesis. Probiotic strains demonstrated moderate antibacterial effects, suggesting a supportive role in CRC prevention or therapy.

These results advocate for a multidisciplinary approach integrating histopathology and microbiota profiling to improve our understanding of CRC development and explore probiotic-based preventive strategies.

Keywords: colorectal cancer, histology, intestinal microbiota, probiotics, dysbiosis, adenocarcinoma.

الملخص:

يُعد سرطان القولون والمستقيم من أكثر أنواع السرطان شيوعًا في العالم، ويتطور نتيجة سلسلة من التغيرات الجينية والنسيجية. تهدف هذه الدراسة إلى تحديد الخصائص التشريحية والمرضية لهذا السرطان، مع دراسة العلاقة بين تكوّنه وتركيبة الميكروبيوت المعوي، مع التركيز على الدور المحتمل للبروبيوتيك.

اعتمدنا على دراسة استعادية شملت 147 حالة تم تشخيصها في مستشفى محمد بوضياف بالمدية، وتم فحص البيانات السريرية والنسيجية، إلى جانب تقييم مخبري في جامعة وزرة حول البكتيريا المعوية. كما شملت الدراسة تقييماً لنشاط البروبيوتيك المضاد للبكتيريا باستخدام طريقة الأقراص.

أظهرت النتائج انتشارًا أعلى للحالات بين من تجاوزوا سن 50، مع تموضع شائع في المنطقة المستقيمية السينية، وارتفاع نسبة الأورام الغدية المتمايزة. كما أظهرت الفحوصات النسيجية خصائص خلوية واضحة، في حين لوحظ وجود خلل في توازن الميكروبيوت (ديسبيوزيس) لدى عدة حالات. وقد بيّنت بعض سلالات البروبيوتيك فعالية معتدلة ضد البكتيريا المعوية.

تؤكد هذه النتائج أهمية الدمج بين التحاليل التشخيصية والنسيجية لدراسة سرطان القولون، مع اقتراح استخدام البروبيوتيك كوسيلة وقائية أو داعمة.

الكلمات المفتاحية :سرطان القولون والمستقيم، النسيج المرضي، الميكروبيوت المعوي، البروبيوتيك، ديسبيوزيس، الأورام الغدية.

Sommaire

.I CHAPITRE I ANATOMO-PATHOLOGIE DU CANCER COLORECTAL.....1

I.1 RAPPEL ANATOMIQUE.....4
I.1.1 Côlon.....4
I.1.2 Rectum.....4
I.2 RAPPEL HISTOLOGIQUE.....5
I.3 PHYSIOLOGIES DU COLON ET DU RECTUM.....6
I.3.1 Côlon.....6
I.3.2 Rectum.....6
I.4 CANCER COLORECTAL.....7
I.4.1 Généralités.....7
I.4.2 Epidémiologie.....7
I.4.2.1 Dans le monde.....7
I.4.2.2 En Algérie :.....8
I.4.3 Les facteurs de risque.....8
I.4.3.1 Risque héréditaire et antécédents familiaux.....8
I.4.3.2 Maladie inflammatoire de l'intestin (MII).....9
I.4.3.3 Mauvaise hygiène de vie et risque de cancer colorectal.....9
I.4.4 Diagnostic.....11
I.4.4.1 Circonstances de la découverte.....11
I.4.4.2 Examen clinique.....11
I.4.4.2.1 Explorations colorectales.....11
I.4.4.2.2 Lavement baryté.....12
I.4.4.3 Examens biologiques.....12
I.4.4.4 Examen anatomopathologique.....12
I.4.4.5 Imagerie.....12
I.4.5 Prévention et traitement du cancer colorectal (CCR).....13
I.4.6 Aspect anatomopathologique du CCR.....13
I.4.6.1 Histogenèse du cancer colorectal.....13
I.4.6.2 Aspects microscopiques.....14
I.4.6.3 Aspects macroscopiques.....14
I.4.7 Classification.....15
I.4.7.1 Classification TNM.....15

I.4.8 Carcinogénèses colorectales : 17
I.4.8.1 Étapes de la carcinogenèse : 17
I.4.9 Les voies de signalisation 17
I.4.9.1 La voies de signalisation Wnt : l'initiation de la cancérisation 17
I.4.9.2 La voie de signalisation du TGF : 19
I.4.10 La réponse immunitaire antitumorale efficace : 20

II. CHAPITRE II MICROBIOTE INTESTINALE ET ROLE DES PROBIOTIQUES 3

II.1 DEFINITION DU MICROBIOTE INTESTINALE 23
II.1.1 Composition et diversité du microbiote intestinal : 23
II.1.1.1 Flore dominante : 24
II.1.1.2 Flore sous dominante : 24
II.1.2 Méthodes d'étude du microbiote intestinale 24
II.1.2.1 Méthodes traditionnelles : 24
II.1.2.2 Apparition des méthodes moléculaires : 24
II.1.3 Fonction du microbiote intestinal 25
II.1.3.1 Effet barrière et fonctions immunitaires : 25
II.1.3.2 Fonctions métaboliques : 26
II.2 LA DYSBIOSE : 27
II.2.1.1 Définition et mécanismes de la dysbiose : 27
II.2.1.2 Facteurs contribuant à la dysbiose : 27
II.2.1.3 Pathologies associées à la dysbiose : 27
II.2.2 Lien entre le microbiote intestinal et le cancer colorectal 30
II.2.2.1 Rôle du microbiote dans le développement du CCR : 30
II.3 DEFINITION DES PROBIOTIQUES 30
II.3.1 Composition et types des probiotiques 31
II.3.1.1 Lactobacillus 31
II.3.1.2 Bifidobacterium 31
II.3.1.3 Saccharomyces 32
II.3.2 Les mécanismes d'action des probiotiques 32
II.3.2.1 Restauration de l'équilibre du microbiote intestinal 32
II.3.2.2 Renforcement de la barrière intestinale 32
II.3.2.3 Modulation de la réponse immunitaire 32
II.3.3 Applications cliniques des probiotiques 33

II.3.3.1 Prévention et traitement des maladies intestinales 33
II.3.3.1.1Maladies inflammatoires chroniques intestinales : MICI 33
II.3.3.2 Syndrome de l'intestin irritable (IBS) 33
II.3.3.3 Maladie inflammatoire de l'intestin 34
II.3.3.4 Prévention des infections systématiques 34
II.3.4 Interaction entre probiotiques et microbiote intestinale (pour montrer le lien direct entre les deux) 35

III. CHAPITRE III MATERIEL ET METHODES 35

III.1 OBJECTIF : 37
III.2 LIEUX PERIODED'ETUDE; 37
III.3 PRESENTATION DU LABORATOIRE : 37
III.4 METHODOLOGIE 38
III.4.1 Etude épidémiologie : 38
III.4.2 Étude anatomopathologique 38
III.4.3 Différentes étapes d'anatomopathologie 38
III.5 PARTIE BACTERIOLOGIQUE : ÉTUDE DE L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE DES PROBIOTIQUES VIS A VIS DE SOUCHE DU MICROBIOTE INTESTINAL 46
III.5.1 Matériels 46
III.5.1.1 Matériels biologiques 46
III.6 MÉTHODES 47
III.6.1 Revivification et purification des souches bactériennes 47
III.6.2 Confirmation de la pureté 47
III.6.3 Examen macroscopique 47
III.6.4 Mise en évidence de l'activité antimicrobienne 48
III.6.5 Préparation des suspensions bactériennes 48
III.6.6 Méthode des disques 48
III.6.6.1 Activité inhibitrice du surnageant 48
III.6.6.2 Préparation des surnageants 49

IV. CHAPITRE IV RESULTATS ET DISCUSSION 3

IV.1 RESULTATS ET DISCUSSIONS 50
IV.1.1 Résultats de l'épidémiologie 50
IV.2 ÉTUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE 55

IV.2.1.1 Objectif histologique : 55
IV.2.2 1 er cas 55
IV.2.2.1 Macroscopie : 55
IV.2.2.2 Microscopie : 56
IV.2.3 Conclusion ; 56
IV.3 RESULTAT ET DISCUSSION 59

Liste des Figures

Figure I-1 Schéma du gros intestin 5
Figure I-2 Histologie du côlon et de la muqueuse colique. 6
Figure I-3 Estimation des taux d'incidence standardisés pour l'âge (monde) en 2018, ...7
Figure I-4 La voie de signalisation Wnt 18
Figure I-5 La voie de signalisation du TGF 20
Figure I-6 The Cancer-Immunity Cycle 21
Figure II-1 Mécanismes de défense de la barrière épithéliale intestinale 26
Figure III-1 localisation du laboratoire a l'hôpital Mohamed Boudiaf Médéa 37
Figure III-2 Mesure de la pièce opératoire 40
Figure III-3 Les différentes étapes de déshydrations 41
Figure III-4 Étape de l'inclusion dans la paraffine (l'enrobage) 42
Figure III-5 L'étape de la coupe a l'aide d'un microtome 43
Figure III-6 Etuve. 44
Figure III-7 automate de coloration 45
Figure III-8 Montage des lames 45
Figure IV-1 Répartition du nombre de cas par tranche d'âge tout sexe confondu 50
F**igure IV-2** Représentation graphique de la répartition des cas selon le sexe. 51
F**igure IV-3** Représentation graphique de la répartition des cas selon l'âge et le sexe. 52
Figure IV-4 Répartition des cas selon les types histologiques. 53
Figure IV-5 Répartition des cas selon le degré de différenciation de l'ADK. 53
Figure IV-6 Répartition du nombre de cas chez les femmes et les hommes de 2020 à 2024. 54
Figure IV-7 un adenomacarcinome moyennement différencie prenant naissance au niveau de la muqueuse et infiltrant les différentes couches de la paroi colique 57
Figure IV-8 moyenne différencie aspect cribriform 57
Figure IV-9 stromatumorale: tissu conjonctive vasculaire 57
Figure IV-10 glandes tumorales au contre d'un filet nerveux Nécrose tumorale d'un aspect cribriform 58
Figure IV-11 engainementperinervaux 58
Figure IV-12 mitoses atypique 58
Figure IV-13 résultat de l'activité antibactérienne des probiotiques vis-à-vis de souche du microbiote intestinal 59

Liste des Tableaux

Tableau I-1 Classifications TNM des cancers colorectaux 8ème édition . *.....16*

Tableau III-1 *le protocole de la coloration.....44*

Tableau III-2 *Souches de bactéries lactiques utilisées 46*

Liste des Abréviations

ACE : L'antigène carcino-embryonnaire.

ADN : Acide DésoxyriboNucléique.

APC : AdénomatousPolyposis Coli.

CCR : Le cancer colorectal.

DID : Diabète insulino-dépendant.

GSK3 : glycogène synthase kinase.

HNPCC : cancer colorectal héréditaire Non Polyposique.

IgA : Immunoglobuline A.

LEF : Facteur de renforcement des lymphocytes.

LRP5/6 : Protéine du récepteur apparenté aux lipoprotéines de basse densité 5 et 6.

MEC ; matrice extracellulaire.

MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

MII : Maladies Inflammatoires de l'intestin.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

TCF : Facteur de transcription T-cellulaire.

TGF- β ; facteur de croissance transformant β .

Th17 : Lymphocytes T effecteurs produire d'interleukine17.

TNM : Tumeur, Nodule et Métastase.

Treg : Lymphocytes T régulateurs.

TSA : troubles du spectre autistique.

Wnt: Wingless-related MMTV Integration Site.

Introduction

Introduction

Le cancer colorectal représente une question de santé publique majeure, résultant d'une série de modifications génétiques entraînant la création de polypes susceptibles d'évoluer en cancers du côlon et du rectum. D'après les données mondiales, il se classe au troisième rang des cancers le plus répandus à l'échelle mondiale et peut affecter aussi bien les hommes que les femmes, avec un taux de mortalité potentiel de 10 %. **(Meddah et al., 2019).**

L'incidence et le taux de mortalité diffèrent grandement d'une région à l'autre, sous l'influence de facteurs socioéconomiques, de régimes alimentaires et de méthodes de dépistage. Les facteurs de risque majeurs comprennent l'âge élevé, un historique familial de CCR, les affections inflammatoires chroniques intestinales, et des habitudes de vie telles que le tabagisme, la surconsommation d'alcool et une diète riche en graisses et faible en fibres. **(Clinton et al, 2020).**

Au cours des dernières années, l'interaction entre le microbiote intestinal et la carcinogenèse colorectale a été révélée comme une nouvelle facette dans la pathogenèse du cancer colorectal. L'homéostasie intestinale et l'immunité sont fortement influencées par le microbiote intestinal, qui se compose d'une multitude de micro-organismes habitant le système digestif. On a associé un déséquilibre dans la constitution de ce microbiote, nommé dysbiose, à l'apparition et à l'évolution du CCR. Les mécanismes envisageables incluent la stimulation d'une inflammation chronique, la génération de métabolites cancérigènes et l'ajustement du système immunitaire. **(Nougayrède et al, 2011).**

Diverses recherches ont indiqué que l'ingestion fréquente de probiotiques pourrait optimiser la composition quantitative et qualitative du microbiote intestinal, diminuant ainsi l'apparition de l'inflammation chronique et la génération de substances cancérigènes en cas de dysbiose intestinale. **(Belhamidi et al., 2018).**

Cette recherche utilise une méthode combinant théorie et pratique pour examiner les relations entre le profil anatomopathologique du cancer colorectal et la composition du microbiote intestinal, en mettant l'accent sur le rôle potentiel des probiotiques dans les maladies digestives.

1. Approche théorique

   Elle comprend deux aspects complémentaires :

   - Volet 1 : Le cancer colorectal

Cette section examine les éléments anatomiques du côlon et du rectum, les processus d'évolution du cancer colorectal, ainsi que les informations épidémiologiques et les facteurs de risque liés. Le but est de saisir les fondements cliniques et biologiques de cette maladie.

- Volet 2 : Le microbiote intestinal

Cette section se penche sur la structure et la fonction du microbiote intestinal dans le maintien de l'équilibre digestif. Il met l'accent sur la dysbiose intestinale comme facteur déclenchant ou favorisant la carcinogenèse colorectale. On s'intéresse particulièrement aux probiotiques, à leur impact positif sur la flore intestinale, et à leur utilisation possible comme traitement préventif ou palliatif pour les maladies digestives, notamment le cancer colorectal.

2. Approche pratique

Méthodologie pratique est celle qui est décrite dans ce travail, présentant une explication détaillée de nos tests et protocoles, afin de réaliser l'objectif principal de notre étude :

- L'isolement des bactéries lactiques
- L'évaluation de l'activité antibactérienne contre des microorganismes pathogènes (E. coli)

En conclusion, une discussion des résultats a été effectuée et une réflexion sur les perspectives de cette étude complémentaire, menée au laboratoire de la Faculté des sciences du pôle universitaire d'Ouzera, a été présentée.

Chapitre I Anatomo-pathologie du cancer colorectal

I.1 Rappel anatomique

I.1.1 Côlon

Le côlon, également appelé gros intestin, est une partie vitale du système digestif. Il s'agit d'un tube musculaire d'environ 1,5 mètre de long qui s'étend du cæcum au rectum **(Helfenstein, 2013)**. Le côlon humain est divisé en plusieurs segments : le côlon ascendant, transverse, descendant et sigmoïde, suivis du rectum **(Mirjalili et al., 2017).**

- **Côlon ascendant :** situé dans le quadrant inférieur droit de l'abdomen, le côlon ascendant commence au niveau du cæcum et s'étend vers le haut jusqu'au foie**(Fazio,.et al 2005).**
- **Colon transverse :** Il s'étend entre le coin colique supérieur droit et gauche, la hauteur de ce dernier étant supérieure à celle du premier. Le côlon transverse est très mobile autour de son méso **(Gaye, 2024).**
- **Côlon descendant** : Le côlon descendant commence à la flexion splénique et est fixé au rétropéritoine **(Santucci& Velez, 2024).**
- **Côlon sigmoïde :** s'étend du bord pelvien jusqu'au promontoire sacré, où il se poursuit par le rectum. Sa longueur varie considérablement de 15 à 50 cm, et il peut suivre un trajet extrêmement tortueux et variable. Il forme souvent des anses vers la gauche, mais peut aussi suivre un trajet oblique droit, former une anse vers la droite ou remonter haut dans l'abdomen. Il possède un mésentère généreux et est extrêmement mobile**(Gordon &Nivatvongs,2007).**

I.1.2 Rectum

Au niveau de la section inférieure de la racine primaire du mésocôlon sigmoïde, le rectum prend la suite du côlon sigmoïde à la hauteur de S3 (charnière recto-sigmoïdienne) **(Gaye, 2024).**La longueur du rectum est de 12 à 14 cm, et sa largeur est de 6 cm. Il est suivi du canal anal qui mesure entre 2 et 3 cm de longueur **(Dieudonné,2005)**.

Le rectum présente une configuration en forme d'entonnoir et se divise en deux parties distinctes par un angle :

- **Le rectum pelvien :** (de 13 cm de long) un tube cylindrique situé entre la charnière recto-sigmoïdienne et la jonction anorectale, orienté vers le bas et l'avant. Se dilate pour constituer l'ampoule rectale, principalement dans sa portion distale **(Masrar, 2021).**

- **Le rectum périnéal :** aussi appelé canal anal, a une longueur de 3 à 4 cm et dont les sphincters sont clairement détectables par un toucher rectal, est issu de l'ectoderme et ne possède donc pas de méso **(De Calan, et al., 2004).**

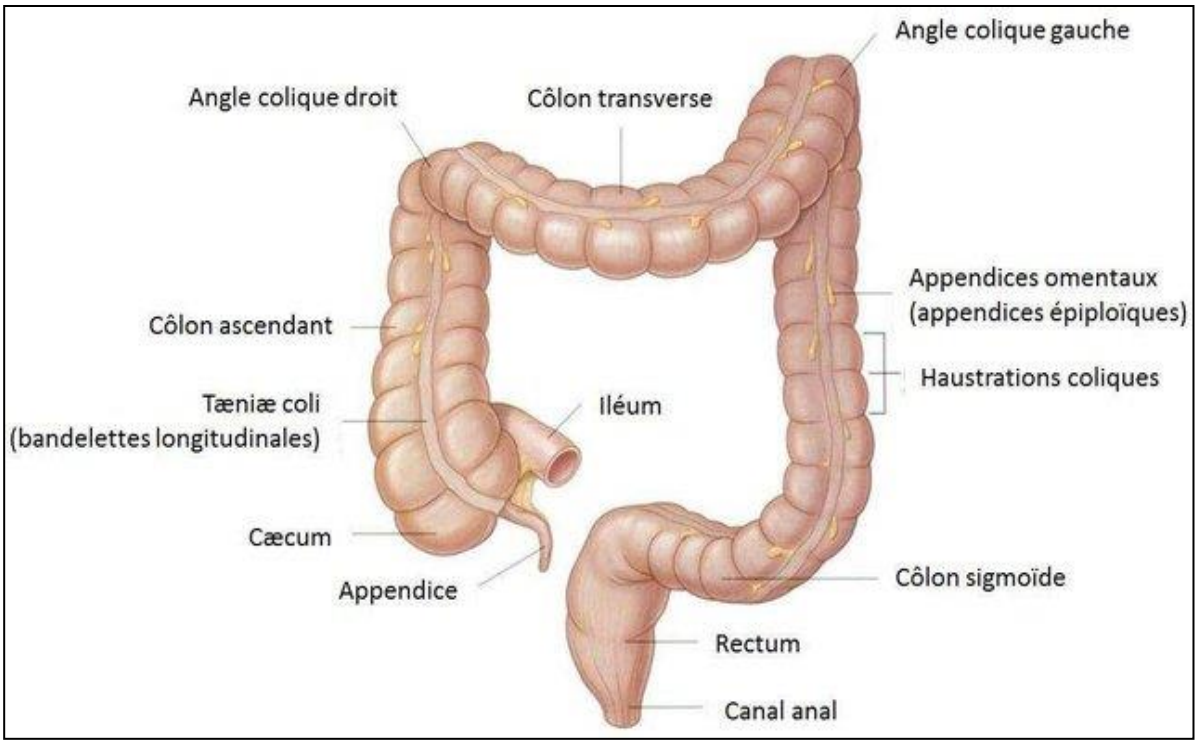


Figure I-1*Schéma du gros intestin* ***(Helfenstein, 2013)***

I.2 Rappel histologique

Tout comme le reste du tube digestif, la paroi du côlon et le rectum est formée de quatre couches distinctes, ou tuniques, caractéristiques de cette structure :

La muqueuse : comporte un épithélium de revêtement et un tissu conjonctif sous-jacent portant le nom de chorion. Le chorion contient du tissu lymphoïde diffus et des follicules lymphoïdes. Il peut renfermer dans certaines localisations des glandes. Il est riche en vaisseaux ayant un rôle nutritif pour ces glandes ou bien un rôle de récupération des nutriments liés à la fonction d'absorption **(Catala et al., 2008).**

La tunique musculaire (musculeuse) : a une disposition générale en 2 couches de tissu musculaire lisse : circulaire interne et longitudinale externe.**(Catala et al., 2008).**

La musculeuse est en 2 couches avec toutefois des discontinuités de la couche longitudinale externe qui forme en fait des bandelettes antérieure et postérieures (tænia coli) reliées par de fins faisceaux musculaires longitudinaux. Au cours de l'examen coloscopique on peut

observer dans la cavité sous forme de plis de contraction transversaire l'activité physiologique de la musculeuse circulaire **(André et al, 2002).**

La tunique externe est une séreuse volontiers infiltrée de tissu adipeux. Elle présente toutefois par endroits des adhérences qui réalisent des zones adventitielles.**(André et al, 2002).**



Figure I-2*Histologie du côlon et de la muqueuse colique. Photographies issues du Collège Français des Pathologistes. Les croix figurant sur le cliché marquent les glandes de Lieberkühn.* ***(Matthieu, 2016).***

I.3 Physiologies du colon et du rectum

I.3.1 Côlon

Le gros intestin participe à l'absorption de l'eau, des sels minéraux et des vitamines, à la production microbienne de la vitamine K et de l'acide folique **(Muller, 2018).**

La profusion de cellules sécrétant du mucus dans le côlon a pour fonction de rendre le contenu intestinal glissant, ce qui facilite son déplacement au sein de l'intestin. Les résidus, également appelés selles à ce stade, constituent les débris du système digestif qui se solidifient progressivement alors qu'ils sont déplacés le long du côlon par le péristaltisme **(Furnée, 2024).** Les bactéries présentes dans le côlon, également appelées microbiome intestinal, dégradent les substances non digestibles par le biais de fermentation, créant ainsi des vitamines qui peuvent être assimilées **(Furnée, 2024).**

I.3.2 Rectum

Le rectum remplit un rôle de réservoir physiologique et mécanique, s'étendant de la jonction entre le rectum et le côlon sigmoïde jusqu'aux valves de Houston. Il a la faculté de se

relâcher et de s'ajuster, en s'assurant que le contenu fécal ne provoque pas une montée de pression qui suscite le besoin d'aller à la selle **(La Torre et al 2016).**

I.4 Cancer colorectal

I.4.1 Généralités

Le cancer colorectal (CCR) est le troisième type de cancer le plus souvent identifié et la seconde principale cause de mortalité liée au cancer à l'échelle mondiale **(El Tekle, G., et al 2024).** Le CCR représente 10 % de l'incidence mondiale du cancer et 9,4 % des décès par cancer. On prévoit qu'à l'horizon 2030, le monde comptera 2,2 millions de nouveaux diagnostics de CCR et 1,1 million de mortalités liées à cette maladie **(Saha, B., et al 2024).**

I.4.2 Epidémiologie

I.4.2.1 Dans le monde

Le cancer colorectal se classe en troisième position parmi les cancers mondiaux, avec 850 000 nouveaux cas chaque année et 500 000 décès liés à cette pathologie. **(Bosman, 2009).**

Il a été observé une fluctuation significative de son taux d'incidence à travers le monde, près de 55% des cas se produisant dans les pays les plus avancés. Par conséquent, nous notons que l'Australie et la Nouvelle-Zélande affichent les taux les plus élevés, avec 44.8 et 32.2 pour 100 000 habitants chez les hommes et les femmes respectivement. Et les plus vulnérables en Afrique de l'Ouest (4,5 et 3,8 pour 100 000 résidents) **(Sedkaoui, 2015).**

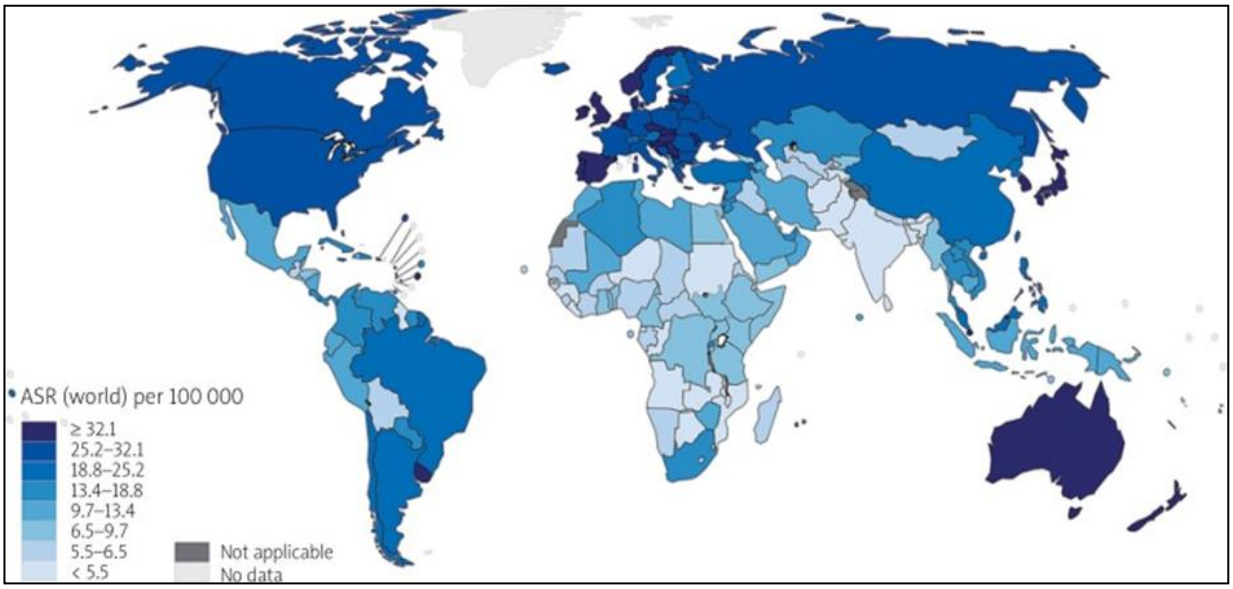


Figure I-3 Estimation des taux d'incidence standardisés pour l'âge (monde) en 2018, cancer colorectal, hommes et femmes, tous âges confondus ***(Prashanth Rawla et al., 2019).***

I.4.2.2 En Algérie :

On prévoit une augmentation du nombre de cas de cancer colorectal en Algérie au cours de la prochaine décennie, due au vieillissement démographique. On recense chaque année 3000 nouveaux cas de CCR, cette maladie représente le type de cancer le plus courant après ceux du sein et du col de l'utérus chez les femmes, ainsi que celui de la prostate chez les hommes. **(C. Mazri et al., 2020).**

I.4.3 Les facteurs de risque

La probabilité de développer un cancer du côlon est d'environ 4 à 5% à l'échelle mondiale. Cependant, des facteurs de vulnérabilité individuels, tels que les prédispositions héréditaires ou environnementales, les habitudes de consommation, l'origine géographique, l'âge et d'autres éléments, peuvent accroître la susceptibilité de développer des lésions précancéreuses.

I.4.3.1 Risque héréditaire et antécédents familiaux

Environ 2 à 8% des cas de cancer du côlon sont attribuables à une prédisposition génétique, résultant de mutations germinales nocives dans les gènes associés à un risque accru de cancer **(Yurgelun et al., 2017 ; Dubayan et al., 2018).** Les deux principaux syndromes héréditaires qui augmentent le risque de développer un cancer du côlon sont le syndrome de Lynch, également connu sous le nom de cancer familial du côlon sans polypose, et la polyadénomatose familiale **(Tomasz et al., 2021).**

A. Syndrome HNPCC (Lynch) :

Le syndrome de Lynch, auparavant connu sous le nom de cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC), est une affection autosomique dominante résultant de mutations dans des gènes impliqués dans la réparation des erreurs de mésappariement de l'ADN. Les protéines issues de ces gènes jouent un rôle clé dans la correction des erreurs survenant lors de la division cellulaire. La majorité des cas de HNPCC sont liés à des mutations dans les gènes MLH1 et MSH2, bien que d'autres gènes, tels que MSH6, MLH3, TGBR2, PMS1 et PMS2, puissent également être impliqués. Les personnes atteintes de ce syndrome présentent un risque d'environ 20 % de développer un cancer colorectal avant 50 ans, et ce risque atteint 80 % avant l'âge de 85 ans **(Tomasz et al., 2021).**

B. Polyposie adénomateuse familiale (FAP) :

La polyposie adénomateuse familiale est une maladie génétique rare, transmise de manière autosomique dominante, et caractérisée par la formation de centaines à milliers de polypes dans le côlon et le rectum. Elle résulte d'une mutation germinale du gène APC (polypose adénomateuse), un gène suppresseur de tumeurs situé sur le chromosome 5q21. Cette mutation constitue l'un des premiers événements menant au cancer colorectal et joue un rôle déclencheur dans la voie d'instabilité chromosomique (CIN) responsable de la tumorigenèse colorectale **(Varesco, 2004).**

I.4.3.2 Maladie inflammatoire de l'intestin (MII)

Les maladies inflammatoires de l'intestin figurent parmi les principaux facteurs de risque de cancer colorectal, après le HNPCC et la FAP. Ce sont des affections chroniques et incurables qui affectent le système immunitaire du tractus gastro-intestinal, provoquant une inflammation persistante et incontrôlée. Les deux formes les plus courantes sont la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse. Bien que la cause exacte des MII demeure inconnue, leur apparition semble résulter d'une interaction complexe entre facteurs génétiques, immunitaires et environnementaux **(Hnatyszyn et al., 2019).**

I.4.3.3 Mauvaise hygiène de vie et risque de cancer colorectal

A. Obésité et sédentarité

L'obésité et le manque d'activité physique sont deux facteurs majeurs favorisant le cancer colorectal. Des études montrent qu'une pratique régulière d'exercice physique réduit le risque de cette maladie de 25 %, tandis qu'un mode de vie sédentaire l'augmente de 50 %. L'obésité, souvent liée à l'inactivité, peut perturber l'équilibre de la flore intestinale, entraînant une inflammation du côlon et favorisant ainsi le développement de cellules cancéreuses. De plus, les cellules graisseuses libèrent des substances inflammatoires qui circulent dans l'organisme et contribuent à la formation de tumeurs, y compris en dehors du système digestif **(Rawla et al., 2019).**

B. Alimentation riche en viandes rouges et transformées

Selon le Centre international de recherche sur le cancer, la viande rouge est classée comme probablement cancérogène, tandis que la viande transformée est reconnue comme un facteur cancérogène avéré. La viande rouge comprend le bœuf, l'agneau, le porc et le gibier, tandis que la viande transformée regroupe les produits ayant subi des procédés de conservation tels que le salage, le fumage ou l'ajout de conservateurs chimiques. Lors de la digestion, la viande rouge libère des groupes hémiques, favorisant la production de composés N-nitroso cancérigènes et d'aldéhydes cytotoxiques et génotoxiques **(Bastide et al., 2011).**

Des recherches ont démontré qu'une consommation quotidienne de 100 g de viande rouge entraîne une augmentation de 17 % du risque de cancer colorectal **(Richi et al., 2015).**

C. Tabagisme et consommation d'alcool

La consommation excessive d'alcool est un facteur de risque important dans l'apparition du cancer colorectal, notamment en raison de son impact sur la bile et la muqueuse intestinale, pouvant entraîner des lésions et favoriser la prolifération cellulaire. De plus, un faible apport en folates et méthionine, combiné à une consommation excessive d'alcool, peut provoquer des anomalies dans la méthylation de l'ADN, contribuant ainsi à la cancérogenèse **(Anna et al., 1995).** L'alcool produit également de l'acétaldéhyde, une substance mutagène et cancérogène, qui peut augmenter le risque de cancer colorectal selon les variations génétiques des enzymes responsables de son métabolisme **(Pöschl et al., 2004).**

Le tabagisme constitue également un facteur aggravant, multipliant le risque de cancer colorectal jusqu'à 10,8 fois **(Botteri et al., 2008).** La fumée de cigarette contient plus de 60 substances cancérogènes, telles que les N-nitrosamines, hydrocarbures aromatiques polycycliques, amines aromatiques et métaux lourds, qui endommagent l'ADN et favorisent l'apparition de polypes susceptibles d'évoluer en adénocarcinome invasif **(Ahmed et al., 2014).**

D. Influence du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal joue un rôle clé dans l'apparition et l'évolution du cancer colorectal. De nombreuses recherches soulignent son implication dans l'initiation, la progression et la dissémination métastatique de la maladie **(Cheng et al., 2020).** Situé à l'interface entre l'organisme et l'environnement, il est un élément central des interactions entre l'hôte et son alimentation **(Amiot, 2014).**

Chez une personne en bonne santé, le microbiote contribue à l'absorption des nutriments, au métabolisme des médicaments et à l'élimination des substances toxiques. Il joue également un rôle essentiel dans le maintien de la barrière intestinale, protégeant l'organisme contre les agents pathogènes et modulant le système immunitaire. Cependant, un déséquilibre du microbiote peut entraîner des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et favoriser le développement du cancer colorectal **(Sawicki et al., 2021).**

I.4.4 Diagnostic

I.4.4.1 Circonstances de la découverte

Les cancers du côlon restent asymptomatiques pendant une longue période et ne se manifestent souvent qu'à un stade avancé. Toutefois, ils peuvent être détectés précocement lors d'une coloscopie ou d'un lavement baryté réalisé pour une autre raison ou dans le cadre d'un programme de dépistage. Les principaux signes d'alerte comprennent des douleurs abdominales, des saignements digestifs et des troubles du transit. D'autres manifestations telles qu'une perte de poids inexpliquée, une fatigue intense, une perte d'appétit ou une fièvre persistante peuvent également révéler la présence d'un cancer colique **(Mallem, 2010).**

I.4.4.2 Examen clinique

Un examen clinique approfondi est réalisé, incluant l'inspection de l'abdomen, un toucher pelvien, la palpation des ganglions lymphatiques et l'évaluation de l'état général du patient **(Parente, 2010).** Le toucher rectal permet d'apprécier le caractère infiltrant, la mobilité ou la fixation de la tumeur par rapport aux parois pelviennes et aux structures adjacentes. Il renseigne également sur la taille, la localisation précise de la tumeur dans le rectum et sa distance par rapport à l'anus ainsi qu'au sphincter anal, dont la contraction est testée **(Mallem, 2010).**

I.4.4.2.1 Explorations colorectales

L'endoscopie, incluant la rectoscopie rigide et la coloscopie, permet d'observer directement la tumeur, qui se distingue par son aspect irrégulier, sa consistance dure et sa tendance à saigner au contact. Elle permet également d'effectuer des biopsies et de préciser la localisation tumorale par rapport à l'anus, ce qui influence la stratégie chirurgicale **(Bretagne et al., 2007).**

Selon **Bouregba et Boulenouar (2015),** la coloscopie est l'examen de référence pour diagnostiquer le cancer du côlon, affichant une sensibilité de 97 % et une spécificité de 98 %. Sa réalisation nécessite une préparation intestinale et, idéalement, une anesthésie générale. Elle permet :

- Une visualisation directe de la tumeur avec confirmation histologique par biopsie.
- La recherche d'autres anomalies associées, telles que des cancers synchrones ou des adénomes.
- La résection des lésions précancéreuses ou cancéreuses.

I.4.4.2.2 Lavement baryté

Cet examen radiologique permet d'explorer le gros intestin à l'aide de deux agents de contraste, le baryum et l'air, qui sont introduits par voie rectale via une canule. Il repose sur la radioscopie, qui visualise les organes en mouvement, et sur des clichés radiographiques standards **(Guennouni, 2014).**

I.4.4.3 Examens biologiques

Marqueurs tumoraux : Ces marqueurs biologiques, constitués de molécules glycoprotéiques ou polypeptidiques produites par les cellules cancéreuses, servent au dépistage, au diagnostic, au suivi du traitement et à l'évaluation pronostique des tumeurs **(Samalin-Scalzi et Ychou, 2014).**

ACE : L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) est le principal marqueur tumoral du cancer colorectal. Une prise de sang peut être prescrite pour mesurer son taux. L'ACE, aussi appelé CEA-CAM5, appartient à la superfamille des immunoglobulines et joue un rôle dans l'adhésion cellulaire **(Eche et al., 2001).** Chez les patients atteints d'un cancer colorectal, son taux est souvent élevé, ce qui permet d'affiner le pronostic et de surveiller l'évolution de la maladie après traitement **(Riedinger, 2009).**

I.4.4.4 Examen anatomopathologique

La biopsie consiste à prélever des échantillons de tissu en vue d'une analyse approfondie. Elle est réalisée lors d'une coloscopie ou d'une rectoscopie grâce à de petites pinces introduites dans l'endoscope **(Guennouni, 2014).** Le diagnostic anatomopathologique peut être posé sur une pièce de colectomie (ablation partielle ou totale du côlon). Cette analyse permet d'établir un diagnostic précis et de classer la tumeur selon la classification TNM.

Selon la littérature, les cellules cancéreuses peuvent se détacher de la tumeur primaire et se propager ailleurs, notamment via les ganglions lymphatiques situés dans le méso entourant le côlon ou le rectum. L'analyse microscopique des ganglions permet de déterminer la présence ou l'absence de cellules cancéreuses. En moyenne, douze ganglions sont examinés, leur nombre étant un critère déterminant dans l'évaluation du stade du cancer **(Guennouni, 2014).**

I.4.4.5 Imagerie

Le bilan initial comprend une échographie hépatique et une radiographie pulmonaire, ainsi qu'un scanner thoraco-abdomino-pelvien pour évaluer l'éventuelle présence de

métastases. En cas de cancer du rectum, une échoendoscopie rectale et/ou une IRM rectale peuvent être recommandées afin d'affiner l'évaluation locorégionale **(INCa, 2010).**

I.4.5 Prévention et traitement du cancer colorectal (CCR)

Le cancer du côlon et du rectum En « tassant » les bactéries nuisibles qui détériorent l'ADN des cellules intestinales, les probiotiques pourraient avoir un impact protecteur significatif contre le cancer colorectal. On dit aussi que les probiotiques jouent un rôle en neutralisant les cancérogènes présents dans les aliments ingérés. L'existence de probiotiques transformerait le milieu au sein de la muqueuse intestinale en générant des composés qui freinent le développement des tumeurs et renforcent l'efficacité du système immunitaire. Plus la consommation de probiotiques est élevée chez les individus, moins on observe de polypes dans leur côlon. **(Melançon & F, 2006)**

On a fait la promotion du yaourt et d'autres produits laitiers fermentés comme étant préventifs contre le cancer, en particulier le cancer colorectal. Des recherches épidémiologiques indiquent que le cancer du côlon est lié à une alimentation riche en graisses, étant donné que les fortes variations internationales de taux sont fortement corrélées avec la consommation apparente par habitant ; un régime riche en graisses pourrait stimuler le renouvellement des acides biliaires et entraîner une augmentation des acides biliaires dans le côlon, influençant ainsi le métabolisme de la flore bactérienne. **(O'Bryan et al., 2013)**

L'étude SYNCAN a examiné l'impact de l'oligofructose conjointement à deux types de probiotiques sur des patients présentant un risque élevé de développer un cancer colorectal. L'étude indique qu'une préparation synbiotique pourrait réduire l'expression des biomarqueurs associés au cancer colorectal. **(Guarner et al., 2011)**

I.4.6 Aspect anatomopathologique du CCR

I.4.6.1 Histogenèse du cancer colorectal

Le cancer colorectal évolue lentement sur une période de 10 à 20 ans, suivant une séquence bien définie : crypte aberrante → adénome avec dysplasie de bas grade → adénome avec dysplasie de haut grade → carcinome. L'adénocarcinome est la forme histologique la plus courante, représentant environ 95 % des CCR. Pour des raisons cliniques et thérapeutiques, les CCR sont généralement classés en deux catégories : les carcinomes du côlon gauche (de l'angle colique gauche au sigmoïde) et les carcinomes rectaux **(Benseddik, 2021).**

I.4.6.2 Aspects microscopiques

Le cancer colorectal (CCR) est majoritairement représenté par l'adénocarcinome, bien que d'autres types histologiques plus rares puissent également être observés, notamment les tumeurs neuroendocrines, les lymphomes, les sarcomes et les carcinomes épidermoïdes, pouvant également se localiser dans le rectum **(Cuffy et al.).**

A. Adénocarcinome lieberkhunien

L'adénocarcinome lieberkhunien est le type histologique le plus fréquent du CCR, représentant environ 95 % des cas. Il résulte d'une prolifération tumorale des glandes coliques et est classé selon son degré de différenciation :

Adénocarcinomes bien différenciés : 75 % des cas.

Adénocarcinomes moyennement différenciés : 10 %.

Adénocarcinomes peu différenciés ou indifférenciés : 5 %, caractérisés par une structure glandulaire peu ou pas identifiable **(Safae et al., 2022).**

B. Adénocarcinomes mucineux ou colloïdes

Ces tumeurs représentent environ 17 % des cas de CCR et se caractérisent par une production abondante de mucine, constituant plus de 50 % de la coupe histologique **(Safae, 2022).**

C. Carcinomes épidermoïdes

Extrêmement rares dans le côlon, ils représentent seulement 0,1 % des cas.

D. Autres types histologiques rares

Lymphomes malins non hodgkiniens coliques : 1 à 2 % des CCR.

Léiomyosarcomes : Tumeurs rares des cellules musculaires lisses du côlon.

Tumeurs carcinoïdes coliques : Représentent moins de 10 % des tumeurs carcinoïdes du tube digestif.

I.4.6.3 Aspects macroscopiques

L'apparence macroscopique du CCR est influencée par l'évolution naturelle de la tumeur, le diamètre du côlon et la consistance des selles, leur déshydratation favorisant l'ulcération **(Potet, 2005).**

Au niveau du côlon transverse et descendant, le carcinome adopte souvent une forme infiltrante et ulcérée, entraînant rapidement une sténose en virole.

Au niveau rectal, il se manifeste fréquemment sous forme d'un anneau tumorale entourant une ulcération centrale **(Boutaibi, 2018).**

Les principales formes macroscopiques du CCR sont :

1. **Les formes bourgeonnantes ou végétantes :**

   Ce sont des masses exophytiques sessiles qui font saillie dans la lumière colique. Partiellement érodées en surface, elles peuvent atteindre une grande taille et provoquer une sténose partielle ou complète. Elles prédominent dans le côlon droit, en particulier au niveau du cæcum.

2. **La linite plastique :**

   Rare, elle se présente sous forme d'un segment épaissi et rigide du côlon (rectum ou côlon gauche), pouvant être sténosant.

3. **Les adénocarcinomes « minutes »** :

   Ce sont de très petites tumeurs, généralement polypoïdes et parfois presque planes.

Ces différentes formes tumorales coexistent souvent avec des polypes adénomateux en nombre variable **(Simony, 2007).**

I.4.7 Classification

I.4.7.1 Classification TNM

Le système TNM est une méthode de classification des tumeurs cancéreuses. Elle est surtout employée pour les tumeurs solides et peut servir à la stadification pronostique du cancer. Un système de classification normalisé favorise une communication plus fluide entre les fournisseurs et facilite le partage d'informations et de recherches au sein des communautés **(Rosen, R. D., &Sapra, A. 2020).**

Tableau I-1 Classifications TNM des cancers colorectaux 8ème édition (Keung, E. Z., &Gershenwald, J. E. 2018).

TX	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive.
TO	Pas de signe de tumeur primitive.
Tis	Carcinome *in-situ* : intra-épithélial ou envahissant la lamina propria (chorion de la muqueuse).
T1	Tumeur envahissant la sous-muqueuse.
T2	Tumeur envahissant la musculeuse.
T3	Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péri-coliques ou péri-rectaux non péritonisés.
T4	Tumeur envahissant directement d'autres organes ou d'autres structures et/ou perforant le péritoine viscéral.
	T4a : tumeur perforant le péritoine viscéral.
	T4b : tumeur envahissant directement d'autres organes ou d'autres structures.
NX	Renseignements insuffisants pour classer les ganglions lymphatiques régionaux.
NO	Pas de métastase ganglionnaire régionale.
N1	Métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux.
	N1a : métastases dans 1 seul ganglion régional.
	N1b : métastases dans 2-3 ganglions lymphatiques régionaux.
	N1c : nodules tumoraux (c'est-à-dire satellites) dans la sous-séreuse ou dans les tissus mous non péritonéalisés péri-coliques ou péri-rectaux sans atteinte ganglionnaire lymphatique.
N2	Métastases dans 4 ou plus ganglions lymphatiques régionaux.
	N2a : métastases dans 4 à 6 ganglions lymphatiques régionaux.
	N2b : métastases dans 7 ou plus ganglions lymphatiques régionaux.
MO	Pas de métastase à distance.
M1	Présence de métastase(s) à distance.
	M1a : métastases dans un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s) non régional (aux)).
	M1b : métastases dans plus d'un organe ou dans le péritoine. **M1c** : métastases dans le péritoine avec ou sans atteinte d'un autre organe.

I.4.8 Carcinogénèses colorectales :

La carcinogenèse colique est le processus par lequel des cellules normales de l'intestin se transforment en cellules anormales, ce qui peut finalement mener à la formation d'un cancer du côlon **(Kinzler et al., 1996).**

Cela signifie que des changements génétiques successifs jouent un rôle dans le développement des cancers colorectaux. Lorsque l'intégrité du génome est compromise, cela permet à de nombreuses mutations de s'accumuler, ce qui contribue à l'apparition de ces cancers **(Dienstmann et Tabernero, 2016).**

I.4.8.1 Étapes de la carcinogenèse :

C'est un processus très long et compliqué, mais on peut le résumer en trois grandes étapes principales **(Pitot et al., 2006) :**

Initiation : C'est la première étape, où l'ADN subit une altération rapide et irréversible après une exposition à un agent cancérogène (comme un produit chimique, un virus ou un facteur physique).

Promotion : À cette étape, il y a une exposition répétée ou prolongée à une substance qui va favoriser et maintenir la lésion de l'ADN déjà présente, contribuant à son développement.

Progression : C'est l'étape où la cellule devient de plus en plus anormale, acquérant la capacité de se diviser de manière incontrôlée. Elle perd ses caractéristiques spécifiques, peut envahir les tissus voisins et se propager à d'autres parties du corps (métastases)**(Giusiano et al., 2012).**

I.4.9 Les voies de signalisation

I.4.9.1 La voies de signalisation Wnt : l'initiation de la cancérisation

Cette voie, bien que complexe, est essentielle à l'embryogenèse et au renouvellement de l'épithélium des cryptes intestinales. Elle subit de nombreuses altérations au cours de l'oncogenèse et joue un rôle clé dans la transformation maligne des cellules du côlon. La régulation de l'expression des gènes repose sur l'interaction entre les ligands Wnt, leurs récepteurs et divers effecteurs, notamment la β-caténine, la protéine APC (adénomatouspolyposiscoli) et la GSK3 (glycogène synthase kinase 3) (Figure).

En l'absence de ligand Wnt, un complexe axine se forme, associant axine, APC, GSK3 et d'autres protéines, ce qui entraîne la dégradation de la β-caténine. Cependant,

lorsque le ligand Wnt se lie à son récepteur Frizzled, il recrute et phosphoryle le corécepteur LRP5/6 (low-densitylipoprotein-relatedreceptorprotein). Cette phosphorylation inhibe le complexe axine, empêchant ainsi la dégradation de la β-caténine. Son accumulation dans le cytoplasme favorise alors sa translocation vers le noyau, où elle interagit avec les facteurs TCF/LEF pour activer l'expression de gènes cibles.

Une altération de la signalisation Wnt/β-caténine a été mise en évidence dans la carcinogenèse colorectale. Une mutation du gène APC constitue un événement majeur dans la tumorigenèse intestinale, aussi bien dans les formes familiales (polypose adénomateuse familiale) que sporadiques, où plus de 80 % des cas présentent cette mutation. La plupart des mutations d'APC conduisent à la production d'une protéine tronquée non fonctionnelle, incapable d'assurer la dégradation de la β-caténine. Cette accumulation excessive de β-caténine libre entraîne une activation persistante de la signalisation proliférative. Par ailleurs, la dérégulation de la voie Wnt dans le cancer colorectal est également impliquée dans l'invasion tumorale et l'altération de la communication cellulaire. **(Lacave et al, 2005 ; Robert, 2011 ;Kinzler, 1996).**

La compréhension de ces altérations initiales est cruciale pour le dépistage précoce et le traitement des cancers colorectaux.

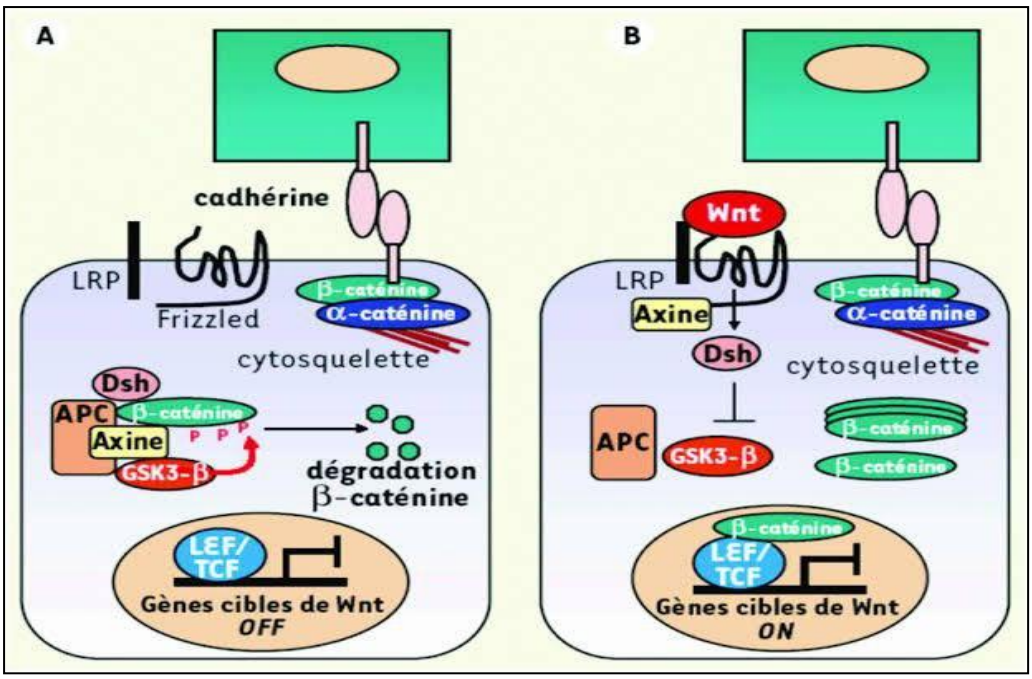


Figure I-4 *La voie de signalisation Wnt* **(Chiche, 2012)**

I.4.9.2 La voie de signalisation du TGF :

La famille du facteur de croissance transformant β (TGF-β) joue un rôle essentiel dans la régulation de nombreuses réponses biologiques chez l'adulte. En fonction du contexte, le TGF-β peut soit inhiber, soit stimuler la prolifération cellulaire. Il intervient également dans le renouvellement de la matrice extracellulaire (MEC) et les interactions épithélio-mésenchymateuses au cours de l'embryogenèse. Ses effets pléiotropes participent à la réparation tissulaire et à la modulation de la réponse immunitaire. Une perturbation de cette signalisation peut entraîner des anomalies du développement embryonnaire et contribuer à diverses pathologies humaines, notamment le cancer.

Chez l'humain, le TGF-β existe sous trois isoformes : TGF-β1, TGF-β2 et TGF-β3, chacune étant codée par un gène distinct. Bien que ces isoformes possèdent une structure similaire, elles sont produites par divers types cellulaires sous une forme précurseur latente (LTGF-β). Pour exercer leur fonction, elles doivent subir une maturation permettant leur liaison à des récepteurs spécifiques et l'activation d'une réponse cellulaire.

Les récepteurs du TGF-β se répartissent en deux sous-familles structurellement similaires : les récepteurs de type I (TβR I) et de type II (TβR II). Le TGF-β se fixe d'abord sur TβR II, formant un complexe hétéromérique qui recrute et active TβR I par phosphorylation. La transmission du signal vers le noyau repose principalement sur la phosphorylation des protéines cytoplasmiques Smads, une famille conservée au cours de l'évolution. Une fois phosphorylé, ce complexe migre vers le noyau, où il agit comme un facteur de transcription régulant l'expression des gènes cibles de la voie du TGF-β. Ces gènes sont impliqués dans des processus biologiques clés tels que la différenciation cellulaire, l'inhibition de la prolifération, la sécrétion de protéines de la matrice extracellulaire et l'apoptose. **(Javelaud et al, 2004).**

Dans les cellules normales, la signalisation du TGF-β bloque le cycle cellulaire en phase G1, inhibe la prolifération, favorise la différenciation et déclenche l'apoptose. Cependant, lorsqu'une cellule devient cancéreuse, des mutations peuvent altérer le TGF-β, perturbant ainsi son rôle régulateur. Cette forme mutée peut alors influencer les cellules du stroma environnant, y compris les cellules immunitaires, endothéliales et musculaires, favorisant ainsi l'angiogenèse et l'immunosuppression, ce qui rend la tumeur plus invasive. Par ailleurs, le TGF-β modifié peut également perturber l'action des cellules T, normalement impliquées dans l'élimination des cellules tumorales (Figure)**(Friese et al, 2013).**

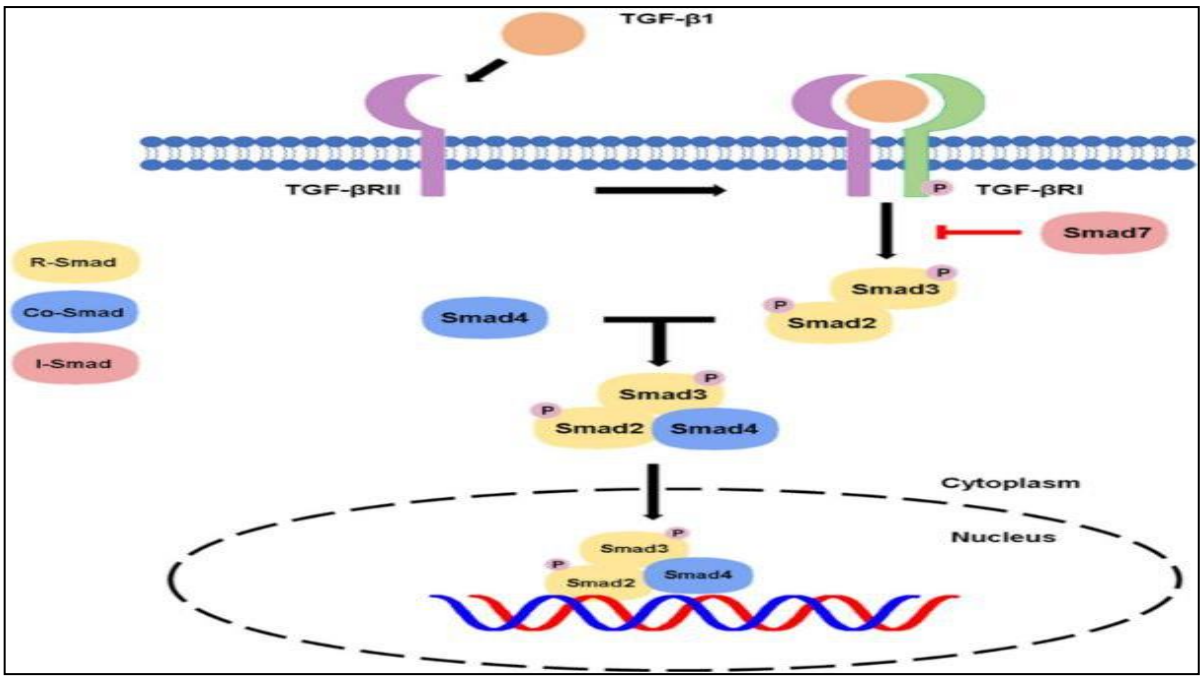


Figure I-5 *La voie de signalisation du TGF* ***(Tang, 2021)***

I.4.10 La réponse immunitaire antitumorale efficace :

La réponse immunitaire contre les tumeurs a été récemment décrite dans le cycle proposé par **Chen et Mellman (2013)** (voir Figure). Ce processus comprend plusieurs étapes clés, finement régulées, pour garantir une réponse immunitaire efficace. Lorsqu'une cellule tumorale meurt sous l'action des lymphocytes T (LT) (étape 1), elle libère des antigènes tumoraux (ou néoantigènes) dans son environnement, qui sont ensuite captés par les cellules présentatrices d'antigènes, telles que les cellules dendritiques (CD) (étape 2). Ces cellules migrent vers le ganglion lymphatique régional où elles vont associer l'antigène à une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), permettant ainsi de le présenter aux cellules lymphoïdes : CMH de classe I pour les LT CD8+ et CMH de classe II pour les LT CD4+ (étape 3). Dans le ganglion, le LT, dont le récepteur spécifique (TCR) reconnaît l'antigène, s'active. Cette étape est cruciale car elle détermine le type de réponse immunitaire, qu'elle soit antitumorale ou protumorale, en fonction de l'équilibre entre les LT effecteurs et régulateurs. Le LT activé peut ensuite migrer, sous l'effet des cytokines et chémokines, vers la tumeur via la circulation sanguine (étape 4), franchissant les parois vasculaires par diapédèse (étape 5). Arrivé à proximité des cellules tumorales, il reconnaît spécifiquement celles-ci via son TCR (étape 6). Après formation de la synapse immunologique, le LT libère des granules cytotoxiques (perforine, granzyme B) ou active les voies Fas/Fas-ligand et Trail/Trail-R pour détruire la cellule tumorale.**(Chen &Mellman, 2013)**

Chez les patients atteints de cancer, les traitements actuels ne sont pas toujours efficaces, ce qui entraîne souvent une tolérance du cancer une fois qu'il est installé. Cela se produit parce que, à chaque étape du processus, des mécanismes de résistance peuvent se développer. Par exemple, les cellules immunitaires, comme les cellules T, peuvent ne pas être capables de reconnaître ou de présenter les antigènes du cancer, ou elles peuvent adopter un rôle qui favorise la croissance de la tumeur plutôt que de la combattre. D'autres problèmes incluent la difficulté pour les cellules T de se rendre sur le site de la tumeur, ou leur incapacité à y pénétrer, souvent en raison de l'environnement de la tumeur, qui peut les inhiber ou les empêcher d'agir efficacement.

L'impact de la présence des cellules immunitaires dans la tumeur dépend de l'équilibre entre celles qui favorisent la croissance de la tumeur et celles qui luttent contre elle. En effet, les cellules immunitaires sont flexibles et peuvent être influencées par des facteurs provenant de la tumeur elle-même, ce qui peut les rendre inactives ou les réorienter pour soutenir la tumeur.**(Teng et al., 2015)**.

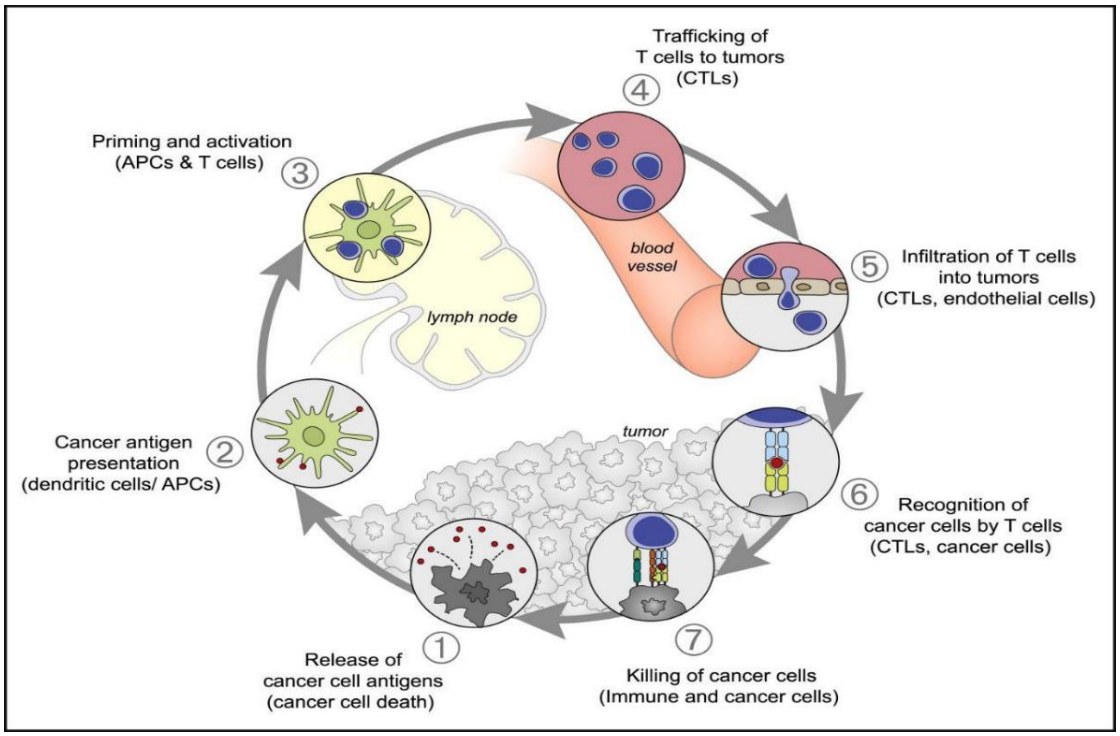


Figure I-6*The Cancer-Immunity Cycle* ***(Chen & Mellman, 2013)***

Chapitre II Microbiote intestinale et rôle des probiotiques

II.1 Définition du microbiote intestinale

La flore intestinale ou plus approprie nommée microbiote, couvre les micro-organismes qui habitent le tractus digestif et vivent en symbiose avec l'organisme humain. Elle est également décrite comme un organe secondaire, en perspective de sa composition significative en bactéries 100 000 milliards c'est-a-dire 100 fois plus que nos propres cellules eucaryotes humaines, qui ont ses propres systèmes de communication avec l'ensemble de l'organisme.

Aujourd'hui nous avons beaucoup des documents qui ont découvert l'Apart du rôle de digestion de l'aliment .

Le microbiote est d'écosystèmecomplexe englobant un rapport symbiotiquemutualiste avec l'hôteet contribuant aux diverses pathologies humaines **(yang et al.2020).**

Le microbiote jouant des rôles bénéfiques tels que la protection contre les agents pathogènes, l'extraction des nutriments et de l'énergie de l'alimentation, ainsi que la contribution à la fonction immunitaire normale **(Lozupone et al.2012).**

II.1.1 Composition et diversité du microbiote intestinal :

Il est aujourd'hui reconnu que le tractus digestif humain, aussi appelé microbiote, abrite des centaines d'espèces bactériennes. Les populations microbiennes sont particulièrement abondantes dans le côlon, où l'on trouve jusqu'à 10^{11} bactéries par gramme de contenu. Cependant, une description complète de toutes les bactéries intestinales fait défaut pour deux raisons principales : La méthode traditionnelle de caractérisation, qui repose sur la culture des microorganismes, ne permet de recenser que près de 30 % des micro-organismes observables au microscope‹ et La diversité des bactéries commensales intestinales serait considérable. Les techniques moléculaires ont montré que près de 80 % des espèces bactériennes dominantes présentes dans le microbiote fécal d'un individu sont spécifiques à cet individu **(Doré et Corthier. 2010).**

La bouche déploie des germes nombreux, issus des aliments 1000 bactéries/g. Lœsophage possède une flore résidente constituée essentiellement de bactéries appartenantau phylum des firmicutes (*Streptococcus*) et bactéroidetes *(Prevotella*) **(Frayssinhes, 2017).**

L'estomac du fait de son acidité ne présente qu'un petit nombre de germes, les plus caractéristiques sont les Proteobactéries dont la majorité est l'espèce *Helicobacter pylori* et *Escherichia coli* **(Frayssinhes, 2017)**

II.1.1.1 Flore dominante :

Elle contient plus de 10^9 UFC/g d'espèces strictement anaérobies, telles que bactéroïdes, *Eubacterium, Bifidobacterium, Peptostreptococcus, Ruminococcus, Clostridium, et Propionibacterium.* ***(*Jaglin, 2013).**

II.1.1.2 Flore sous dominante :

Elle est composée de (106>N>108UFC/g), Escherichia coli et plusieurs espèces de la famille des Enterobacteriacea et certains genres comme les *Streptococcus, Enterococcus, Lactobacillus, Fusobacterium, Desulfovibrio, Methanobrevibacter***(Jaglin, 2013).**

La Flore de Passage : (N < 106 UFC/g) composée de bactéries lactiques, d'unmicrobiote fongique (constitué de champignons et de levures) ainsi qu'une virole (microbiote composé de virus). **(Sayro, 2020)**

II.1.2 Méthodes d'étude du microbiote intestinale

II.1.2.1 Méthodes traditionnelles :

L'étude du microbiote intestinal a commencé à la fin du 19e siècle, mais n'a réellement suscité un intérêt marqué qu'au début des années 1960 **(Savage, 2001)** La majorité des connaissances actuelles sur la diversité bactérienne dans le tube digestif proviennent des recherches basées sur la culture bactérienne **(Zoetendal et al., 2002).**

Cependant, ces techniques de culture présentent des limites importantes. En effet, les espèces bactériennes moins abondantes sont souvent difficiles à identifier, et les milieux de culture disponibles ne sont pas toujours adaptés au développement de toutes les bactéries, notamment en raison de l'anaérobiose ou du manque de certains nutriments. De plus, entre la collecte des échantillons et les différentes étapes de culture et d'identification, la composition bactérienne peut être modifiée, ce qui entraîne des résultats erronés. On estime qu'environ 60 % du microbiote est incultivable **(Moore et Holdeman, 1974).**

II.1.2.2 Apparition des méthodes moléculaires :

À la fin des années 1980, Carl Woese a découvert que la petite sous-unité ribosomale (l'ARN 16S chez les bactéries) comportait à la fois des régions très conservées et des régions hypervariables **(Woese, 1987).**

Les régions hypervariables de l'ARN 16S portent la signature des groupes et des espèces phylogénétiques. Grâce aux avancées des techniques moléculaires et à la prise de conscience

de l'importance du microbiote pour la santé humaine, tant à l'intérieur qu'à l'extérieur du corps, l'étude de la microbiologie intestinale a connu un renouveau au cours de la dernière décennie **(Motya, 2018).**

Aujourd'hui, deux techniques sont couramment utilisées. La première, la plus accessible et la plus fréquemment employée, est l'approche ciblée, qui se concentre sur un gène codant pour l'ARN ribosomique 16S, servant de marqueur universel pour la phylogénie bactérienne. Une portion de ce gène est amplifiée par PCR (réaction en chaîne par polymérase) puis séquencée **(Clooney et al., 2016).** Cette méthode permet d'analyser la composition des espèces dans un échantillon. La deuxième technique, appelée "Shotgun" (ou séquençage aléatoire global du métagénome), consiste à séquencer directement l'ensemble de l'ADN de l'échantillon sans amplification ciblée. Elle offre un aperçu complet des gènes dominants présents dans l'échantillon et permet ainsi d'explorer les fonctions du microbiome **(Qin et al., 2010, Weinstock, 2012).** Ces deux techniques nécessitent l'utilisation d'outils de bioinformatique avancés **(Blottière, 2018).**

II.1.3 Fonction du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal a de nombreuses fonctions physiologiques, et l'effet de l'hôte est principalement avantageux. Fermentation de substrats disponibles au niveau de l'intestin important sous la fonction principale du microbiote **(Gérard et Bernalier-Donadille, 2007).**

L'interaction entre ces différents composants assure l'homéostasie de l'écosystème microbien. Toutes les ruptures de l'équilibre entre ces composantes sont sensibles à entravant le fonctionnement de l'écosystème et l'origine de la pathologie digestive (fonctionnel, inflammatoire, infectieux ...) **(Gérard et Bernalier-Donadille, 2007).**

II.1.3.1 Effet barrière et fonctions immunitaires :

Lumière intestinale, il y a une compétition entre les nutriments et les sites d'adhésion Les agents pathogènes et les commentaires sont l'épithélium. Le microbiote produit 4 444 bactériocines, stimule la production de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales, ce qui induit la production de secrétaire IgA et favorise la fonction appropriée des transitions étroites entre les cellules épithéliales qui réduisent l'invasion par les bactéries pathogènes. De plus, le microbiote intestinal de joue un rôle important dans le développement et la maturation du système immunitaire **(Matricon ,2010)**

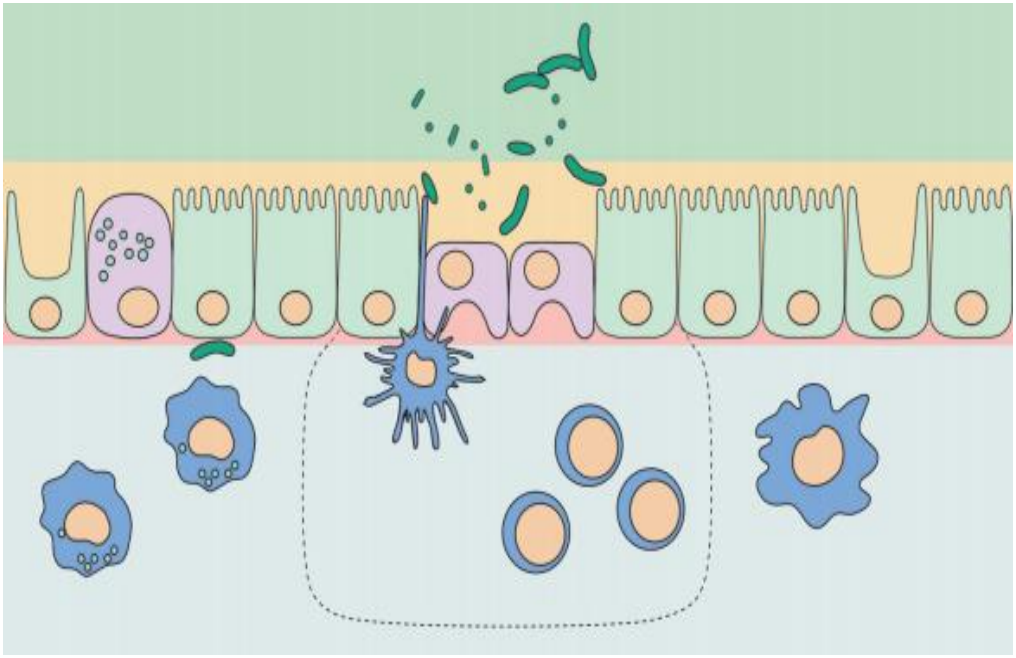


Figure II-1 *Mécanismes de défense de la barrière épithéliale intestinale* ***(Matricon ,2010)***

L'équilibre entre deux types de cellules immunitaires, les lymphocytes T effecteurs (en particulier les Th17) et les lymphocytes T régulateurs (T reg), est crucial pour préserver la santé intestinale. Des études récentes montrent que certaines bactéries intestinales favorisent spécifiquement les cellules Th17, tandis que d'autres encouragent la production de T reg en produisant des acides gras à chaînes courtes. Ces mécanismes jouent donc un rôle clé dans le maintien de l'équilibre et de la fonction de l'intestin **(Landman et Quevrain, 2016).**

II.1.3.2 Fonctions métaboliques :

Les principales sources d'énergie pour le microbiote intestinal proviennent des glucides et des protéines contenus dans les fibres alimentaires que l'hôte ne digère pas dans la partie supérieure de son système digestif, et qui arrivent donc dans le côlon. La nature et la quantité de ces nutriments disponibles dépendent des caractéristiques individuelles et du régime alimentaire de chaque personne, ce qui constitue un facteur environnemental pouvant influencer l'équilibre du microbiote. Le microbiote colique transforme ces nutriments (glucides, protéines et lipides) grâce à une grande variété d'enzymes, telles que des polysaccharidases, des glycosidases et des peptidases. Cette biotransformation permet aux bactéries de produire l'énergie nécessaire à leur croissance, tout en générant des métabolites divers, qui sont en grande partie absorbés et utilisés par l'hôte **(Pryde et al. 2002;Landman et Quevrain, 2016).**

II.2 La dysbiose :

II.2.1.1 Définition et mécanismes de la dysbiose :

La dysbiose désigne un déséquilibre dans la composition et la diversité des microbes présents dans notre intestin, qui peut être causé par divers facteurs. Ce déséquilibre joue un rôle clé dans l'apparition de plusieurs problèmes de santé, tels que l'obésité, le syndrome métabolique, le syndrome de l'intestin irritable, les maladies inflammatoires de l'intestin, les maladies auto-immunes, ainsi que le cancer colorectal et du foie. Il est également lié à certains troubles psychiatriques, comme la dépression et les troubles du spectre autistique(TSA). **(Mondot et al., 2013 ; Descoins, 2017).**

La présence d'une dysbiose chez les patients souffrant de troubles neurodégénératifs peut avoir un impact sur l'évolution de leur maladie. Ces recherches montrent comment un déséquilibre du microbiote intestinal, ainsi que son métabolisme, peuvent influencer la communication entre les neurones **(Grasset et Burcelin, 2019).**

II.2.1.2 Facteurs contribuant à la dysbiose :

Facteurs qui peuvent favoriser une dysbiose (déséquilibre du microbiote intestinal) incluent une mauvaise alimentation, le vieillissement, ainsi que des conditions comme le diabète et le syndrome métabolique. **(Fernandes et al., 2014 ; Musso et al., 2010).**

Le stress, l'utilisation d'antibiotiques ou d'autres médicaments (comme les inhibiteurs de la pompe à protons, les laxatifs, ou les médicaments ralentissant le transit), les infections digestives, les régimes alimentaires restrictifs et le manque d'enzymes digestives peuvent perturber le fonctionnement du système digestif. Ces facteurs peuvent également être associés à des intolérances alimentaires, telles que l'intolérance au lait ou à la viande **(Gagliardi et al., 2018 ; Levy et al., 2017).**

II.2.1.3 Pathologies associées à la dysbiose :

1. Obésité :

Chez les personnes obèses, la composition du microbiote est généralement variée, avec une augmentation des Firmicutes et des Actinobacteria, tandis que la proportion des Bacteroidesdiminue**(Turnbaugh et al ,2006).**

Une étude réalisée chez les enfants en surpoids a révélé une présence plus importante de Staphylococcus aureus, ce qui pourrait jouer un rôle clé dans la réaction inflammatoire,

contribuant ainsi au développement de l'obésité après plusieurs années **(Kalliomaki et al., 2008).**

2. Diabète :

Chez les personnes atteintes de diabète de type 2, une étude de séquençage des selles **(Wu et al., 2009)** a révélé que certains ratios de bactéries intestines, comme celui des Bacteroidetes/Firmicutes et celui des groupes Bacteroides-Prevotella/Clostridium-Eubacterium rectale, étaient fortement associés à des niveaux de glucose sanguin plus élevés. De plus, une augmentation de la présence de la classe des Proteobacteria chez les patients diabétiques était également liée à une élévation de la glycémie **(Larsen et al., 2010).**

Une première étude métagénomique réalisée pour comparer les selles d'enfants atteints de diabète de type 1 (DID) et d'enfants sains a révélé des différences notables. On y observait une augmentation du genre Bacteroides chez les enfants diabétiques, tandis que les genres Prevotella et les bactéries productrices de butyrate, telles que Eubacterium, Fusobacterium, Anaerostipes et Roseburia, étaient significativement réduits **(Brown et al., 2011).**

3. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Cette dysbiose se manifeste par l'absence de certaines bactéries bénéfiques, telles que *Faecalibacteriumprausnitzii* et *Clostridium leptum*, ainsi que par une prolifération de pathogènes comme *Escherichia coli* ou *Mycobacterium aviumparatuberculosis*. Ainsi, la dysbiose joue un rôle central dans le développement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) **(Sokol et al., 2009).**

4. Sclérose en plaque :

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique où le système immunitaire attaque le système nerveux central, entraînant une dégradation progressive des fonctions neurologiques. Ce processus est dû à la démyélinisation, associée à des phénomènes inflammatoires et neurodégénératifs **(Ochoa-Reparaz et al., 2010).** Une étude menée en 2009 a montré qu'un traitement oral combinant des antibiotiques à large spectre permet de réduire les bactéries commensales, ce qui empêche le développement de l'encéphalomyélite et contribue ainsi à diminuer la progression de la maladie **(Ochoa-Reparaz et al, 2010).**

5. Allergie :

Chez les patients allergiques, on observe une diminution des genres Bifidobacterium et Bacteroides, ainsi que des espèces telles que Lactobacillus rhamnosus, casei et paracasei **(Johansson et al., 2011 ; Sjogren et al., 2009).** En revanche, les genres Clostridium, Staphylococcus aureus et les entérobactéries semblent augmenter dans plusieurs études **(Bjorksten et al., 2001).** De plus, une recherche a montré qu'une colonisation de souris par Candida albicans après un traitement antibiotique pouvait entraîner le développement d'allergies respiratoires **(Noverr et al., 2005 ; Noverr et al., 2004).**

TableauII-1*pathologies associées a des dysbioses du microbiote intestinal* ***(de Vos W et de Vos E, 2012)***

Pathologies	**Observations les plus pertinentes et corrélations potentielles**
Maladie de Crohn	Diminution de la diversité du microbiote Réduction de *F. Prausnitzii*
Rectocolite hémorragique	Diminution de la diversité du microbiote Réduction de *A .muciniphila*
Syndrome de l'intestin irritable	Augmentation de *Dorra* et de *Ruminococcus*
Infection à *Clostridium difficile*	Forte diminution de la diversité du microbiote Présence de *C. difficile*
Cancer colorectal	Variation des *Bacteroides* Augmentation des *Fusobacteria*
Allergie / Atopie	Diversité altérée Signatures microbiennes spécifiques
Maladie coeliaque	Composition altérée particulièrement dans L'intestin grêle
Diabète de type 1	Signature microbienne particulière
Diabète de type 2	Signature microbienne particulière
Obésité	Rapport *Bacteroidetes* / *Firmicutes* spécifique

II.2.2 Lien entre le microbiote intestinal et le cancer colorectal

De nombreuses recherches montrent aujourd'hui que le microbiote intestinal joue un rôle clé en influençant le risque de développer un cancer colorectal. **(Sears et Pardoll, 2011 ; Rowland, 2009).**

II.2.2.1 Rôle du microbiote dans le développement du CCR :

Des recherches récentes ont révélé que certaines bactéries symbiotiques présentes dans le microbiote intestinal peuvent directement contribuer au développement du cancer. C'est notamment le cas *d'Escherichia coli*, une bactérie anaérobie facultative qui fait partie de la flore colique. Certaines souches de cette bactérie produisent une génotoxine appelée colibactine, qui provoque des cassures dans l'ADN des cellules de la muqueuse intestinale. Cela entraîne une instabilité chromosomique, des mutations génétiques et une transformation cellulaire, des processus essentiels dans la formation du cancer. Les bactéries du microbiote intestinal peuvent ainsi produire des toxines ou des métabolites endommageant l'ADN des cellules de l'hôte, constituant des facteurs de risque pour le cancer colorectal **(Nougayrède et Oswald, 2011)**. Dans une autre étude, il a été observé que des microorganismes des genres Enterococcus, Escherichia, Shigella, Klebsiella et Streptococcus étaient plus fréquents dans le compartiment luminal des patients atteints de cancer par rapport aux sujets témoins. En revanche, la famille des Lachnospiraceae, qui regroupe des bactéries productrices de butyrate, une substance bénéfique pour la santé intestinale, était moins présente chez les patients cancéreux (Wang et al., 2012). Les groupes bactériens Firmicutes, Bacteroidetes et Proteobacteria sont retrouvés en plus grande quantité à la surface de la muqueuse intestinale chez les patients porteurs d'adénomes, par rapport aux individus en bonne santé **(Samapareddy et al., 2012)**.Chez un même patient, une analyse comparant les échantillons de tumeurs et de tissus sains voisins a révélé une augmentation des microorganismes des phylums Bacteroidetes, ainsi qu'une réduction sélective des phylums Firmicutes dans les tissus tumoraux **(Marches et al., 2011).**

II.3 Définition des probiotiques

Le terme « probiotique » est apparu en 1965 en opposition aux antibiotiques. Il a été défini par Lilly et Stillwell comme un facteur dérivé de micro-organismes, favorisant la croissance d'autres micro-organismes **(Dolié, 2018).**

Selon la définition de **l'OMS et de la FAO en 2002**, un probiotique est un micro-organisme vivant qui, lorsqu'il est consommé en quantité adéquate, procure un bénéfice pour

la santé de l'hôte. Ces micro-organismes sont principalement des bactéries et des levures, que l'on trouve dans certains aliments ou sous forme lyophilisée dans des compléments alimentaires.

D'après **Guarner (2011),** une souche probiotique est caractérisée par son genre, son espèce et un identifiant alphanumérique spécifique. La communauté scientifique utilise une nomenclature standardisée pour désigner ces micro-organismes.

Les genres bactériens les plus couramment employés incluent Lactobacillus, Bifidobacterium, Streptococcus et Enterococcus. Parmi les levures, Saccharomyces boulardii est particulièrement reconnue pour ses propriétés probiotiques **(FAO/WHO, 2002).**

II.3.1 Composition et types des probiotiques

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants (bactéries ou levures) associés à des supports spécifiques pour optimiser leur efficacité. Leur formulation inclut :

II.3.1.1 Lactobacillus

Ces bactéries produisent de l'acide lactique et sont couramment utilisées dans les produits fermentés comme les yaourts. Elles améliorent la digestion du lactose (*Lactobacillus acidophilus*), réduisent les diarrhées associées aux antibiotiques (*Lactobacillus rhamnosus* GG), et atténuent l'inflammation intestinale (*Lactobacillus plantarum*).

- *Lactobacillus rhamnosus* GG : Efficacité démontrée contre les diarrhées associées aux antibiotiques et modulation immunitaire.
- *Lactobacillus plantarum* : Réduction de l'inflammation intestinale via la production de métabolites anti-inflammatoires.
- *Lactobacillus acidophilus* : Amélioration de la digestion du lactose et équilibre du microbiote**. (Sanders, M. E., et al. 2018).**

II.3.1.2 Bifidobacterium

Principalement localisées dans le côlon, ces bactéries produisent des acides gras à chaîne courte bénéfiques pour la barrière intestinale. Elles soutiennent le système immunitaire *(Bifidobacteriumbifidum),* améliorent la digestion des fibres *(Bifidobacteriumlongum),* et atténuent les symptômes du syndrome de l'intestin irritable.

- *Bifidobacteriumlongum* : Production d'AGCC (butyrate), réduction de l'inflammation intestinale dans les MICI.

- Bifidobacteriumbifidum : Renforcement de la barrière intestinale et inhibition des pathogènes comme *Helicobacter pylori*.
- Bifidobacteriumlactis : Amélioration du transit intestinal et modulation immunitaire**(Ouwehand, A. C., et al. 2002).**

II.3.1.3 Saccharomyces

Cette levure probiotique, notamment *Saccharomyces boulardii,* prévient les diarrhées associées aux antibiotiques et les infections à *Clostridium difficile* grâce à ses propriétés antimicrobiennes.

- *Saccharomyces boulardii* : Neutralisation des toxines de *C. difficile* et réduction des diarrhées post-antibiotiques **(McFarland, L. V. 2010).**

II.3.2 Les mécanismes d'action des probiotiques

Les probiotiques agissent de manière bénéfique par le biais de divers processus biologiques et immunitaires qui favorisent leur interaction avec le microbiote intestinal, les cellules épithéliales et le système immunitaire de l'hôte **(Hill et al., 2014).**

II.3.2.1 Restauration de l'équilibre du microbiote intestinal

Les probiotiques ont une importance primordiale dans la restauration de l'équilibre intestinal. Ils encouragent la multiplication des bactéries bénéfiques comme les Lactobacillus et Bifidobacterium et freinent l'expansion des agents pathogènes, contribuant de cette manière à la restauration de l'équilibre du microbiote intestinal suite à un épisode de dysbiose **(Ouwehand et al., 2002 ; Derrien & van HylckamaVlieg, 2015)**.

II.3.2.2 Renforcement de la barrière intestinale

Plusieurs souches probiotiques contribuent à préserver l'intégrité de la barrière intestinale en favorisant la production de mucine, en régulant les protéines de jonction serrée (tightjunctions), et en diminuant la perméabilité intestinale. Ces mesures empêchent la migration bactérienne et l'activation de l'inflammation **(Anderson et al., 2010 ; Bron et al., 2017).**

II.3.2.3 Modulation de la réponse immunitaire

Les probiotiques agissent sur le système immunitaire en interagissant avec les cellules immunitaires de l'intestin, particulièrement les cellules dendritiques et les lymphocytes T régulateurs. Ils favorisent la production de cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10,

tout en freinant les cytokines pro-inflammatoires, régulant par conséquent l'inflammation intestinale **(Kwon et al., 2010 ; Plaza-Diaz et al., 2019).**

II.3.3 Applications cliniques des probiotiques

II.3.3.1 Prévention et traitement des maladies intestinales

II.3.3.1.1 Maladies inflammatoires chroniques intestinales : MICI

-POCHÂTES :

Il y a des preuves solides soutenant l'utilisation des probiotiques pour prévenir l'apparition initiale de la pochite et pour éviter une récidive ultérieure après l'instauration de la rémission par antibiotiques. On peut suggérer les probiotiques aux patients souffrant de pochite moyenne ou en tant que traitement d'entretien pour ceux en phase de rémission.**(Hammoum& S. N, 2014)**

- COLITE ULCERATIVE :

Il a été démontré que certains probiotiques sont non seulement sûrs, mais également aussi performants que les thérapies traditionnelles, en entraînant des niveaux de réponse et de rémission plus élevés pour la colite ulcéreuse légère et modérée chez les adultes comme chez les enfants. **(Guarner et al., 2017)**

-MALADIE DE CROHN :

Une étude épidémiologique a révélé que le nombre de Bifidobacterium était réduit dans les selles des patients atteints de la maladie de Crohn. Étant donné l'usage répandu des antibiotiques dans son traitement, on a proposé les probiotiques comme une nouvelle option thérapeutique. L'effet modulatoire immunitaire des lactobacilles sur la production de cytokines pourrait être bénéfique pour atténuer le schéma inflammatoire spécifique de la maladie de Crohn. Il reste encore flou si les probiotiques sont bénéfiques tant pour le traitement de la maladie de Crohn active que pour la prévention des rechutes.**(GV Zuccotti et al., 2008)**

II.3.3.2 Syndrome de l'intestin irritable (IBS)

Des études physiologiques réalisées sur des animaux et des êtres humains ont démontré l'impact significatif que les changements dans la composition du microbiote intestinal (dysbiose) ont sur les fonctions physiologiques de l'intestin et le syndrome de l'intestin irritable. Elle se manifeste par des douleurs abdominales, des flatulences et un

transit intestinal irrégulier **(GV Zuccotti et al., 2008)**. L'examen de plusieurs études cas-témoins a montré des résultats anormaux au test respiratoire chez les patients atteints du syndrome de l'intestin irritable après un défi sucré, comparativement aux sujets témoins. L'augmentation du risque de développer le syndrome de l'intestin irritable après une gastro-entérite, la dysbiose, la production accrue de gaz et l'activation du système immunitaire suggère que le microbiote intestinal pourrait être un axe thérapeutique pour ce syndrome. **(Gogineni et al., 2013)**

II.3.3.3 Maladie inflammatoire de l'intestin

Il a été découvert qu'un autre usage potentiellement bénéfique des probiotiques pourrait être dans la prise en charge des maladies inflammatoires de l'intestin (MII), telles que la maladie de Crohn (une inflammation de l'intestin grêle), la colite ulcéreuse (une inflammation du côlon entraînant une ulcération) et la pouchite (une inflammation de la poche créée comme traitement d'un patient atteint de colite ulcéreuse). Les chercheurs ne savent pas ce qui provoque les effets observés dans la Maladie Inflammatoire de l'Intestin. Bien que certaines études aient démontré que les bactéries productrices d'acide lactique comme Bifidobacteriasp. sont particulièrement rares chez les patients atteints de la maladie de Crohn, **(TK Maity& AK Maity, 2009)** L'administration de S. boulardii en association avec la mésalazine présente un effet positif considérable. On a également utilisé des probiotiques dans le traitement de la maladie de Crohn. Après l'administration de Lactobacillus GG et Lactobacillus johnsonii, on a observé une diminution des récidives. **(ElisavetStavropoulou&Bezirtzoglou, 2020)**

II.3.3.4Prévention des infections systématiques

Les preuves soutenant l'utilisation de probiotiques et de synbiotiques chez les patients gravement malades en soins intensifs sont inadéquates. Même si cela ne relève pas de ce guide, il pourrait être pertinent de mentionner que l'efficacité des probiotiques et des prébiotiques a été prouvée dans divers contextes cliniques, au-delà des affections gastro-intestinalesDes données récentes indiquent que le microbiote intestinal pourrait influencer diverses maladies non liées à l'appareil digestif, établissant ainsi une connexion entre ces affections et le système digestif. Dans les études sur les animaux et les essais cliniques chez l'homme, on suppose qu'ils produisent des substances antibactériennes spécifiques appelées bactériocines et qu'ils inhibent la capacité de liaison. Il est probable que Lactobacillus

johnsonii soit l'espèce probiotique la plus efficace démontrée pour réduire l'infection à H.pylori. **(TK Maity& AK Maity, 2009)**

Plusieurs recherches ont prouvé que les probiotiques peuvent contribuer à améliorer la vaginite bactérienne, prévenir la dermatite atopique chez les jeunes, réduire les agents pathogènes buccaux et les caries dentaires, ainsi que diminuer l'apparition et la durée des infections courantes des voies respiratoires supérieures.**(Guarner et al., 2017)**

II.3.4 Interaction entre probiotiques et microbiote intestinale (pour montrer le lien direct entre les deux)

Un grand nombre d'études soulignent la capacité des probiotiques administrés par voie orale à améliorer la fonction de la barrière intestinale, moduler le microbiote intestinal, renforcer la réponse immunitaire de l'hôte et exercer des activités antimicrobiennes.

De plus, les probiotiques peuvent synthétiser des vitamines, des enzymes dégradant les aliments et des molécules contribuant au métabolisme cellulaire, améliorant ainsi la santé de l'hôte***(Mazzantini, D.,et al 2021).***

Les probiotiques peuvent favoriser le bien-être en régulant le fonctionnement intestinal. Il existe des opinions divergentes sur les études visant à évaluer la capacité des probiotiques à coloniser l'intestin. De nombreuses études ne réalisent pas de suivi du microbiote des participants. Cependant, étant donné que le mode de vie est l'un des facteurs influençant le microbiote autochtone et que les probiotiques adhèrent faiblement à la muqueuse intestinale, il est attendu que la consommation quotidienne d'aliments probiotiques soit recommandée pour obtenir les bénéfices observés dans les essais cliniques**(Ballan, R.,et al 2020).**

Chapitre III Matériel et méthodes

III.1 Objectif :

Cette étude détaillée a été menée simultanément, sur les plans ,épidémiologique, histopathologique et anatomopathologique .Le but de ce travail est d'approfondir la compréhension du cancer colorectal (CCR) et la prevalencede la pathologie dons la wilaya de medea

III.2 Lieux périoded'étude;

Une étude épidémiologique analytique rétrospective s'étendant sur une période de 5 ans (1er janvier 2020 au 31décembre 2024) et une étude prospective s'étendant sur période de 3 mois (1janvier au 20 mai 2025).

III.3 Présentation du laboratoire :

Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologique situé à l'hôpital Mohamed Boudiaf de Médéa



Figure III-1 *localisation du laboratoire a l'hôpital Mohamed Boudiaf Médéa*

III.4 Méthodologie

III.4.1 Etude épidémiologie :

Les données ont été recueillies à partir des comptes rendus anatomopathologiques portant le numéro de dossier correspondant à chaque patient (de janvier 2020 à 20 mai

2025) Sur la base de données numérisée de l'hôpital Mohamed Boudiaf de Médéa Les paramètres pris en compte sont: l'âge, le sexe, aspectmicroscopique, le degré de différenciation de l'adénocarcinome et le Nombre de cas par an

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel Excel 2009.

III.4.2 Étude anatomopathologique

L'examen anatomopathologique, ou histologique, consiste à analyser au microscope des tissus prélevés sur un organe, généralement à la suite d'une biopsie ou d'un autre type de prélèvement. Il permet de diagnostiquer avec précision un cancer ou d'autres pathologies.

Cet examen permet notamment de :

- ✓ Confirmer la présence d'un cancer en identifiant les cellules cancéreuses reconnues par les spécialistes.
- ✓ Vérifier que la tumeur a été totalement retirée en examinant les marges de résection afin de s'assurer qu'elles ne contiennent pas de cellules tumorales.
- ✓ Déterminer la nature de la lésion, son degré d'extension, ainsi que la présence éventuelle de congestion vasculaire ou d'invasion périneurale.
- ✓ L'examen histopathologique joue un rôle fondamental dans le diagnostic, la classification des maladies, et l'élaboration d'un plan de traitement adapté.

III.4.3 Différentes étapes d'anatomopathologie

1. Prélèvement

Tous les prélèvements tissulaires, qu'ils proviennent de biopsies ou de pièces opératoires réséquées, sont transmis au laboratoire d'anatomopathologie après une coloscopie ou une intervention chirurgicale.

Ces prélèvements sont accompagnés d'une fiche de renseignements cliniques digestifs mentionnant notamment le nom, le prénom, le sexe, l'âge du patient ainsi que la localisation de la lésion.

La pièce opératoire, en provenance du bloc, est fixée dans du formol dilué à 10 %. Une fois réceptionnée, elle est examinée en salle de macroscopie : elle y est lavée, mesurée, pesée, disséquée, puis décrite de manière macroscopique par le médecin pathologiste.

2. La macroscopie

L'analyse macroscopique permet d'évaluer certains éléments pronostiques de la maladie, notamment la taille et la localisation d'un éventuel cancer. Elle permet également de cibler les zones à prélever pour l'étude microscopique, en incluant la zone tumorale, les tissus d'aspect macroscopiquement sain, ainsi que les marges de résection.

Il s'agit d'un examen visuel réalisé par le médecin pathologiste, qui place les fragments sélectionnés dans une boîte préalablement étiquetée avec le numéro de dossier du patient, afin d'éviter toute erreur d'identification. Cette étape est effectuée dans la salle de macroscopie (« salle Macro »), sous une hotte, où tous les prélèvements reçus sont traités.

A. Pièce opératoire

L'analyse d'une pièce opératoire en histopathologie requiert une démarche rigoureuse afin d'assurer un diagnostic fiable et précis.

Dans un premier temps, il convient de mesurer la pièce en relevant ses dimensions selon les trois axes principaux. Ensuite, une description détaillée de la tumeur est réalisée, incluant sa taille, son aspect, les lésions associées éventuelles ainsi que les remaniements tissulaires observés.

Des prélèvements représentatifs sont alors effectués en vue de l'analyse microscopique. Il est également essentiel de rechercher et de recenser les ganglions lymphatiques présents, qui seront eux aussi inclus dans les prélèvements.

Les fragments sont ensuite placés dans des cassettes numérotées de manière précise, chaque numéro correspondant à un prélèvement spécifique.

Enfin, un rapport complet est rédigé, regroupant l'ensemble des observations macroscopiques pertinentes concernant la pièce opératoire **(voir Annexe 4)**.



Figure III-2 *Mesure de la pièce opératoire* ***(Prise personnelle 2025)***

B. Biopsie

La biopsie consiste à prélever un fragment d'organe ou de tissu en vue d'une analyse histologique en laboratoire. Les échantillons, généralement de petite taille, sont placés sur des capsules en acier, puis insérés dans des cassettes spéciales avant d'être fixés dans du formol pour leur conservation.

3. Fixation

La fixation constitue une étape essentielle en histologie, car elle permet de préserver les tissus et de conserver leur architecture en vue d'une analyse microscopique ultérieure.

Ce processus débute immédiatement après le prélèvement, afin de prévenir toute dégradation cellulaire. Les échantillons sont alors immergés dans un fixateur chimique, le plus couramment utilisé étant le formol à 10 %. Ce dernier pénètre les tissus et interagit avec les protéines pour les stabiliser, bloquant ainsi les phénomènes d'autolyse et de putréfaction.

La durée de fixation dépend de la taille et de la nature des prélèvements, mais elle doit être suffisante pour assurer une imprégnation complète. En général, une durée de 24 à 48 heures est recommandée pour une fixation optimale. Durant cette période, il est important de maintenir les échantillons à une température ambiante stable, afin de garantir l'efficacité du fixateur.

4. Rinçage

Le rinçage est effectué à l'eau du robinet afin d'éliminer les résidus de formol présents sur les prélèvements.

5. Déshydratation

La déshydratation a pour objectif d'éliminer l'eau contenue dans les cellules afin de permettre la réalisation de coupes fines, tout en préservant l'intégrité de la structure cellulaire lors de la rupture éventuelle de la membrane plasmique.

Cette étape consiste à faire passer les prélèvements successivement dans des bains d'alcool de concentrations croissantes, allant d'un alcool dilué à 50 % jusqu'à l'alcool absolu à 100 %.



Figure III-3 *Les différentes étapes de déshydrations* ***(prise personnelle 2025).***

6. Imprégnation

Cette étape consiste à immerger l'échantillon dans un liquide intermédiaire, dans le but d'éliminer toute trace d'alcool absolu. Le xylène est couramment utilisé à cette fin durant l'étape d'imprégnation.

7. Inclusion dans la paraffine

Cette étape a pour objectif de permettre la réalisation de coupes fines et régulières, d'une épaisseur allant de 2 à 5 µm. Le milieu d'inclusion utilisé est la paraffine, une résine blanche et opaque. Le prélèvement est immergé dans de la paraffine fondue, chauffée à 56 °C pendant

4 heures dans une étuve, ce qui permet à la paraffine de s'infiltrer dans l'ensemble des structures cellulaires.

Dans le cadre de notre travail, l'inclusion a été réalisée à l'aide d'un automate utilisant de la paraffine fondue standard .La paraffine liquide est ensuite coulée dans un petit moule métallique appelé « barre de Leuckart ».

Après un refroidissement au congélateur pendant toute une nuit, on obtient un bloc de paraffine solide, à l'intérieur duquel le prélèvement est rigide, la paraffine s'étant solidifiée dans les espaces intracellulaires de chaque cellule constituant le tissu.

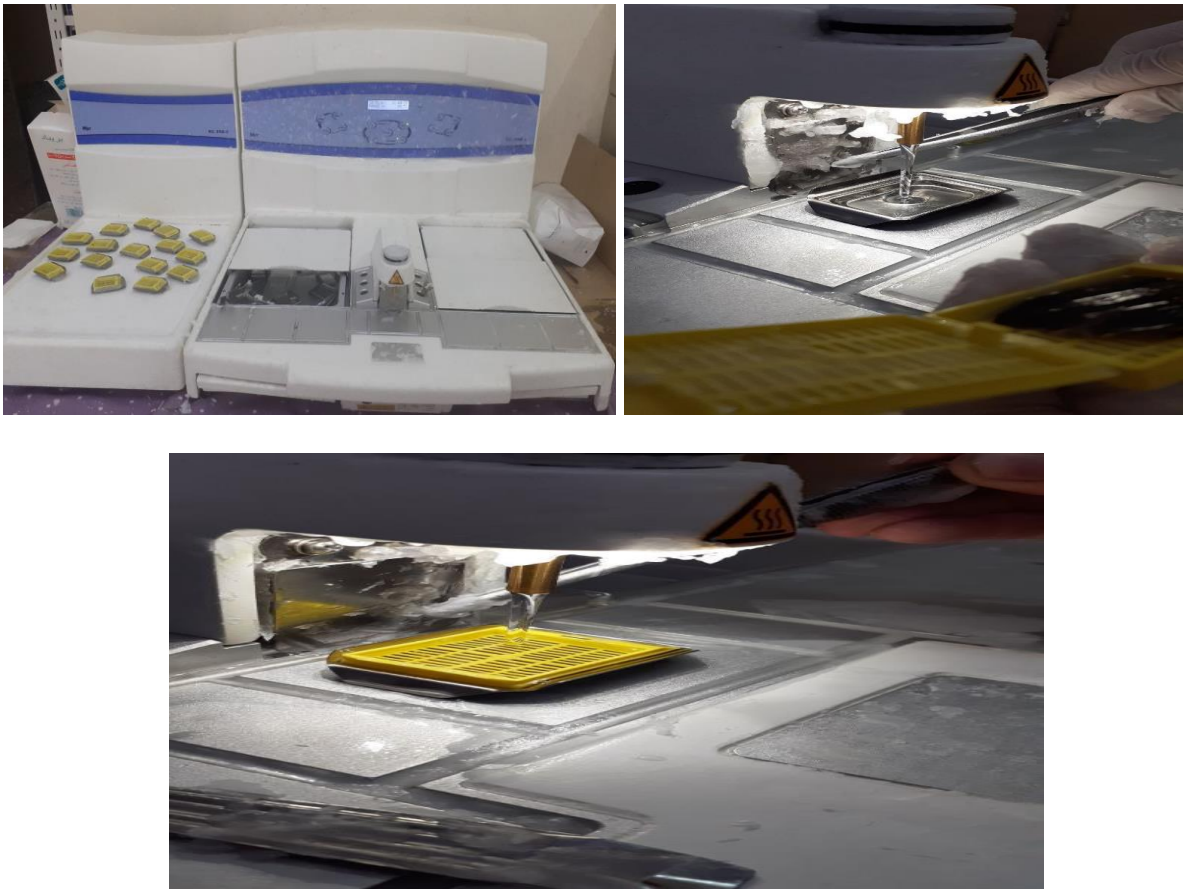


Figure III-4 *Étape de l'inclusion dans la paraffine (l'enrobage)* ***(prise personnelle 2025)***.

8. Coupe

La coupe histologique constitue une étape cruciale dans la préparation des échantillons destinés à l'observation microscopique. Les blocs de paraffine, dans lesquels les tissus sont inclus, sont sectionnés à l'aide d'un microtome, un appareil de haute précision permettant de

régler l'épaisseur des coupes, généralement de 4 micromètres. Avant de procéder à la coupe proprement dite, il est nécessaire de préparer soigneusement la surface du bloc. Un dégrossissage initial est ensuite réalisé, produisant des sections plus épaisses, d'environ 15 micromètres, afin de mettre en forme le bloc en vue des coupes fines.



Figure III-5 *L'étape de la coupe a l'aide d'un microtome* ***(prise personnelle 2025).***

9. Etalement

L'étalement des coupes histologiques débute par le dépôt du ruban de paraffine sur une lame de verre contenant de l'eau distillée. Les lames sont ensuite placées sur une plaque chauffante **(Annex 6)** à 60 °C pendant 15 minutes. Pour parfaire l'étalement.

10.Elimination de paraffine;

Les lames sont transférées dans une étuve, également à 100 °C, durant 2 heures. Cette étape permet l'élimination complète de la paraffine, assurant ainsi une préparation optimale des échantillons en vue des étapes suivantes de coloration et d'analyse microscopique (voir Annexe 2.9).



Figure III-6 *Etuve.*

11 Coloration

La coloration est une étape essentielle pour l'observation des tissus, permettant d'analyser les cellules, leurs noyaux, leur organisation cytoplasmique, ainsi que les éléments extracellulaires. Elle est réalisée à l'aide de la méthode Hématoxyline-Éosine (HE) dans une batterie de coloration. Toutefois, les lames ne peuvent être colorées immédiatement : il est d'abord nécessaire de retirer la paraffine et de procéder à une réhydratation préalable.

Tableau III-1 *le protocole de la coloration*

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



Figure III-7 *automate de coloration*

12 Montage

Le montage consiste à déposer une lamelle sur la lame à l'aide de xylène et du milieu de montage Eukit **(Annexe 2).** Cette étape permet à la fois l'observation des échantillons au microscope et leur conservation dans le temps.

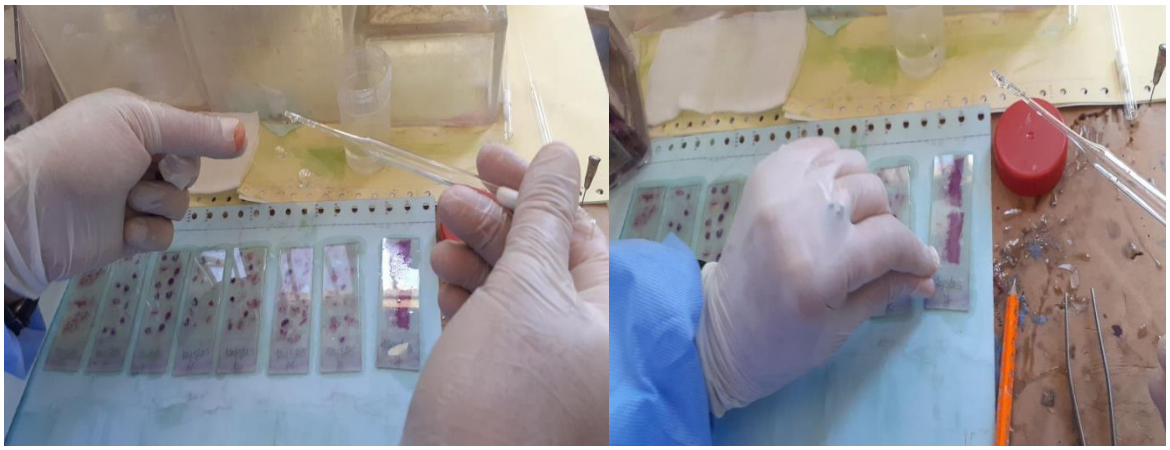


Figure III-8 *Montage des lames* ***(prise personnelle 2025).***

13.Observation microscopique

Cette étape est réalisée par un médecin spécialiste. L'analyse des lames s'effectue à l'aide d'un microscope photonique de marque LEIKA, connecté à un ordinateur, ce qui permet de visualiser et d'enregistrer les images observées. Pour une évaluation optimale, il est

recommandé de débuter l'observation avec un faible grossissement afin d'avoir une vue d'ensemble de la tumeur, puis d'augmenter progressivement le grossissement pour examiner en détail les caractéristiques cellulaires et nucléaires. Cette méthode contribue à l'élaboration d'un rapport précis, décrivant le stade de la maladie ainsi que la nature du problème identifié.

III.5 Partie bactériologique : Étude de l'activité antibactérienne des probiotiques vis a vis de souche du microbiote intestinal

Cette étude a été réalisée dans le laboratoire de microbiologie, département de Biologie et Ecologie, universite Yahia farés de Médéa durant la période allant du 5 au 28 mai 2025. L'objectif de ce travail repose sur : Etude de l'activité antimicrobienne de quelques souches de bactéries lactiques vis-à-vis de bactérie issu de la microbiote intestinal en vérifiant le type d'interaction entre ces bactéries lactiques. **(Laboratoire biologie et Ecologie, ouazra)**

III.5.1 Matériels

III.5.1.1 Matériels biologiques

Pour la réalisation de la partie expérimentale, nous nous sommes servi du matériel biologique suivant :

Les souches cibles

Quatre souches des bactéries lactiques locales **(Zergoug, 2017)** ont été utilisées pour la réalisation de cette étude. Ces souches ont été identifiées par des tests de Microbiologie classique suivie de PCR. Une souche a été isolé a partir de Probiotics **(Annex 6)** vendu en pharmacie et utiliser a des fins de troubles gastriques. Le nom des espèces et leurs origines sont portés sur le tableau suivant .

Tableau III-2 *Souches de bactéries lactiques utilisées*

Souchesbacterienne	Origine
Lactobacillus acidophilus	Produitlaitier
Lactobacillus plantarum	Produitlaitier
Lactobacillus casei	Produitlaitier
Lactobacillus brevis	Produitlaitier
Probiotics	Complement alimentaire

Souche de référence

Pour la mise en évidence de l'activité antimicrobienne des souches lactiques, une bactérie indicatrices de références ont été utilisée *Escherichia coli ATCC 25922*

Milieux de culture

Les milieux de cultures utilisés lors de notre travail étaient soit liquide, soit solide par addition d'Agar (15g/L). Ils sont stérilisés par autoclavage à 121°C pendant 15 min. (Annexe) .

- Gélose Mueller-Hinton
- Milieu MRS bouillon et gélose
- Milieu nutritif bouillon

III.6 Méthodes

III.6.1 Revivification et purification des souches bactériennes

La revivification des souches consiste à les cultiver sur des milieux liquides et les incuber dans des conditions d'anaérobiose à 30°C pendant 24 à 48h (les BL sur bouillon MRS),tandis que la souche de E. coli incubation a 37°C pendant 18 a 24h sur bouillon nutritif. Le développement de ces bactéries se traduit par un trouble et une pastille blanche au fond de tube caractéristique des BL . La purification consiste à réaliser des repiquages successifs sur gélose et bouillon (MRS, milieu nutritif) . Sur gélose,l'ensemencement a été effectué par la méthode des stries, l'incubation a été faite à 30 et 37°C pendant 24h jusqu'à l'obtention des colonies homogènes de même forme, même taille et de même couleur (Idoui et al., 2009) .

III.6.2 Confirmation de la pureté

III.6.3 Examen macroscopique

La morphologie des colonies et leur dimension sont étudiées à partir des cultures obtenues sur la gélose MRS et la gélose nutritive . Elle consiste à étudier la forme, l'aspect, le contour, la surface et la couleur des colonies.

III.6.4 Mise en évidence de l'activité antimicrobienne

Les souches de bactéries lactiques sont testées pour leur pouvoir antibactérien à partir des cultures jeunes en phase de croissance (phase exponentielle) vis a vis de bactéries *Escherichia coli ATCC25922*

Le principe de la détection de l'activité antimicrobienne est basé sur la diffusion de l'agent antimicrobien dans des milieux de culture solides pour inhiber la croissance des micro-organismes indicateurs sensibles . La mise en évidence de l'activité antimicrobienne est effectuée sur quelques souches représentant des espèces d'intérêt (Izquierdo et al., 2009) .

Pour confirmer l'activité antagoniste de nos 5 souches lactiques, nous avons utilisé la méthode des disques.

III.6.5 Préparation des suspensions bactériennes

Pour réaliser le test d'antagonisme, il faut avoir des pré-cultures jeunes des souches cibles et des souches indicatrices . A partir des boites de Pétri de gélose MRS et gélose nutritive, nous avons ensemencé chacune des souches lactiques et*E.coli ATCC25922* dans des tubes à essai contenant 10 ml du bouillon MRS et du bouillon nutritif respectivement. Les tubes sont incubés à 30 et 37ºC pendant 18 à 24 heures (conditions d'anaerobie pour les BL)

La standardisation des souches indicatrices consiste à réaliser des dilutions de ces cultures dans l'eau physiologique pour obtenir une densité optique à 620nm comprise entre 0,08 et 0,1 .

III.6.6 Méthode des disques

Le milieu Mueller-Hintonest coulé dans des boites de Pétri stériles, après solidification du milieu, les boites sont ensemencées en surface par la suspension de la souche pathogène avec un écouvillon stérile, les disques vierges stériles de 06 mm de diamètre sont ensuite déposés sur le milieu de culture (cinq disques : un disque pour chaque souche de bactéries lactiques), chaque disque reçoit un volume de la suspension des bactéries lactiques (mettre les codes) . Apres diffusion, elles sont incubées à 37°C pendant 24h .

L'inhibition de la souche indicatrice se traduit par la formation de zones claires autour des disques et les diamètres des zones sont mesurés (Shehata et al., 2016) .

III.6.6.1 Activité inhibitrice du surnageant

Pour mieux connaitre les agents intervenant dans l'activité antimicrobienne des souches lactiques, nous avons évalué l'activité inhibitrice du surnageant de nos souches en appliquant

la technique de disques sur gélose. Ce test consiste à mettre en contact le surnageant récupéré après centrifugation des cultures des souches lactiques avec la souche de *E.coli ATCC 25922*.

III.6.6.2 Préparation des surnageants

Les cultures bactériennes jeunes (codes) de 18h sont soumises à une centrifugation à rpm/min, ensuite, les surnageant obtenus ont fait objet de l'etude de l'activite antibactérienne

Chapitre IV Résultats et discussion

IV.1 Résultats et discussions

IV.1.1 Résultats de l'épidémiologie

La population étudiée est constituée de 147 patients, dont 64 femmes et 83 hommes âgés entre 27 et 96 ans, présentant un CCR.

Pour chaque patient, nous avons relevé les principaux paramètres suivants : sexe, âge, aspect microscopique, degré de défrancisation d'adénocarcinome,

- **Age**

Notre étude compte au total 147 cas de cancer colorectal dont l'âge varie entre 27 et 96 ans. Notre échantillon est subdivisé selon des classes d'âge d'une amplitude de 10 ans. Les résultats sont représentés dans l'histogramme ci-dessous :

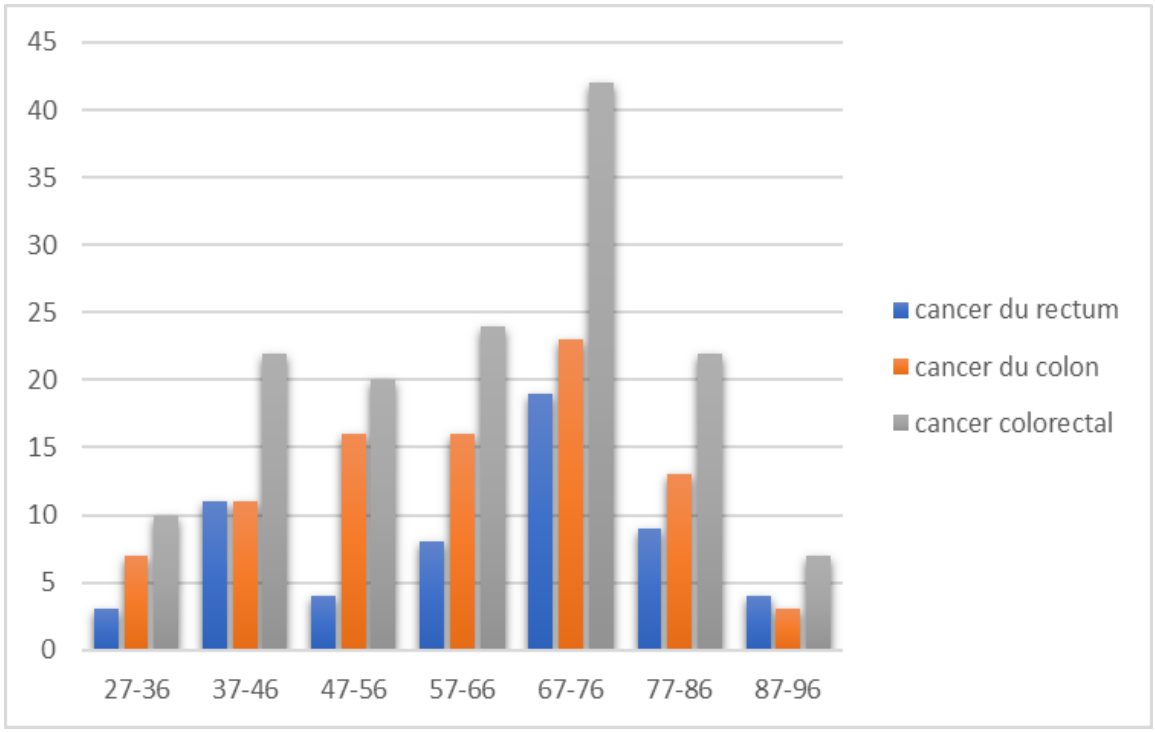


Figure IV-1 *Répartition du nombre de cas par tranche d'âge tout sexe confondu*

- Selon les résultats, le risque d'atteinte d'un cancer colorectal concerne toutes les classes d'âge, mais un nombre élevé de cas s'observe dans la tranche d'âge comprise entre [67-76], puis diminue dans la tranche d'âge comprise entre [77-86]ans.
- Dans notre série, on remarque que l'âge moyen touché par le cancer colorectal est de 72ans pour les deux sexes. La tranche d'âge la plus dominante est de [67-76] ans avec un pourcentage de 28.57%, qui correspond à une population plus âgée.

- Mais le risque d'atteinte d'un cancer colorectal est moins observé chez la population jeune à partir de la tranche d'âge comprise entre [27-36] ans avec un pourcentage de 6.80 %, et chez la population très âgées à partir de la tranche d'âge [87-96] avec un pourcentage 4.76% et tranche.
- Ces observations corroborent celles de **(Siegel et al. 2011)**, qui indiquent que l'incidence du CCR est relativement rare chez les moins de 40 ans mais augmente rapidement avec l'âge. En effet, le taux d'incidence est 15 fois plus élevé chez les adultes de plus de 50 ans par rapport à ceux de moins de 50 ans.
- Selon l'OMS, 86,4 % des cas de CCR concernent des patients de plus de 40 ans, un constat similaire aux études menées au Cameroun **(Takongmo et al., 2000),** en France et aux États-Unis.
- L'analyse de ces données bibliographiques confirme clairement nos propres conclusions, selon lesquelles le risque de développer un CCR s'accroît considérablement après 50 ans, les tranches d'âge élevées étant un facteur de risque majeur dans son apparition.
- **sexe**

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

- Chez les femmes : 64 cas sur147 avec un pourcentage de 49 %.
- Chez les hommes : 83 cas sur 147 avec un pourcentage de 51 %.

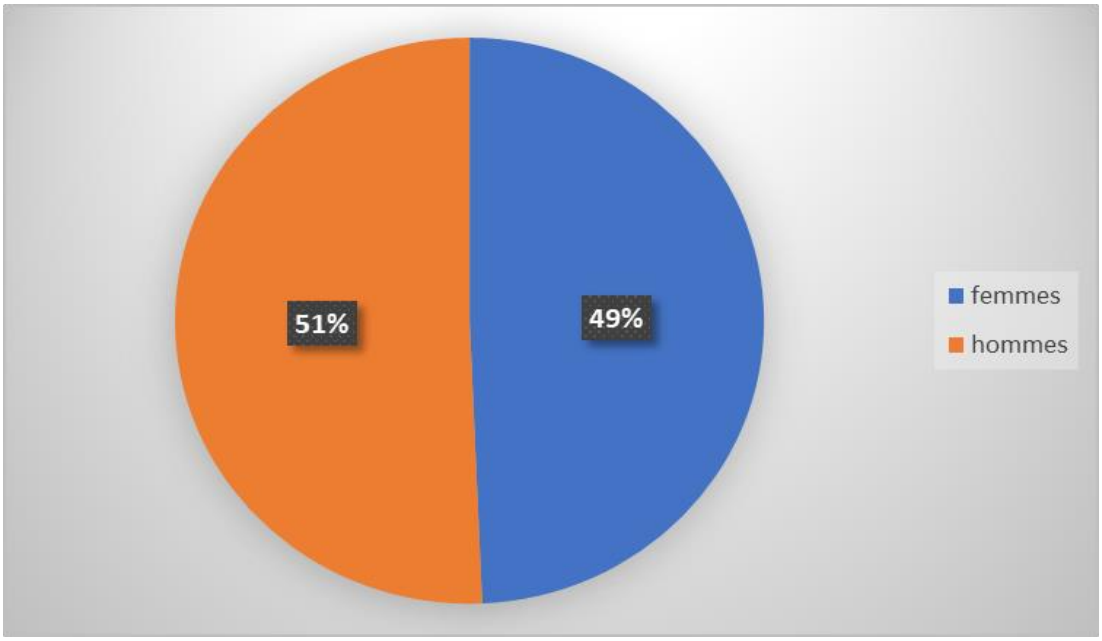


Figure IV-2 Représentation graphique de la répartition des cas selon le sexe.

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

Les hommes présentent une vulnérabilité accrue au développement du CCR en raison de divers facteurs biologiques et comportementaux liés au sexe **(Cook et al., 2009)**. Ils ont tendance à consommer davantage de viande rouge et transformée **(Bates et al., 2016)**, à boire plus d'alcool **(Schütze et al., 2011) et** à fumer plus fréquemment **(Chang et al., 2014).** De plus, ils sont plus enclins à accumuler de la graisse viscérale **(Tchernof et al., 2013)**, un facteur associé à un risque accru de CCR **(Bassett et al., 2010 ; Moghaddam et al., 2007).**

- **Association Âge et Sexe :**

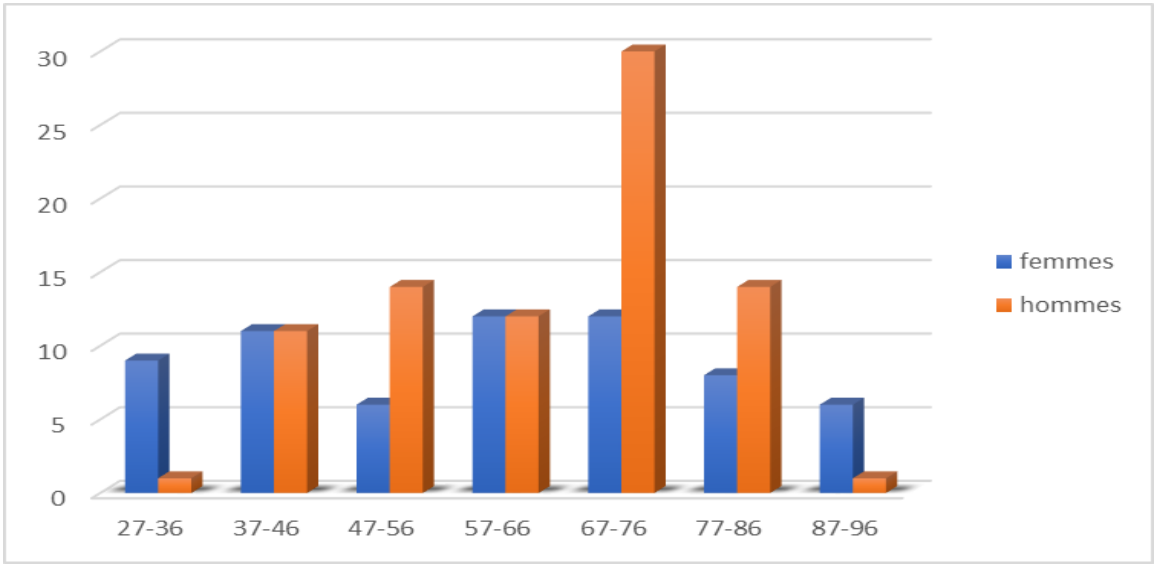


Figure IV-3 Représentation graphique de la répartition des cas selon l'âge et le sexe.

Selon les résultats obtenus, le nombre des cas des personnes atteintes de cancer colorectal Chez le sexe masculin dispersé dans les différentes classes d'âge dans des proportions variables, avec un pic entre [57-66] ans et [67-76], donc un pic entre l'âge de 57 ans et 76 ans.

Dans notre série, on remarque une forte prédominance féminine entre [27-36] ans jusqu'à [87-96] ans, avec un pic entre [57_76] ans.

Ces résultats sont en accord avec les statistiques du Maroc. D'après le registre du Grand Casablanca, les tranches d'âge les plus affectées par le cancer colorectal chez les femmes sont

celles de 50 à 54 ans, suivies de celles de 60 à 64 ans **(Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca, 2017).**

- **Aspect microscopique ou histologique**

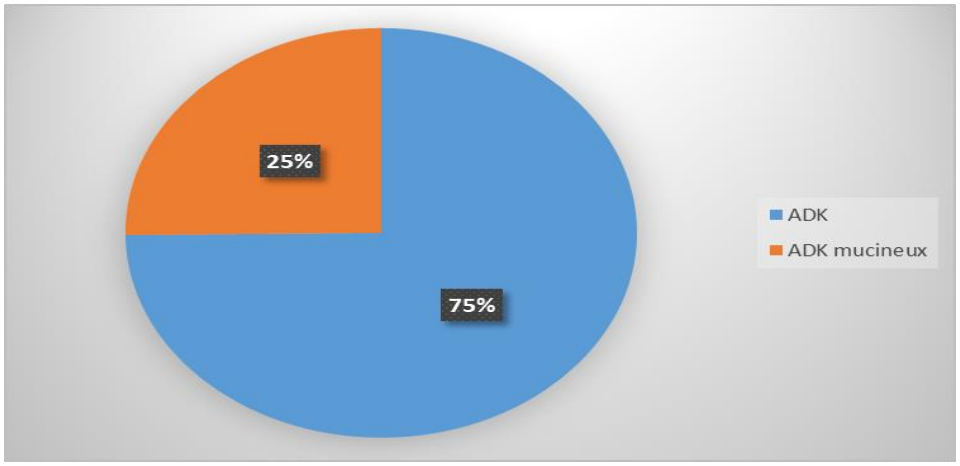


Figure IV-4 *Répartition des cas selon les types histologiques.*

Dans notre échantillon qui contient 147 cas, nous remarquons que l'adénocarcinome est le plus fréquent avec un taux de 75 %, suivi par l'adénocarcinome colloïde avec un taux de 25%.

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

- **Degré de différenciation de l'adénocarcinome**

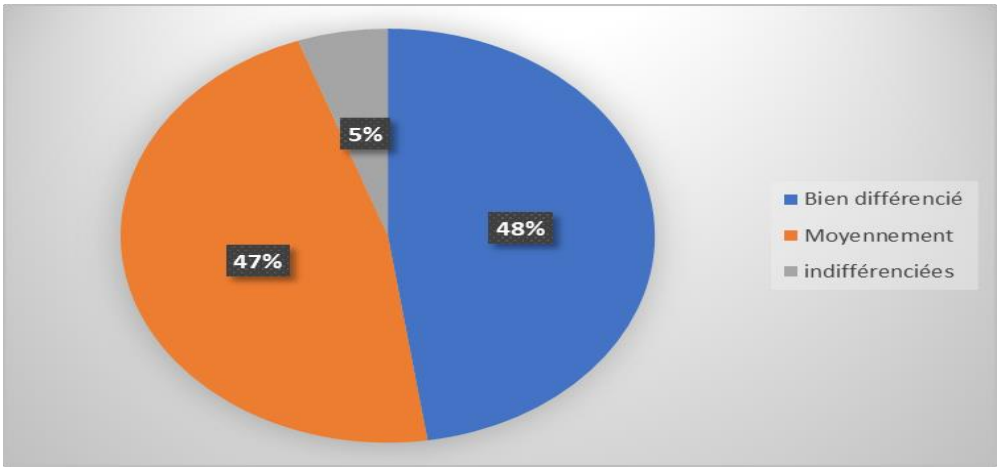


Figure IV-5 *Répartition des cas selon le degré de différenciation de l'ADK.*

À partir des études statistiques des résultats histopathologiques obtenus, nous remarquons : que les ADK bien différenciés sont majoritaires dans notre série d'étude avec 48 % suivies des ADK moyennement différenciés et indifférenciés avec des fréquences respectives de 47% et 05 %.

Ces observations concordent avec celles de **(Belhamidi et al. 2018),** qui rapportent que dans l'ensemble des cas étudiés, le cancer colorectal était un adénocarcinome de type liberkhunien. Parmi eux, 97 % des cas étaient répartis comme suit : 51,7 % bien différenciés, 40 % moyennement différenciés et seulement 2 % faiblement différenciés.

- **le nombre de cas par an;**

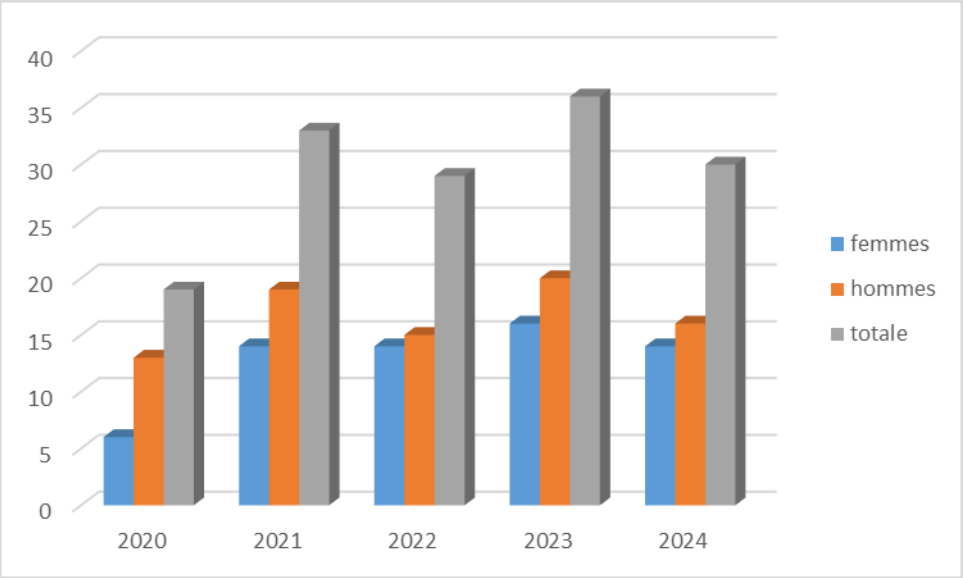


Figure IV-6 *Répartition du nombre de cas chez les femmes et les hommes de 2020 à 2024.*

Le graphique montre une augmentation constante des cas de cancer colorectal chez les femmes et les hommes de 2020 à 2024. Les hommes restent plus touchés, avec un écart croissant par rapport aux femmes, surtout en 2023 et 2024. Cette tendance générale souligne l'importance des efforts de prévention et de dépistage pour les deux sexes, avec une attention particulière pour les hommes.

IV.2 Étude anatomopathologique

IV.2.1.1 Objectif histologique :

L'objectif histologique de cette étude était de caractériser les différents types de lésions tumorales observées chez les patients atteints de cancer colorectal, en se basant sur des critères microscopiques tels que la structure glandulaire, le degré de différenciation cellulaire, la présence de mucine, ainsi que les signes d'invasion (périnerveuse, vasculaire, etc.). Ces données ont permis de classifier les adénocarcinomes selon leur degré de différenciation (bien, moyennement ou peu différenciés), tout en évaluant leur agressivité potentielle.

Les observations histologiques ont révélé une prédominance d'adénocarcinomes lieberkühnien moyennement différenciés. Ces derniers représentent 100 % des cas étudiés. Ils se caractérisent par une architecture glandulaire altérée, des anomalies nucléaires, une activité mitotique élevée, ainsi que, dans certains cas, une infiltration du stroma tumoral et une invasion périnerveuse.

Nous avons choisi de présenter dans notre étude les résultats macroscopiques et microscopiques détaillés d'un type spécifique de cancer colorectal: **l'adénocarcinome moyennement différencié**. L'analyse a porté sur trois patients chez lesquels ce type histologique a été diagnostiqué, permettant une observation approfondie des caractéristiques tumorales communes.

IV.2.2 1 er cas

L'étude a été portée sur une patiente âgée de50 ans. Atteint d'un cancer colique.

¬ Nature de prélèvement : pièces opérateur.

¬ Siège de prélèvement : Piece de résection colique

IV.2.2.1 Macroscopie :

La pièce de résection colique, non orientée, mesure 38 x 5 cm.

À l'ouverture, on observe un processus tumoral ulcéro-infiltrant, circonférentiel, provoquant un rétrécissement (5 x 3,5 cm).

La tumeur est située à 13 cm de la limite distale et à 21 cm de la limite proximale, avec une lumière dilatée et une paroi amincie.

Ailleurs, absence de polypes ou d'ulcérations.

La dissection soigneuse du mésocolon a permis d'identifier 29 ganglions, mesurant entre 0,2 et 0,8 cm.

IV.2.2.2 Microscopie :

La paroi colique présente une prolifération néoplasique carcinomateuse ulcérant la muqueuse et s'étendant jusqu'à la sous-séreuse (profondeur de 6 mm).

Elle est composée de structures glandulaires et de lobules cribriformes avec des papilles, au sein d'un stroma fibro-inflammatoire modérément abondant.

L'épithélium est pseudostratifié, avec des atypies cytonucléaires modérées et des mitoses anormales.

Présence de zones de nécrose tumorale d'aspect « sale ».

Présence d'engainementspérineuraux carcinomateux.

Présence d'embolies vasculaires carcinomateuses.

Les marges chirurgicales sont saines (avec œdème et congestion).

Les 29 ganglions retrouvés sont indemnes.

IV.2.3 Conclusion ;

L'examen histopathologique révèle un adénocarcinome colique moyennement différencié, de bas grade (selon OMS 2019), classé pT3 N0 Mx (TNM 2017).

Présence d'embolies vasculaires carcinomateuses avec des engainementspérineuraux.

Marges chirurgicales saines, avec une limite profonde mesurée à 6 mm

Curage ganglionnaire : 0 ganglions envahis sur 29 analysés.

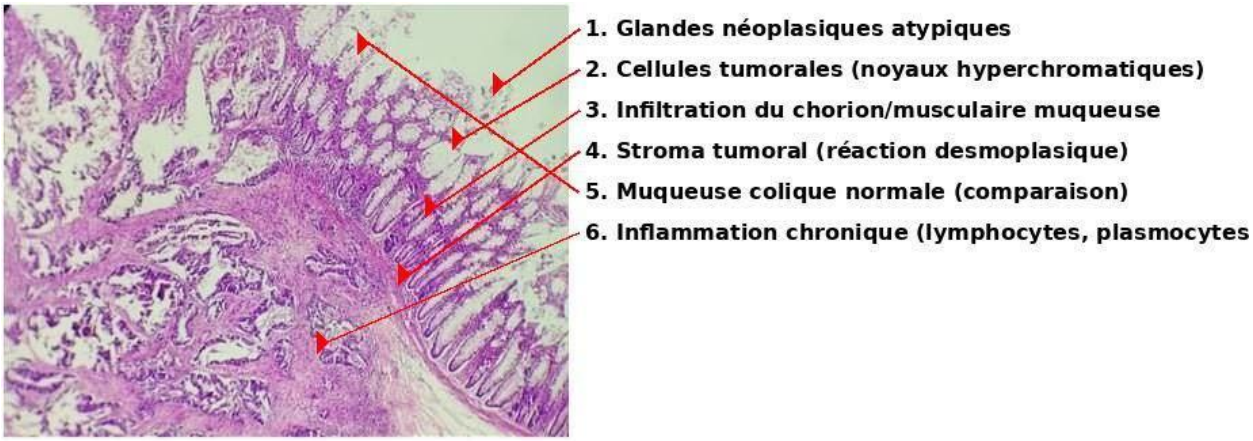


Figure IV-7 *un adenomacarcinome moyennement différencie prenant naissance au niveau de la muqueuse et infiltrant les différentes couches de la paroi colique*

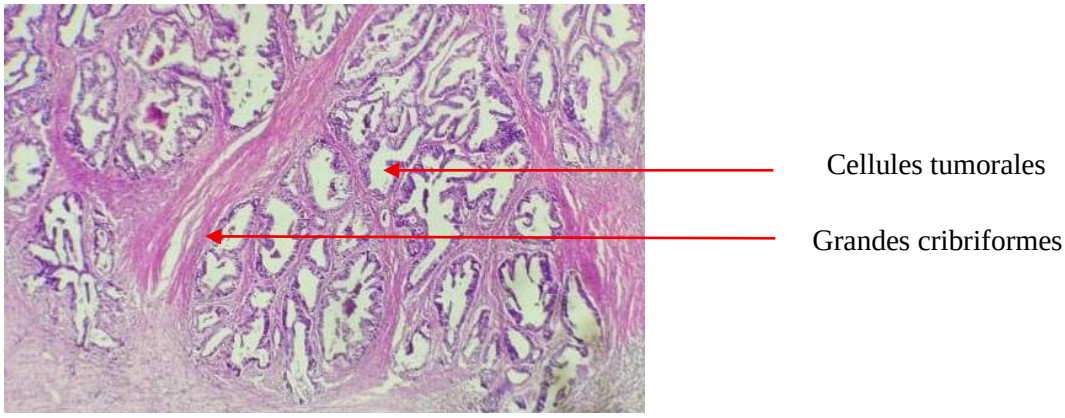


Figure IV-8 moyenne différencie aspect cribriform

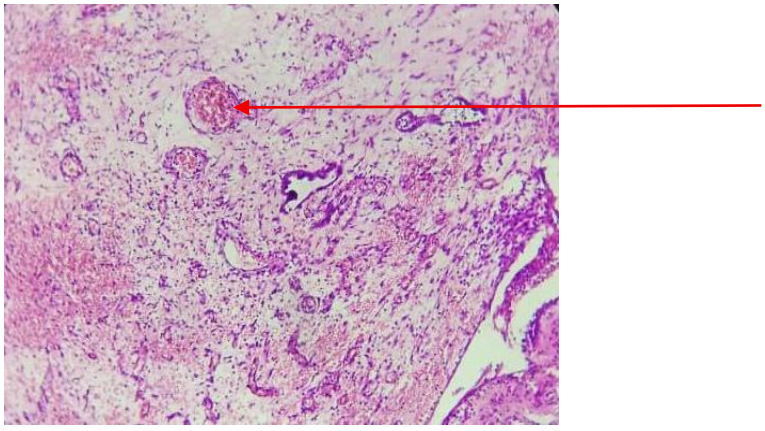


Figure IV-9 stromatumorale: tissu conjonctive vasculaire

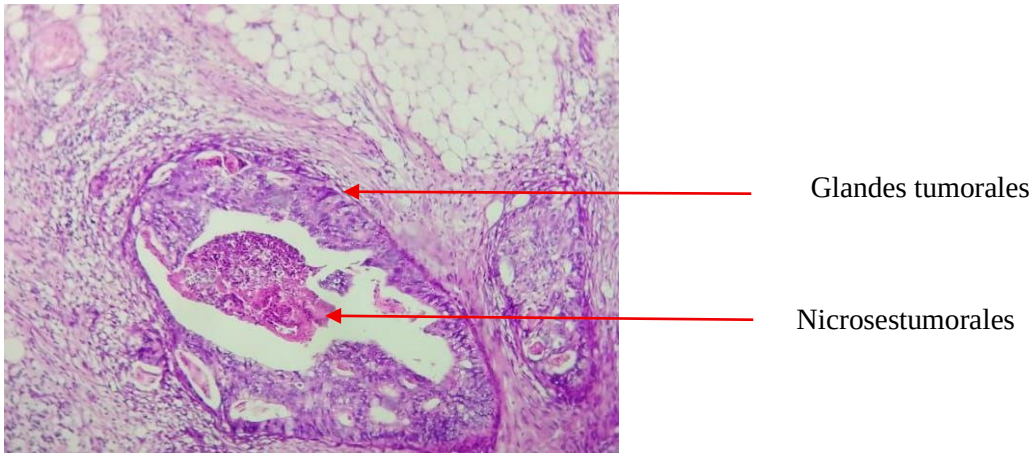


Figure IV-10 glandes tumorales au contre d'un filet nerveux Nécrose tumorale d'un aspect cribriform

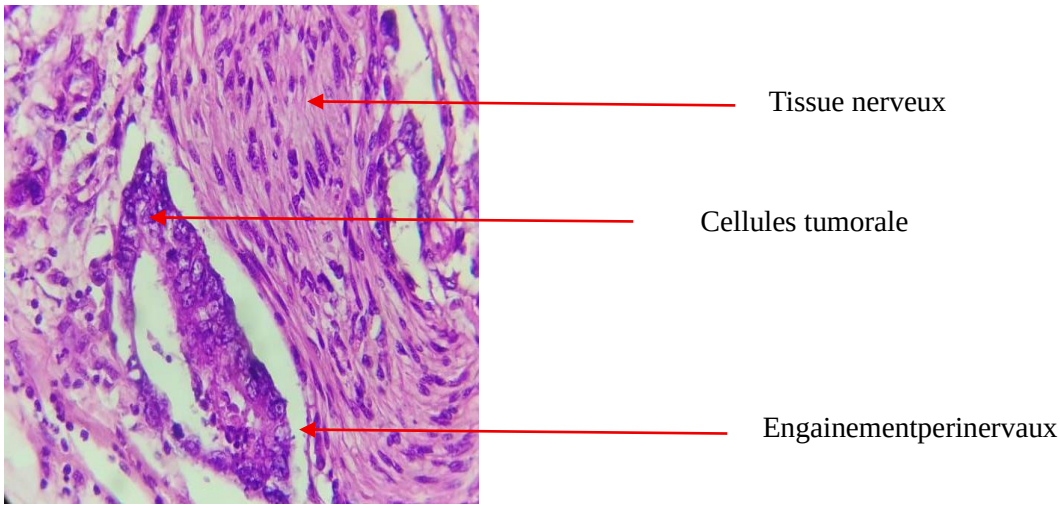


Figure IV-11 engainementperinervaux

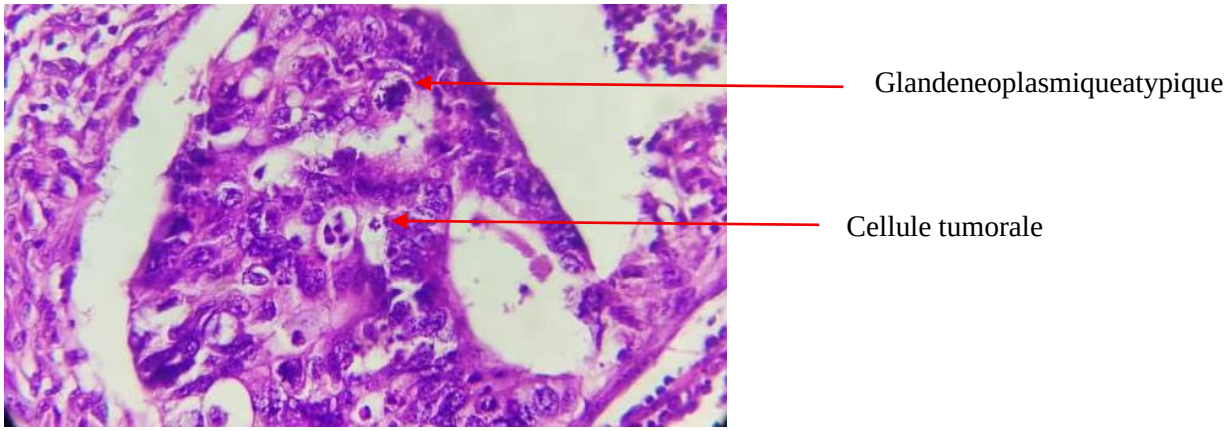


Figure IV-12 mitoses atypique

IV.3 Résultat et discussion

L'objectif fondamental de cette investigation consistait à évaluer le potentiel antimicrobien de cinq souches de bactéries lactiques *(Lactobacillus acidophilus, L. plantarum, L. casei, L. brevis* et une souche isolée d'un complément probiotique commercial) vis-à-vis de la souche de référence pathogène Escherichia coli ATCC 25922.

L'application de la méthode des disques sur gélose Mueller-Hinton n'a révélé aucune formation de zones d'inhibition autour des disques imprégnés de cultures fraîches des souches lactiques, traduisant une absence apparente d'activité antagoniste à l'égard de E. coli. Par ailleurs, les surnageants obtenus après centrifugation des cultures n'ont pas non plus induit d'inhibition détectable de la croissance de la souche indicatrice.

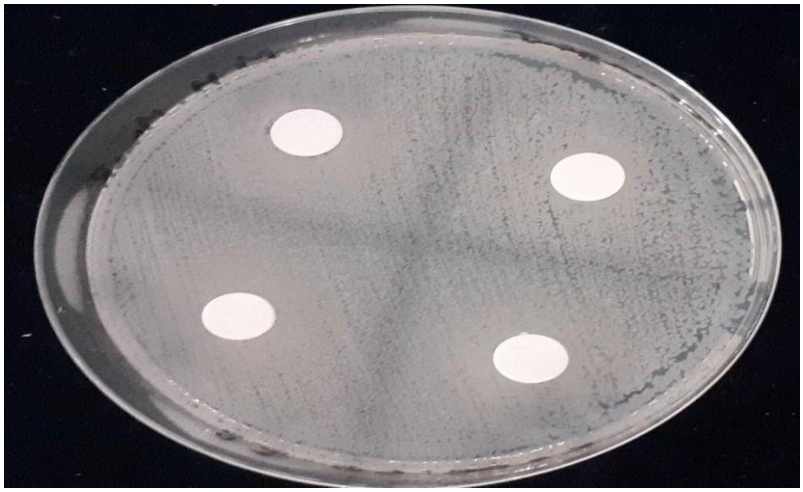


Figure IV-13 *résultat de l'activité antibactérienne des probiotiques vis-à-vis de souche du microbiote intestinal*

Ces résultats suggèrent que, bien que les bactéries lactiques soient reconnues comme des probiotiques bénéfiques, leur activité antimicrobienne directe peut varier considérablement en fonction des souches utilisées, des conditions expérimentales, et du type de pathogène ciblé. En effet, une très faible activité antibactérienne a été observée, ce qui indique que d'autres méthodes de détection, plus sensibles ou spécifiques, pourraient être nécessaires pour mieux évaluer leur efficacité.

Selon la littérature, les probiotiques exercent leur effet antimicrobien principalement par la production de métabolites tels que les acides organiques, le peroxyde d'hydrogène et surtout les bactériocines. Ces dernières agissent de manière ciblée, souvent contre les bactéries à Gram

positif, en provoquant la lyse cellulaire. Ainsi, leur spectre d'action est plus marqué contre des pathogènes tels que Listeria monocytogenes, Staphylococcus aureus, Clostridium sp. ou Bacillus sp. (Vignolo, 2000 ; Duquesne et al., 2007 ; Jasniewski, 2008).

Nos résultats sont en accord avec ceux de Selvamohan et al. (2010) qui ont également observé une faible activité de Lactobacillus contre E. coli, ainsi qu'avec les travaux de Kumar et al. (2013) et Tambekar et al. (2009). En revanche, Krishnendra et al. (2013) ont rapporté une activité modérée selon les souches testées, alors que Naderi et al. (2014) n'ont observé aucune inhibition vis-à-vis de K. pneumoniae. Enfin, nos résultats présentent des similitudes avec ceux de Zheng et al. (2015) concernant Enterococcus, dont les diamètres d'inhibition mesurés contre des bactéries Gram+ et Gram– ne dépassaient pas 10 mm.

De nombreuses études ont également mis en évidence les effets bénéfiques des probiotiques administrés par voie orale, notamment leur capacité à renforcer la barrière intestinale, à moduler la composition du microbiote, à stimuler la réponse immunitaire de l'hôte, ainsi qu'à exercer des effets antimicrobiens directs (Mazzantini et al., 2021). Par ailleurs, les probiotiques sont reconnus pour améliorer le bien-être digestif en régulant le transit intestinal et en réduisant les troubles fonctionnels. Toutefois, leur capacité à coloniser durablement le tractus intestinal reste sujette à débat dans la littérature récente, certaines études suggérant une implantation transitoire plutôt qu'un enracinement stable (Ballan et al., 2020).

Ces constats renforcent l'idée que l'efficacité antimicrobienne des probiotiques, bien qu'établie dans certaines conditions, dépend fortement des interactions spécifiques entre les souches et les microorganismes cibles, et doit être évaluée selon une approche multidimensionnelle et personnalisée.

Des recherches cliniques plus poussées restent néanmoins nécessaires pour confirmer leur efficacité, optimiser les protocoles d'administration et déterminer les souches les plus appropriées à chaque situation.

Conclusion Générale

Conclusion Générale

Le cancer colorectal constitue une préoccupation de santé publique d'importance mondiale, en raison de son incidence en constante augmentation et de ses effets significatifs sur la morbidité et la mortalité.

Dans le contexte de cette recherche, nous avons examiné les traits anatomopathologiques et épidémiologiques du cancer chez 147 patients, incluant 64 femmes et 83 hommes âgés de 27 à 96 ans, tous atteints du CCR. Originaire de la zone de Médéa. Les résultats de notre étude ont montré :

- La plupart des cas observés concernent des individus âgés de 67 à 76 ans.
- Le risque de CCR s'accroît notablement après 60 ans, et les hommes semblent être un peu plus affectés que les femmes.
- L'analyse en fonction du genre indique que le CCR est plus courant chez les hommes (51 %) par rapport aux femmes (49 %).
- L'analyse histopathologique montre que les adénocarcinomes constituent la majorité (75%), suivis par les adénocarcinomes mucineux (25%).
- L'analyse histopathologique démontre que la majorité des cas sont des adénocarcinomes bien différenciés (48%), suivis de près par les adénocarcinomes de différenciation moyenne (47%) et indifférenciés (5%).
- Les microbes intestinaux jouent un rôle fondamental dans le maintien de l'équilibre et des fonctions vitales du système digestif. Une perturbation de cet équilibre, appelée dysbiose, peut entraîner des troubles inflammatoires chroniques, facteurs contribuant au développement du cancer colorectal. Dans ce contexte, l'utilisation des probiotiques suscite un intérêt croissant en raison de leur capacité à modifier positivement la composition microbienne intestinale, ouvrant des perspectives prometteuses pour leur utilisation comme méthode préventive ou de soutien dans le traitement des maladies gastro-intestinales, notamment du cancer colorectal.
- Les données obtenues dans le cadre de cette étude indiquent que, dans les conditions expérimentales appliquées, les souches de bactéries lactiques testées n’ont pas démontré d’activité antibactérienne mesurable à l’encontre de E. coli ATCC 25922. Des investigations complémentaires s’avèrent nécessaires pour mieux caractériser leur potentiel antimicrobien.

Références

1. B. Benzerdjeb, Centre Hospitalo-universitaire Dr. TidjaniDamerdji de Tlemcen.
2. Ahmed, S., Johnson, K., Ahmed, O., & Iqbal, N. (2014). Advances in the management of colorectal cancer: from biology to treatment. International journal of colorectal disease, 29, 1031-1042.
3. *Anderson, R. C., Cookson, A. L., McNabb, W. C., Park, Z., McCann, M. J., Kelly, W. J., & Roy, N. C. (2010). Lactobacillus plantarum MB452 enhances the function of the intestinal barrier by increasing the expression levels of genes involved in tight junction formation. BMC Microbiology, 10, 316.*
4. André, J.M, Catala, M, and Poirier, J. (2002). L'appareil digestif.
5. Ballan, R., Battistini, C., Xavier-Santos, D., & Saad, S. M. I. (2020). Interactions of probiotics and prebiotics with the gut microbiota. In *Progress in Molecular Biology and Translational Science* (Vol. 171, pp. 265-296). Academic Press
6. *Bastide, N. M., Pierre, F. H., &Corpet, D. E. (2011). Heme iron from meat and risk of colorectalcancer: a meta-analysis and a review of the mechanisms involved. Cancer prevention research, 4(2),177-184.*
7. Bastide, N. M., Pierre, F. H., &Corpet, D. E. (2011). Heme iron from meat and risk of colorectal cancer: a meta-analysis and a review of the mechanisms involved. Cancer preventionresearch, 4(2), 177-184.
8. Belhamidi, M. S., Sinaa, M., Kaoukabi, A., Krimou, H., Menfaa, M., Sakit, F., &Choho, A. (2018). Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer colorectal: à propos de 36 cas. Pan AfricanMedical Journal, 30.
9. BENSEDDIK, F. Z. Profil épidémiologique, pathologique et thérapeutique des cancers colorectaux au niveau de centre anti-cancéreux d'OUARGLA durant la période 2020–2021 (Doctoral dissertation, Université KasdiMerbah Ouargla).
10. Benson, A. L. (2007). Epidemiology, disease progression, and economic burden of colorectal cancer. Journal of Managed Care Pharmacy, 13(6 Supp C), 5-18.
11. Björkstén B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. (2001). Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. Journal of Allergy and ClinicalImmunology, 108(4): 51620.
12. Blottier, H. (2018). L9exploration structurale et fonctionnelle du microbiote .Thèse de doctorat. Université Bourgogne Franche-Comté.
13. Botteri, E., Iodice, S., Bagnardi, V., Raimondi, S., Lowenfels, A. B., & Maisonneuve, P. (2008). Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. Jama, 300(23), 2765-2778.

14. Boughanem, H., Canudas, S., Hernandez-Alonso, P., Becerra-Tomás, N., Babio, N., Salas-Salvadó, J., & Macias-Gonzalez, M. (2021). Vitamin D intake and the risk of colorectal cancer: an updated meta-analysis and systematic review of case-control and prospective cohort studies. Cancers, 13(11), 2814.
15. Bouregba, S., &Boulenouar, F. Z. (2015). Étude rétrospective sur le cancer colique. Université Abou BekrBelkaid – Tlemcen, Faculté de Médecine Dr.
16. BOUTAIBI, F. (2018). Les cancers colorectaux profil épidémiologique au service de chirurgie viscérale militaire Marrakech.
17. Bretagne, J. F., Manfredi, S., &Heresbach, D. (2007). Dépistage de masse du cancer colorectal: présent et avenir. La Presse Médicale, 36(7-8), 1054-1063.
18. *Bron, P. A., Kleerebezem, M., Brummer, R. J., Cani, P. D., Mercenier, A., MacDonald, T. T., ... & Wells, J. M. (2017). Can probiotics modulate human disease by impacting intestinal barrier function? British Journal of Nutrition, 117(1), 93-107.*
19. Brown, C. T., Davis-Richardson, A. G., Giongo, A., Gano, K. A., Crabb, D. B., Mukherjee, N., Triplett, E. W. (2011). Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. PloS one, 6(10): 25792.
20. Carrillo-Vico, A., Lardone, P. J., Fernández-Santos, J. M., Martín-Lacave, I., Calvo, J. R., Karasek, M., & Guerrero, J. M. (2005). Human lymphocyte-synthesized melatonin is involved in the regulation of the interleukin-2/interleukin-2 receptor system. The Journal of ClinicalEndocrinology&Metabolism, 90(2), 992-1000.
21. Catala, M et al. (2007-2008). Histologie : organes, systèmes et appareils.
22. Chen, D. S., & Mellman, I. (2013). Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. immunity, 39(1), 1-10.
23. Cheng, Y., Ling, Z., & Li, L. (2020). The intestinal microbiota and colorectal cancer. Frontiers in immunology, 11, 615056.
24. Chevreul, K. (2010). Colorectal cancer in France. The European Journal of Health Economics, 10, 15-20.
25. Chiche, A. (2012). Study of mammary stem and progenitor cells and of their contribution in tumorigenesis: role of transcriptional factors Myc and p53.
26. Clinton, Saskatchewan, Giovannucci, EL et Hursting, SD (2020). Troisième rapport d'expert du Fonds mondial de recherche sur le cancer/Institut américain de recherche sur le cancer sur l'alimentation, la nutrition, l'activité physique et le cancer : impact et orientations futures. Le Journal de la nutrition , 150 (4), 663-671.

27. Clooney, A. G., Fouhy, F., Sleator, R. D., O9Driscoll, A., Stanton, C., Cotter, P. D., &Claesson, M. J. (2016). Comparing apples and oranges?: next generation sequencing and its impact on microbiome analysis. PloS one, 11(2): 148028
28. *CO, C. (2011). Facts & Figures 2011-2013.*
29. Corvaisier, M. (2016). Implication des co-activateurs transcriptionnels YAP/TAZ dans la régulation entre la croissance et la dormance tumorale des cellules du cancer colorectal:mécanismes moléculaires et perspectives thérapeutiques (Doctoral dissertation, Université du Droit et de la Santé-Lille II).
30. Cuffy, M., Abir, F., & Longo, W. E. (2006).Management of less common tumors of the colon, rectum, and anus.Clinical colorectalcancer,5(5),327-337.
31. De Calan, L., Gayet, B., Bourlier, P., &Perniceni, T. (2004). Cancer du rectum: anatomie chirurgicale, préparation à l'intervention, installation du patient. *EMC-Chirurgie*, *1*(3), 275-292.
32. *Derrien, M., & van HylckamaVlieg, J. E. (2015). Fate, activity, and impact of ingested bacteria within the human gut microbiota. Trends in Microbiology, 23(6), 354–366.*
33. Descoins, L. (2017). Microbiote et cerveau : corrélation avec les pathologies neurologiques et psychiatriques. Thèse du diplôme docteur en Pharmacie, France : Université Toulouse III Paul Sablier, 86p.
34. Dienstmann, R., &Tabernero, J. (2016). Spectrum of gene mutations in colorectal cancer: implications for treatment. The Cancer Journal, 22(3), 149-155.
35. Dieudonné, R. J. Président : Professeur RADESA François de Sales.
36. *Dolié, E., 2018. Toulouse(UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES):s.n*
37. Doré, J.;Corthier, G. Le microbiote intestinal humain. Gastroentérol. Clin. Biol. 2010, 34, 7–16.
38. ECHE, N., PICHON, M. F., BIDART, J. M., DENEUX, L., QUILLIEN, V., & GORY-DELABAERE, G. (2001). Standards, Options et Recommandations: marqueurs tumoraux sériques dans les cancers du côlon. Bulletin du cancer, 88(12), 1177-1205.
39. El Tekle, G., Andreeva, N., & Garrett, W. S. (2024). The role of the microbiome in the etiopathogenesis of colon cancer. Annual Review of Physiology, 86(1), 453-478.
40. *FAO/WHO, 2002. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London, Ontario:s.n*
41. Fazio, Church, J. M., Delaney, C. P., & Fazio, V. W. (2005). Current therapy in colon and rectal surgery. Mosby.

42. Fernandes, J. J. D. R., Su, W., Rahat-Rozenbloom, S., Wolever, T. M. S., Comelli, E. M. (2014). Adiposity, gut microbiota and faecal short chain fatty acids are linked in adult humans. Nutrition &diabetes, 4(6): 121-121.
43. Ferron, M., Praz, F., &Pocard, M. (2005, December). Génétique du cancer colorectal. In Annales de chirurgie (Vol. 130, No. 10, pp. 602-607). Elsevier Masson.
44. Frayssinhes, L. (2017). Implication du microbiote intestinal dans la santé et enjeux thérapeutiques. Thèse de doctorat. Université Toulouse lll-Paul Sabatier.
45. Friese M.A. (2013) ; TGF-bêta, le facteur de croissance transformant GFME
46. Furnée, M. B. (2024). *Lifestyle, Immune System and Their Role in Gut Microbiota and Colorectal Cancer* (Bachelor's thesis, UIS).
47. Gagliardi, A., Totino, V., Cacciotti, F., Iebba, V., Neroni, B., Bonfiglio, G.,
48. Gaye, S. A. (2024). Aspects épidémiologiques diagnostiques et pronostiques des malformations congénitales de l'appareil digestif dans la région de Ziguinchor : à propos de 50 cas.
49. Gérard P, Bernalier-Donadille A (2007) Les fonctions majeurs du
50. Gifford, R. (2011). The dragons of inaction: psychological barriers that limit climate change mitigation and adaptation. American psychologist, 66(4), 290.
51. Gogineni, V. K., Morrow, L. E., &Malesker, M. A. (2013). Probiotics: Mechanisms of action and clinical applications. *Journal of Probiotics & Health, 1*(1), 1-11.
52. Gordon, P. H., &Nivatvongs, S. (2007). *Principles and practice of surgery for the colon, rectum, and anus*. crc press.
53. Grasset, E., &Burcelin, R. (2019). The gut microbiota to the brain axis in the metabolic control. Reviews in Endocrine and MetabolicDisorders, 20(4), 427-438. Doi:10.1007/s11154-019-09511-1.
54. *Guarner, F. A. G. K. J. G. R. E. A. G. A. T. J. K. T. L. e. J.-J. G., 2011. Probiotiques et Prébiotiques, s.l.:s.n.*
55. Guarner, F., Khan, A. G., Garisch, J., Eliakim, R., Gangl, A., Thomson, A., Krabshuis, J., Lemair, T., Gonvers, J. J., Kaufmann, P., De Paula, J. A., Fedorak, R., Shanahan, F., Sanders, M. E., Szajewska, H., Ramakrishna, B. S., Karakan, T., Kim, N., & Tissier, H. (2011). *Probiotiques et prébiotiques*. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines.
56. Guarner, F., Sanders, M. E., Eliakim, R., Fedorak, R., Gangl, A., Garisch, J., Kaufmann, P., Karakan, T., Khan, A. G., Kim, N., De Paula, J. A., Ramakrishna, B., Shanahan, F., Szajewska, H., Thomson, A., Le Mair, A., &Gonvers, J. J. (2017). *Probiotiques et prébiotiques*. World Gastroenterology Organisation Global

57. Guennouni, N. (2014). Cancer colorectal et utilité clinique des marqueurs biologiques. Thèse de doctorat, Université Mohammed V - Souissi, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Rabat.
58. Hammoum, S. N. (2014). *Probiotiques et les bactéries probiotiques génétiquement modifiées* [Université Abdelhamid Ibn Badis, Mostaganem]. Memoire Online.$
59. Helfenstein, C. (2013). Étude du comportement interne de l'abdomen lors d'un impact : observations par échographie ultrarapide (Doctoral dissertation, UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1).
60. *Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., ... & Sanders, M. E. (2014). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 11(8), 506–514.*
61. Jaglin, M. (2013). Axe intestin-cerveau : effets de la production d'indole par le microbiote intestinal sur le système nerveux central. Thèse du doctorat : Biologie, France: Université Paris Sud, 291p.
62. Javelaud, D., &Mauviel, A. (2004). Mammalian transforming growth factor-βs: Smad signaling and physio-pathological roles. The international journal of biochemistry&cellbiology, 36(7), 1161-1165.
63. Johansson MA, Sjögren YM, Persson JO, Nilsson C, Sverremark-Ekström E. (2011).Early colonization with a group of Lactobacilli decreases the
64. Journal of the National Cancer Center | ScienceDirect.com by Elsevier. (2021). Sciencedirect.com.
65. *Keung, E. Z., &Gershenwald, J. E. (2018). The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. Expert review of anticancer therapy, 18(8), 775–784. https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1489246*
66. Kinzler, K. W., &Vogelstein, B. (1996). Lessons from hereditary colorectal cancer. Cell, 87(2), 159-170.
67. *Kwon, H. K., Lee, C. G., So, J. S., Chae, C. S., Hwang, J. S., Sahoo, A., ... &Im, S. H. (2010). Generation of regulatory dendritic cells and CD4+Foxp3+ T cells by probiotics administration suppresses immune disorders. Proceedings of the National Academy of Sciences, 107(5), 2159–2164.*
68. La Torre, F., Coletta, D., Costanzo, F., Iaquinandi, F., &Velluti, F. (2016). Anorectal anatomy and physiology. In Childbirth Trauma (pp. 15-30). London: Springer London.

69. Landman, C., &Quévrain, E. (2016). Le microbiote intestinal: description, rôle et implication physiopathologique. La Revue de médecine interne, 37(6), 418-423.
70. Larsen, N., Vogensen, F. K., Van Den Berg, F. W., Nielsen, D. S., Andreasen, A. S., Pedersen, B. K., Jakobsen, M. (2010). Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. PloS one, 5(2) : 9085- 9085.
71. Levy, M., Kolodziejczyk, A. A., Thaiss, C. A., &Elinav, E. (2017). Dysbiosis and the immune system. Nature Reviews Immunology, 17(4): 219-232.
72. Li, J., Zhang, A. H., Wu, F. F., & Wang, X. J. (2022). Alterations in the Gut Microbiota and Their Metabolites in Colorectal Cancer: Recent Progress and Future Prospects. Frontiers in oncology, 12, 841552.
73. Liao, C. K., Hsu, Y. J., Chern, Y. J., Yu, Y. L., Lin, Y. C., Hsieh, P. S., ... & You, J. F. (2024). Differences in characteristics and outcomes between early-onset colorectal cancer and late-onset colorectal cancers. European Journal of SurgicalOncology, 50(12), 108687.
74. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. Nature. 2012; 489: 220–230. DOI: 10.1038/nature11550
75. Maity, T. K., &Maity, A. K. (2009). Probiotics and human health: Synoptic review. *African Journal of Food, Agriculture, Nutrition and Development, 9*(8).
76. Marchesi, J.R., Dutilh, B.E., Hall, N., Peters, W.H.M., Roelofs, R., Boleij, A., Tjalsma, H. (2011). Towards the human colorectal cancer microbiome. PloS one, 6(5): 20447.
77. MASRAR, H. (2021). LE CONSENTEMENT ECLAIRE DANS LE CANCER COLORECTAL.
78. MATRICON JJMS (2010) Immunopathogenèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. 26:405–410
79. Mazzantini, D.,Calvigioni, M., Celandroni, F., Lupetti, A., &Ghelardi, E. (2021). Spotlight on the Compositional Quality of Probiotic Formulations Marketed Worldwide. Frontiers in microbiology, 12, 693973.
80. McFarland, L. V. (2010). Systematic review and meta-analysis of Saccharomyces boulardii in adult patients. *World journal of gastroenterology: WJG*, *16*(18), 2202.
81. MEDDAH, D ; MEDDAH, B ; TIR TOUIL, A ; GHALE, M ; SAHRAOUI, T. Etude épidémiologique du cancer du côlon chez des patients de l'Ouest Algérien. SPRINGER-VERLAG. 2009. P 32-34.
82. Melançon, F. (2006). *Les probiotiques : Quelle est leur efficacité?*.Le clinicien.
83. microbiote intestinal Cahiers de Nutrition et de Diététique 42: 28-36.

84. Mirjalili, S. A., Tarr, G., & Stringer, M. D. (2017). The length of the large intestine in children determined by computed tomography scan. ClinicalAnatomy, 30(7), 887-893.
85. Mondot, S., de Wouters, T., Doré, J., Lepage, P. (2013). The human gut microbiome and its dysfunctions. Digestive Diseases, 31(3-4), 278-285.
86. Moore, W. E. C., &Holdeman, L. V. (1974). Human fecal flora: the normal flora of 20 Japanese-Hawaiians. Applied microbiology, 27(5): 961-979.
87. Motya, Y. (2018). Actualité du microbiote intestinal. Thèse de doctorat. Université Mohammed V-Rabat.
88. Muller, A. (2018). *Ross and Wilson Pocket Reference Guide to Anatomy and Physiology: Ross and Wilson Pocket Reference Guide to Anatomy and Physiology*. Elsevier Health Sciences.
89. Musso, G., Gambino, R., &Cassader, M. (2010). Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded?.Diabetes care, 33(10): 2277-2284.
90. Nougayrède, J. P., & Oswald, É. (2011). Microbiote et cancer colorectal: des bactéries génotoxiques dans le tractus intestinal. Bulletin de l'Académienationale de médecine, 195(6) : 1295-1305.
91. Nougayrède, J. P., & Oswald, É. (2011). Microbiote et cancer colorectal: des bactéries génotoxiques dans le tractus intestinal. Bulletin de l'Académie nationale de médecine, 195(6), 1295-1305.
92. Noverr, M. C., Falkowski, N. R., McDonald, R. A., McKenzie, A. N., &Huffnagle, G. B. (2005). Development of allergic airway disease in mice following antibiotic therapy and fungal microbiota increase: role of host genetics, antigen, and interleukin-13. Infection andimmunity, 73(1): 30-38.
93. Noverr, M. C., Noggle, R. M., Toews, G. B., &Huffnagle, G. B. (2004). Role of antibiotics and fungal microbiota in driving pulmonary allergic responses. Infection and immunity, 72(9): 4996-5003.
94. O'Bryan, C. A., Pak, D., Crandall, P. G., Lee, S. O., &Ricke, S. C. (2013). The role of prebiotics and probiotics in human health. *Journal of Probiotics & Health, 1*(2), 1-11.
95. Ochoa-Repáraz, J., Mielcarz, D. W., Ditrio, L. E., Burroughs, A. R., Foureau, D. M., Haque-Begum, S., & Kasper, L. H. (2009). Role of gut commensal microflora in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. The Journal of Immunology, 183(10): 6041-6050.
96. Ouwehand, A. C., Bergsma, N., Parhiala, R., Lahtinen, S., Gueimonde, M., Finne-Soveri, H., ... &Salminen, S. (2008). Bifidobacterium microbiota and parameters of immune function in elderly subjects. *FEMS Immunology&MedicalMicrobiology*, *53*(1), 18-25.

97. Ouwehand, A. C., Salminen, S., &Isolauri, E. (2002). Probiotics: An overview of beneficial effects. Antonie van Leeuwenhoek, 82, 279–289.

98. Parente, S. (2010). Diagnostic moléculaire des cancers colorectaux métastatiques : Facteurs prédictifs de réponse aux thérapies ciblées anti-EGFR et organisation du génotypage KRAS en Lorraine (Thèse de doctorat, Université Henri Poincaré - Nancy 1).

99. Plaza-Diaz, J., Ruiz-Ojeda, F. J., Gil-Campos, M., & Gil, A. (2019). Mechanisms of action of probiotics. Advances in Nutrition, 10(Suppl_1), S49–S66.

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

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

102. Prost, P. Marqueurs tumoraux et cancers du tractus gastro-intestinal. Encycl Méd chir, Gastroentérologie, 9-014.

103. Pryde SE, Duncan SH, Hold GL, Stewart CS,Flint HJ (2002) the microbiology of butyrate formation in the human colon. FEM microbiology letters 217: 133-139.

104. Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., Wang, J. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. nature, 464(7285): 59-65.

105. Rawla, P., Sunkara, T., &Barsouk, A. (2019). Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. GastroenterologyReview/PrzeglądGastroenterologiczny, 14(2), 89-103.

106. Rawla, P., Sunkara, T., &Barsouk, A. (2019). Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. GastroenterologyReview/PrzeglądGastroenterologiczny, 14(2), 89-103.

107. Riedinger, J. M. (2010). Intérêt des marqueurs tumoraux: quelle place pour l'ACE et le CA 15-3?.Médecinenucléaire, 34(1), 44-51.

108. risk for allergy at five years of age despite allergic heredity. PLoS One ,6(8): 23031.

109. Rosen, R. D., &Sapra, A. (2020). TNM classification

110. Rowland, I. R., Capurso, L., Collins, K., Cummings, J., Delzenne, N., Goulet, O., Meier, R. (2010). Current level of consensus on probiotic science-Report of an expert meetingLondon,23 November 2009: Repo

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

112. Saha, B., AT, R., Adhikary, S., Banerjee, A., Radhakrishnan, A. K., Duttaroy, A. K., & Pathak, S. (2024). Exploring the Relationship Between Diet, Lifestyle and Gut

Microbiome in Colorectal Cancer Development: A Recent Update. Nutrition and Cancer, 76(9), 789-814.

113. Sanapareddy, N., Legge, R. M., Jovov, B., McCoy, A., Burcal, L., Araujo-Perez, F., Keku, T. O. (2012). Increased rectal microbial richness is associated with the presence of colorectal adenomas in humans. The ISME journal, 6(10) : 1858-1868.
114. Sanders, M. E., Merenstein, D. J., Reid, G., Gibson, G. R., &Rastall, R. A. (2019). Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nature reviewsGastroenterology&hepatology*, *16*(10), 605-616.
115. Santucci, N. R., & Velez, A. (2024).Physiology of lower gastrointestinal tract. AlimentaryPharmacology&Therapeutics, 60, S1-S19.
116. Savage, D. C. (2001). Microbial biota of the human intestine: a tribute to some pioneering scientists. Current issues in intestinal microbiology, 2(1), 1-15.
117. Sayro, A. (2020), Probiotiques : Quels liens entre microbiote et neurologie ? Thèse de Docteur en Pharmacie, Université de Bordeaux.
118. Schippa, S. (2018). Rebuilding the gut microbiota ecosystem. International journal of environmental research and public health, 15(8): 1679.
119. Sears, C. L., &Pardoll, D. M. (2011). Perspective: alpha-bugs, their microbial partners, and the link to colon cancer. Journal of Infectious Diseases, 203(3) : 306-311.
120. Sedkaoui, C. (2015). Chimiothérapie et thérapie ciblée dans le canser colorectal métastatique (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).
121. Simony, J. (2007). Bouleversements architecturaux induits dans la muqueuse colique normale et tumorale par la transformation maligne et la progression tumorale: approche morphologique (Doctoral dissertation,Université Joseph-Fourier-Grenoble I).
122. Sjögren, Y. M., M. C, Jenmalm, M. F., Böttcher, B .Björkstén, et E SverremarkEkström.(2009). Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age. Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology, 39(4): 518-526.
123. Sobhani, I.,Bergsten, E., Couffin, S., Amiot, A., Nebbad, B., Barau, C., de'Angelis, N., Rabot, S., Canoui-Poitrine, F., Mestivier, D., Pédron, T., Khazaie, K., &Sansonetti, P. J. (2019). Colorectal cancer-associated microbiota dysbiosis induces methylation of human host genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *116*(48), 24285-24295.
124. Sokol, H., Seksik, P., Furet, J. P., Firmesse, O., Nion-Larmurier, I., Beaugerie, L., Doré, J. (2009). Low counts of Faecalibacteriumprausnitzii in colitis microbiota. Inflammatory bowel diseases, 15(8): 1183-1189. Spehlmann, M. E., Begun, A. Z., Burghardt,

125. Stavropoulou, E., &Bezirtzoglou, E. (2020). Probiotics in medicine: a long debate. Frontiers in immunology, 11, 2192.

126. Takongmo, S., Essame-Oyono, J. L., Binam, F., Sadou, M. E., &Malonga, E. E. (2000). Les cancers colorectaux du sujet de moins de 40 ans à Yaoundé: des particularités anatomo-cliniques. Méd Afr Noire, 47(2), 101-104.

127. Tang, P.M.K. (2021, July 26). TGF-β Signaling in Tumor Microenvironment. In Encyclopedia. https://encyclopedia.pub/entry/12466

128. Tarhini, Z. (2024). Effet de l'exposition médicamenteuse et de l'environnement biopsychosocial sur la survie des patients atteints de cancer colorectal en France (Doctoral dissertation, Université de Limoges).

129. Teng, M. W., Galon, J., Fridman, W. H., & Smyth, M. J. (2015). From mice to humans: developments in cancer immunoediting. The Journal of clinical investigation, 125(9), 3338-3346.

130. Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., & Gordon, J. I. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature, 444(7122): 1027-1031.

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

132. Wang, T., Cai, G., Qiu, Y., Fei, N., Zhang, M., Pang, X., Zhao, L. (2012). Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. The ISME journal, 6(2): 320-329.

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

134. Wu, Shaoguang, Ki-Jong Rhee, Emilia Albesiano, Shervin Rabizadeh, Xinqun Wu, Hung- Rong Yen, David L Huso. (2009). A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. Nature Medicine, 15(9): 1016-1022.

135. Yang, Q., Liang, Q., Balakrishnan, B., Belobrajdic, D. P., Feng, Q. J., Zhang, W. (2020). Role of dietary nutrients in the modulation of gut microbiota: A narrative review. Nutrients, 12(2), 381. Doi:10.3390/nu12020381.

136. Yurgelun, M. B., Kulke, M. H., Fuchs, C. S., Allen, B. A., Uno, H., Hornick, J. L., ... & Syngal, S. (2017). Cancer susceptibility gene mutations in individuals with colorectal cancer. Journal of Clinical Oncology, 35(10), 1086-1095.

137. Zoetendal, EG; von Wright, A.; Vilpponnnen-Salmela, T.; Ben-Amor, K.; Akkermans, AD.(2002). Les bactéries associées à la muqueuse dans le tractus gastro-intestinal humain sont uniformément réparties le long du colon et différent de la communauté récupérée des excréments.Appl. Environ. Microbiol ,68 , 3401-3407.
138. Zuccotti, G. V., Meneghin, F., Raimondi, C., Dilillo, D., Agostoni, C., Riva, E., &Giovannini, M. (2008). Probiotics in clinical practice: an overview. *Journal of international medical research*, *36*(1_suppl), 1A-53A.

ANNEXES

Annexe 1

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

	CANCER DU RECTUM	CANCER DU COLON	CANCER COLORECTAL
[27-36]	**3**	**7**	**10**
[37-46]	**11**	**11**	**22**
[47-56]	**4**	**16**	**20**
[57-66]	**8**	**16**	**24**
[67-76]	**19**	**27**	**42**
[77-86]	**9**	**13**	**22**
[87-96]	**4**	**3**	**7**

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

Colonne	**N° des patients atteints par CCR**
Femmes	**64**
Hommes	**83**

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

		Femmes	**Hommes**
1	**[27-36]**	**9**	**1**
2	**[37-46]**	**11**	**11**
3	**[47-56]**	**6**	**14**
4	**[57-66]**	**12**	**12**
5	**[67-76]**	**12**	**30**
6	**[77-86]**	**8**	**14**
7	**[87-96]**	**6**	**1**

Tableau : Répartition des cas selon les types histologiques.

Types histologiques	**N° des patients**
ADK	**110**
ADK mucineux	**37**

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

Degré De Différenciation de L'ADK	N° des patients
Bien différencié	**70**
moyennement	**69**
Indifférenciées	**8**

tableau:Répartitiondes**nombre de cas par an;**

	femmes	Hommes	totale
2020	6	13	19
2021	14	19	33
2022	14	15	29
2023	16	20	36
2024	14	16	30

Annexes 2 :1. MATERIELS /REACTIFS

Tableau 3 : REACTIFS

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



Annexe 3 :

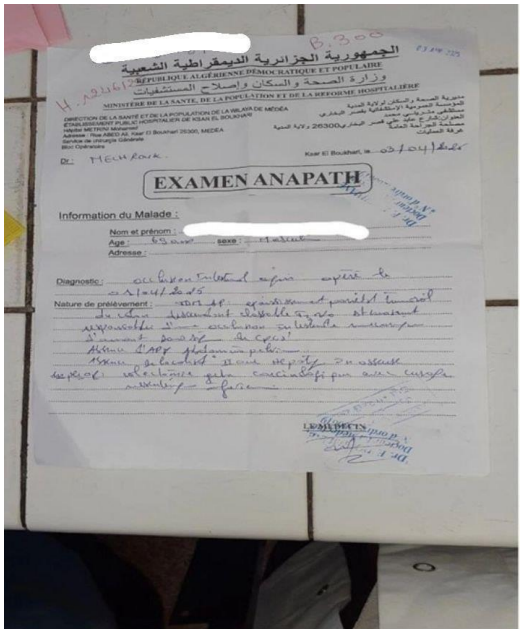


Figure : Enregistrement des informations de patient (prise personnelle 2025).

Annexe 4 :



Figure : La mise en casettes (prise personnelle 2025).

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

	Alcool 1	Alcool 1	Alcool 1	Alcool 1	Xylène1	Xylène 1	Paraffine 160 °C	Paraffine 160°C
Biopsie	1H	1H	1H	1H	1H	1H	1H	1H
Pièce opératoire	1H30	1H30	1H30	1H30	1H30	1H30	1H30	1H30

Annexe 5 :



Figure : préparation à la coupe histologique (prise personnelle 2025).

Annexe 6 :



Figure (**a**): déparaffinage par plaque chauffante (prise personnelle 2025).



Figure **(b) :** centrifugeuse



Figure**(c) :** autoclave



Figure **(D):** probiotiques