



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université Abbes Laghrou- Khenchela
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire

Mémoire

MASTER ACADEMIQUE

Domaine : sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Génétique

Thème

*Étude du profil génétique
du cancer colorectal*

Présenté par :

- DJERIDI Sadika
- MESSAI Amina
- KHAMMAR Chahra

Devant le jury :

Président : Hellassi Ismahane

Encadrant : Dr. Yahia Massinissa

Examineur : Lekmine Sabrine

Université khenchela Abbes laghrou

Université khenchela Abbes laghrou

Université khenchela Abbes laghrou

Année universitaire : 2023/2024



Remerciements

Nous tenons à remercier le dieu puissant pour nous avoir donné de la santé, la volonté, la force, le courage et de la patience pour achever ce travail.

*Tout d'abord nous tenons à exprimer nos profonds et sincères remerciements à notre respectueux directeur de mémoire **Dr. YAHIA Massinissa** pour son aide, pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, pour sa rigueur, pour la confiance qu'il nous a témoignés et pour sa disponibilité tout au long de notre parcours et qui nous a permis de mener à bien ce travail.*

*Pour l'honneur qu'ils nous font, on remercie les membres du jury «**Dr.Hellassi Ismahane**» et «**Dr.Lekmine Sabrina**» pour avoir consacré du temps pour expertiser ce travail.*

Qu'ils soient assurés de notre estime et de notre reconnaissance.

A toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Merci



DÉDICACE

Je dédie ce modeste travail

Tout d'abord louange à Allah qui m'a guidé sur le droit chemin tout au long de mes études et m'a inspiré les bons pas.

A la lumière de mes yeux MA MERE qui m'apporté son appui durant toutes mes années d'études, pour sa sacrifice et soutien qui m'ont donné confiance, courage et sécurité.

Et deuxièmement à mon CHER PERE qui m'encourageait toujours et me Soutenait sa présence auprès de moi ne me laisse manqué de rien que Dieu une garde mon père, je lui souhaite longue vie et de bonne santé.

Puis je dédie ce travail

Mes chères sœur: Rabab, Noussa, Donia.

Mes chères amies : Amina, Chahra, Hayet, Chaima, Raihana.

Que ce travail soit pour moi une nouvelle fenêtre ouverte sur le monde

Que je veux parcourir.

Que les chemins de l'amour et de la prospérité m'éclairent à jamais

Sadika





DÉDICACE

À mes chers parents,

Votre soutien inébranlable et votre amour sans limite ont été les piliers de mon parcours académique. Vos encouragements constants m'ont donné la force et la motivation nécessaires pour surmonter les obstacles et atteindre mes objectifs. Ce mémoire est le fruit de votre dévouement et de votre sacrifice, et je vous en suis profondément reconnaissant.

À mes amis et à ma famille,

Votre soutien moral et votre encouragement constant ont été une source d'inspiration tout au long de ce voyage. Vos encouragements et vos mots d'encouragement m'ont donné la confiance nécessaire pour poursuivre mes rêves et atteindre de nouveaux sommets.

À toutes les personnes qui ont croisé ma route pendant cette période, Je vous adresse mes plus chaleureux remerciements pour votre collaboration, votre bienveillance et votre soutien tout au long de ce voyage. Votre contribution a enrichi mon expérience et a rendu cette aventure encore plus mémorable.

Enfin, à moi-même,

Je célèbre ma persévérance, ma détermination et ma passion pour la connaissance. Ce mémoire est le témoignage de mon engagement envers l'excellence académique et ma volonté de contribuer au progrès de la science.

À tous ceux qui ont rendu cette réalisation possible, je dédie ce mémoire avec gratitude et humilité.

Merci infiniment.

Amina



DÉDICACE

Je tiens à dédier ce mémoire :

*A ma très chère mère et à mon cher père, en témoignage et en gratitude
de leurs*

*dévouement, de leur soutien permanent durant toutes mes années d'étude,
leurs*

*sacrifices illimités, leur réconfort moral, eux qui ont consenti tant d'effort
pour mon Éducation, mon instruction et pour me voir atteindre ce but.*

*A ceux qui sont la source de mon inspiration et mon courage, à qui je
dois de l'amour*

et de la reconnaissance : Mes chères sœurs

Mes chères amies : SADIKA, AMINA

Chahra

Résumé

Le cancer colorectal est une maladie des cellules qui tapissent l'intérieur du côlon ou du rectum. Il se développe à partir d'une cellule initialement normale qui se transforme et se multiplie de façon anarchique. Il arrive au 3ème rang des cancers les plus courants en Algérie.

Notre étude a pour objectif d'identifier les gènes liés au développement de cette maladie par outils de Bio-informatique et d'étudier l'association entre le CCR et certains facteurs de risque impliqués dans sa survenue dans la région de Khenchela.

Nous avons établi un questionnaire d'enquête contenant les paramètres nécessaires des facteurs de risque pour notre étude épidémiologique. Les données requises ont été obtenues à partir des dossiers médicaux, des registres de consultations et directement sur lieux des patients.

Dans un deuxième volet, et par l'utilisation de quelques outils de bio-informatique nous avons essayé de faire des comparaisons sur différents profils génétiques du CCR.

Les résultats indiquent une prédominance du sexe masculin sur le sexe féminin ; autre facteurs de risques sont impliqués dont la consommation des produits laitiers, le tabac. Tandis que pour d'autre : l'âge, le sexe, les antécédents familiaux avec prévalence remarquable.

La présente étude a permis d'identifier certains facteurs de risque intervenant dans le développement du cancer colorectal chez la population étudiée. Ainsi qu'une comparaison de plusieurs expressions génétique du CCR. Cependant une éventuelle implication de certains gènes d'intérêt n'a pas pu être prouvé, une étude plus approfondie sur une population plus large doit être ciblée.

Mots clé : cancer colorectal, les gènes, les facteurs de risques, expression, bio-informatique, CCR.

Abstract

Colorectal cancer is a disease of cells that line the inside of the colon or rectum. It develops from an initially normal cell that transforms and multiplies anarchically. It is the 3rd most common cancer in Algeria.

Our study aims to identify genes linked to the development of this disease by Bioinformatics tools and to study the association between the CRC and certain risk factors involved in its occurrence in the Khenchela region.

We established a survey questionnaire containing the necessary risk factors parameters for our epidemiological study. The required data were obtained from medical records, consultation records and directly at the patient's site.

In a second part, and by using some bioinformatics tools we tried to make comparisons on different CRC genetic profiles.

The results indicate a predominance of male over female; other risk factors are involved including the consumption of dairy products, tobacco. While for others: age, sex, family history with remarkable prevalence.

The present study identified certain risk factors involved in the development of colorectal cancer in the study population. However, a possible involvement of certain genes of interest could not be proven, a more in-depth study on a larger population must be targeted.

Keywords: Colorectal cancer, Genes, Risk factors, Expression, Bioinformatics, CRC.

سرطان القولون والمستقيم هو مرض يصيب الخلايا التي تبطن داخل القولون أو المستقيم. يتطور من خلية طبيعية في البداية تتحول وتتكاثر بشكل فوضوي. وهو ثالث أكثر أنواع السرطانات شيوعاً في الجزائر.

تهدف دراستنا إلى تحديد الجينات المرتبطة بتطور هذا المرض بواسطة أدوات المعلوماتية الحيوية ودراسة الارتباط بين سرطان القولون والمستقيم وبعض عوامل الخطر المشاركة في حدوثه في منطقة خنشلة.

أنشأنا استبياناً استقصائياً يحتوي على بارامترات عوامل الخطر اللازمة لدراستنا الوبائية. تم الحصول على البيانات المطلوبة من السجلات الطبية وسجلات الاستشارة ومباشرة في موقع المريض.

في الجزء الثاني، وباستخدام بعض أدوات المعلوماتية الحيوية، حاولنا إجراء مقارنات حول الملامح الجينية المختلفة لسرطان القولون والمستقيم.

وتشير النتائج إلى هيمنة الذكور على الإناث؛ وتشمل عوامل الخطر الأخرى استهلاك منتجات الألبان والتبغ. بينما بالنسبة للآخرين: العمر والجنس وتاريخ الأسرة مع انتشار ملحوظ.

حددت هذه الدراسة بعض عوامل الخطر المشاركة في تطور سرطان القولون والمستقيم في مجموعة الدراسة. ومع ذلك، لا يمكن إثبات احتمال مشاركة جينات معينة ذات أهمية، ويجب استهداف دراسة أكثر تعمقاً حول عدد أكبر من السكان.

الكلمات المفتاحية: سرطان القولون والمستقيم، الجينات، عوامل الخطر، التعبير، المعلومات الحيوية.

Table des matières

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Résumé

Abstract

ملخص

Introduction 1

Première partie : Etude bibliographique

Chapitre I : Généralités sur le cancer colorectal

| | | |
|-----------------|--|-----------------|
| <i>1</i> | <i>Rappels anatomo-physiologique</i> | <i>5</i> |
| 1.1 | <i>Anatomie du colon et du rectum</i> | 5 |
| <i>2</i> | <i>Histologie du colon et du rectum</i> | <i>8</i> |
| 2.1 | <i>Histologie du colon</i> | 8 |
| 2.2 | <i>Histologie du rectum</i> | 8 |

Chapitre II : Cancer colorectal

| | | |
|-----------------|---|------------------|
| <i>1</i> | <i>Définition du cancer colorectal</i> | <i>11</i> |
| <i>2</i> | <i>Développement du cancer colorectal</i> | <i>12</i> |
| 2.1 | <i>Les altérations génétiques</i> | 13 |
| 2.2 | <i>L'instabilité génomique</i> | 14 |
| 2.2.1 | <i>L'instabilité chromosomique</i> | 15 |
| 2.3 | <i>Instabilité des microsatellites (MSI)</i> | 15 |
| 2.3.1 | <i>Instabilité épigénétique et CpG Méthylation</i> | 16 |
| 2.4 | <i>Les mutations ponctuelles</i> | 17 |
| 2.5 | <i>Les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeur du cancer colorectal</i> | 19 |
| 2.6 | <i>Les voies de signalisation impliquées dans la progression tumorale</i> | 22 |
| <i>3</i> | <i>Les formes héréditaires</i> | <i>24</i> |
| 3.1 | <i>Syndromes de polypose</i> | 25 |
| 3.1.1 | <i>La polypose adénomateuse familiale</i> | 25 |
| 3.2 | <i>L'angiogenèse tumorale</i> | 27 |

Table des matières

| | | |
|-------|---|----|
| 3.3 | <i>Les métastases</i> | 29 |
| 3.3.1 | <i>Métastases hépatiques</i> | 30 |
| 3.3.2 | <i>Les métastases péritonéales</i> | 31 |
| 3.3.3 | <i>Métastases pulmonaires</i> | 31 |
| 3.3.4 | <i>Métastases osseuses</i> | 31 |
| 3.3.5 | <i>Métastases cérébrales</i> | 32 |
| 3.4 | <i>Le microenvironnement tumoral</i> | 32 |
| 3.4.1 | <i>Les fibroblastes associés aux tumeurs</i> | 34 |
| 3.4.2 | <i>Les cellules du système immunitaire</i> | 35 |
| 4 | <i>Epidémiologie de cancer colorectal</i> | 37 |
| 4.1 | <i>Au monde</i> | 37 |
| 4.2 | <i>En Algérie</i> | 37 |
| 5 | <i>Facteurs de risque</i> | 38 |
| 5.1 | <i>Histoire familiale et génétique</i> | 38 |
| 5.2 | <i>Maladie inflammatoire de l'intestin</i> | 39 |
| 5.3 | <i>L'âge</i> | 39 |
| 5.4 | <i>Inactivité physique</i> | 40 |
| 5.5 | <i>Régime pauvre en fibres, fruits et légumes</i> | 40 |
| 5.6 | <i>Tabagisme</i> | 41 |
| 5.7 | <i>Consommation d'alcool</i> | 41 |
| 6 | <i>Diagnostic du cancer colorectal</i> | 41 |
| 7 | <i>Les traitements du cancer colorectal</i> | 42 |
| 7.1 | <i>La chirurgie</i> | 42 |
| 7.1.1 | <i>L'excision locale ou résection locale</i> | 42 |
| 7.1.2 | <i>La résection intestinale</i> | 43 |
| 7.2 | <i>La radiothérapie</i> | 43 |
| 7.3 | <i>La chimiothérapie</i> | 43 |
| 7.4 | <i>L'immunothérapie</i> | 43 |

Deuxième partie : Partie pratique

Matériel et méthodes

| | | |
|-----|-----------------------------------|----|
| 1. | <i>Matériel et méthodes</i> | 48 |
| 1.1 | <i>Population d'étude</i> | 48 |

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| <i>1.2 Collecte des données.....</i> | <i>48</i> |
| <i>1.3 Les paramètres d'études sont les suivants.....</i> | <i>48</i> |

Résultats et discussion

| | |
|--|-----------|
| <i>1 Distribution des patients en fonction du sexe.....</i> | <i>50</i> |
| <i>2 Distribution des patients selon l'âge.....</i> | <i>51</i> |
| <i>3 Distribution des patients en fonction de consommation du tabac :.....</i> | <i>51</i> |
| <i>4 Distribution des patients en fonction des activités physique</i> | <i>53</i> |
| <i>5 Distribution des patients en fonction de leur régime alimentaire.....</i> | <i>54</i> |
| <i>5.1 Consommation de fruits et de légumes.....</i> | <i>54</i> |
| <i>5.2 Consommation des viandes.....</i> | <i>55</i> |
| <i>5.3 Consommation de produits laitiers:.....</i> | <i>56</i> |
| <i>6 Distribution des patients en fonction de localisation tumorale.....</i> | <i>57</i> |
| <i>7 Distribution des patients en fonction des antécédents familiaux.....</i> | <i>58</i> |
| <i>8 Outils de bio-informatique utilisés.....</i> | <i>58</i> |
| <i>Conclusion.....</i> | <i>64</i> |

Les références bibliographiques

Annexe

Liste des tableaux :

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Exemples de cellules du microenvironnement jouat un role dans la progression tumorale et métastatique

Tableau 02 : Répartition selon le sexe.

Tableau 03 : Répartition selon l'âge

Tableau 04 : Répartition selon le tabagisme.

Tableau 05 : Répartition selon les activités physique.

Tableau 06 : La répartition des patients selon la consommation de légumes et de fruits

Tableau 07 : La répartition des patients selon la consommation des viandes

Tableau 08 : Répartition des patients en fonction de la consommation de produits laitiers

Tableau 09 : Répartition des patients selon localisation tumorale

Tableau 10 : Répartition des patients selon des antécédents familiaux

Liste des figures :

Liste des figures :

Figure 1 : Situation générale du cadre colique

Figure 2 : Anatomie colon-rectum

Figure 3 : Coupe histologique de la muqueuse du colon

Figure 4 : Représentation du cancer colorectal

Figure 5 : Méthodes de développement et de dépistage du CCR

Figure 6 : Fréquence des altérations génétiques les plus récurrentes observées chez les patients atteints de CCR métastatique

Figure 6 : Carte à deux dimensions des gènes mutés dans les cancers colorectaux

Figure 7 : Modèle de voie de signalisation Wnt dépendante de la β -caténine

Figure 8 : Les voies de signalisation impliquées dans les cellules cancéreuses et Les processus cellulaires qu'elles régulent

Figure 9 : Modèle des voies de signalisation impliquées dans le cancer colorectal

Figure 10 : Pédigrée d'une famille atteinte d'un syndrome de Lynch avec une délétion du gène EPCAM

Figure 11 : Mécanismes impliqués dans l'angiogénèse tumorale

Figure 12 : Le microenvironnement tumoral

Figure 13 : Cartographie d'estimation des taux d'incidence normalisés selon l'âge dans le monde pour le cancer colorectal des deux sexes et de tous les âges (

Figure 14 : La répartition des patients selon le sexe.

Figure 15 : La répartition des patients selon l'âge

Figure 16 : La répartition des patients selon la consommation de tabac

Figure 17 : La répartition des patients selon les activités physiques

Figure 18 : La répartition des patients selon la consommation de légumes et de fruits

Figure 19 : la répartition des patients selon la consommation des viandes

Liste des figures :

Figure 20 : la répartition des patients selon la consommation de produits laitiers

Figure 21 : la répartition des patients selon localisation tumorale

Figure 22: la répartition des patients selon les antécédents familiaux

Figure 23 : Les données de gènes à ADN qui ont été téléchargés à partir de la base de données NCBI

Figure 24 : Identifier les gènes impliqués dans le CCR sur les bases de données

Figure 25: identification des profils génétiques sur les Bases de données

Liste des abréviations

Liste des abréviations :

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AKT : T celllymphoma

APC : Adenomatous Polyposis Coli

BMDCs : Bone Marrow Derived Cells

BRAF: B-Raf serine/threonine Kinase

b-TrCp : b-Transducin repeat Containing protein

CAF : Carcinoma-Associated Fibroblast

CCL2 : chemokine (C-C motif) ligand 2

CCL5 : chemokine (C-C motif) ligand 5

CCR : Le cancer colorectal

CCRM : cancer colorectal métastatique.

Cdk5 : Cyclin-dependant kinase 5

CEA : antigène carcinoembryonnaire

CIMP: CpG Island Methylator Phenotype

CIN: Chromosomal Instability

CK1a : Growth factor receptor-boundprotein 1

CPG : Cytosine-phosphate-Guanine

CSMs : Les cellules souches mésenchymateuses

CXCL 14 : Chemokine (C-X-C motif) ligand 14

CXCL12 : Chemokine (C-X-C motif) ligand 12

CXCL16 : Chemokine (C-X-C motif) ligand 16

DCC: Délétion in cancer colorectal

EAS: Extern Anal sphincter

Liste des abréviations

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

EPCAM: epithelial cell adhesion molecule

ERK: Extracellular signal -Regulated Kinase

FAP : La polypose adénomateuse familiale

FGF : Fibroblast Growth Factor

GLOBOCAN: Global Cancer Observatory

GSK3 β : Glycogène synthase kinase 3 bita

GTP: Guanosine Tri-phosphate

HGF : Hepatocyte growth factor

HNPCC : colorectal héréditaire non polymorphe

HPCC : cancer colorectal polypose héréditaire

IAS: Intern Anal Sphincter

IHC : coloration immunohistochimique

IL-4 : Interleukin 4

IL-6 : Interleukin 6

KRAS: Kirsten Rat Sarcoma

LOH: Loss de Hétérozygotie

MAPK: Mitogen-Activatedprotein Kinase

MDSC : Myeloid-Derived Suppressor Cell

MDSCs : Myeloid-Derived Suppressor Cells

MICI : Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

MII : La maladie inflammatoire de l'intestin

MLH1: MutL homolog 1

MLH1: MutL homolog 1

MMP : Matrix metalloproteinase

MMR: MisMatch Repair

MSCs : Mesenchymal Stem Cells

MSH2 : MutS protein Homolog 2

MSH6 : MutS protein Homolog 6

Liste des abréviations

MSI : MicroSatellite Instability

MSI: Microsatellite Instability – High

NK : Natural Killer

P21: Protéine 21

P27 : Protéine 27

P53 : Protéine 53

PDGF : Platelet-derived growth factor

PI3K: phosphatidylinositol 3 Kinase

PI3KCA: phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha

PTEN: Phosphatase and tensin homolog

RAS: Rien à signaler

RSOS: Recherche de sang occulte dans les selles

SMAD 2: Mothers against decapentaplegic homolog 2

SMAD4: Mothers against decapentaplegic homolog 4

TCF: Transcription factor

TEM : TIE2-Expressing Monocytes

TGF : Tumor Growth Factor

TGF- β : Transforming Growth Factor– beta

TIF: Test immunochimique fécal

TME : tumor immune microenvironment

TP53: TumeurProtéine 53

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

Wnt: Wingless/Integrin

Introduction

Introduction

Le cancer colorectal (CCR) est un problème de santé publique important à l'échelle mondiale, avec un impact considérable sur les taux de morbidité et de mortalité. L'incidence du cancer colorectal a augmenté, en particulier dans les régions en développement économique, ce qui a entraîné des changements dans les facteurs liés au mode de vie et à l'exposition environnementale.

Le paysage épidémiologique du cancer colorectal est complexe et divers facteurs de risque contribuent à son développement et à sa progression. L'adénocarcinome est la forme la plus courante de cancer colorectal, résultant de la transformation des polypes adénomateux par une série de changements dysplasiques. Le stade du diagnostic est un facteur pronostique critique, la détection précoce et l'intervention améliorant considérablement les taux de survie (**Brenner et Chen, 2018**)

Le diabète sucré a été identifié comme un facteur de risque indépendant du cancer colorectal, des études épidémiologiques mettant en évidence l'incidence accrue chez les personnes atteintes de ce trouble métabolique. L'obésité et l'inactivité physique sont également reconnues comme des facteurs contributifs, car elles peuvent entraîner une résistance à l'insuline et une inflammation chronique, qui sont toutes deux liées au développement du cancer colorectal (**Wilmink, 1997**).

Le fardeau mondial du cancer colorectal est considérable, avec une augmentation constante de l'incidence et des taux de mortalité, en particulier dans les pays en développement. Les stratégies visant à relever ce défi de santé publique doivent mettre l'accent sur la prévention primaire, le dépistage précoce et les approches de traitement efficaces. Les efforts de recherche en cours sont essentiels pour élucider les interactions complexes entre les facteurs génétiques, environnementaux et liés au mode de vie qui influent sur le risque et la progression du cancer colorectal. (**Rawla et coll., 2019**)

Le CCR est le résultat d'une combinaison de facteurs héréditaires et environnementaux. Plusieurs facteurs personnels sont liés à un risque accru de CCR, notamment des antécédents de maladies inflammatoires de l'intestin, des antécédents familiaux de CCR chez un parent au premier degré et des antécédents de polypes adénomateux du côlon ou du rectum (**Shaw et al., 2018**). Majoritairement, c'est un cancer sans prédisposition héréditaire, mais presque 30% des patients atteints de ce cancer ont des antécédents familiaux du CCR et 5% de ces tumeurs ont une relation avec un syndrome héréditaire tel que le syndrome de Lynch, aussi appelé le cancer colorectal héréditaire sans polypose (**Testa et al., 2018**).

Introduction

Les gènes impliqués dans le syndrome de Lynch sont ceux chargés de la réparation de l'ADN, désignés sous le terme de gènes MMR (MisMatch Repair). Cependant, la variabilité importante de la façon dont la maladie se manifeste pourrait résulter de l'impact d'autres facteurs génétiques et environnementaux. **(Pellat et al., 2019).**

Pour les cancers colorectaux non héréditaires, plusieurs gènes sont mis en jeu. Les mutations qui touchent les gènes responsables de la survenue d'un cancer colorectal mènent à des conséquences irréversibles, mais l'identification de ces mutations aide à réaliser un diagnostic bien précis et d'identifier des biomarqueurs pour mener à des thérapies ciblées **(Gao and Yang,2020).**

Cette étude vise à explorer et comparer les profils génétique du cancer colorectal par outils de bio-informatique, en identifiant les mutations, les altérations chromosomiques et les signatures moléculaires associées à la tumorigenèse colorectal, en caractérisant ces profils génétiques, nous cherchons à mieux comprendre les mécanismes moléculaires sous-jacents à cette maladie complexe.

Dans un deuxième volet nous allons étudier les aspects épidémiologiques et cliniques du cancer colorectal, mettant en lumière son impact significatif sur la santé publique et les différents facteurs de risque impliquées.

Première

*Partie : Etude
bibliographique*

Chapitre I :
Généralités
sur la cancer
colorectal

1 Rappels anatomo-physiologique :

1.1 Anatomie du colon et du rectum :

Le gros intestin est la dernière partie qui constitue l'appareil digestif. C'est la portion de tube digestif comprise entre la valvule iléocœcale et le rectum (**Masson, n.d,2015**).

Le colon est un gros tube en forme de U inversé constitué de muscle se situant sous l'estomac. Tandis que le rectum est un tube plus court relié au colon et se terminant par l'anus. L'ensemble des deux parties mesure environ 2 mètres de long et 4 centimètres de diamètre, soit un volume de 1,8 litre (**figure 1**). (**Raptis et al., 2015**) On peut distinguer anatomiquement huit parties successives : le cæcum, le côlon ascendant, l'angle droit, le côlon transverse, l'angle gauche, le côlon descendant, le côlon iliaque et le côlon sigmoïde ou pelvien. L'ensemble de ces segments coliques se dispose en cadre dans la cavité abdominale (**Masson, n.d,2015**).

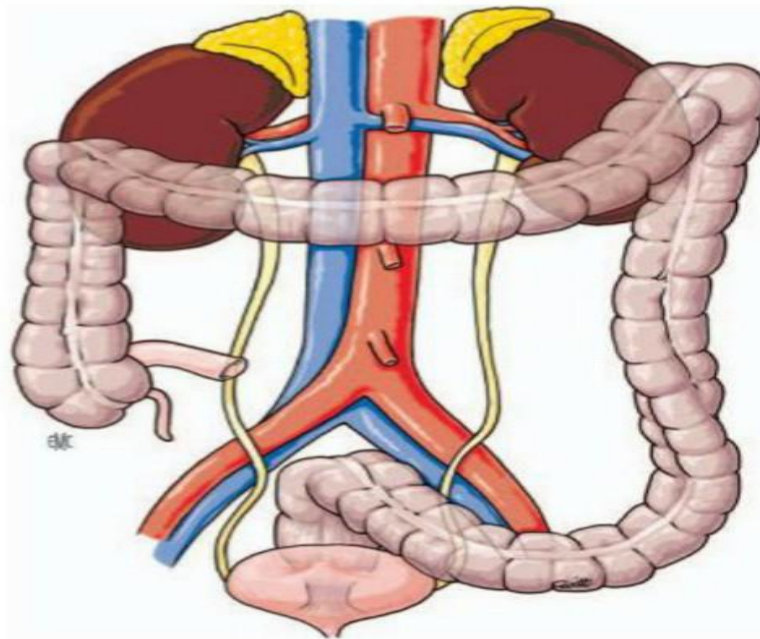


Figure 1 : Situation générale du cadre colique (**Masson, n.d,2015**)

En vue de ses nombreuses fonctions d'absorption des nutriments, fluides et formation des selles, le gros intestin est subdivisé en plusieurs segments ascendants, descendants, transversaux et sigmoïdes et comprend donc le caecum et l'appendice, le côlon, le rectum et le canal anal (**Mahadevan, 2020**).

a. Caecum : segment initial du côlon situé en dessous de l'abouchement iléal (**Masson,n.d,2015**),il se présente sous une forme de poche. C'est la partie qui relie

Chapitre I : Généralités sur le cancer colorectal

l'iléon(dernière partie de l'intestin grêle) au colon. Il fait 5 à 7 cm de long et se trouve précisément dans la fosse iliaque droite (**Schumpelick et al., 2000**).

b. Appendice : L'appendice iléo-caecal, vermiculaire ou encore appelée l'appendice vermiforme représente le carrefour de l'intestin grêle et le côlon via l'abouchement de l'iléon dans le caecum par la valvule iléo-caecale. Sa taille varie entre 7 à 10 cm de long et de 5 à 8 mm de diamètre environ. A cause de son anatomie qui n'est pas fixe, son inflammation peut porter à confusion entre une appendicite ou un cancer du côlon (**de Souza et al., 2015**).

Sa fonction reste inconnue, mais des hypothèses disent que l'appendice est l'amygdale des intestins car il fabrique des lymphocytes, des globules blancs chargés de combattre les bactéries (**Waters et al., 2020**).

c. Colon : Le colon est le segment le plus grand du gros intestin, il relie le caecum au rectum.

Le colon se dispose en cadre dans la cavité abdominale mesurant environ 1,5 m de long pour 4 cm de diamètre. Son rôle est d'absorber l'eau et les éléments nutritifs des aliments presque tous digérés qu'il reçoit du caecum pour en faire une matière fécale qui se déverse dans le rectum. Il se divise en deux parties, droite et gauche. Le terme « côlon droit » fait référence au caecum, côlon ascendant et côlon transverse, tandis que le « côlon gauche » fait référence au côlon descendant, côlon sigmoïde et rectum. (**Waters et al., 2020**). Le colon se subdivise ensuite en quatre parties.

Le côlon ascendant délimite le début du colon et se trouve du côté droit de l'abdomen montant jusqu'à la courbure du côlon appelée angle droit du colon.

Le côlon transverse suit le côlon ascendant et l'angle droit du côlon traversant la partie supérieure de l'abdomen se terminant par la courbure du côlon appelée angle gauche du côlon.

Le côlon descendant suit le côlon transverse et l'angle gauche du côlon se trouvant sur le côté gauche de l'abdomen.

Le côlon sigmoïde est la dernière partie du côlon qui est en forme de C se reliant directement au rectum.

Dans ce sens, on a le côlon proximal qui se constitue du côlon ascendant et du côlon transverse et le côlon distal qui se constitue du côlon descendant et du côlon sigmoïde (**Waters et al., 2020**).

d. Rectum : Le rectum est la portion terminale du tube digestif. Il est divisé en anatomie chirurgicale en trois tiers. Un tiers supérieur péritonisé faisant suite au côlon sigmoïde, un tiers moyen sous-péritonéal présentant des rapports importants en particulier avec l'innervation autonome génito-urinaire, et un tiers inférieur correspondant au canal anal, à l'appareil

Chapitre I : Généralités sur le cancer colorectal

sphinctérien. Par ailleurs, les particularités du drainage lymphatique des cancers du rectum expliquent le rôle clé de la chirurgie dans le traitement de cette affection et dans la prévention des récurrences locales (Masson, n.d,2019). Il est relié au colon sigmoïde et mesure entre 12 à 25 cm. Son rôle est de recevoir les selles produites par le colon et les emmagasiner jusqu'à leur évacuation du corps à travers le canal anal qui se termine par l'anus. (Liu and Zeng, 2020).

- Canal anal :

Le canal anal représente le prolongement du rectum jusqu'à l'extrémité du tube digestif qui est l'anus. Ce dernier joue un rôle vital en tant que défense contre les organismes qui tentent de pénétrer dans le corps ayant la capacité de faire la différence entre solide / liquide et gaz par son renforcement en muscles. Le canal anal mesure en moyenne 2,5 à 4 cm de long et a deux sphincters, interne (IAS) et externe (EAS). Chaque sphincter a une fonction distincte de l'autre. Le IAS se caractérise par un contrôle non volontaire et un maintien de pression au repos en l'absence de distension rectale, tandis que le EAS se caractérise par un contrôle volontaire en gardant l'orifice du canal anal fermé qui se détendue cas de défécation. (Ahmed and Qureshi, 2020).

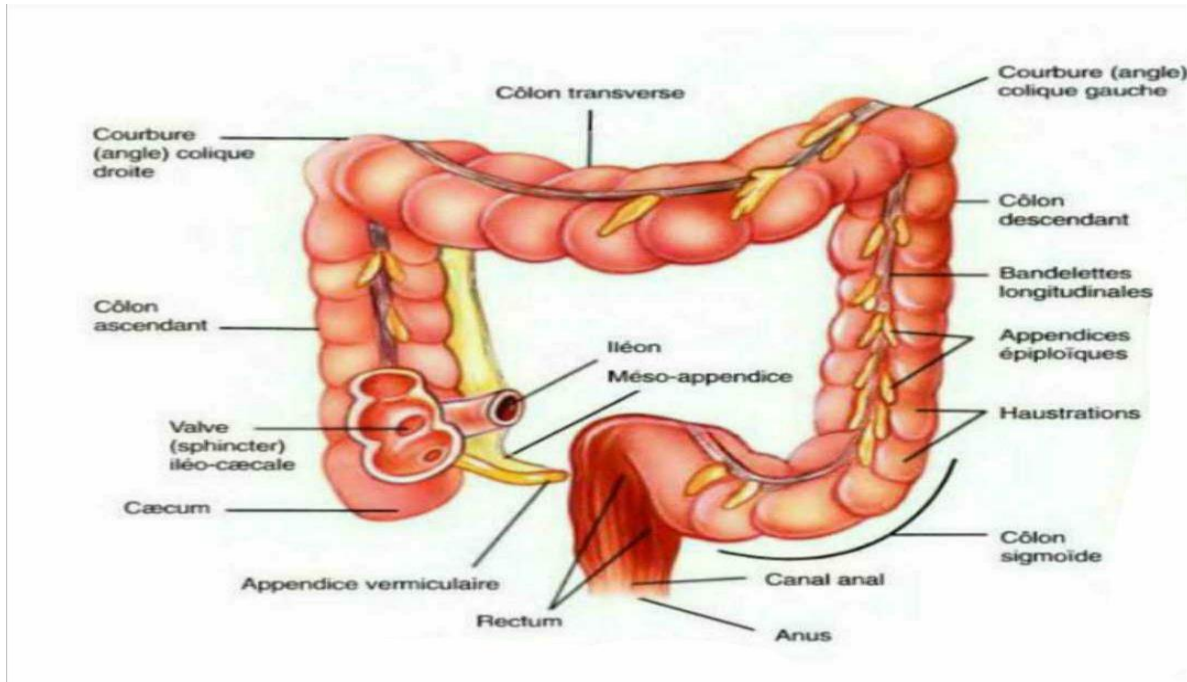


Figure 2 : Anatomie colon-rectum (Jérôme Kabwe Kikombwe,2016)

2 Histologie du colon et du rectum :

2.1 Histologie du colon :

La paroi intestinale est constituée de plusieurs « couches » histologiques dont la composition ne varie que très peu. En effet, comme dans le reste du tube digestif, le côlon présente une muqueuse, une musculaire muqueuse, une sous-muqueuse, une musculeuse et une séreuse. Cette paroi se distingue cependant de celle de l'intestin grêle par l'absence de certains dispositifs d'amplification de surface, notamment les valvules conniventes ou les villosités. (**kalmogho, 2001** et **Guennouni, 2014**) l'histologie du côlon est comme suit :

-La muqueuse du colon : est en contact avec la lumière du tube digestif. Elle comporte un revêtement épithélial, soutenu par un tissu conjonctif appelé **chorion**. La muqueuse se termine par une mince couche de tissu musculaire lisse appelée muscularis- mucosae ou muqueuse musculaire. (**Alan stevens et James lowe, 2006**).

-La tunique sous muqueuse : située juste à l'extérieur de la muqueuse, est un tissu conjonctif lâche qui renferme des vaisseaux sanguins et lymphatiques, des follicules lymphatiques et des neurofibres.

-La tunique musculaire : se compose de deux couches : l'une, superficielle, longitudinale, incomplète, épaisse seulement au niveau des bandelettes ; l'autre, profonde, formée de fibres circulaires.

-La séreuse : la couche la plus externe, a un rôle protecteur et est formée par le péritoine viscéral. (**Alan Stevens et James lowe, 2006**).

2.2 Histologie du rectum :

Le rectum a une structure voisine de celle du côlon : muqueuse, sous muqueuse contenant le plexus veineux hémorroïdal, musculeuse en deux couches, couche superficielle de fibres longitudinales et couche profonde de fibres circulaires.

La séreuse toutefois ne tapisse pas toute l'ampoule rectale mais seulement la partie haute de ses faces latérales et la moitié inférieure de sa face antérieure correspond au cul de sac de Douglas.

Le rectum périnéal (ou canal anal) présente outre le changement de muqueuse, une architecture musculaire beaucoup plus complexe correspondant à l'appareil sphinctérien (**Alan Stevens et James lowe, 2006**).

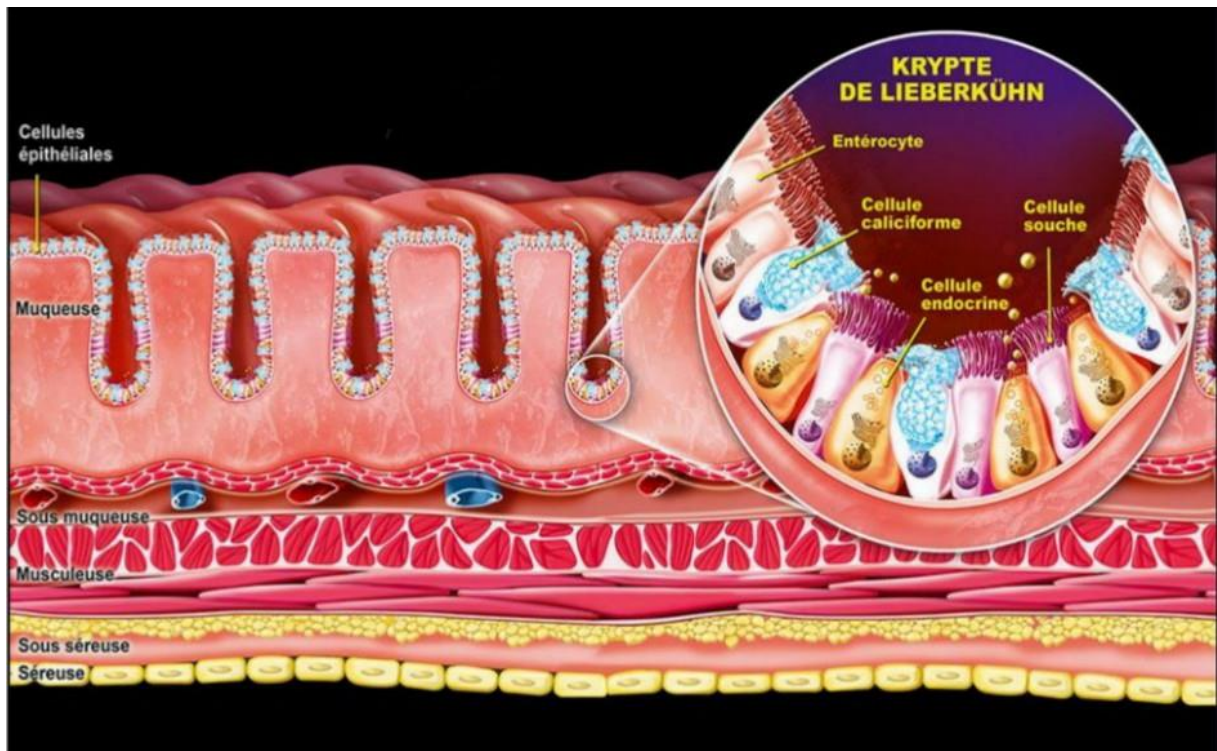


Figure 3 : Coupe histologique de la muqueuse du colon (Illustration médical vérginiediène)

Chapitre II :
Cancer
colorectal

1 Définition du cancer colorectal :

Le cancer colorectal est une tumeur maligne des cellules qui tapissent l'intérieur du côlon ou du rectum.

Il se développe à partir d'une cellule initialement normale qui se transforme et se multiplie de façon anarchique, à la suite d'une mutation. Sa dénomination dépend de leur position. A ce titre, lorsque la tumeur se trouve à plus de 15 cm de l'entrée du rectum, il s'agira du cancer du côlon et si elle se positionne à moins de 15cm, il s'agira du cancer du rectum. (IARC) (2018).

Ce processus commence par une aberration, évoluant vers une lésion précurseur néoplasique (un polype), pour donner une tumeur colorectale, ce processus se déroule sur une période de 10-15 ans. On suppose actuellement que la cellule d'origine de la majorité des cancers colorectaux est une cellule souche cancéreuse résultant d'une accumulation progressive d'altérations génétiques et épigénétiques qui inactivent les gènes suppresseurs de tumeurs et activent les oncogènes. (Dekker et al,2019).

Environ 40% des cancers colorectaux touchent le rectum et 60% le colon, principalement dans sa partie la plus basse. Les localisations sur le colon gauche (26%) sont plus fréquentes que les localisations sur le colon droit (14%). La localisation rectale prédomine nettement (50%). (IARC) (2018).



Figure 4 : Représentation du cancer colorectal

(<https://images.app.goo.gl/MLUifnuyKyVzSnWXA>)

2 Développement du cancer colorectal :

Le cancer colorectal grandit souvent lentement et ne produit généralement pas de symptômes avant atteignant une taille considérable de plusieurs centimètres, ce qui peut bloquer le passage des selles et entraîner des crampes, douleur ou saignement pouvant se manifester par un saignement visible avec selles ou, rarement, selles foncées « goudronneuse ».

La plupart des tumeurs du côlon se développent via un processus en plusieurs étapes impliquant une série de changements histologiques, morphologiques et génétiques qui s'accumulent au fil du temps. (Frank SA, 2016).

Les différentes étapes du CCR progression, ainsi que leurs accompagnements histologiques, les changements morphologiques et génétiques sont décrits plus loin et dans la **figure 5**.

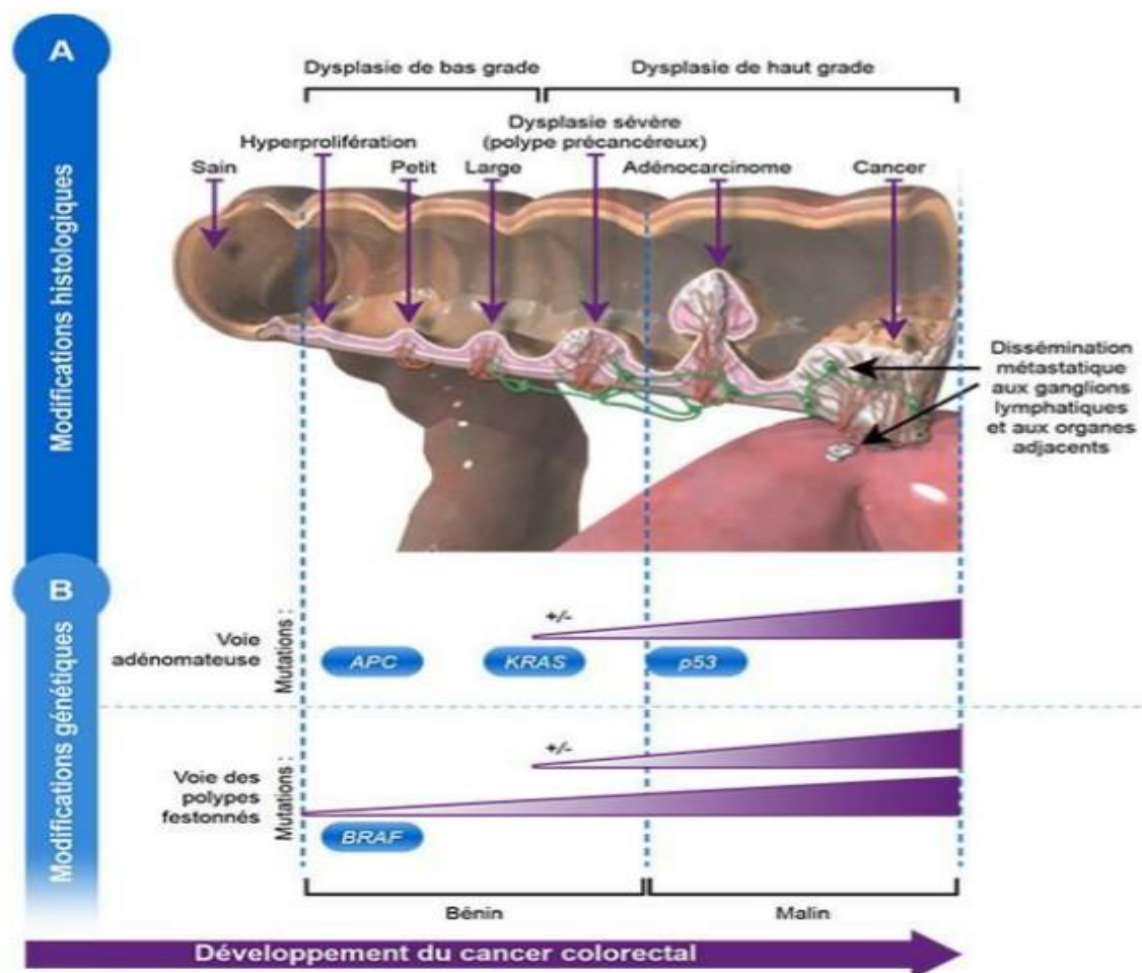


Figure 5 : Méthodes de développement et de dépistage du CCR.

Notes : (A) Changements histologiques du CCR ; (B) changements génétiques acquis du CCR (O'Brien MJ.,2006).

2.1 Les altérations génétiques :

Le CCR est souvent caractérisé par les changements dans son paysage génétique. La classification du CCR en raison de ses voies moléculaires prédominantes comprend une instabilité chromosomique une voie d'instabilité des microsatellites et un phénotype de méthylateur d'îlot CpG. Ces sous-types de CCR sont associés à des altérations dans un ensemble spécifique de suppresseurs et oncogènes (**Alzahrani, S.M; et al., 2021**). Par exemple, comme mentionné précédemment, la mutation du gène APC est un L'inactivation de l'APC améliore l'activité des cycline D1, c-myc, c-Jun, qui favorise la prolifération cellulaire (**Tanaka, T,2009**). De plus, mutant Le KRAS, présent dans 30 à 50 % des tumeurs CCR, influence l'activité du RAF/MEK/ERK et les voies de signalisation PI3K/PTEN/AKT, conduisant à une cascade d'événements qui alimentent pire survie globale (**Arvelo, F ; et al., 2015**).

Par exemple, l'activation aberrante de la voie RAF/MEK/ERK par le mutant KRAS mène à l'upregulation du récepteur de facteur de croissance I d'insuline-like (IGF-IR), favorisant ainsi la métastase du CRC dans le foie (**Chu, P.-C ; et al., 2018**).

La mutation KRAS a également un impact sur la normale polarité cellulaire, synthèse protéique, angiogénèse et fonctions de mort cellulaire dans les cellules CCR les lignées et les patients (**Meng, M; et al.,2021**). Notamment, la mutation de la valine (V) en acide glutamique (E) au résidu 600 sur BRAF (BRAFV600E), une kinase en aval de KRAS, se trouve dans les microsatellites des patients stables atteints de CCR et contribue à de mauvais résultats cliniques, y compris la résistance à Thérapie anti-épidermique du récepteur du facteur de croissance (EGFR)(**Midthun, L;etal.;2019**).Mutations somatiques du phosphatidylinositol (PI3K) sont trouvés dans ~30% de CCR et englobent la perte de PTEN ;et l'amplification des récepteurs d'insulinubstrate 2 (IRS2), AKT et PAK4 (**Markowitz, S.D; Bertagnolli, M.M,2009**).De même, la mutation et la perte de TP53 sont signalées dans jusqu'à 75 % des cas de CCR. Perte de TP53 compromet la régulation du cycle cellulaire dans le CCR par la suppression de BubR1, p21, et p27 activités (**Malki, A ; et al.,2021**).

Aussi, la perte d'hétérozygotie au bras long du chromosome 13 (18q LOH) est trouvé dans 80% des patients CCR (**Maslankova, J;et al.,2022**).Certains des principaux gènes suppresseurs de tumeur qui sont affectés par cette aberration chromosomique comprennent les petites mères contre décapentaplegichomolog SMAD2, SMAD4, netrinrécepteur DCC et Cdk5. Notamment, SMAD2 et 4 sont des effecteurs terminaux de la voie de signalisation du facteur de croissance transformatrice (TGF)- β , et ils jouent un rôle dans la suppression de la

traduction des protéines, de la croissance cellulaire et de la prolifération, et transition épithéliale-mésenchymateuse (TEM) (Maslankova, J.;et al.,2022).Collectivement, il existe plusieurs autres gènes les modifications qui stimulent le développement et la progression de la Croix-Rouge canadienne, et d'autres restent à être Par la suite, grâce à des stratégies de séquençage approfondies, les scientifiques seront en mesure de Meilleure stratification génétique des patients atteints de CCR pour fournir des traitements efficaces sur mesure (Armaghany, T et al.,2012 et Mendelaar, P.A.J.; Smid,et al.,2021).

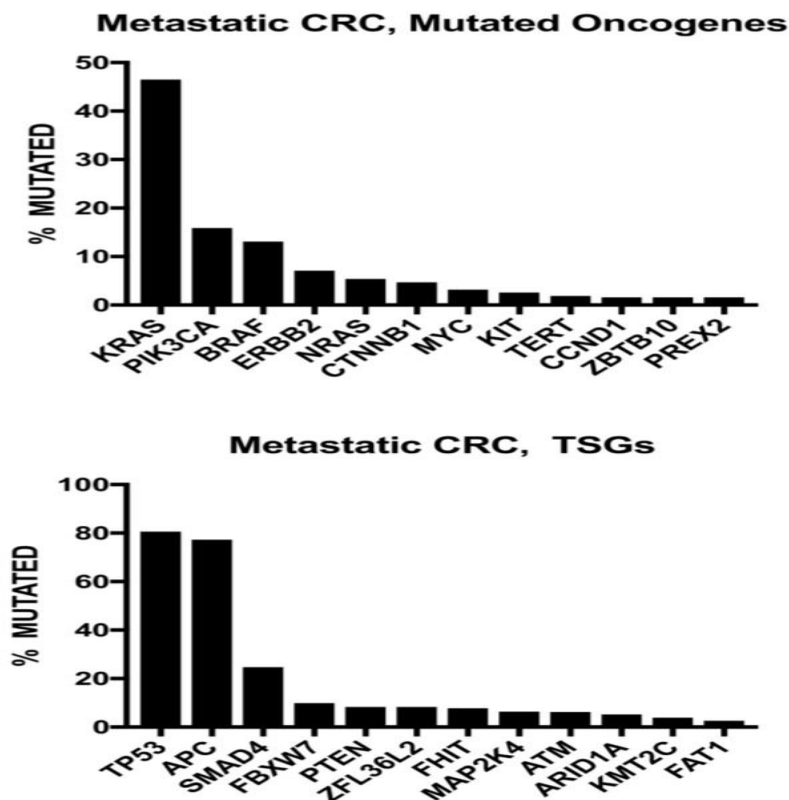


Figure 6 : Fréquence des altérations génétiques les plus récurrentes observées chez les patients atteints de CCR métastatique (Priestley, P.,2019).

2.2 L'instabilité génomique :

Dans le cancer du côlon, trois voies distinctes de l'instabilité génomique ont été : Instabilité chromosomique, Instabilité des microsatellites et CpG Island Methylator Phenotypepathways (Pino MS, Chung DC,2010).

2.2.1 L'instabilité chromosomique :

Cette voie d'instabilité chromosomique (CIN) est également connue sous le nom d'adénome-carcinome et il suit une progression dictée de la génétique et de la corrélation les changements histologiques. La génomique les changements comprennent l'activation de proto-onco- gènes (KRAS) et inactivation d'au moins trois gènes de suppression tumorale, à savoir, perte d'APC (région chromosomique 5q21), perte de p53 (région chromosomique 17p13), et perte d'hétérozygotie pour le bras long du chromosome 18 (18q LOH) (**Weinberg RA,2006**). Récemment mutations impliquant d'autres gènes ont été décrit, comme le TGFBR etPIK3CA, qui sont nécessaires pour l'adénome-modèle de séquence de carcinome.

APC est le gène initial le plus commun muté dans le co-familial/héréditaire et sporadique Il existe une controverse quant à savoir si L'instabilité génomique déclenche l'adénome voiture-séquence de cinomes ou si elle survient pendant le processus et facilite l'évolution vers le CCR (**Sieber OM, et al.,2003**). Instabilité chromosomique ou microsatellite L'instabilité (MSI) peut être observée dans l'adénomas (**ShihIM,et al.,2001**). Ainsi, l'instabilité génétique semble être présent lors de l'initiation de l'adenoma, avant la mutation du gène APC et proprogression vers une malignité franche (**MichorF,et al .,2005**).

TP53 Mutation : Le gène TP53 est significativement impliqué dans le contrôle du cycle cellulaire et l'apoptose est couramment muté dans CCR (**Lan DP.,1990 et Vogelstein B.,1988, et al**). Le protéine p53 induit l'arrêt du cycle cellulaire G1et facilite la réparation de l'ADN avant une cellules engager dans le processus de reproduction de l'ADN. Si la réparation de l'ADN échoue, p53induit la mort cellulaire (apoptose).

18q Perte d'hétérozygotie (LOH) : LOH dans la région de 18q21 est fréquemment dans le cancer colorectal avancé. LOH est définie comme la perte d'une des deux copies ou allèles d'un gène. Souvent l'allèle restantes affecté par une mutation (**Forcet C,et al.,2001**).

2.3 Instabilité des microsatellites (MSI) :

Les nucléotides d'ADN sont altérés par l'environnement. Mutagènes mentaux et erreurs spontanées. Pendant la réplication cellulaire, l'ADN polymérase « lit » un brin d'ADN intact comme modèle et l'utilise pour synthétiser une copie identique (réplication semi-conservatrice). Cependant, L'ADN polymérase n'est pas parfait, et les erreurs se produisent pendant la réplication de l'ADN. Tandis que l'ADN La polymérase consiste à assembler des nucléotides dans un 5= à 3= direction, il regarde continuellement balayage arrière du brin

assemblé pour les erreurs. Lorsqu'une erreur est détectée La polymérase recule et utilise son activité exonucléase endogène à rédéplacer l'article erroné. Cette preuve .la fonction de lecture n'est pas parfaite. La vérifications du système de réparation des allumettes répare les défauts qui ont été négligés par ADN polymérase.

MSI est la marque de fabrique du syndrome de Lynch (Cancer colorectal héréditaire de Non-Polypose) et est vu dans plus de 95% En revanche, pour la plupart des cancers colorectaux radiques, Les mécanismes responsable de l'instabilité chromosomique principal insaisissable, et MSI est responsable de seulement 15 % à 20 % des cas (**Geiersbach KB et Samowitz WS.,2011**).Le syndrome de Lynch, qui explique 3 %-5 % de tous les cancers colorectaux, sensibilité dominante au cancer tosomal trouble causé par des mutations germinales. C'est le caractérisé par un risque accru de côlon cancer et cancers de l'endomètre, ovaire, estomac, intestin grêle, hépatobilie voies respiratoires, voies urinaires, cerveau et peau. Le risque à vie de cancer colorectal et endo. Le cancer palustre du syndrome de Lynch est de 60 % – 80 % et 40 % – 60 % (**Meyer LA, et al.,2009**). Répétitions courtes en tandem, également Les microsattellites sont petits ADN répétitif, composé de mono-, di-, tri-et tétranucléotides re- tourbe de l'ordre de centaines de nucléotides dans chaque bloc dispersé partout le génome (**Abeloff MD.,1995**).

2.3.1 Instabilité épigénétique et CpG Méthylation :

Multiples mécanismes de régulation épigénétique réguler l'expression de l'ADN sans altérer la séquence nucléotidique. Aberrant epige-une réglementation netique au moyen de méthylation. L'identification des régions promotrices de gènes est commune n CCR et est aussi importante que l'ADN muta-Réduction de l'inhibition du supprimeur de tumeur gènes. L'hyperméthylation aberrante implique la fixation covalente d'un groupe méthyle à la position 5' de cytosine et prend place dans les dinucléotides CG répétitifs ou CpG- riches étendues d'ADN au sein du promoteur région. CpG indique une cytosine (C) suivie par guanosine (G), avec un phosphodiester (p) bond. Dans les cellules normales, les îles CpG sont généralement dans un état non éthylé. Dans les absences de méthylation, le gène est exprimé normalement. En présence de pro- Le gène est la transcription- à régulation descendante (c'est-à-dire silencieusement). Silencing de la fonction de gène supprimeur de tumeur peut résulter de l'hyperméthylation du promoteur impliquant les deux copies d'un gène supprimeur de tumeur, ou combinaison de perte d'un allèle par suppression ou mutation combinée à l'extinction du autre allèle via l'hyperméthylation du promoteur. La méthylation aberrante de MLH1 se produit dans 80% des cancers colorectaux MSI sporadiques.

Le phénotype méthylateur de l'île CpG (CIMP) est une sous-classe de cancers colorectaux avec une proportion du gène étant l'hyperméthylé. Ces sous-classes de tumeurs commencent à avoir des mutations BRAFV600E (**Weisenberger DJ, et al., 2006**).

La sous-classification du CIMP a également été établie (par exemple CIMP2, CIMP-low, CIMP-high), soulevant la possibilité de classer les tumeurs non seulement par l'instabilité génomique, mais aussi par instabilité épigénétique (**Ogino S, et Shen L, et al., 2007**).

2.4 Les mutations ponctuelles :

Les mutations ponctuelles ou brutes dans un certain nombre de les oncogènes ou suppresseurs de tumeurs ont été impliqués dans le développement du cancer colorectal dans tous les coins et toutes les populations du monde. Un certain nombre de gènes importants dont les mutations ont été constatées pour être présents dans le cancer colorectal ont été discutés en bref comme ci-dessous :

-**TP53** : Le gène TP53 est situé sur le bras court (p) du chromosome 17, On trouve des délétions de 17 p dans 6 à 25 % des adénomes du côlon et dans jusqu'à 75 % des carcinomes du côlon (**Baker et al., 1989**). Le gène TP53 code une protéine, qui maintient l'intégrité génomique en induisant l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose lorsque l'ADN est endommagé (**Levine et al., 1991**). Les mutations du gène TP53 se produisent dans près de la moitié de tous les CRC, proposés comme un événement tardif dans la transition d'un adenome au carcinome (**Harris et Hollstein, 1993**). Les mutations On pense que dans p53, une augmentation de la demi-vie de la protéine et souvent associée à une surexpression dans le noyau, dans une perspective (**Remvikos et al., 1990**). Aussi, la plupart des mutations dans le gène TP53 se produisent dans les exons 5 à 8, dans les régions fortement préservées, et dans les trois principaux domaines structurels de la protéine p53 (L2, L3, et boucle-feuille-hélice) (**Borrensen-Dale et al., 1998**). Ces mutations provoquent la synthèse d'une protéine stable qui perd la capacité de lier l'ADN et de provoquer l'activation de gènes cibles (**Soussié et Beroud, 2001**).

- **KRAS** : Le gène KRAS situé à 12p12 se compose de six exons, répartis sur 35 kb d'ADN génomique, l'épissage alternatif d'ARN révèle deux transcriptions différentes de 5,5 et 3,8kb. Ras protéines petites monomères protéines de 189 acides aminés d'un poids moléculaire de 21 Kd (**Watzinger et Lion, 1999**). Ceux-ci fonctionnent comme de petits GTPases le cycle entre la guanosine diphosphate (GDP) inactive et liée et les conformations liées à la guanosine triphosphate (GTP) active (**Boguski et McCormick, 1993 ; Donovan et al., 2002**). La famille humaine ras se compose de trois proto-oncogènes, Harvey (H)-, Kirsten (K)-, et N-ras, tous

qui possèdent une activité GTPase intrinsèque, impliquée dans la régulation de leur activité. Les protéines RAS contrôlent plusieurs voies dans d'une manière propre au tissu, affectant la croissance cellulaire, la différenciation, et apoptose (**Khosrave-far et Der, 1994**). Mutations spécifiques dans Les gènes RAS conduisent à la formation de protéines constitutivement actives, qui déclenchent la transduction de signaux prolifératifs et/ou différentiels, même en l'absence de stimuli extracellulaires (**Fearon et Vogelstein, 1990**)(**Schubbert et coll., 2007**).

-APC : APC est un gène suppresseur de tumeur classique situé sur 5q21 contenant 21 exons. La transcription de l'APC est de 9,0 kb et l'isoforme la plus courante de la protéine APC contient 2843 acides aminés d'un poids moléculaire de 310 kD. La protéine d'APC se compose d'un domaine d'oligomérisation, région d'armadillo dans le N-terminus, a nombre de répétitions d'acides aminés 15 et 20 dans la partie centrale, et un C-terminus qui contient un domaine de base et des sites de liaison pour EB1 et la grande protéine de disque humain (HDLG). Bien qu'il fasse partie intégrante du mécanisme de signalisation Wnt, il joue également un rôle dans l'adhésion cellulaire, la stabilité du cytosquelette microtubulaire, la régulation du cycle cellulaire et peut-être l'apoptose (**Fearnhead et coll., 2001**).

Le produit du gène APC régule indirectement la transcription d'un certain nombre de gènes critiques de prolifération cellulaire, par son interaction avec le facteur de transcription β caténine. La liaison d'Apc à la β -caténine conduit à la destruction de la caténine bêta à médiation ubiquitine ; la perte de la fonction Apc augmente la transcription des cibles de la caténine bêta. Ces cibles comprennent la cycline D, C-myc, les éphrines et les caspases.

APC interagit également avec de nombreuses protéines associées à l'actine et aux microtubules. APC elle-même stabilise les microtubules. Il a été démontré que la troncation de l'APC affecte la fixation des chromosomes dans les cellules cultivées. Les rôles d'APC dans la migration cellulaire ont été démontrés in vitro et dans des modèles murins (**Hamelin, 1998 ; Polakis, 2000 ; Tirnauer, 2005**).

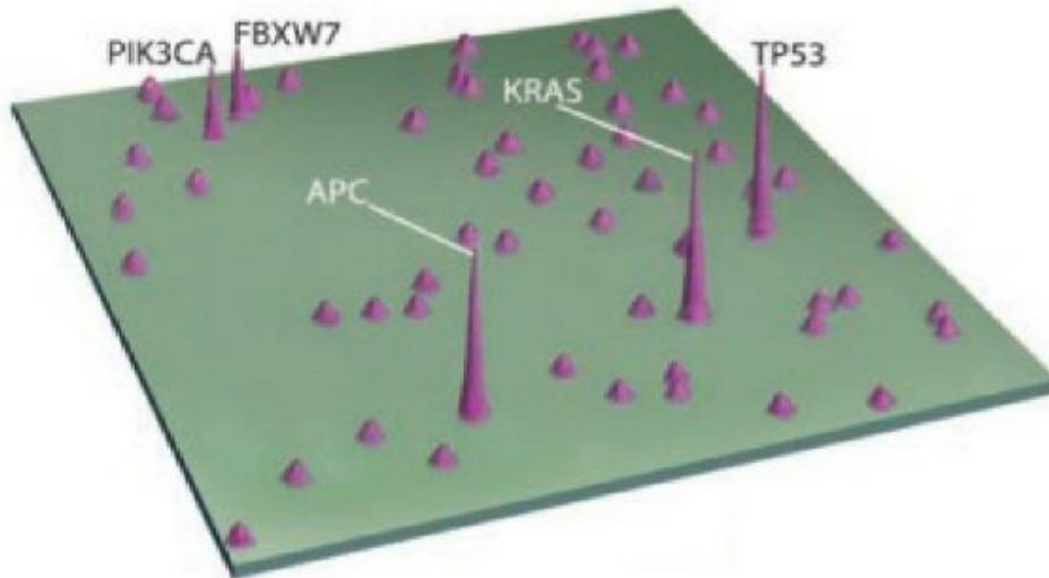


Figure 6 : Carte à deux dimensions des gènes mutés dans les cancers colorectaux (D'après Wood LD et al, Science (2007))

2.5 Les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeur du cancer colorectal :

Les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeur du cancer colorectal L'ensemble des altérations génomiques (mutations ponctuelles, altérations du nombre de copies de gènes, translocations, modifications épigénétiques) conduit le processus de tumorigènes en modifiant des gènes qualifiés de proto-oncogènes ou de gènes suppresseurs de tumeurs ; les altérations génétiques entraînent l'activation des proto-oncogènes (devenus oncogènes), et l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs. On définit les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs comme des gènes dont les mutations « conductrices » apportent un avantage sélectif de croissance aux cellules tumorales. Ainsi, dans le cancer colorectal de nombreux gènes ont été identifiés pour être soit des oncogènes, soit des gènes suppresseurs de tumeurs (**Cancer Genome Atlas Network, 2012; Fearon, 2011; Vogelstein et al.,2013**).

Les oncogènes peuvent coder pour des facteurs de croissance ou leurs récepteurs, des molécules de signalisation, des modulateurs du cycle cellulaire, et autres facteurs qui régulent la prolifération et la survie des cellules. Les gènes suppresseurs de tumeurs quant à eux maîtrisent la prolifération et la croissance cellulaire, les points de contrôle du cycle cellulaire, la mobilité , l'invasion, ou autres fonctions liées à la différenciation cellulaire normale (**Boland and Goel,2010**).

Du fait de son implication majeure dans la polypose adénomateuse familiale, le gène suppresseur de tumeur le plus étudié dans le cancer colorectal est le gène APC (Adenomatous Polyposis Coli). La mutation du gène APC semblerait être un événement précoce du développement des adénomes. Contrairement à d'autres gènes mutés dans le cancer colorectal, la fréquence de mutation du gène APC est la même dans les petits adénomes que dans les adénomes avancés et les carcinomes. Les mutations du gène APC sont retrouvées dans les lésions précoces incluant les adénomes microscopiques. Parmi les adénomes et les carcinomes colorectaux sporadiques, 70 à 80% présentent des mutations somatiques du gène APC qui l'inactivent (les deux allèles du gène APC sont inactivés) (**Fearon, 2011**). La protéine APC est un partenaire de liaison et un régulateur de la -caténine dans la voie de signalisation Wnt dépendante de la -caténine (**Figure 7**). Dans approximativement 80% des CCRs dans lesquels les deux allèles du gène APC sont inactivés, la phosphorylation coordonnée et la dégradation de la -caténine sont perturbées. En l'absence de la protéine APC, la -caténine est stabilisée et les gènes cibles de la voie Wnt sont activés. La voie de signalisation Wnt est un élément clef de l'homéostasie intestinale et est essentielle pour une prolifération efficace dans les cryptes intestinales (**Fevr et al., 2007**).

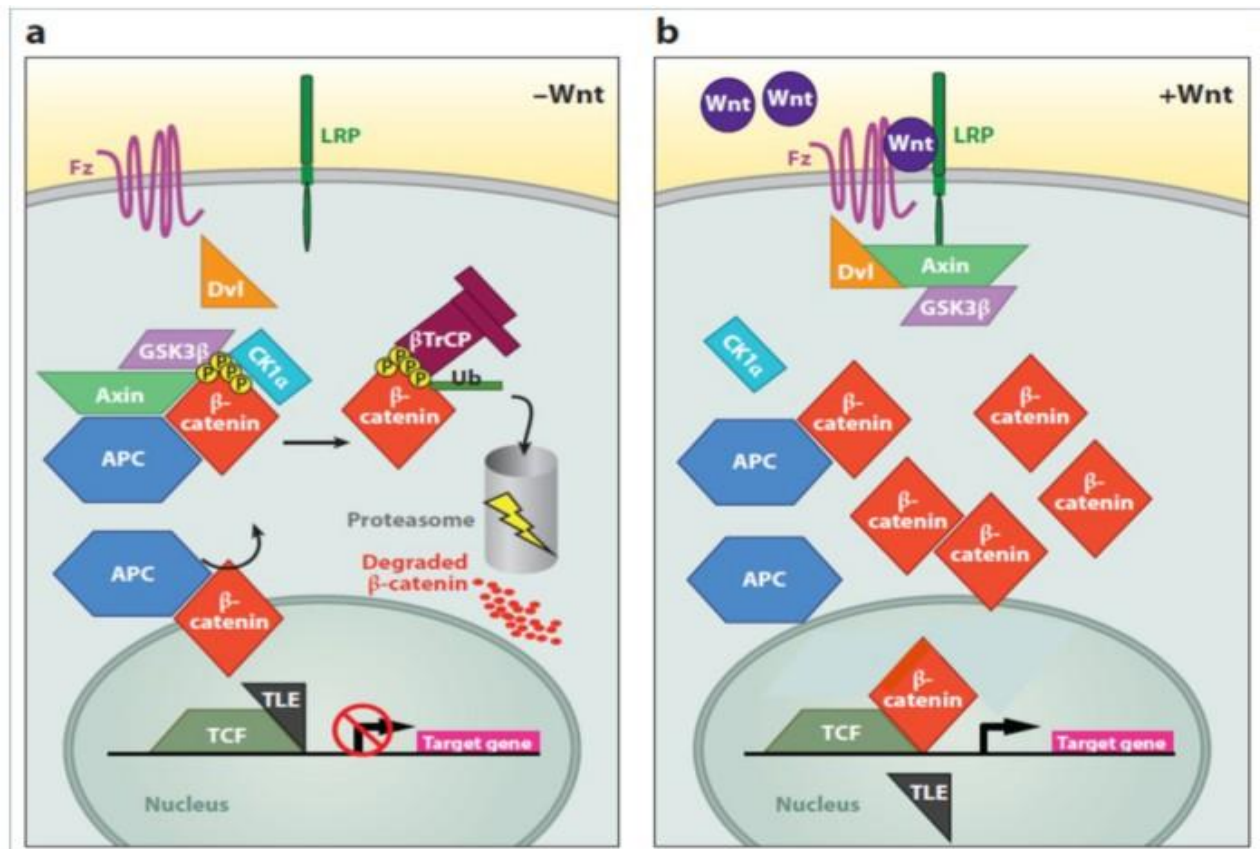


Figure 7 : Modèle de voie de signalisation Wnt dépendante de la β -caténine (D'après Fearon ER, *AnnuRevPathol.* (2011) .

a) La protéine APC, ainsi que la GSK3 β , l'Axin, et la CK1a, forment une partie d'un complexe dit de destruction. Ce complexe phosphoryle la β -caténine en N-terminal au niveau de résidus sérine et thréonine conservés. Cette phosphorylation crée un motif de reconnaissance pour la protéine β TrCP ; membre d'un complexe ubiquitin ligase. Ce dernier induit la polyubiquitination de la β -caténine, conduisant à la dégradation de celle-ci par le protéasome. Ainsi, dans la plupart des cellules, les niveaux de β -caténine libre sont finement régulés. La transcription de gènes cibles régulés par le TCF est réprimée par l'interaction entre le TCF et les protéines répressives de la famille TLE.

b) Lors de la liaison des ligands Wnt à un complexe récepteur constitué d'un membre de la famille Frizzled (Fz) et d'un membre de la famille LPR, le complexe de destruction est inhibé en partie par le recrutement de l'Axin au récepteur LPR, et en partie par l'action de Dishevelled sur la GSK3 β . Similaire à l'action des ligands Wnt, les mutations inhibitrices des protéines APC ou Axin, ou bien les mutations des sites conservés de phosphorylation de la β -caténine peuvent mener à l'accumulation de β -caténine libre. Lorsque les niveaux de β -caténine libre sont élevés, la β -caténine peut entrer dans le noyau et activer la transcription de gènes cibles régulés par le TCF tel que le proto-oncogène c-myc.

Abbreviations: glycogen synthase kinase (GSK3 β); casein kinase 1 a (CK1a); β -transducin repeat-containing protein (β TrCP); T cell factor (TCF); transducin-like enhancer of split (TLE); low-density lipoprotein receptor- related protein (LPR); Dishevelled (Dvl).

Les gènes activés de la voie Wnt, le gène le plus crucial est probablement le proto-oncogène c-myc. Le facteur de transcription c-myc régule l'expression de gènes cibles impliqués dans divers processus cellulaires tels que l'apoptose, la progression du cycle cellulaire, la croissance cellulaire et la réplication de l'ADN (**Dang et al., 2006 ; Pelengaris et al., 2002**). Au travers des gènes qu'elle régule, la protéine c-myc participe à la progression tumorale des CCRs (**Myant and Sansom, 2011**).

Par ailleurs, l'altération de la protéine APC, en plus des modifications transcriptionnelles qu'elle entraîne dans la voie Wnt/ β -caténine, engendre des modifications à la périphérie des cellules tumorales, notamment dans les processus d'adhésion cellule-cellule et de migration cellulaire (**Burgess et al., 2011**).

2.6 Les voies de signalisation impliquées dans la progression tumorale :

L'ensemble des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs identifiés dans les cancers participe à des voies de signalisation qui sont perturbées lors du processus tumoral. Plus précisément, une analyse des mutations « conductrices » dans plusieurs types de tumeurs (côlon, poumons, mélanome, pancréas, sein, leucémie, etc...) a montré que toutes ces mutations survenaient dans des gènes impliqués dans un nombre restreint de voies de signalisation bien connues. Les gènes mutés sont ainsi impliqués dans une ou plusieurs des 12 voies de signalisation répertoriées dans la **Figure 8**. Dans le cancer colorectal, les voies de signalisation Wnt/APC, PI3K, MAPK-RAS et TGF β (Tumor Growth Factor) sont particulièrement concernées et nombre de leurs acteurs présentent des altérations génétiques (**Figure 9**). De plus, les 12 voies de signalisation mises en évidence peuvent elles-mêmes être associées à trois catégories d'avantages apportés à la cellule tumorale :

- le destin cellulaire (« cell fate »), - la survie et – le maintien du génome (**Figure 8**) (**Vogelstein et al., 2013**).



Figure 8 : Les voies de signalisation impliquées dans les cellules cancéreuses et Les processus cellulaires qu'elles régulent **D'après Vogelstein B et al, Science (2013)**

Toutes les mutations conductrices mises en évidence dans l'étude de Vogelstein peuvent être répertoriées dans une ou plusieurs des 12 voies de signalisation placées dans le cercle du milieu. Ces mutations confèrent aux cellules tumorales un avantage sélectif de croissance.

Les 12 voies de signalisation peuvent Elles- mêmes être organisées en trois processus cellulaires, représentés dans le cercle extérieur. **D'après Vogelstein B et al, Science (2013)**

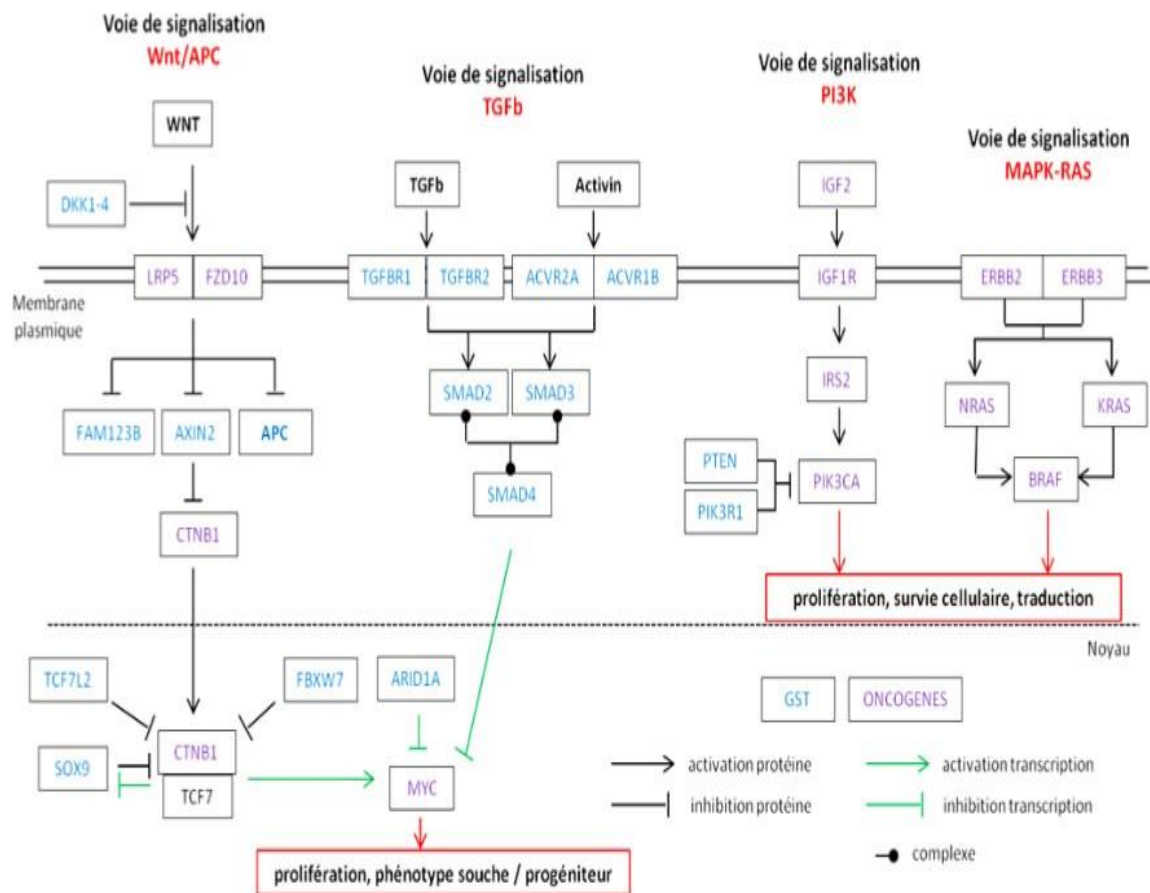


Figure 9 : Modèle des voies de signalisation impliquées dans le cancer colorectal D'après Cancer Genome Atlas Network, Nature (2012)

3 Les formes héréditaires :

Le cancer colorectal (CCR) se classe au troisième rang en termes d'incidence, mais il représente la deuxième cause de mortalité liée au cancer dans le monde (Sung et al.,2021). Comme pour les autres cancers, le CCR est le résultat d'une combinaison de facteurs de risque environnementaux et génétiques. Environ un tiers des CCR présentent un regroupement familial, mais seulement 5 à 16 % des cas sont associés à un variant pathogène germinale/probablement pathogène dans un gène prédisposant à la CCR (Magrin et al.,2021) (Hampel et al.,2022) (Stadler et al.,2021) (Uson et al.,2022) (Stoffel et al.,2020). Le cancer colorectal héréditaire (HCRC) comprend un groupe de syndromes qui peuvent être divisés en deux grandes catégories avec des caractéristiques cliniques différentes : le cancer colorectal héréditaire non polymorphe (HNPCC) et le cancer colorectal polyposé héréditaire (HPCC) (Chen et al.,2022) (Aoun et al.,2022) +(Short et al.,2019).

3.1 Syndromes de polypose :

Selon le type prédominant de polypes, les syndromes de polypose peuvent être sous-classés en polyposis adénomateux (par exemple, FAP), polyposis d'hamartous (par exemple, syndrome de Peutz-Jeghers), et polyposis dentelés.

3.1.1 La polypose adénomateuse familiale :

Le FAP est une maladie héréditaire autosomique dominante causée par des mutations germinales dans le gène adénomateux polyposis coli (gène APC). Après sa première description en 1991 (**Nishisho I et al.,1991**) plus de 1000 mutations hétérogènes du gène ont été signalées (**Leoz ML et al.,2015**).

APC est situé sur le chromosome 5q21 ; le gène se compose de 15 exons et 2843 codons. La plupart des mutations germinales sont localisées dans la 5 moitié du gène, en particulier dans les codons 1061 et 1309. Le PAF classique montre une pénétrance complète de sa variante pathogène et présente un risque à vie de CCR de 100 % avec un âge médian d'apparition sans traitement de 39 ans (**NCCN,2022**).

Les variantes germinales de la partie centrale du gène sont souvent associées à la FAP classique (codon 157-1 595). On dit que les variantes entre codons 1 250 à 1 464 se trouvent dans la région du groupe de mutations (RCM) et sont associées à une polypose abondante (**Yen T et al.,2023**). Un phénotype plus doux avec moins de pénétrance montre AFAP. Les mutations concernant les 5 ou 3 extrémités du gène causent environ 78 % des cas d'AFAP (p. ex., 5 extrémités [codons 1 à 233], la région épissée alternative de l'exon 9 [codons 311 à 412], ou 3 extrémités du codon 1 595) (**Yen T et al.,2023**). Néanmoins, dans une étude de cohorte, 35% des patients présentant des mutations dans ces régions ont montré cliniquement l'image de la PAF classique, et des doutes ont donc surgi quant à savoir si le génotype peut être un indicateur fiable de la PAF du tout (**Anele CC et al. ,2022**).

Le PAF représente moins de 1 % du CCR (**Half E, Bercovich D and Rozen P.,2009**). De plus, jusqu'à 25 % des mutations germinales sont des mutations de novo (**Bisgaard ML et al.,1994**) Il a une prévalence de 1/8 300 à 1/21 500 et se manifeste également chez les deux sexes (**Bülow S et al.,2003**) (**Half E, Bercovich D and Rozen P.,2009**). Concernant le phénotype et la présentation clinique du FAP, deux grands types ont été décrits : le FAP classique et le FAP atténué.

3.1.1.1 Le syndrome HNPCC (Syndrome de Lynch) :

La deuxième forme héréditaire, et la plus fréquente, est le syndrome HNPCC (hereditary non polyposis colorectal cancer) communément connu sous le nom du syndrome de Lynch **(Salvador et al., 2019)**.

Le syndrome de Lynch résulte d'une mutation germinale dans l'un des quatre gènes de réparation de non-concordance (MMR) appelés MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2. De grandes délétions dans un gène de réparation non-mismatch, appelé molécule d'adhérence cellulaire épithéliale (EPCAM) qui réduit au silence l'expression de MSH2, ont également été trouvées pour causer le syndrome de Lynch. Des gènes de réparation inadéquats sont nécessaires pour réparer l'appariement incorrect des bases nucléotidiques pendant la réplication d'ADN **(Gupta D and Heinen CD.,2019)**

Si ces « incohérences » ne sont pas corrigées, la copie qui en résulte pourrait ne pas fonctionner correctement, ce qui augmenterait le risque de cancer. Les personnes atteintes du syndrome de Lynch naissent avec un allèle fonctionnel (copie) d'un gène spécifique et un allèle non fonctionnel d'un gène spécifique en raison d'une mutation héréditaire. Le risque de cancer survient lorsqu'une mutation est acquise dans l'allèle fonctionnel. Il est à noter qu'en de rares occasions, un individu ne naît pas avec le syndrome de Lynch, mais développe une tumeur avec perte des deux allèles entraînant une perte somatique des protéines MMR **(Clark SK 2019)**.

Le dépistage du syndrome de Lynch peut être effectué sur les tissus tumoraux colorectaux et endométriaux par coloration immunohistochimique (IHC) pour les quatre protéines de réparation inadéquates (MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2) et/ou test d'instabilité des microsatellites (MSI) **(Duraturo F et al.,2019)**

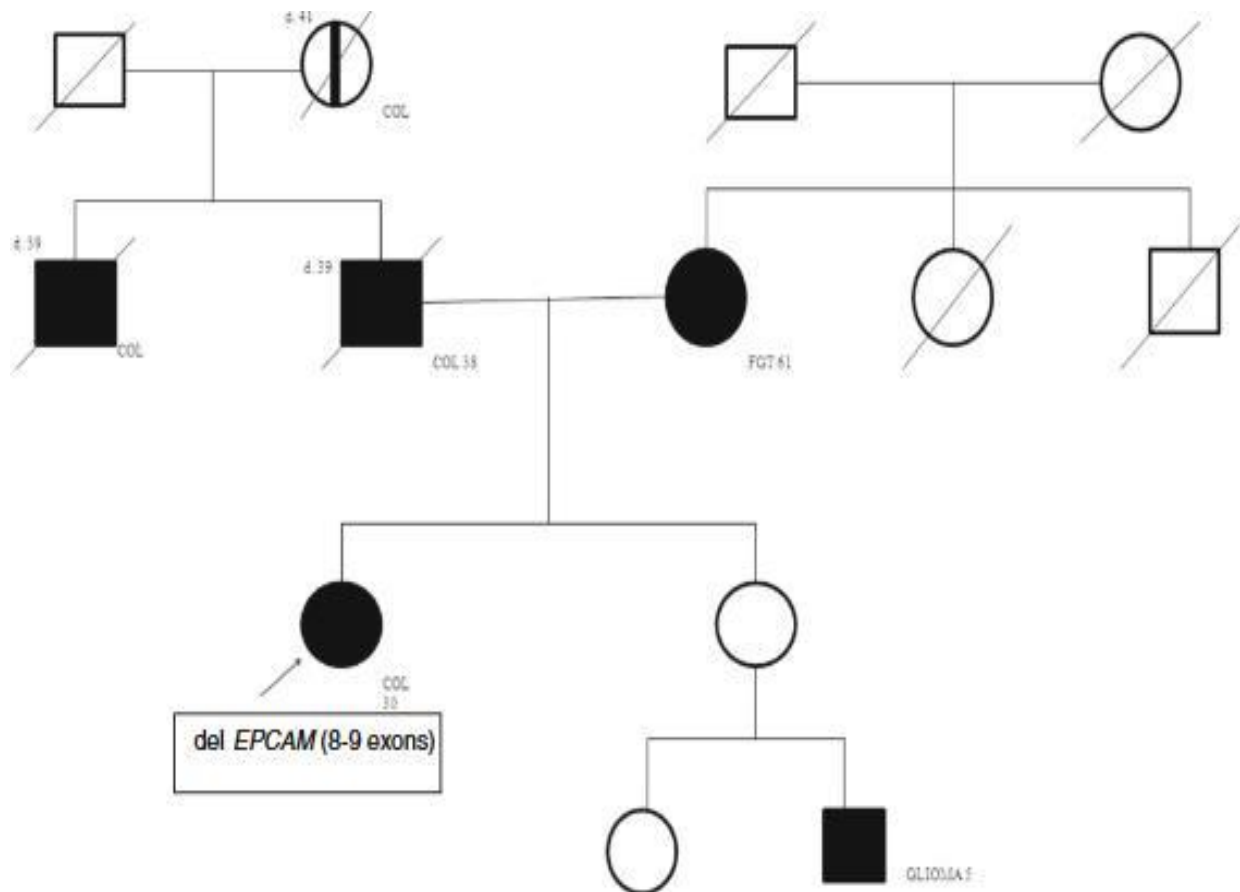


Figure 10 : Pédigree d'une famille atteinte d'un syndrome de Lynch avec une délétion du gène EPCAM (Tutlewska et al., 2013)

3.2 L'angiogenèse tumorale :

L'angiogenèse est considérée comme une étape cruciale dans la croissance tumorale et l'établissement d'une voie de transport pour les cellules tumorales métastatiques. L'angiogenèse est non seulement nécessaire pour soutenir la croissance tumorale, mais aussi pour permettre aux cellules tumorales d'entrer dans le système vasculaire en formant de nouveaux vaisseaux qui se connectent au système circulatoire existant. Ce remodelage vasculaire nécessite l'activation des cellules endothéliales par des facteurs proangiogènes (S. M. Weis and D. A., 2011)

L'angiogenèse implique de nombreux acteurs cellulaires (cellules tumorales, péricytes, macrophages, etc.) ainsi que des régulateurs moléculaires cruciaux de ce processus complexe, tels que les cytokines ou les facteurs de croissance (Chung AS et al., 2010) Les facteurs de croissance de la famille des VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) et leurs récepteurs (VEGFR-1, VEGFR-2 et VEGFR-3) sont les principaux régulateurs de l'angiogenèse (Fischer C et al., 2008) (Dakowicz D et al., 2022).

La liaison de ces facteurs de croissance à leurs récepteurs respectifs déclenche le processus angiogénique par différentes actions :

- Prolifération et bourgeonnement des cellules endothéliales
- Augmentation de la perméabilité vasculaire
- Suppression de l'apoptose
- Recrutement de péricytes (**Chung AS et al.,2010**).

L'angiogenèse tumorale est un processus où de nouveaux vaisseaux sanguins se forment à partir des vaisseaux existants de l'organisme hôte. Initialement, sous l'influence du VEGF (et d'autres facteurs angiogéniques), les cellules qui entourent les vaisseaux sanguins (péricytes) se détachent, ce qui entraîne une dilatation des vaisseaux existants et une augmentation de leur perméabilité (**étape 1**). Ensuite, il y a une dégradation locale de la membrane basale et de la matrice extracellulaire, suivie par la libération de protéines plasmatiques qui favorisent la formation d'une matrice temporaire permettant aux cellules endothéliales de se déplacer (**étape 2**). Ces cellules endothéliales migrent vers les zones environnantes en réponse à des signaux chimiques attractifs, où elles se multiplient et forment des colonnes de migration parallèles (**étape 3**). La fusion de ces colonnes forme un nouveau vaisseau sanguin instable. Enfin, des cellules mésenchymateuses sont recrutées vers ce nouveau vaisseau, où elles se différencient en péricytes. L'interaction entre les péricytes et les cellules endothéliales stabilise alors le nouveau vaisseau (**étape 4**). Ce processus aboutit à la formation de réseaux capillaires fonctionnels dans lesquels le sang peut circuler, favorisant ainsi la croissance tumorale (**Bergers G et al., 2003**).

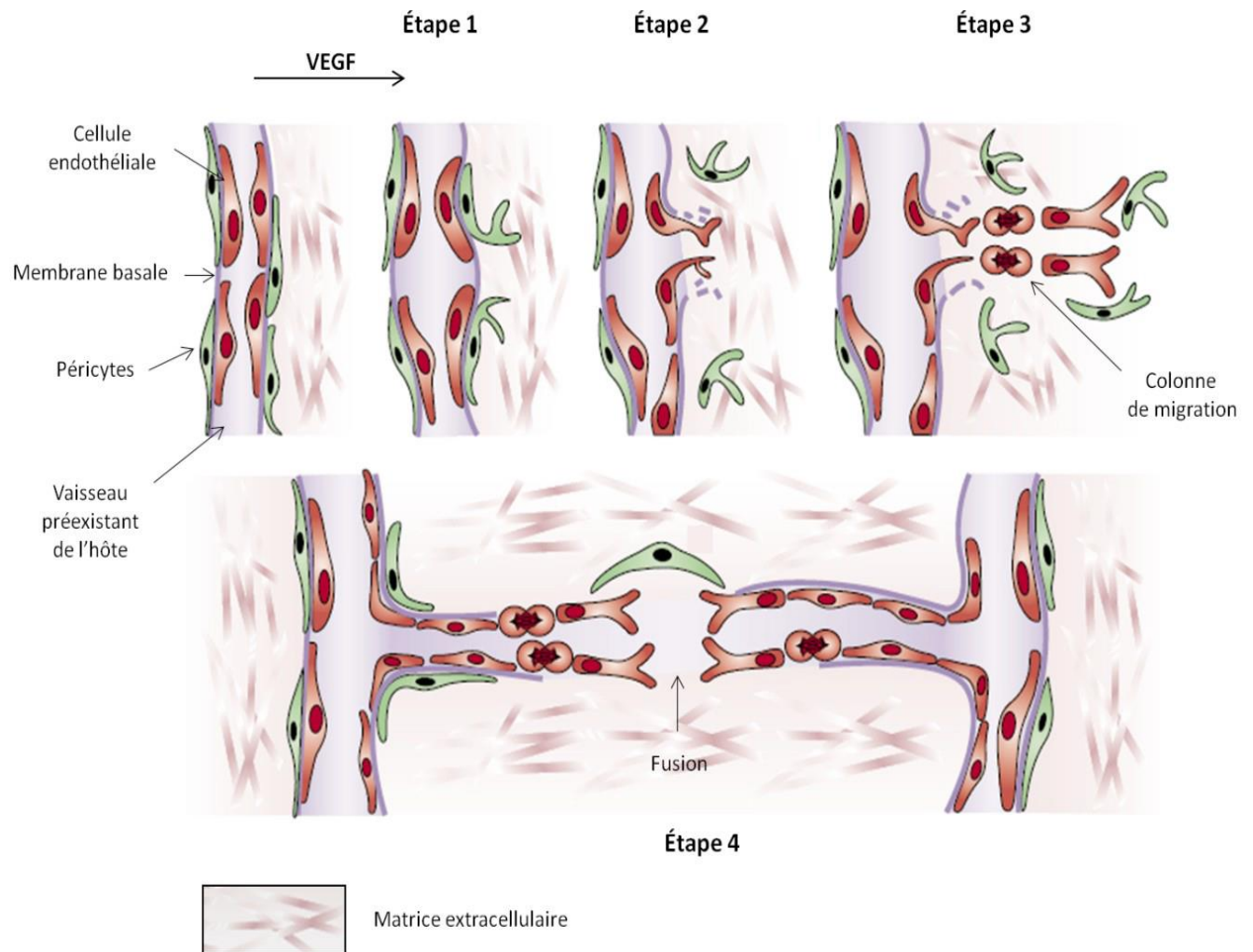


Figure 11 : Mécanismes impliqués dans l'angiogénèse tumorale (Bergers G et al.,2003).

3.3 Les métastases :

Le cancer colorectal (CCR) est l'une des tumeurs malignes les plus courantes dans le monde (Jemal A et al.,2011) et continue d'être l'une des principales causes de décès liés au cancer dans le monde (Jemal A et al.,2010).

Les métastases sont la principale cause de mortalité liée au cancer chez les patients atteints de CCR, comme chez ceux atteints d'autres tumeurs malignes. Métastases à distance la maladie est présente chez environ 25 % des patients au moment du diagnostic initial, et la moitié des patients atteints de CCR développeront une maladie métastatique (Van Cutsem E et al.,2009). La plupart des patients atteints de CCR métastatique ont une maladie incurable.

3.3.1 Métastases hépatiques :

Le foie est l'organe le plus fréquemment impliqué dans le CCRM et souvent le un seul site de métastase dans le CCR, à la fois au moment du diagnostic initial (20 à 25 % des cas) ou après résection de la tumeur primaire (40 % des cas) (**Horner MJ et al.,2009**).

Le processus métastatique du foie dans le CRC implique une série d'étapes telles que (**Paschos KA et al.,2014**) (**Davies JM et al.,2011**) (**Marques I et al.,2013**) :

- **Lyse de la matrice extracellulaire** : les enzymes produites par les cellules cancéreuses modifient la matrice extracellulaire et permettent aux cellules cancéreuses de quitter la tumeur primaire. Les cellules cancéreuses peuvent ignorer la signalisation de l'intégrine et survivre sans contact avec la matrice extracellulaire

- **Adhésion cellulaire** : les cellules cancéreuses expriment des molécules d'adhésion (cadhérines, intégrines, antigène carcinoembryonnaire - CEA) qui favorisent leur adhésion à la matrice extracellulaire

- **Angiogenèse** : certains CCR ont une expression accrue du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) et du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF), facteurs angiogéniques importants associés à un pronostic défavorable. Le réseau vasculaire dont la formation a été induite par les cellules tumorales est peu efficace, fragile et hémorragique. Le VEGF et le PDGF ainsi que le facteur de croissance fibroblastique (FGF) et le facteur de croissance hépatocytaire (HGF) favorisent également la lymphangiogenèse par des progéniteurs endothéliaux circulants dérivés de la moelle osseuse. Les cellules cancéreuses adaptées aux forces mécaniques du système circulatoire et s'attachent aux plaquettes formant ainsi des embolus tumoraux, et sont capables de contourner l'immunosurveillance par une surexpression de protéines protectrices de phase aiguë (**Lee JJ and Chu E.,2014**) (**Silvestri A et al.,2013**) (**Dattatreya S,2013**).

- **Dissémination, invasion et colonisation d'organes éloignés avec croissance ultérieure** : le foie est l'organe le plus impliqué en raison de la circulation portale et de la morphologie du réseau sinusoidale fenêtré.

- la formation de métastases hépatiques est de 4 étapes processus :

- 1) Infiltration microvasculaire avec des cellules tumorales,
- 2) Phase de micrométastase interlobulaire,
- 3) Phase de micrométastase angiogénétique
- 4) Phase établie de métastase hépatique (**Paschos KA et al.,2014**).

3.3.2 Les métastases péritonéales :

Les métastases péritonéales, détectées chez 7 à 10% des patients lors de la présentation initiale, se produisent dans 4 à 19% après résection chirurgicale de la tumeur primaire.

Les taux de survie dans ces cas varient de 5 à 24 mois (**Koppe MJ et al.,2006**). Les métastases péritonéales se développent de façon secondaire à la propagation intrapéritonéale causée par une invasion de la paroi du côlon de pleine épaisseur ou secondaire à la rupture d'un appendice produisant du mucus, le cystadénocarcinome (pseudomyxome peritonei). La propagation péritonéale peut également se produire pendant la chirurgie sous la forme de cellules tumorales ou d'embolies libérées des vaisseaux disséqués ou de la lumière intestinale

3.3.3 Métastases pulmonaires :

Les métastases pulmonaires dans le CCR se produisent dans 10 à 30% de tous les cas à 5-60 mois après résection de la tumeur primaire. Les cellules tumorales atteignent les poumons par dissémination hémotogène (côlon – veine porte – veine cave inférieure – artère pulmonaire) ou, moins fréquemment, par dissémination lymphatique (**Villeneuve PJ. ,2009**). Contrairement au foie, les poumons sont les seuls organes impliqués dans seulement 2 à 4 % des cas (**Dahabre J et al.,2007**). Les adénopathies médiastinales se manifestent par la propagation lymphatique d'une lésion à proximité dans 3,5 % à 16,7 % des cas (**Uña Cidón E.,2011**).

3.3.4 Métastases osseuses :

L'incidence des métastases osseuses dans le CCR varie de 6 % à 10,4 % selon l'étude, avec un temps médian de détection de 11 à 21 mois après la résection de la tumeur primaire. Dans toutes les études examinées, les métastases osseuses étaient associées aux métastases pulmonaires et/ou hépatiques (**Roth ES et al.,2009**) (**Santini D et al.,2012**).

Les lésions métastatiques, généralement multiples, sont secondaires à la dissémination hémotogène et concernent le plus souvent le squelette axial et les segments proximaux des membres. Dans l'ordre décroissant, ils sont situés dans la colonne vertébrale dorsale et lombaire, le sacrum, le bassin, les côtes, le sternum, le fémur proximal et l'humérus et le crâne. La destruction osseuse métastatique n'est pas causée par des cellules tumorales, mais par des ostéoclastes activés par des cellules tumorales qui sécrètent un facteur d'activation ostéoclastique. Ont divisé ce processus en quatre étapes (**Santoro G,2011**) (**Roth ES et al.,2009**) .

Les cellules tumorales adhèrent à la membrane basale; les cellules tumorales produisent des enzymes protéolytiques qui modifient la membrane basale; les cellules tumorales migrent à travers la membrane basale; les cellules tumorales stimulent l'activité des ostéoclastes.

3.3.5 Métastases cérébrales :

Les métastases cérébrales se produisent dans 2-12% de patients avec CCR pendant l'évolution de la maladie et le taux de survie médian varie de 2,8 à 6 mois sans chirurgie et de 6 à 10 mois après la résection des métastases (**Damiens K,et al.,2012**) Les métastases cérébrales se produisent par propagation hématogène et elles peuvent se localiser dans le cerveau (80%), le cervelet (15%) et le tronc cérébral (5%) (**Mege D et al.,2013**).

3.4 Le microenvironnement tumoral :

Si l'étude des cellules cancéreuses (altérations génétiques, protéiques, etc.) a fait l'objet des premières recherches sur le cancer, les tumeurs sont maintenant appréhendées comme des tissus à part entière, complexes et multicellulaires. Les cellules cancéreuses (sur le site primaire ou dans un organe secondaire) attirent vers elles les cellules du stroma qui les entourent, voire des cellules à distance (cellules immunitaires) pour former un microenvironnement tumoral. Les cellules du stroma (fibroblastes, cellules endothéliales, leucocytes infiltrants et autres cellules), sont aujourd'hui clairement impliquées dans toutes les étapes de la progression tumorale. Plusieurs cellules stromales vont non seulement augmenter la croissance de la tumeur primaire mais également faciliter la progression métastatique dans les organes à distance (**Tableau 1**) (**Joyce and Pollard, 2009**). Le microenvironnement tumoral représente un système complexe d'échanges dynamiques entre les cellules cancéreuses et le reste des cellules de l'organisme, chacune influençant le devenir de l'autre.

Tableau 1: Exemples de cellules du microenvironnement jouat un role dans la progression tumorale et métastatique

| Types cellulaires | Fonctions au sein du microenvironnement tumoral | Références |
|-------------------|--|---------------------------|
| Les péricytes | Les péricytes sont des cellules murales qui fournissent un support et des facteurs de survie aux vaisseaux sanguins. Ils | (Gerhardt and Semb, 2008) |

| | | |
|---|---|---|
| | peuvent également bloquer la formation métastatique en maintenant l'intégrité des vaisseaux. | |
| Les plaquettes | Les plaquettes participent à la progression métastatique hématogène en complétant les propriétés adhésives des cellules tumorales (étape d'extravasation) et en protégeant les cellules cancéreuses dans la circulation sanguine de l'activité cytotoxique des cellules NK. | (Gay and Felding-Habermann, 2011; Labelle and Hynes, 2012) |
| Myeloid-Derived Suppressor Cells (MDSCs) | Les MDSCs inhibent les réponses immunitaires anti-tumorales médiées par les lymphocytes T. Elles sont également décrites pour augmenter la néoangiogénèse et donc stimuler la croissance tumorale et la formation des métastases. | (Umansky and Sevko, 2013) |
| Les cellules souches mésenchymateuses (CSMs) | Les CSMs augmentent la dissémination des cellules cancéreuses via un mécanisme dépendant des macrophages. Elles sont également immunosuppressives en inhibant notamment la prolifération des | (Ren et al., 2012; Spaeth et al., 2008; Uccelli et al., 2008) |

| | | |
|---|---|-------------------------------|
| | lymphocytes T. | |
| Les cellules NK (Natural Killer) | Les cellules NK sont des lymphocytes effecteurs du système immunitaire inné. Ils présentent une activité cytotoxique pour les cellules cancéreuses via l'excrétion de perforines-granzymes. | (Waldhauer and Steinle, 2008) |

3.4.1 Les fibroblastes associés aux tumeurs :

Les fibroblastes sont des cellules non épithéliales, non vasculaires et non hématopoïétiques dans le tissu conjonctif qui sont principalement responsables de la formation du stroma extracellulaire.

Les fibroblastes maintiennent l'homéostasie épithéliale des tissus normaux et jouent un rôle important dans la cicatrisation des plaies. Lorsque des lésions mécaniques se produisent ou que le rayonnement, la température, les toxines et les agents pathogènes provoquent des lésions aiguës, les cellules du corps stimulent le système de protection, les macrophages produisent une transformation et un facteur de croissance (TGF- β) et un facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF), et les fibroblastes et les cellules immunitaires prolifèrent et favorisent l'angiogenèse (**Denton AE et al.,2018**).

Les CAFs sont des composants importants du TME et jouent un rôle essentiel dans la tumorigenèse et le développement. Les FAC ont de nombreuses origines potentielles, mais la plupart sont considérées comme provenant d'ancêtres locaux (**Jungwirth U et al.,2021**).

Les cellules tumorales sont généralement dérivées de fibroblastes dans les tissus, qui sont induits et activés par les cellules tumorales dans le microenvironnement (**Yin C et al.,2013**) (**Zeisberg EM et al.,2007**).

Les CAFs interagissent avec les cellules tumorales pour favoriser la croissance tumorale et maintenir leur tendance maligne. Les cellules tumorales affectent le recrutement des précurseurs des CAF et induisent les fibroblastes normaux à se différencier en CAFs, qui sécrètent une variété de facteurs de croissance tels que TGF- β , VEGF, chimiokines et cytokines, tels que CXCL12, CXCL14, CXCL16, CCL2, CCL5, IL-4 et IL-6, et métalloprotéinases, comme MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-13 et MMP-14.

Ces facteurs stimulent la croissance tumorale, l'angiogenèse, l'invasion et les métastases à travers une variété de mécanismes, affectant ainsi le pronostic tumoral.

3.4.2 Les cellules du système immunitaire :

Le système immunitaire joue un rôle complexe et multidimensionnel dans le cancer, affectant tous les aspects de la maladie, de la tumorigenèse au traitement. Les cellules immunitaires peuvent agir à la fois comme suppresseurs de l'initiation et de la progression de la tumeur, ainsi que comme promoteurs de la prolifération, de l'infiltration et des métastases **(Joyce and Pollard, 2009)**.

Dans le microenvironnement tumoral, diverses cellules immunitaires ont été décrites dans pratiquement tous les types de tumeurs avec la composition exacte des cellules immunitaires en fonction de l'origine de la tumeur, de l'emplacement et des caractéristiques individuelles du patient. La compréhension accrue du microenvironnement immunitaire des tumeurs a permis une explosion de l'identification de nouveaux biomarqueurs à base immunitaire et le développement de nouveaux agents qui ciblent les voies immunitaires pour la thérapie. **(Murdoch et al., 2008)**.

De nombreuses cellules immunitaires sont mises en jeu dans ces processus anti-tumoraux et pro-tumoraux, telles que les lymphocytes, les macrophages, les neutrophiles, les cellules NK et les cellules dendritiques **(Figure 12, Tableau 01) (Ostrand-Rosenberg, 2008)**.

Ces cellules immunitaires - présentes dans la circulation sanguine - vont être attirées vers la tumeur par différents signaux moléculaires. Les leucocytes se localisent autour de la tumeur mais également au sein de celle-ci où ils peuvent représenter jusqu'à 50% de la masse tumorale **(Mukaida and Baba, 2012)**.

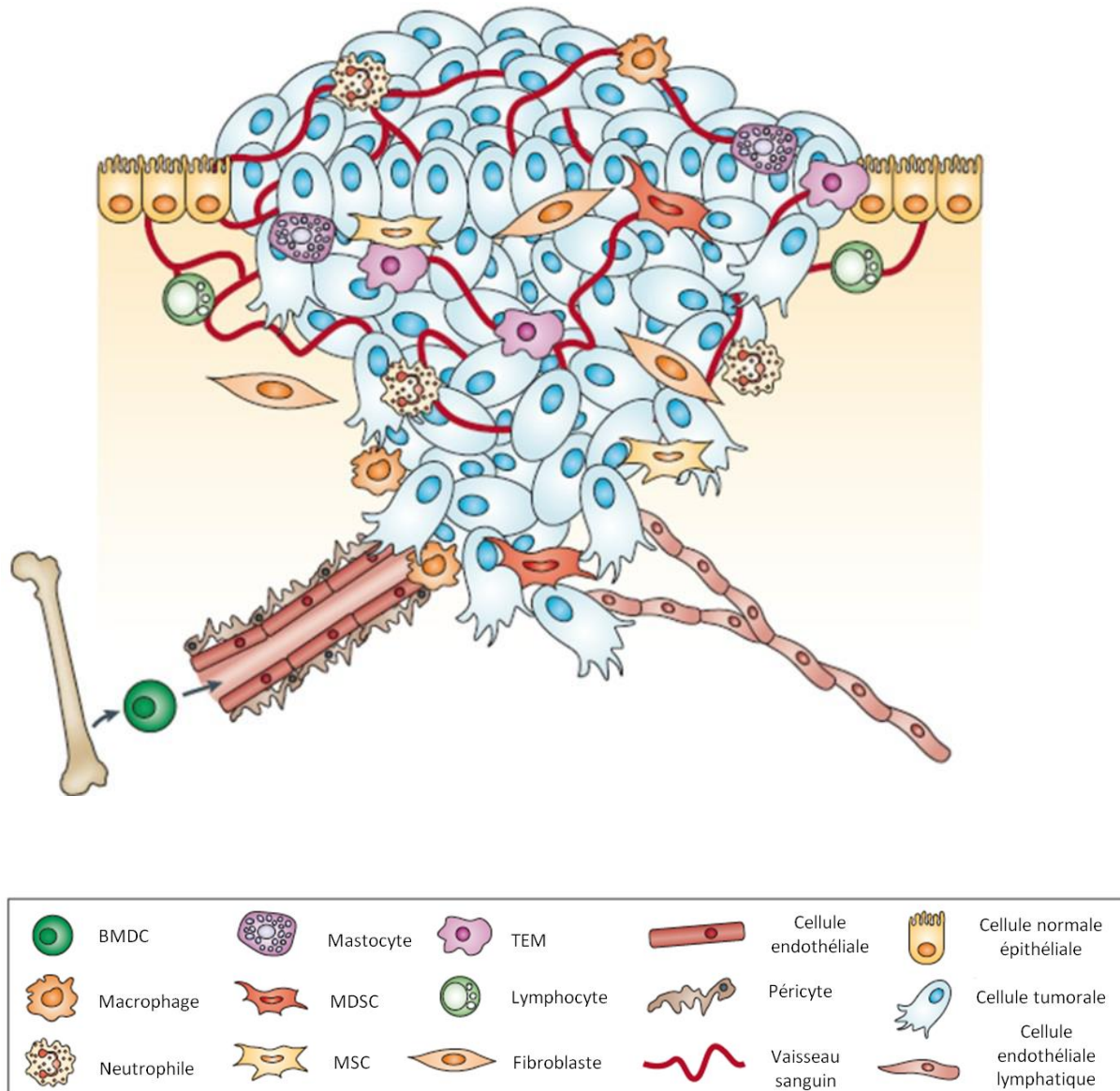


Figure 12 : Le microenvironnement tumoral (Joyce JA and Pollard JW.,2009).

Les cellules cancéreuses sont entourées par un microenvironnement complexe composé de nombreuses cellules dont les cellules endothéliales, les fibroblastes et de diverses cellules immunitaires telles que les macrophages, les lymphocytes et les neutrophiles.

BMDCs : Bone Marrow Derived Cells

MDSCs : Myeloid-Derived Suppressor Cells

MSCs : Mesenchymal Stem Cells

TEM : TIE2-Expressing Monocytes

4 Epidémiologie de cancer colorectal :

4.1 Au monde :

Le CCR est le troisième cancer le plus fréquent dans le monde après les cancers du sein et du poumon et la deuxième cause de décès liés au cancer après le cancer du poumon (Sung H et al.,2020). Chez les hommes, le CCR a le troisième taux d'incidence le plus élevé après les cancers du poumon et de la prostate et le troisième taux de mortalité le plus élevé après les cancers du poumon et du foie. Chez les femmes, il a le deuxième taux d'incidence le plus élevé après le cancer du sein et le troisième taux de mortalité le plus élevé après les cancers du sein et du poumon. Selon les estimations **GLOBOCAN 2020** présentées par le Centre international de recherche sur le cancer, qui a étudié l'incidence et les taux de mortalité de 36 types de cancer dans 185 pays dans le monde, les taux cumulatifs d'incidence de le CCR à l'âge de 75 ans étaient de 22,6 % chez les hommes et de 18,6 % chez les femmes.

Les taux d'incidence de le CCR varient selon les régions, avec une différence pouvant aller jusqu'à 9 fois, et le taux d'incidence dans les pays développés est environ 4 fois plus élevé que dans les pays en développement. En outre, le taux d'incidence de le CCR est étroitement lié au développement économique, et il tend à augmenter régulièrement à mesure que l'indice de développement humain augmente dans les pays en développement.

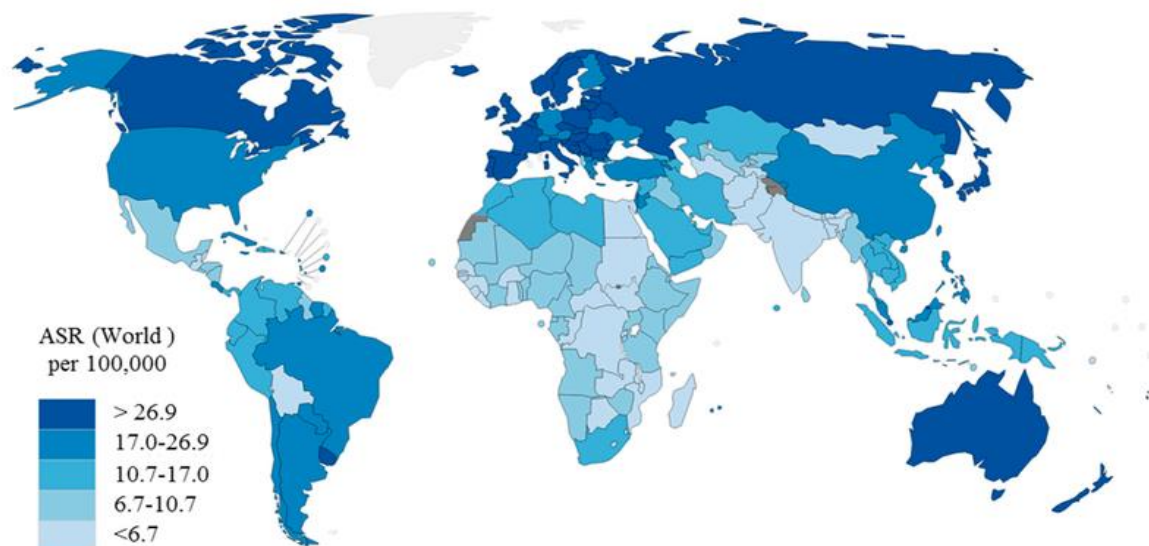


Figure 13 : Cartographie d'estimation des taux d'incidence normalisés selon l'âge dans le monde pour le cancer colorectal des deux sexes et de tous les âges (GLOBOCAN, 2020)

4.2 En Algérie :

Le cancer colorectal (CCR) est un problème de santé mondial majeur avec des taux d'incidence variables parmi les populations du monde entier.

En Afrique, le taux standardisé selon l'âge pour 100000 habitants était de 8,4 (Ferlay J et al.,2020), ce qui est généralement inférieur à celui des autres régions du monde, avec une hétérogénéité notable du point de vue régional et national (Arhin N et al.,2022).

Les données du Moyen-Orient et de l'Afrique du Nord montrent une tendance à la hausse (AlZaabi A,2022). La CRC est devenue un problème de santé croissant en Algérie en raison de la gravité de la maladie, car son taux d'incidence continue d'augmenter. Le nombre de nouveaux cas de CCR a considérablement augmenté au cours des dernières années. En 2020, GLOBOCAN a signalé que le nombre de nouveaux cas de CCR recensés en Algérie a presque doublé par rapport à l'année précédente, ce qui représente une augmentation de 94 % des nouveaux cas. Cette tendance alarmante a permis au CCR de se classer au deuxième rang en termes d'incidence du cancer en Algérie après le cancer du sein et d'avoir le troisième taux de mortalité le plus élevé après le cancer du poumon et du sein dans les deux sexes et toutes les catégories d'âge (Ferlay J et al.,2020) (Awedew AF et al.,2022)

5 Facteurs de risque :

Le CCR est considéré comme l'un des principaux cancers pour lesquels des causes modifiables peuvent être identifiées et évitées. La maladie est associée à un large éventail de facteurs culturels et sociaux (Bovell LC et al.,2013).

Le CCR peut être évitée en minimisant l'exposition d'une personne à ces facteurs de risque en adoptant un mode de vie sain. Cela implique d'éviter la consommation de tabac et d'alcool, de maintenir un poids corporel sain, activités physiques, régime alimentaire pauvre en viandes rouges et transformées et riche en fibres (Torre LA et al.,2015). Les données probantes sur la contribution des facteurs de risque environnementaux au développement de la CCR proviennent d'études sur les migrants et leurs descendants (Johnson IT et al.,2007).

5.1 Histoire familiale et génétique :

Les antécédents familiaux de cancer colorectal augmentaient considérablement le risque de développer un cancer colorectal. Ce phénomène partage à la fois une prédisposition génétique héréditaire et des facteurs liés au mode de vie (Amersi F et al.,2005). Les renseignements pertinents pour la survenue future du cancer colorectal comprennent, entre autres, (01) la distance entre les générations des parents et les personnes à risque; (02) l'âge auquel les parents au premier degré ont développé le cancer colorectal; (03) le nombre de membres de la famille ayant reçu un diagnostic de cancer colorectal; (04) la cooccurrence familiale d'autres néoplasmes (p. ex., endomètre, ovaire et voies urinaires, pancréas) et (05) les antécédents personnels de cancer (Win A.k et al.,2012) .

Des études antérieures ont indiqué que les personnes ayant un parent au premier degré touché (parents, frères et sœurs et enfants) ont, en moyenne, deux fois plus de risque de CCR que celles n'ayant pas d'antécédents familiaux. Le risque de développement du CCR est significativement plus élevé si un parent est diagnostiqué avant l'âge de 60 ans (**Thelin C et al.,2015**). De plus, un nombre plus élevé de parents touchés (non seulement au premier degré, mais aussi au deuxième et au troisième degré) augmente également le risque de maladie (**American Cancer Society.,2017**).

5.2 Maladie inflammatoire de l'intestin :

La maladie inflammatoire de l'intestin (**MII**) est classée comme la troisième condition à risque le plus élevé pour le développement du cancer colorectal, derrière HNPCC et FAP. Les MICI sont un groupe de maladies chroniques et incurables, qui affectent le système immunitaire du tractus gastro-intestinal et, par conséquent, entraînent le développement d'une inflammation incontrôlée (**Rawla P.,2019**). Les deux principales formes de MICI sont la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse. L'étiologie des MICI est inconnue, on considère que le développement des MICI est le résultat d'interactions entre des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux (**Hnatyszyn, A et al.,2019**). En raison du fait que l'inflammation chronique favorise la croissance et la progression de la tumeur, les personnes atteintes de MICI ont environ 2 à 6 fois plus de risque de développer un CCR que les personnes en bonne santé (**Gandomani H et al.,2017**). Le risque de CCR augmente avec la durée des MICI et l'étendue anatomique et la gravité de la maladie (**Keller D.S.,2019**).

5.3 L'âge :

Étant donné qu'environ 90 % de tous les nouveaux cas de cancer colorectal surviennent chez des personnes de plus de 50 ans, l'âge est considéré comme l'un des facteurs les plus importants influençant le risque de développer du cancer colorectal (**Thelin C et al.,2015**). On estime que les personnes âgées de plus de 65 ans courent environ trois fois plus de risque de développer un cancer colorectal que les personnes âgées de 50 à 64 ans et environ 30 fois plus de risque que les personnes âgées de 25 à 49 ans (**Rawla P et al.,2019**). L'âge moyen au moment du diagnostic est de 68 et 72 ans pour les hommes et les femmes, respectivement. Le fait que le cancer colorectal soit la maladie liée à l'âge est particulièrement évident dans les pays développés où le taux de cancer colorectal est le plus élevé.

5.4 Inactivité physique :

Les données épidémiologiques indiquent qu'une incidence croissante du cancer colorectal dans les pays développés et en développement peut être le résultat d'un mode de vie sédentaire. On estime que les personnes physiquement inactives ont un risque jusqu'à 50 % plus élevé de développer un cancer colorectal que les personnes les plus actives (**Koc S et al.,2017**).

Il a été démontré que les exercices physiques réguliers améliorent le fonctionnement du système immunitaire, réduisent l'inflammation, réduisent le stress, optimisent le taux métabolique, aident à réguler le taux hormonal et préviennent l'obésité et, par conséquent, peuvent aider à protéger contre le développement du cancer (**Keum N et al.,2019**).

5.5 Régime pauvre en fibres, fruits et légumes :

Il a été démontré que la consommation élevée de fibres alimentaires pouvait réduire le risque de développement du cancer colorectal jusqu'à 50 % (**Amersi, F et al.,2005**). Cependant, les résultats actuellement disponibles des études épidémiologiques ne soutiennent pas sans équivoque les effets protecteurs de la fibre contre le CCR et le mécanisme précis d'action des fibres anticancéreuses n'a pas été clairement établi. Le mécanisme potentiel de l'effet protecteur de la consommation de fibres sur le développement du CCR comprend (**Murphy N et al.,2019**): **(i)** la réduction du temps de transit des selles dans le côlon et, par conséquent, la réduction du contact entre les substances cancérigènes potentielles et l'épithélium du côlon, **(ii)** augmentation de la quantité d'eau dans la teneur en matières fécales et donc dilution des cancérogènes et des procarcinogènes présents dans les matières fécales, **(iii)** liaison des stérols et des métabolites des acides biliaires, qui peuvent être impliqués dans la cancérogenèse, et **(iv)** stimulation de la croissance du microbiote intestinal bénéfique, qui, à leur tour, fermentent les fibres et produisent des acides gras à chaîne courte, des substances suggérées pour exercer des effets suppresseurs de tumeurs (**Thelin C et al.,2015**).

Par conséquent, les recommandations alimentaires recommandent aux personnes de consommer au moins 20 à 30 g de fibres par jour. Naturellement, les fruits et les légumes sont d'excellentes sources de fibres. En plus de la consommation de fibres, la consommation de fruits et de légumes fournit un grand nombre de composés bioactifs, tels que des vitamines, des minéraux, des folates, des stérols végétaux et des inhibiteurs de protéase. Beaucoup de ces composés présentent de puissantes propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires, qui pourraient inhiber l'ADN et les dommages cellulaires. Les résultats de plusieurs études ont

démonstré qu'une consommation élevée de fruits et légumes peut être associée à un risque de CCR plus faible (**Gandomani H et al.,2017**).

5.6 Tabagisme :

La fumée de tabac est un facteur de risque établi pour le développement de nombreux types de cancer, y compris le cancer colorectal. Les résultats des études ont indiqué que les personnes qui fument des cigarettes doivent multiplier par deux ou trois le risque de développer une CCR par rapport aux non-fumeurs et que le risque augmente avec la dose et la durée de l'exposition (**Giovannucci E et al.,2001**).En outre, on estime que le tabagisme est attribué à jusqu'à 12 % des décès par cancer colorectal (**Theilin C et al.,2015**).La fumée de tabac contient un mélange de milliers de produits chimiques, dont plus de 60 sont des cancérogènes bien établis (p. ex., les N-nitrosamines, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, les amines aromatiques, les aldéhydes et les métaux) qui endommagent l'ADN. Des mutations dans les cellules épithéliales colorectales peuvent entraîner le développement d'une polypose qui, à son tour, peut se transformer en adénocarcinome invasif (**Ahmed S and al.,2014**).

5.7 Consommation d'alcool :

La consommation d'alcool est l'un des principaux facteurs contribuant au développement du cancer colorectal. On estime que la consommation de 2 à 3 boissons par jour augmente le risque de CCR d'environ 20 %, tandis que la consommation de plus de trois boissons alcoolisées augmente ce risque d'environ 40 % (**Rawla, P et al.,2019**). Les personnes qui ont l'habitude de boire quatre verres et plus chaque jour augmentent leur risque de développer un cancer colorectal jusqu'à 52 % (**Marley A.R et al.,2016**). À ce jour, les différents mécanismes par lesquels l'alcool peut induire la cancérogenèse ont été proposés. Ils comprennent la production d'espèces réactives de l'oxygène et d'espèces azotées (pendant le métabolisme oxydatif de l'éthanol), la production d'acétaldéhyde mutagène (le premier métabolite de l'éthanol), l'épuisement de la S-adénosylméthionine (alternances épigénétiques), inactivation des gènes suppresseurs de tumeur, déséquilibre hormonal, réduction de la concentration en folate et altération du métabolisme de l'acide rétinoïque (**Rossi, M et al.,2018**).

6 Diagnostic du cancer colorectal :

Dans le diagnostic oncologique, l'accent a toujours été mis sur la détection du cancer à un stade précoce. Ce principe s'applique notamment à la CCR, car la reconnaissance rapide des

signes et les symptômes associés à la CCR pendant les stades asymptomatiques ou précancéreux peuvent influencer profondément les modalités de traitement (**Klimeck, L et al.,2023**). Jusqu'à présent, plusieurs diagnostics standard des modalités ont contribué à l'intervention précoce et à l'amélioration de la gestion de la CCR et les résultats pour les patients. Ces modalités englobent les tests de dépistage tels que tests sanguins (RSOS), tests immunochimiques fécaux (TIF), tests d'ADN des selles, ainsi que les diagnostics standard tels que la coloscopie, qui visualise directement une biopsie d'anormalité des tissus ou les polypes, ou la colonographie tomographique par ordinateur comme solution de rechange moins invasive (**Chan, S.C.H. et al.,2022. ; et Yao, T et al.,2023**). En outre, des biomarqueurs à base de sang, tels que l'antigène carcinoembryonnaire (CEA) et l'ADN tumoral circulant (ADNtc), ont également démontré la promesse comme non invasif des modalités de dépistage de la CCR. Néanmoins, ces méthodes conventionnelles sont souvent. La sensibilité et la spécificité sont limitées, et la validation de l'ADN des selles est insuffisante des risques associés à la coloscopie invasive. Ainsi que l'exposition aux rayonnements ionisants inhérente à la CTC (**Ferrari, A et al.,2021**).

Ces dernières années, les technologies micro fluidiques sont apparues comme un outil prometteur pour la maladie diagnostic (**Liu, Y. ;Zhang,Y.;2021**). Ces plateformes permettent une manipulation contrôlée de petits volumes et offrir un temps de réponse rapide avec une sensibilité et une spécificité de détection élevées, ce qui permet Ils sont très attrayants pour le dépistage et le diagnostic du CCR (**Liu, Y et al.,2019**).

7 Les traitements du cancer colorectal :

À l'heure actuelle, de nombreuses stratégies de traitement de CCR, y compris la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie, la thérapie ciblée et l'immunothérapie ont été utilisées. Ils peuvent être divisés en traitements locaux, traitements systémiques et approches thérapeutiques combinées, et leur application dépend du stade de la tumeur (**Brar, B et al.,2021 et Young, P.E. et al.,2014**).

7.1 La chirurgie :

La chirurgie est le traitement principal de la plupart des cancers colorectaux. Selon le stade et l'emplacement de la tumeur, vous pourriez avoir l'un des types de chirurgie qui suivent :

7.1.1 L'excision locale ou résection locale :

Permet surtout d'enlever un polype ou une tumeur de stade précoce qui se trouve à la surface du revêtement du côlon ou du rectum (tumeur superficielle). Le chirurgien se sert d'un

équipement spécial, habituellement un endoscope, pour enlever le polype ou la tumeur ainsi qu'une marge de tissu sain tout autour (**Libutti et al. 2015**).

On pratique aussi l'excision locale pour enlever une récurrence locale de cancer du rectum ou pour soulager des symptômes comme la douleur (chirurgie palliative) (**Libutti et al. 2015**).

7.1.2 La résection intestinale :

Est le type le plus courant de chirurgie du cancer colorectal. Elle permet d'enlever une partie de l'intestin et les ganglions lymphatiques voisins (**Libutti et al. 2015**).

7.2 La radiothérapie :

Utilise des rayons X à haute énergie pour détruire les cellules cancéreuses en endommageant leurs matériel génétique qui contrôle la croissance et la division des cellules. Il est couramment utilisé pour le traitement cancer du rectum parce que cette tumeur a tendance à rester près de sa place initiale (**Brar, B et al.,2021 et Joye, I et al.,2014**).

Les effets secondaires fréquents de la radiothérapie précoce sont la fatigue, des réactions cutanées légères, l'estomac les autres effets secondaires peuvent être des selles sanglantes causées par des saignements du rectum ou un blocage de l'intestin, des problèmes sexuels et l'infertilité chez les hommes et les femmes (**Joye, I et al.,2014**).

7.3 La chimiothérapie :

Utilise des médicaments pour détruire les cellules cancéreuses, normalement en empêchant les cellules cancéreuses de croître et de se diviser (**Xie, Y.-H. et al.,2020 et Cisterna, B.A.,2016**). Selon le type de cancer colorectal, différents types de médicaments peuvent être utilisés, appliqués par voie orale ou directement injecté dans le sang. À l'heure actuelle, plusieurs médicaments sont approuvés pour traiter le CCR. La chimiothérapie actuelle comprend à la fois un traitement à agent unique, qui est principalement à base de fluoropyrimidine (5-FU), et des régimes à agents multiples contenant un ou plusieurs médicaments, y compris oxaliplatine (OX), irinotécane (IRI) et capécitabine (CAP ou XELODA ou XEL). Fluoropyrimidine 5-fluorouracile (5-FU), un analogue de la thymine et inhibiteur de réplication de l'ADN (**Hammond, W.A et al.,2016**).

7.4 L'immunothérapie:

Anticancéreuse (TI) est une nouvelle approche de la thérapie du CCR. Elle utilise médicaments (inhibiteurs du point de contrôle immunitaire) pour améliorer la capacité immunitaire d'une personne pour mieux reconnaître et détruire les cellules cancéreuses (**Bousbaa, H et al.,2021**). L'immunothérapie peut être utilisée pour traiter les patients atteints d'un cancer colorectal avancé. Il a apporté de nouveaux espoirs aux patients cancéreux, car il

promet une nette amélioration de la survie des patients et de la qualité de vie en comparaison avec la stratégie thérapeutique standard (**Johdi, N.A. et al 2020**).

Deuxième
partie : partie
pratique

*Matériels et
Méthodes*

1. Matériel et méthodes :

1.1 Population d'étude :

La population étudiée est constituée de 10 patients atteints du cancer colorectal admis à l'hôpital de ben bella kenchela pour l'année 2024, tous les patients sont en vie au long de notre étude. Tous les patients sont originaires de la wilaya de Kenchela.

1.2 Collecte des données :

Nous avons établies un questionnaire d'enquête contenant les paramètres nécessaires des facteurs de risque pour notre étude épidémiologique. Les données requises ont été obtenues à partir des dossiers médicaux, des registres de consultations et directement sur lieux des patients.

1.3 Les paramètres d'études sont les suivants :

- Caractères sociodémographique (âge, sexe, année, professions).
- Données cliniques (symptômes, données anatomopathologiques).
- Données para clinique (facteurs de risques, moyens de diagnostics).
- Protocoles thérapeutiques.

1.4 Analyse de l'expression génétique :

Nous avons utilisé NCBI pour l'obtention des différents profils génétiques , pour la comparaison nous avons utilisé : genomcrypt , genebank , Blast ,Homogen2 et Snape gene .

1.5 Analyses statistiques de données :

Les données obtenues ont été traitées et analysées statistiquement via le logiciel office excel et Anova.

Résultats et Discussion

1 Distribution des patients en fonction du sexe :

Dans notre série, les personnes atteintes de cancers colorectal du sexe masculin sont plus au nombre de patientes féminines, (avec 6 hommes, 60%) , (4 femmes, ou 40%).

Tableau 02 : Répartition selon le sexe.

| Sexe | Fréquence | Pourcentage |
|-------|-----------|-------------|
| Homme | 06 | 60% |
| Femme | 04 | 40% |
| Total | 10 | 100% |

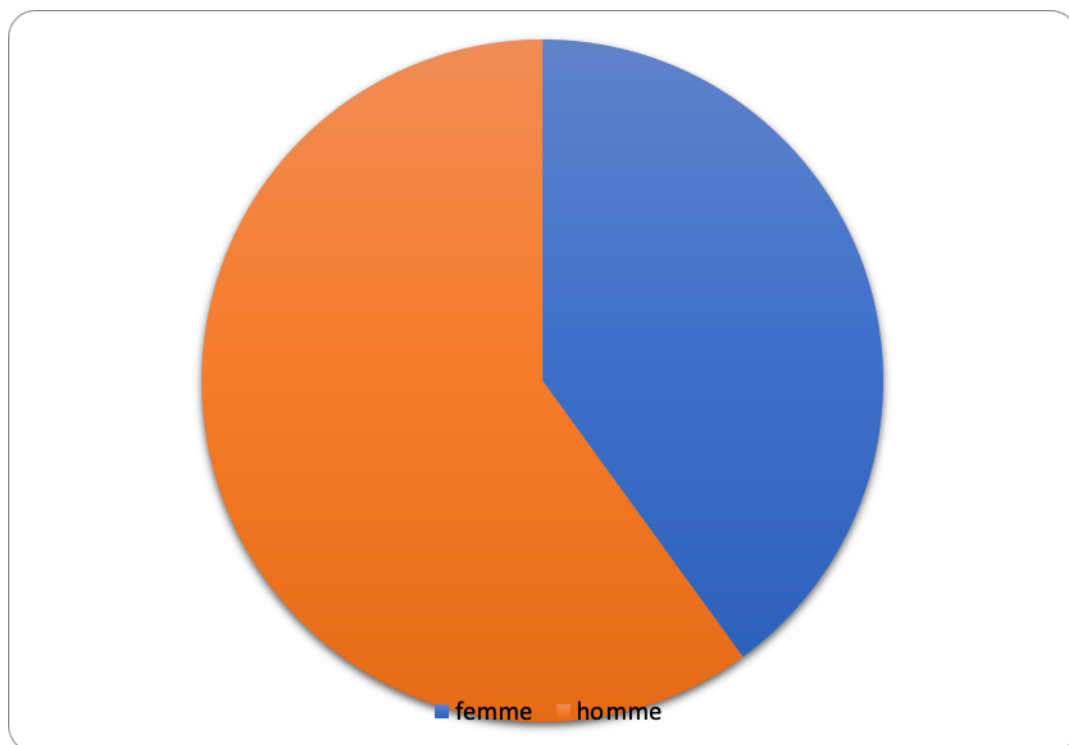


Figure 14 : La répartition des patients selon le sexe.

La prévalence plus élevée chez les hommes peut refléter une incidence accrue de cette maladie dans cette population. Cela peut être dû à des facteurs comme le tabagisme, la consommation d'alcool, ou d'autres habitudes de vie qui sont plus répandues chez les hommes. Ces résultats sont similaires à ceux obtenus par **Bahri (2017)** montrant une domination masculine sur les femmes.

2 Distribution des patients selon l'âge :

Tableau 03 : Répartition selon l'âge

| Age | Fréquence | Pourcentage |
|-----------------|-----------|-------------|
| plus de 60 ans | 05 | 50% |
| 40-60 | 04 | 40% |
| moins de 40 ans | 10 | 10% |

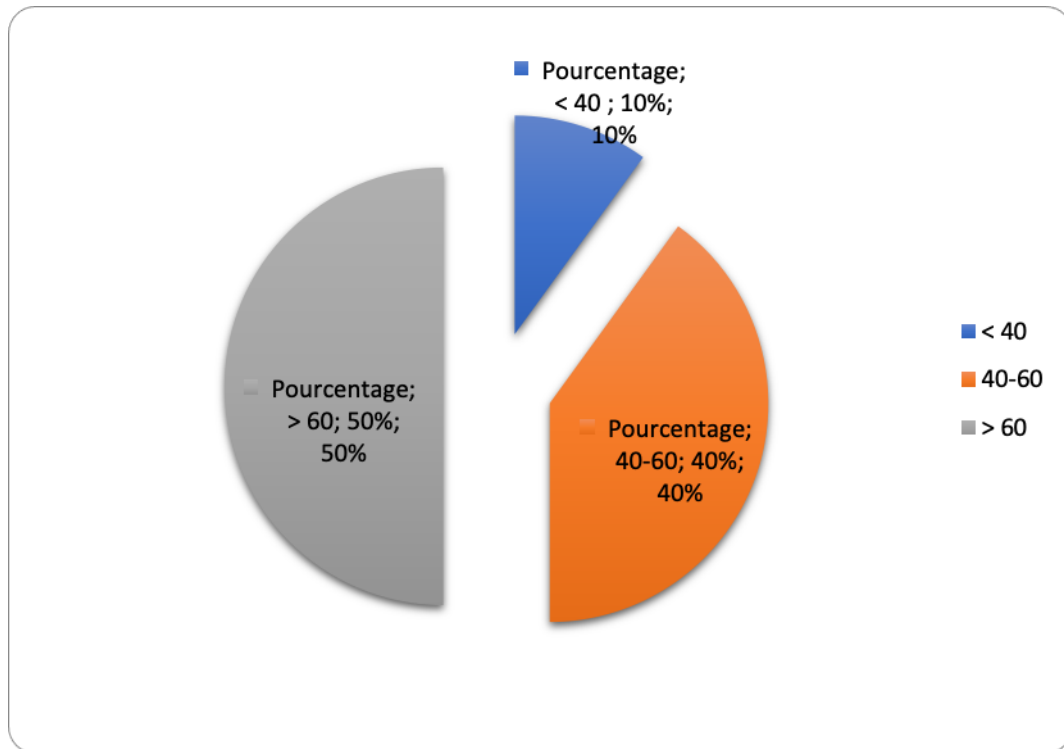


Figure 15 : La répartition des patients selon l'âge

Sur 10 sujets (N=10 patients), Nous remarquons que les patients ayant moins de 40 ans ne renferment que 10% du taux total, soit la minorité du nombre de cas étudiés. A partir de la tranche d'âge de 40 à 60 ans, le taux commence à s'élever mais c'est les cas âgés de plus de 60 ans qui ont un pourcentage de cas très élevé. Ces résultats sont en accord avec les résultats obtenus par Abualkhair et al dans une étude menée aux états unis (Abualkhair et al., 2020) où ce dernier rapportait un âge moyen de diagnostic de 50 ans.

3 Distribution des patients en fonction de consommation du tabac:

Tableau 04 : Répartition selon le tabagisme.

| | Fréquence | Pourcentage |
|------------|-----------|-------------|
| Fumeur | 04 | 40% |
| Non Fumeur | 06 | 60% |

Résultats et discussion

La répartition des patients selon la consommation du tabac est représentée dans la figure 16. Les sujets interrogés sont répartis en fonction de la prise du tabac (**fumeurs et non-fumeurs**)

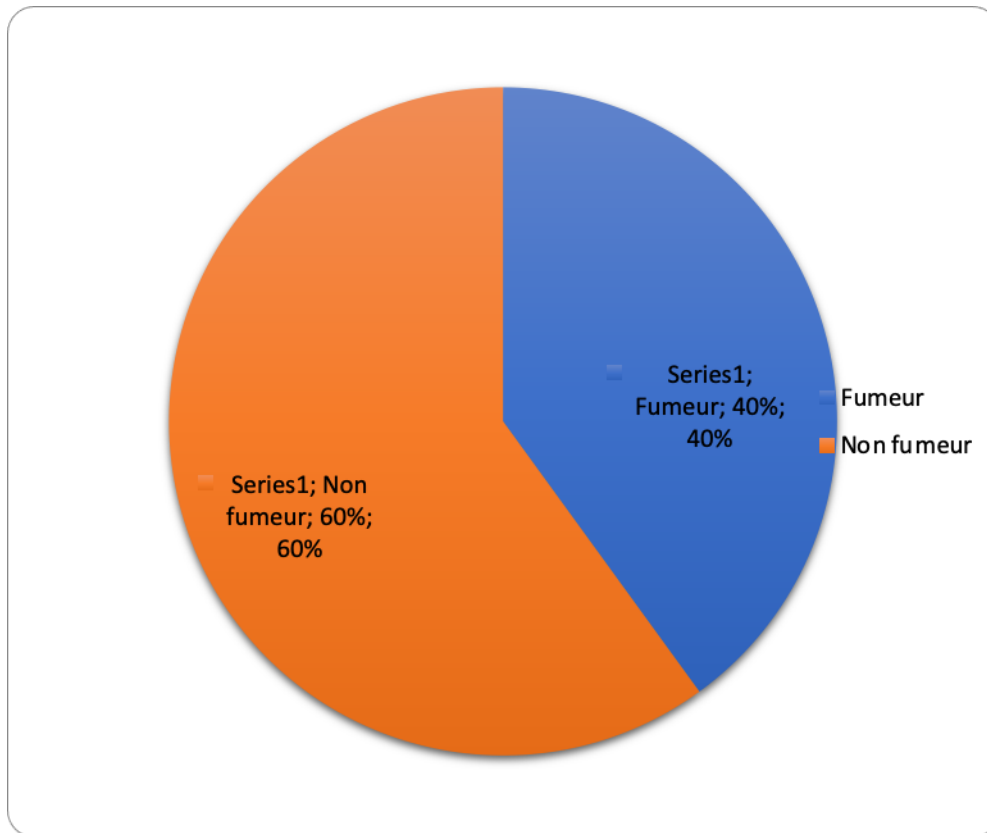


Figure 16 : La répartition des patients selon la consommation de tabac

Avec 40% des patients étant des fumeurs, cela suggère que la consommation de tabac joue un rôle important dans le développement de la maladie dans cette population. Cela correspond à des recherches antérieures qui ont établi un lien entre le tabagisme et le cancer colorectal.

Le tabagisme pose un problème majeur de santé publique car il est responsable d'environ cinq millions de décès par an, dont le tiers, soit un million, survient dans les pays en voie de développement. Les effets néfastes du tabac sont variables dont 88% sont des pathologies cancéreuses (**Janah et al. 2014**)

Le fait que 60% des patients ne fument pas souligne également que le cancer colorectal peut affecter des individus qui n'ont pas de comportement tabagique. Cela met en lumière l'importance d'autres facteurs de risque potentiels, tels que l'alimentation, le mode de vie et les antécédents familiaux.

4 Distribution des patients en fonction des activités physique :

Tableau 05 : Répartition selon les activités physique .

| | fréquence | Pourcentage |
|--------------------------|-----------|-------------|
| Aucune activité | 08 | 80%. |
| 1 à 3 heures / semaine | 01 | 10%. |
| Plus de 3 heures/semaine | 01 | 10%. |

D'après nos résultats, la proportion de la pratique sportive est faible 80%. Alors qu'elle semble être considérée parmi les facteurs protecteurs du CCR.

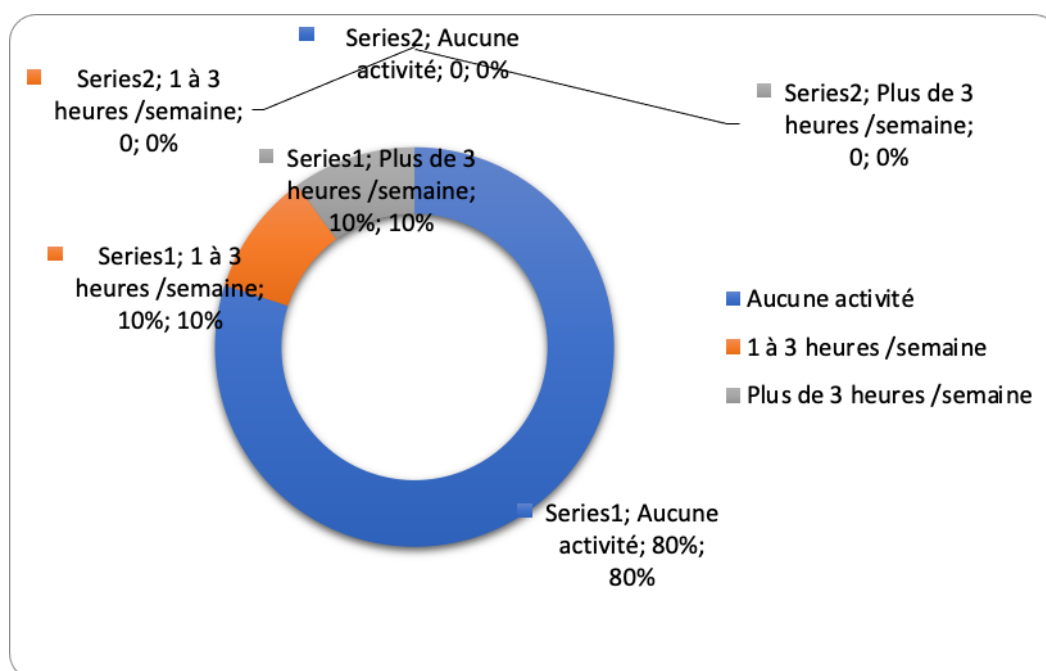


Figure 17 : La répartition des patients selon les activités physique

D'après nos résultats, la proportion de la pratique sportive est faible 80%. Alors qu'elle semble être considérée parmi les facteurs protecteurs du CCR.

Le cancer colorectal représente le cancer sur lequel il existe le plus d'évidence sur l'effet bénéfique de l'activité physique. Dans notre étude, la pratique d'activité sportive était plus faible chez les patients, elle semble être corrélée à une diminution du risque de cancer colorectal. Un mécanisme à effet local a été également proposé pour expliquer les effets protecteurs de la pratique d'une activité physique régulière sur la survenue de ce cancer, et l'augmentation de la motilité intestinale. En effet, l'activité physique induit une réduction du temps de transit gastro-intestinal et donc une diminution de l'opportunité pour les cancérigènes d'être en contact avec la muqueuse colique (Duclos M et al.,2009)

5 Distribution des patients en fonction de leur régime alimentaire :

5.1 Consommation de fruits et de légumes :

Tableau 06 : La répartition des patients selon la consommation de légumes et de fruits

| | Moins de 1 fois/jour | 1 Fois /jour |
|-------------------------|----------------------|--------------|
| Consommation de fruits | 80%. | 20%. |
| Consommation de légumes | 20%. | 80%. |
| Total | 100%. | 100%. |

Les résultats de notre étude montrent que la plupart des malades consomment les fruits et les légumes de façon quotidienne mais pas similaire (la consommation des légumes est plus élevée que la consommation des fruits). Nous pouvons constater que les fruits et les légumes ne présentent aucune influence sur les tumeurs, donc leur rôle protecteur contre les cancers ne peut être confirmé.

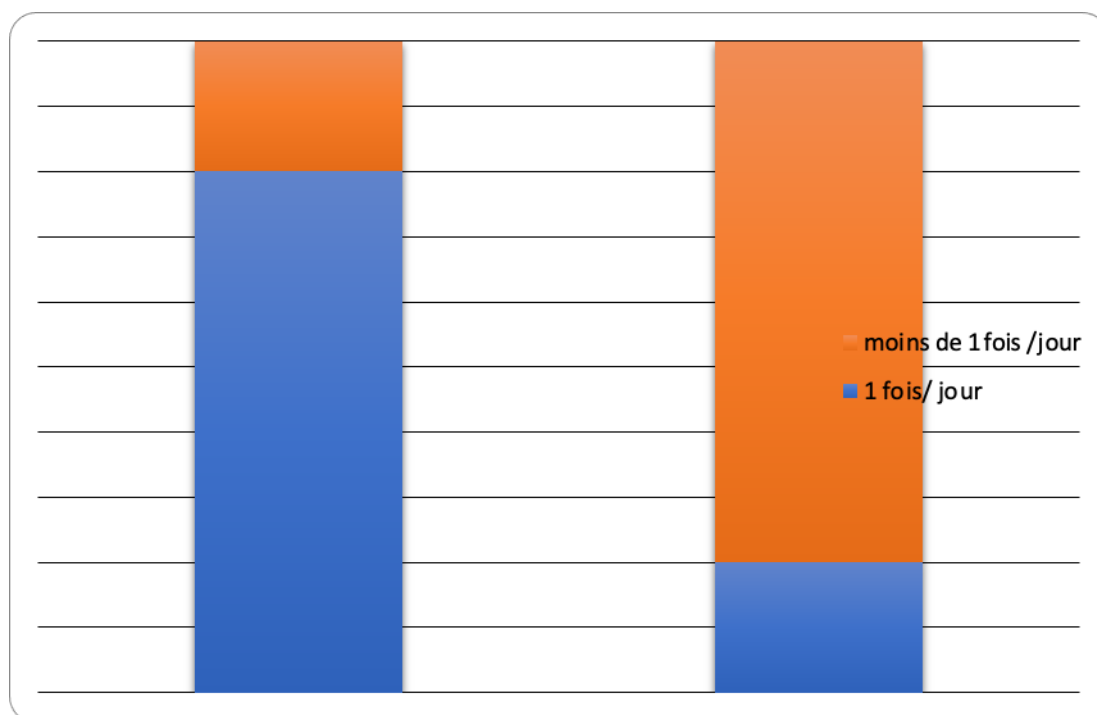


Figure 18 : La répartition des patients selon la consommation de légumes et de fruits

Les fruits et légumes constituent l'une des principales sources en fibres, vitamines, minéraux et autres composants biologiquement actifs (Loic Etude Nutrinet.,2012).

Leur effet protecteur pourrait s'expliquer par l'augmentation de la masse et de la viscosité du contenu colique, entraînant d'une part une diminution de la concentration des substances cancérogènes ou promotrices présentes dans la lumière colique et de leur diffusion vers la

Résultats et discussion

paroi, et d'autre part une réduction du temps de transit, entraînant une réduction du temps de production de métabolites cancérigènes ou promoteurs par les bactéries, ainsi que leur temps de contact avec la muqueuse (Pierre Astorg et al.,2005)

5.2 Consommation des viandes :

Tableau 07 : La répartition des patients selon la consommation des viandes

| Viandes | 1 fois/ semaine | 2 à 4 fois/semaine | Plus de 5 fois / semaine | rarement |
|----------------|-----------------|--------------------|--------------------------|----------|
| Viande rouge | 60%. | 30%. | 10%. | / |
| Viande blanche | 40%. | 50%. | 10%. | / |
| Poisson | 50%. | 10%. | 10%. | 10%. |

Les trois types de viande examinés sont la viande rouge, la viande blanche et le poisson. Les résultats de cette enquête sont présentés dans **une figure 19**

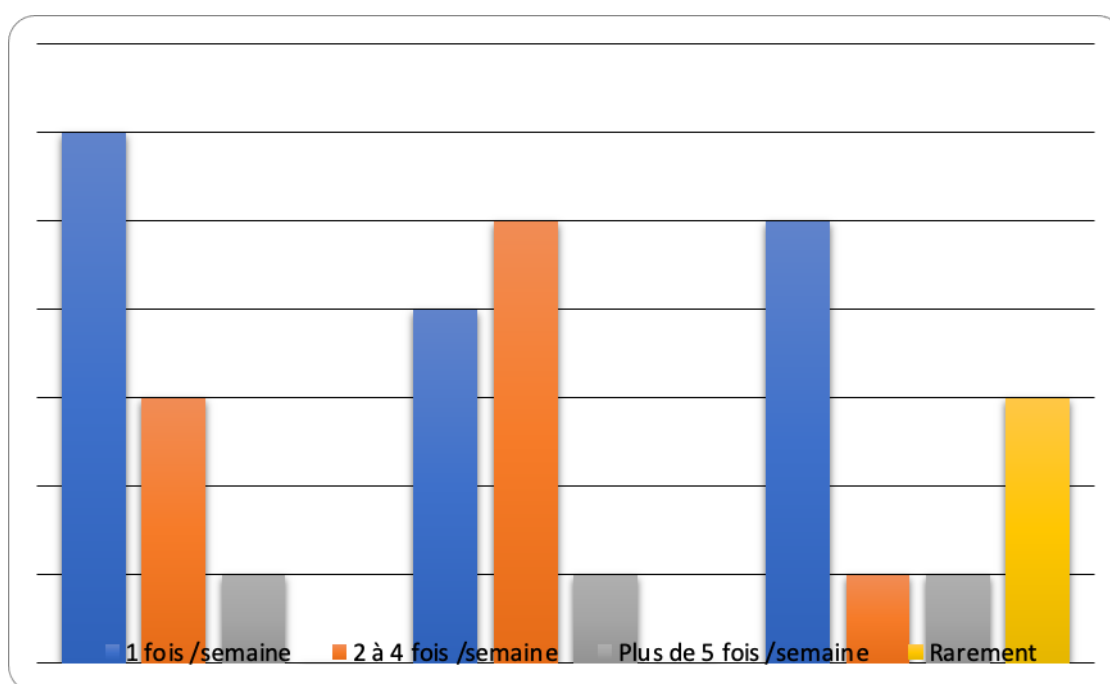


Figure 19 : la répartition des patients selon la consommation des viandes

- **Viande** : Les résultats révèlent que le nombre de patients ne consommant qu'une faible quantité de viande est plus élevé que celui de ceux consommant des quantités plus importantes.

Ces résultats sont concordants avec plusieurs études épidémiologiques ayant investigué le rôle éventuel de la consommation de viande dans la survenue de cancer

Résultats et discussion

colorectal. L'étude de cohorte européenne EPIC montre que les cas de cancers colorectaux présentant une mutation du gène Apc provenaient des personnes consommant le plus de viandes rouges et de charcuteries (Gay LJ et al.,2012)

- **Poisson :** Nous constatons que la majorité des patients consommaient une quantité limitée de poissons. D'après nos résultats, on constate un effet protecteur des poissons contre le CCR. Ceci est prouvé par l'étude de Nayak et al. et celle de Norat et al. qui ont montré que ces aliments diminuent le risque du CCR (Nayak SP et al.,2009) (Norat T et al.,2005).

Haut de formulaire.

Bas de formulaire.

5.3 Consommation de produits laitiers:

Tableau 08 : Répartition des patients en fonction de la consommation de produits laitiers.

| | Fréquence | Pourcentage |
|-------------------------------|-----------|-------------|
| 1 fois / jour ou moins | 06 | 60%. |
| 2 fois / jour | 04 | 40%. |
| Total | 10 | 100%. |

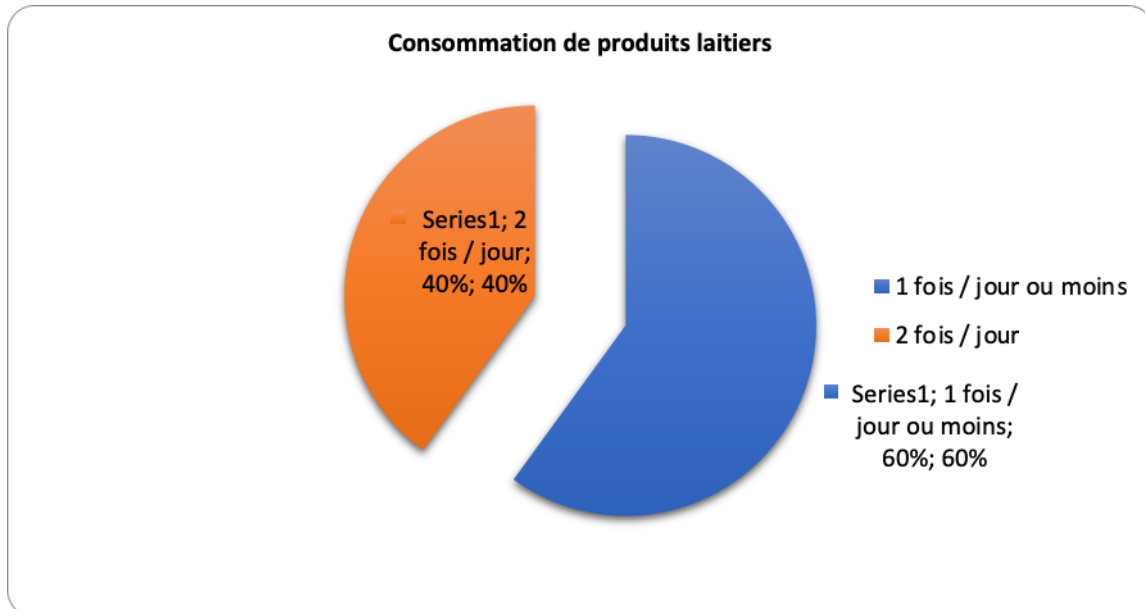


Figure 20 : la répartition des patients selon la consommation de produits laitiers

Nos résultats montrent que la consommation du lait de 1 fois ou moins/jour est plus fréquente 60%. Aucune association significative de cela ne conclut que la consommation des

Résultats et discussion

produits laitiers pourrait être un facteur de risque pour le cancer colorectal. Des résultats pareils ont été rapportés par (El Kinany et al., 2018) et confirment ces statistiques.

6 Distribution des patients en fonction de localisation tumorale :

Tableau 09: Répartition des patients selon localisation tumorale

| Localisation tumorale | fréquence | Pourcentage |
|-----------------------|-----------|-------------|
| Colon | 07 | 70%. |
| Rectum | 03 | 30%. |
| Total | 10 | 70%. |

Notre étude révèle que le colon est plus fréquemment affecté que le rectum.

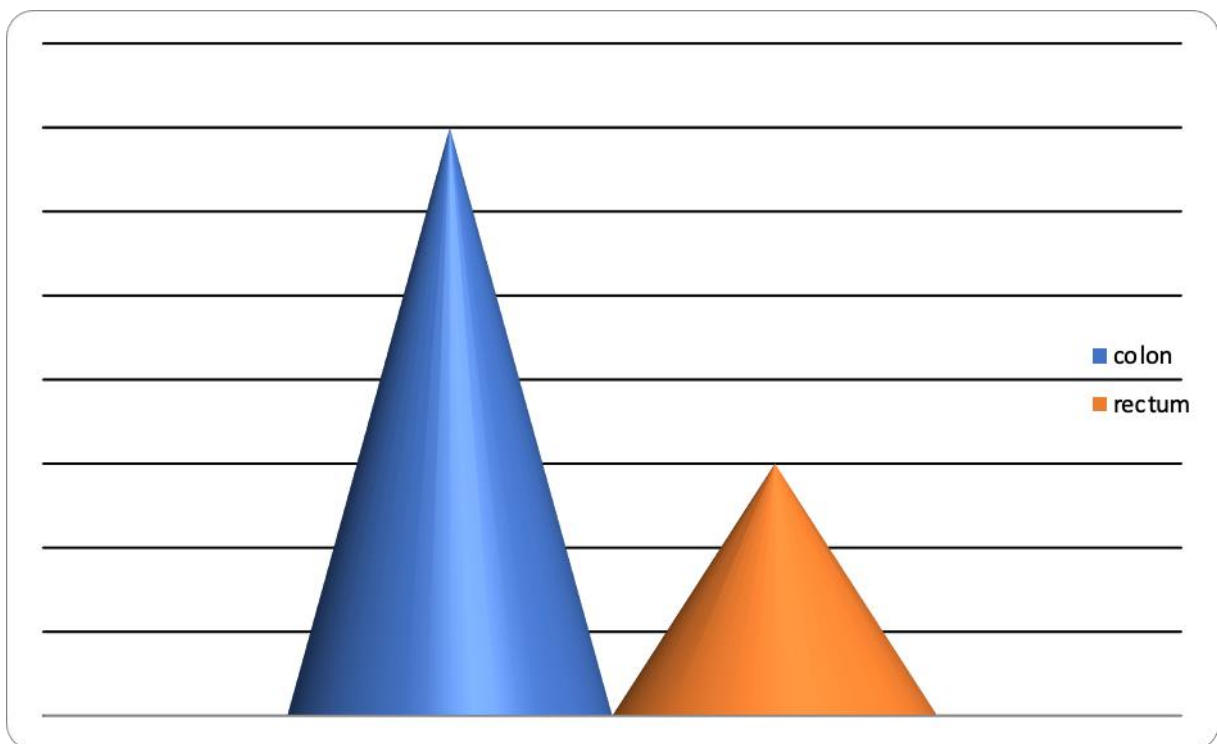


Figure 21 : la répartition des patients selon localisation tumorale

En ce qui concerne la localisation de ce type de cancer, nos résultats montrent que les parties les plus touchées sont le colon sigmoïde avec un pourcentage de 30% ; suivie le rectum avec un pourcentage de 70%. mais de façon générale on peut conclure que le colon est le plus affecté par le cancer chez les deux sexes. Ces résultats concordent avec ceux de l'étude de (Bouchouk et Bougheriou.,2017) indiquant que le cancer colique est plus dominant que le cancer rectal.

7 Distribution des patients en fonction des antécédents familiaux :

Tableau 10: Répartition des patients selon des antécédents familiaux

| des antécédents familiaux | Fréquence | Pourcentage |
|---------------------------|-----------|-------------|
| OUI | 05 | 70%. |
| NON | 05 | 70%. |

Les antécédents familiaux de cancer colorectal ont été retrouvés chez 50% des patients

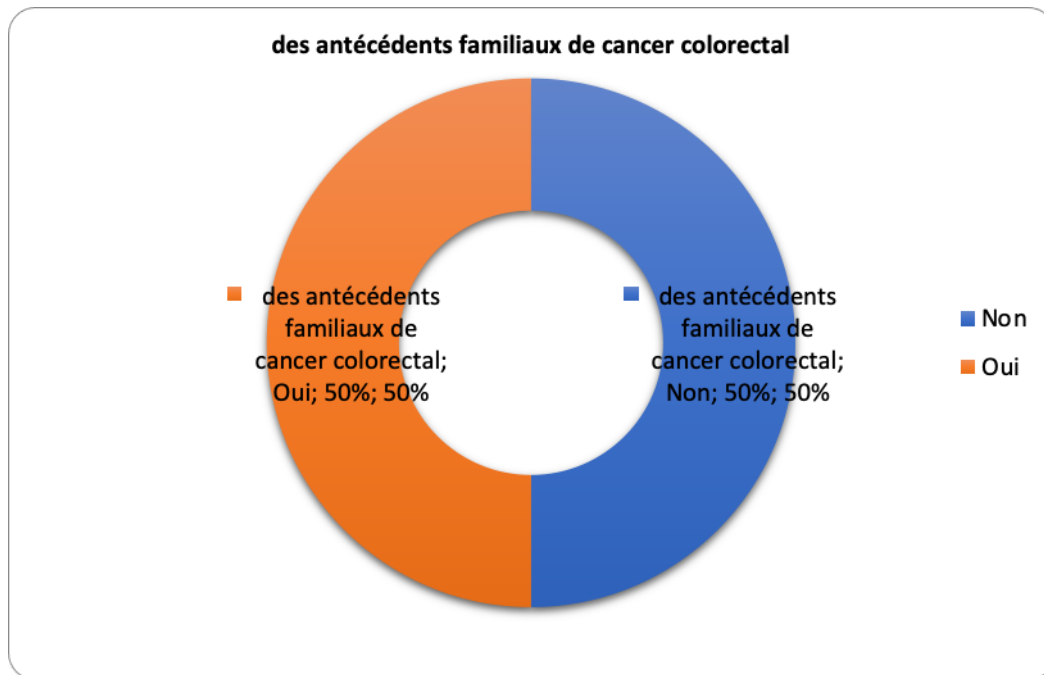


Figure 22: la répartition des patients selon les antécédents familiaux

Lorsque des antécédents familiaux de cancer colorectal sont présents, cela signifie qu'un ou plusieurs membres de la famille par le sang ont été touchés ou sont actuellement atteints de cette maladie. Dans certaines familles, il y a une prévalence plus élevée de cas de cancer colorectal que ce qui serait attendu par simple coïncidence. Parfois, il est difficile de déterminer précisément si cette tendance familiale est le résultat du hasard, de modes de vie partagés au sein de la famille, d'une prédisposition héréditaire transmise par les gènes des parents aux enfants, ou d'une combinaison de ces facteurs.

8 Outils de bio-informatique utilisés :

Pour identifier les gènes importants impliqués dans l'initiation et la progression de la CCR, quatre ensembles de données de gènes à ADN (CASC12, POU2AF3) qui ont été téléchargés à partir de la base de données Gene Expression Omnibus et NCBI

Résultats et discussion

Les ensembles de données ont été analysés par un progiciel statistique de LIMMA afin d'identifier les gènes communs exprimés de manière différentielle. Les gènes clés (KGs) des cDEGs ont été détectés en utilisant une mesure topologique dans l'analyse du réseau d'interaction protéine-protéine. (recherche application).

Ensuite, nous avons effectué une validation in-silico pour les KGs responsables du CCR en utilisant différents outils Web et des bases de données indépendantes.

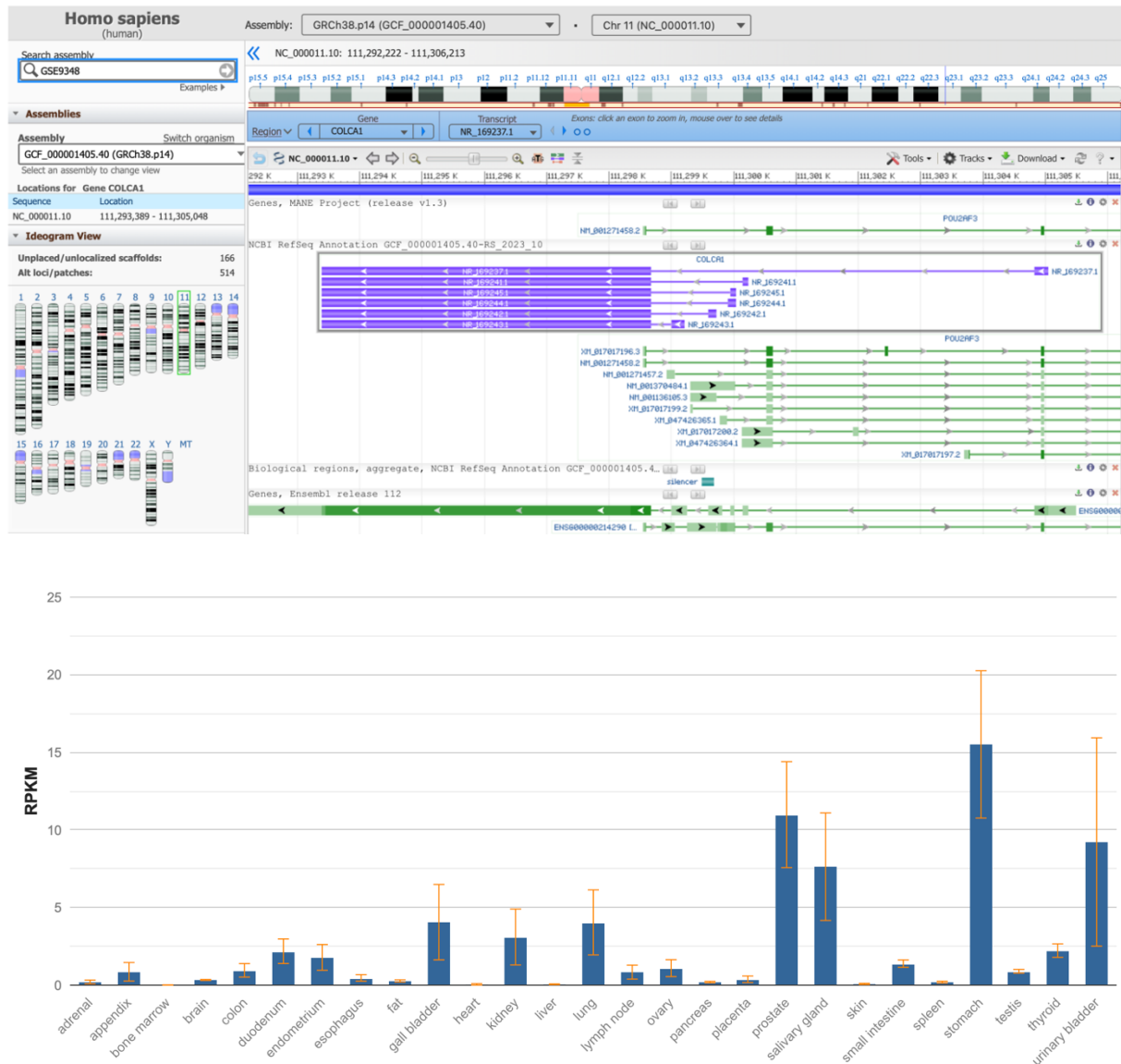


Figure 23 : Les données de gènes à ADN qui ont été téléchargés à partir de la base de données NCBI.

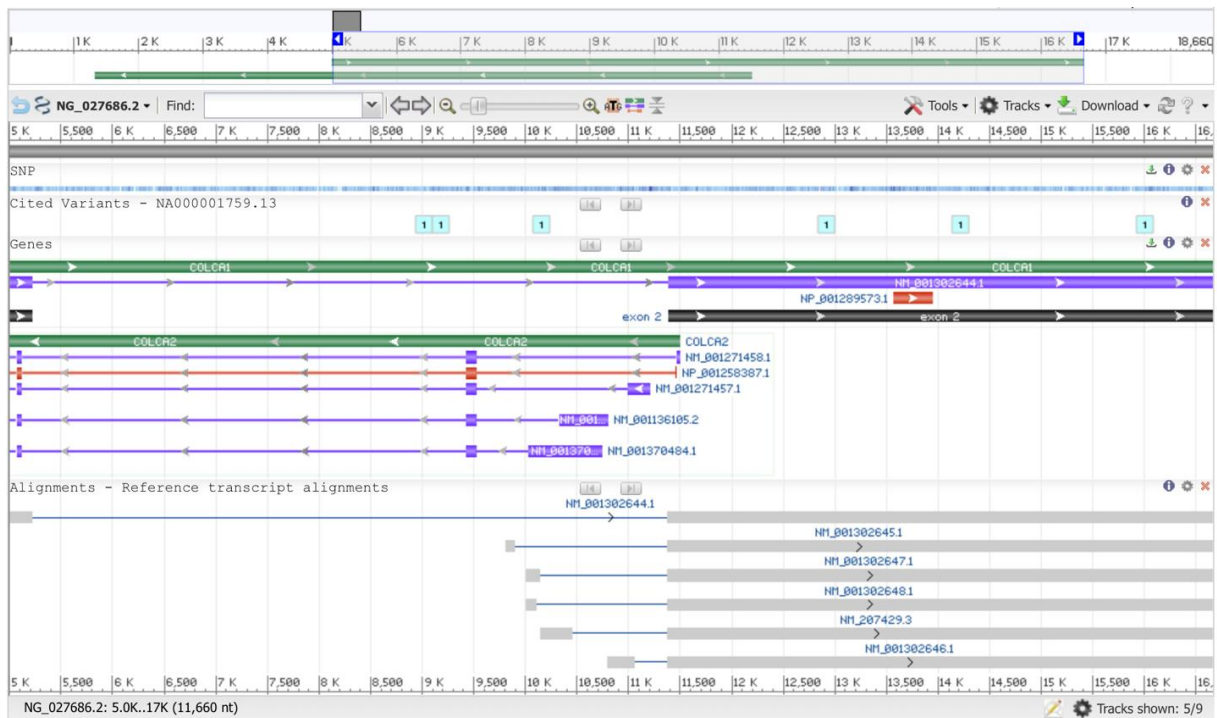


Figure 25 : Identification des profils génétiques sur les Bases de données .

Le cancer colorectal (CCR) est une malignité répandue qui pose un problème de santé mondial important, avec des taux d'incidence et de mortalité croissants dans le monde entier. Le taux de mortalité élevé du cancer colorectal est principalement attribuable à son potentiel métastatique, qui est un aspect crucial de la maladie qui nécessite une étude approfondie (**Li et Chen, 2011**).

Comprendre les mécanismes sous-jacents de l'expression des gènes dans le cancer colorectal est crucial pour développer des stratégies diagnostiques et thérapeutiques efficaces. Les modifications épigénétiques, telles que la méthylation du promoteur de l'ADN et la modification des histones, ont joué un rôle crucial dans la régulation de l'expression des gènes suppresseurs de métastases, qui sont responsables de l'inhibition des métastases sans supprimer la croissance des tumeurs primaires (**Li & Chen, 2011**). De plus, de nouvelles données probantes suggèrent que les ARN non codants (ARN non codants) peuvent participer au réseau de régulation de divers gènes impliqués dans la progression du cancer colorectal, y compris les métastases.

La transition épithéliale-mésenchymateuse (TEM) est un processus clé dans les métastases tumorales, et des études ont révélé un lien clair entre l'expression de marqueurs TEM, tels que

Résultats et discussion

les récepteurs CD44 et FGF4, et l'invasion et la survie du cancer du côlon (**Heerboth et coll., 2015**). Il est intéressant de noter que l'expression du marqueur mésenchymateux, la vimentine, est plus élevée dans les cellules stromales du cancer colorectal que dans les cellules saines, plutôt que dans les cellules cancéreuses elles-mêmes (**Heerboth et al., 2015**).

Cette interaction complexe entre les facteurs génétiques et épigénétiques, ainsi que l'implication d'ARN non codants, met en évidence la nécessité d'une compréhension globale des modèles d'expression génique dans le cancer colorectal (**Heerboth et coll., 2015**) La poursuite de la recherche dans ce domaine pourrait mener à l'identification de nouveaux biomarqueurs et de nouvelles cibles thérapeutiques, ce qui pourrait améliorer le pronostic et la gestion clinique de cette maladie dévastatrice (**Flavahan et coll., 2017**)

Conclusion

Conclusion

La recherche sur les facteurs de risque du cancer colorectal a permis de mieux comprendre la nature multidimensionnelle de cette maladie, mettant en évidence l'interaction complexe entre les facteurs génétiques, environnementaux et liés au mode de vie qui contribuent au développement du cancer colorectal.

Notre enquête épidémiologique a permis d'identifier certains facteurs de risque associés au développement du cancer colorectal dans la région de kenchela, bien que l'implication de certains comme la consommation de produits laitiers, de tabac ou d'alcool qui n'ait pas pu être prouvée de manière concluante. En revanche, des facteurs tels que l'âge, le sexe et les antécédents personnels et familiaux montrent une implication potentielle significative.

L'une des principales constatations est la forte relation entre l'âge et le risque de cancer colorectal, les taux d'incidence augmentant à mesure que la population vieillit. Cela souligne l'importance de mettre en œuvre des stratégies efficaces de dépistage et de détection précoce pour lutter contre ce fardeau du cancer colorectal, en particulier chez les personnes âgées. De plus, la tendance alarmante d'augmentation de l'incidence chez les populations plus jeunes, avec des projections d'augmentation allant jusqu'à 90 % et 140 % des cancers du côlon et du rectum, respectivement, d'ici 2030, sous-estime la nécessité d'une compréhension plus nuancée des facteurs de risque à l'origine de ce phénomène (**cavestro et al.,2018**)

En conclusion, cette étude sur le profil génétique du cancer colorectal et certains facteur de risque dans la wilaya de kenchela représente une approche significative dans notre compréhension de cette pathologie. Bien que la prédisposition génétique joue un rôle dans un sous-ensemble de cancers colorectaux précoces, la majorité des cas ne semblent pas directement attribuables à des syndromes génétiques héréditaires, ce qui suggère que d'autres facteurs, comme le mode de vie et les habitudes alimentaires, peut avoir une influence plus grande sur la hausse de l'incidence.

Dans ce contexte, la recherche a systématiquement mis en évidence l'obésité, le mode de vie sédentaire, la consommation de viande rouge, l'alcool et le tabagisme comme facteurs de risque modifiables importants qui devraient être au centre des stratégies préventives.

Une étude plus approfondie sur un échantillon plus large reste nécessaire pour confirmer ces résultats et affiner nos connaissances sur les facteurs génétiques et environnementaux impliqués dans le développement du cancer colorectal dans la région.

Références
Bibliographiques

Les Références Bibliographique :

Abeloff MD: Clinical Oncology. Sutton, UK, Churchill Livingstone, 1995.

Abualkhair, W.H., Zhou, M., Ahnen, D., Yu, Q., Wu, X.-C., Karlitz, J.J., 2020: Trends in Incidence of Early-Onset Colorectal Cancer in the United States Among Those Approaching Screening Age. *JAMANetw.Open* 3, e1920407–e1920407.

<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.20407>

Ahmed, A., Qureshi, W.A., 2020: Anatomy, Abdomen and Pelvis, Anal Canal, in StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).

Ahmed, S.; Johnson, K.; Ahmed, O.; Iqbal, N. Advances in the management of colorectal cancer: From biology to treatment. *Int. J. Colorectal. Dis.* 2014, 29, 1031–1042.

Alan S, MBBS, FRCPath, James S, Lowe, BMedSci, BMBS, DM, FRCPath. *histologie humaine*. 3ème édition, Ed. ELSEVIER. (2006).

AlZaabi A (2022): Colorectal cancer in the Arab world *Cancer in the Arab world* eds HO Al-Shamsi, IH Abu-Gheida, F Iqbal, and A Al-Awadhi (Singapore: Springer) pp 363–379

Alzahrani, S.M.; Al Doghaither, H.A.; Al-Ghafari, A.B. General Insight into Cancer: An Overview of Colorectal Cancer. *Mol. Clin. Oncol.* 2021, 15, 271. [CrossRef]

American Cancer Society. *Colorectal Cancer Facts & Figures 2017–2019*; American Cancer Society: Atlanta, GA, USA, 2017.

Amersi, F.; Agustin, M.; Ko, C.Y. Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and health services. *Clin. Colon. Rectal. Surg.* 2005, 18, 133–140.

Anele CC, Xiang J, Martin I, Hawkins M, Man R, Clark SK, et al.. Regular endoscopic surveillance and polypectomy is effective in managing rectal adenoma progression following colectomy and ileorectal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis. *Colorectal Dis.* 2022;24(3):277–83. 10.1111/codi.15981.

Aoun, R.J.N.; Kalady, M.F. The importance of genetics for timing and extent of surgery in inherited colorectal cancer syndromes. *Surg. Oncol.* 2022, 43, 101765.

Arhin N, Ssentongo P, and Taylor M, et al (2022) Age-standardised incidence rate and epidemiology of colorectal cancer in Africa: a systematic review and meta-analysis *BMJ Open* 12(1) e052376 PMID: [35039287](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35039287/) PMCID: [8765019](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8765019/)

Armaghany, T.; Wilson, J.D.; Chu, Q.; Mills, G. Genetic Alterations in Colorectal Cancer. *Gastrointestinal Cancer Res GCR* 2012, 5, 19–27.

Arvelo, F.; Sojo, F.; Cotte, C. *Biology of Colorectal Cancer*. *Ecancermedicalscience* 2015, 9, Available at: <http://AtlasGeneticsOncology.org/Deep/Ras.html>

Awedew AF, Asefa Z, and Belay WB (2022) Burden and trend of colorectal

Les Références Bibliographique :

Baker, S. K., Fearon, E. R., Nigro, J. M., Hamilton, S. R., Preisinger, A. C., Jes-sup, J. M., et al. (1989). Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinoma. *Science* 244,217–221.

Bergers G, Benjamin LE, Nat Rev Cancer (2003) 3(6) :401-10

Bisgaard ML, Fenger K, Bulow S, Niebuhr E, Mohr J. Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance, and mutation rate. *Hum Mutat.* 1994;3(2):121–5. 10.1002/humu.1380030206.

Boguski, M., and McCormick, F. (1993). Proteins regulating Ras and its relatives. *Nature* 366, 643–653.

Boland, C.R., and Goel, A. (2010). Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 138, 2073–2087.e3.

Borrensen-Dale, A., Lothe, R. A., Meling, G. I., Hainut, P., Rognum, T.O., and Skovlund, E. (1998). TP53 and long-term prognosis in colorectal cancer: mutations in the L3 zinc-binding domain predict poor survival. *Clin. Cancer Res.* 4, 203–210.

Bouchouk m et bougheriou I, 2017, aspects anatomo-histopathologiques du cancer colorectal, master en biologie, université a. Mira – bejaia

Bousbaa, H. Novel Anticancer Strategies. Pharmaceutics 2021, 13, 275. [CrossRef]

Bovell LC, Shanmugam C, Putcha BD, et al. The prognostic value of microRNAs varies with patient race/ethnicity and stage of colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2013;19(14):3955–3965. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-3302.

Brar, B.; Ranjan, K.; Palria, A.; Kumar, R.; Ghosh, M.; Sihag, S.; Minakshi, P. Nanotechnology in Colorectal Cancer for Precision Diagnosis and Therapy. *Front. Nanotechnol.* 2021, 3, 699266. [CrossRef]

Bülow S. Results of national registration of familial adenomatous polyposis. *Gut.* 2003;52(5):742–6. 10.1136/gut.52.5.742.

Burgess, A.W., Faux, M.C., Layton, M.J., and Ramsay, R.G. (2011). Wnt signaling and colon tumorigenesis--a view from the periphery. *Exp. Cell Res.* 317, 2748–2758.

Cancer Genome Atlas Network (2012). Comprehensive molecular characterization of human.

Cancer in 54 countries of Africa 2010–2019: a systematic examination for global burden of disease *BMC Gastroenterol* 22(1) PMID: [35468750](#) PMCID: [9036749](#)

Les Références Bibliographique :

Cavestro, G M., Mannucci, A., Zuppardo, R A., Leo, M D., Stoffel, E M., & Tonon, G. (2018, June 1). Early onset sporadic colorectal cancer: Worrisome trends and oncogenic features. Elsevier BV, 50(6), 521-532. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.02.009>

Chan, S.C.H.; Liang, J.Q. Advances in tests for colorectal cancer screening and diagnosis. *Expert. Rev. Mol. Diagn.* 2022, 22, 449–460. [CrossRef]

Chen, L.; Ye, L.; Hu, B. Hereditary Colorectal Cancer Syndromes: Molecular Genetics and Precision Medicine. *Biomedicines* 2022, 10, 3207.

Chu, P.-C.; Lin, P.-C.; Wu, H.-Y.; Lin, K.-T.; Wu, C.; Bekaii-Saab, T.; Lin, Y.-J.; Lee, C.-T.; Lee, J.C.; Chen, C.-S. Mutant KRAS Promotes Liver Metastasis of Colorectal Cancer, in Part, by Upregulating the MEK-Sp1-DNMT1-miR-137-YB-1-IGF-IR Signaling Pathway. *Oncogene* 2018,37, 3440–3455. [CrossRef]

Chung AS, et al. Targeting the tumour vasculature: insights from physiological angiogenesis. *Nat Rev Cancer.* 2010;10(7):505-14

Cisterna, B.A.; Kamaly, N.; Choi, W.I.; Tavakkoli, A.; Farokhzad, O.C.; Vilos, C. Target ednanoparticles for colorectal cancer. *Nanomedicine* 2016, 11, 2443–2456. [CrossRef]

Clark SK. Management of genetically determined colorectal cancer. *Surgeon.* 2019 Jun;17(3):165-171.

Dahabre J, Vasilaki M, Stathopoulos GP, Kondaxis A, Iliadis K, et al. (2007). Surgical management in lung metastases from colorectal cancer. *Anticancer Res* 27: 4387-4390.

Dakowicz D, et al: Relationship between VEGF Family Members, Their Receptors and Cell Death in the Neoplastic Transformation of Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6).

Damiens K, Ayoub JP, Lemieux B, Aubin F, Saliba W, et al. (2012). Clinical features and course of brain metastases in colorectal cancer: an experience from a single institution. *Curr Oncol* 19: 254-258.

Dang, C.V., O'Donnell, K.A., Zeller, K.I., Nguyen, T., Osthus, R.C., and Li, F. (2006). The c-Myc target.

Dattatreya S (2013): Metastatic colorectal cancer-prolonging overall survival with targeted therapies. *South Asian J Cancer* 2: 179-185.

Davies JM, Goldberg RM (2011) Treatment of metastatic colorectal cancer. *Semin Oncol* 38: 552-560.

De Souza, S.C., da Costa, S.R.M.R., de Souza, I.G.S., 2015. Vermiform appendix: positions death. *Nat. Rev. Cancer* 2, 764–776.

Dekker, E., Tanis, P.J., Vleugels, J.L.A., Kasi, P.M., Wallace, M.B., 2019. Colorectal cancer. *Lancet Lond. Engl.* 394, 1467–1480. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32319-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32319-0)

Les Références Bibliographique :

- Denton AE, Roberts EW, Fearon DT.** Stromal Cells in the Tumor Microenvironment. *Adv Exp Med Biol* (2018) 1060:99–114. doi: 10.1007/978-3-319-78127-3_6
- development. *N Engl J Med* 319(9):525–532,1988
- Donovan, S., Shannon, K. M., and Bollag, G. (2002).** GTPase activating proteins: critical regulators of intracellular signaling. *BBA Rev. Cancer* 1602, 23–45.
- Duclos M. Activité physique et cancer du sein et du côlon:** l'activité physique basée sur les preuves scientifiques. *Sciences & Sports*. 2009;24(6):273–80.
- Duraturro F, Liccardo R, De Rosa M, Izzo P.** Genetics, diagnosis and treatment of Lynch syndrome: Old lessons and current challenges. *Oncol Lett*. 2019 Mar;17(3):3048-3054.
- Fearnhead, N. S., Britton, M. P., and Bodmer, W. F. (2001).** The ABC of APC. *Hum. Mol. Genet.* 10, 721–733.
- Fearon, E. R., and Vogelstein, B. (1990).** A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 61, 759–767.
- Fearon, E.R. (2011).** Molecular genetics of colorectal cancer. *Annu Rev Pathol* 6, 479–507.
- Ferlay J, Ervik M, and Lam F, et al (2020).** Global Cancer Observatory: Cancer Today [Internet] Lyon, France International Agency for Research on Cancer Date accessed: 19/07/23
- Ferrari, A.; Neefs, I.; Hoeck, S.; Peeters, M.; Van Hal, G.** Towards Novel Non-Invasive Colorectal Cancer Screening Methods: A Comprehensive Review. *Cancers* 2021, 13, 1820.[CrossRef]
- Fevr, T., Robine, S., Louvard, D., and Huelsenken, J. (2007).** Wnt/beta-catenin is essential for intestinal homeostasis and maintenance of intestinal stem cells. *Mol. Cell. Biol.* 27, 7551–7559.
- Fischer C, et al.** FLT1 and its ligands VEGFB and PlGF: drug targets for anti-angiogenic therapy? *Nat Rev Cancer*. 2008;8(12):942-56.
- Forcet C, Ye X, Granger L, et al:** The dependence receptor DCC (deleted in colorectal cancer) defines an alternative mechanism for caspase activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 98(6):3416–3421, 2001
- Frank SA. Dynamics of Cancer:** Incidence, Inheritance, and Evolution. Princeton (NJ): Princeton University Press; 2007. Multistage Progression. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1562/>. Accessed June 15, 2016 .
- Gandomani, H.; Yousefi, S.; Aghajani, M.; Mohammadian-Hafshejani, A.; Tarazoj, A.; Pouyesh, V.; Salehiniya, H. Colorectal cancer in the world:** Incidence, mortality and risk factors. *Biomed. Res. Ther.* 2017, 4, 1656.
-

Les Références Bibliographique :

Gao, X., Yang, J., 2020. Identification of Genes Related to Clinicopathological Characteristics and Prognosis of Patients with Colorectal Cancer. *DNA Cell Biol.* 39, 690–699. <https://doi.org/10.1089/dna.2019.5088>

Gay LJ, Mitrou PN, Keen J, Bowman R, Naguib A, Cooke J, Kuhnle GG, Burns PA, Luben RM, Lentjes KT, Khaw RY, Ball A, Ibrahim E, Dietary Arends MJ. lifestyle and clinicopathological factors associated with APC mutations and promoter methylation in colorectal cancers from the EPIC-Norfolk study. *J Pathol.* 2012;228(3):405–15.

Geiersbach KB, Samowitz WS: Microsatellite instability and colorectal cancer. *Arch Pathol Genet.* 10, 721–733.

Giovannucci, E. An Updated Review of the Epidemiological Evidence that Cigarette Smoking Increases Risk of Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2001, 10, 725.

Gupta D, Heinen CD. The mismatch repair-dependent DNA damage response: Mechanisms and implications. *DNA Repair (Amst).* 2019 Jun;78:60-69.

Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;4:22. [10.1186/1750-1172-4-22](https://doi.org/10.1186/1750-1172-4-22).

Hamelin, P. (1998). APC (adenomatous polyposis coli). *Atlas Genet. Cytogenet. Oncol. Haematol.* Available at: <http://AtlasGeneticsOncology.org/Genes/APC118.htm>

Hammond, W.A.; Swaika, A.; Mody, K. Pharmacologic resistance in colorectal cancer: A review. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2016, 8, 57–84. [CrossRef]

Hampel, H.; Kalady, M.F.; Pearlman, R.; Stanich, P.P. Hereditary Colorectal Cancer. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2022, 36, 429–447.

Harris, C. C., and Hollstein, M. (1993). Clinical implication of the p53 tumor suppressor gene. *N. Engl. J. Med.* 329, 1318–1327.

Hnatyszyn, A.; Hryhorowicz, S.; Kaczmarek-Ryś, M.; Lis, E.; Słomski, R.; Scott, R.J.; Pławski, A. Colorectal carcinoma in the course of inflammatory bowel diseases. *Hered. Cancer Clin. Pract.* 2019, 17, 18.

Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M (2009). SEER cancer statistics review, 1975– 2006. Bethesda, MD: National Cancer Institute Incidence, mortality and risk factors. *Biomed. Res. Ther.* 2017, 4, 1656

<https://images.app.goo.gl/MLUifnuyKyVzSnWXA>

International Agency for Research on Cancer (IARC) (2018). Volume 114 Red Meat and intestinal homeostasis and maintenance of intestinal stem cells. *Mol. Cell. Biol.* 27, 75517559.

Les Références Bibliographique :

Janah, H., Elouazzani, H., Souhi, H., Naji-Amrani, H., Zegmout, A., Rhorfi, I. A., & Abid, A.(2014). Est-ce que le fumeur connaît les méfaits du tabac?. *The Pan African Medical Journal*, 19.

Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer

Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1893-1907 [PMID: 20647400 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0437]

Jérome Kabwe Kikombwe, Anatomie et physiologie du tube digestif. Université de de Lubumbashi (2016).

Johdi, N.A.; Sukor, N.F. Colorectal Cancer Immunotherapy: Options and Strategies. *Front. Immunol.* 2020, 11,1624. [CrossRef] [PubMed]

Johnson IT, Lund EK. Review article: nutrition, obesity and colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(2):161–181. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03371.x50

Joyce, J.A., and Pollard, J.W. (2009). Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat. Rev. Cancer* 9, 239–252.

Joye, I.; Haustermans, K. Early and Late Toxicity of Radiotherapy for Rectal Cancer. In *Early Gastrointestinal Cancers II: Rectal Cancer*; Otto, F., Lutz, M.P., Eds.; Springer: Cham, Switzerland, 2014.

Jungwirth U, Van Weverwijk A, Evans RJ, Jenkins L, Vicente D, Alexander J, et al. Impairment of a Distinct Cancer-Associated Fibroblast Population Limits Tumour Growth and Metastasis. *Nat Commun* (2021) 12:3516. doi: 10.1038/s41467-021-23583-1

Kalmogho D-E. (2001). Les cancers du côlon et du rectum au Burkina Faso: unerevue de 86 cas collige au centre hospitalier national YalgadoOuedraogo deOuagadougou et au centre hospitalier national SouroSanon de Bobo-Dioulasso.Thèse doctorat, Université d’Ouagadougou, 10.

Keller, D.S.; Windsor, A.; Cohen, R.; Chand, M. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: Review of the evidence. *Tech. Coloproctol.* 2019, 23, 3–13

Keum, N.; Giovannucci, E. Global burden of colorectal cancer: Emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019, 16, 713–732.

Khosrave-far, R., and Der, C. J. (1994). The ras signal transduction pathway. *Cancer Metastasis Rev.* 13, 67–89.

Klimeck, L.; Heisser, T.; Hoffmeister, M.; Brenner, H. Colorectal cancer: A health and economic problem. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2023, 101839, in press. [CrossRef]

Koc, S.; Esin, M.; Ardic, A. Colorectal Cancer Prevention and Risk. Counseling 2016.

Les Références Bibliographique :

Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJG, Bleichrodt RP (2006) Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin: Incidence and Current Treatment Strategies. *Ann Surg* 243: 212-222.

Kwiatkowski DJ, Henske EP, Weimer K, et al: Construction of a GT polymorphism map of *Lab Med* 135(10):1269–1277, 2011

Lane DP, Benchimol S: p53: oncogene or antioncogene? *Genes Dev* 4(1):1– 8, 1990

Lee JJ, Chu E (2014) Sequencing of Antiangiogenic Agents in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 13: 135-144.

Leoz ML, Carballal S, Moreira L, Ocana T, Balaguer F. The genetic basis of familial adenomatous polyposis and its implications for clinical practice and risk management. *Appl Clin Genet.* 2015;8:95–107. 10.2147/TACG.S51484.

Levine, A. J., Momand, J., and Finlay, C. A. (1991). The p53 tumour suppressor gene. *Nature* 351,453–456.

Libutti SK, Saltz LB, Willett CG, Levine RA. Cancer of the colon. *devita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA. (2015). Cancer: Principles and Practice of Oncology. (10th Édition).* Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 57: 768 - 812.

Liu, Y., Zeng, R., 2020. Physical Examination of Anus, Rectum and Genitals, in: Wan, X.-H., Zeng, R. (Eds.), *Handbook of Clinical Diagnostics.* Springer, Singapore, pp. 227–239. https://doi.org/10.1007/978-981-13-7677-1_47

Liu, Y.; Jeraldo, P.; Jang, J.S.; Eckloff, B.; Jen, J.; Walther-Antonio, M. Bacterial Single Cell Whole Transcriptome Amplification in Microfluidic Platform Shows Putative Gene Expression Heterogeneity. *Anal. Chem.* 2019, 91, 8036–8044. [CrossRef]

Liu, Y.; Jeraldo, P.; Mendes-Soares, H.; Masters, T.; Asangba, A.E.; Nelson, H.; Patel, R.; Chia, N.; Walther-Antonio, M. Amplification of Femtograms of Bacterial DNA Within 3 h Using a Digital Microfluidics Platform for MinION Sequencing. *ACS Omega* 2021, 6, 25642–25651. [CrossRef]

Magrin, L.; Fanale, D.; Brando, C.; Fiorino, A.; Corsini, L.R.; Sciacchitano, R.; Filorizzo, C.; Dimino, A.; Russo, A.; Bazan, V. POLE, POLD1, and NTHL1: The last but not the least hereditary cancer-predisposing genes. *Oncogene* 2021, 40, 5893–5901.

Mahadevan, V., 2020. Anatomy of the caecum, appendix and colon. *Surg. Oxf.* 38, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2019.10.017>

Malki, A.; ElRuz, R.A.; Gupta, I.; Allouch, A.; Vranic, S.; Al Moustafa, A.-E. Molecular Mechanisms of Colon Cancer Progression and Metastasis: Recent Insights and Advancements. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 130. [CrossRef] [PubMed]

Les Références Bibliographique :

Markowitz,S.D.; Bertagnoli, M.M. Molecular Basis of Colorectal Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2009, 361, 2449–2460. [CrossRef] [PubMed].

Marley, A.R.; Nan, H. Epidemiology of colorectal cancer. *Int. J. Mol. Epidemiol Genet.* 2016, 7, 105–114.

Marques I, Araújo A, de Mello RA (2013) Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer: current and future perspectives. *World J Gastroenterol* 19: 7955-7971.

Maslankova, J.; Vecurkovska, I.; Rabajdova, M.; Katuchova, J.; Kicka, M.; Gayova, M.; Katuch, V. Regulation of Transforming Growth Factor- β Signaling as a Therapeutic Approach to Treating Colorectal Cancer. *World J. Gastroenterol.* 2022, 28, 4744–4761.

Masson, E., n.d. Anatomie chirurgicale du côlon [WWW Document]. EM-Consulte. URL <https://www.em-consulte.com/article/1025291/cancer-du-rectum-anatomie-chirurgicale> (accessed 11.6.20b).

Masson, E., n.d. Cancer du rectum : anatomie chirurgicale [WWW Document]. EM-Consulte. URL <https://www.em-consulte.com/article/1025291/cancer-du-rectum-anatomie>
Mechanisms of Colon Cancer Progression and Metastasis Recent Insights and Advancements. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 130.

Mege D, Ouaisi M, Fuks D, Metellus P, Peltier J, et al. (2013) Patients with brain metastases from colorectal cancer are not condemned. *Anticancer Res* 33: 5645-5648.

Mendelaar, P.A.J.; Smid, M.; van Riet, J.; Angus, L.; Labots, M.; Steeghs, N.; Hendriks, M.P.; Cirkel, G.A.; van Rooijen, J.M.; Ten Tije, A.J.; et al. Whole Genome Sequencing of Metastatic Colorectal Cancer Reveals Prior Treatment Effects and Specific Metastasis Features. *Nat. Commun.* 2021, 12, 574. [CrossRef] [PubMed]

Meng, M.; Zhong, K.; Jiang, T.; Liu, Z.; Kwan, H.Y.; Su, T. The Current Understanding on the Impact of KRAS on Colorectal Cancer. *Biomed. Pharmacother.* 2021, 140, 111717.
Metastasis Rev. 13, 67–89.

Meyer LA, Broaddus RR, Lu KH: Endometrial cancer and Lynch syndrome: clinical and pathologic considerations. *Cancer Control* 16(1):14–22, 2009

Michor F, Iwasa Y, Vogelstein B, et al: Can chromosomal instability initiate tumorigenesis? *Semin Cancer Biol* 15(1):43–49, 2005

Midthun, L.; Shaheen, S.; Deisch, J.; Senthil, M.; Tsai, J.; Hsueh, C.-T. Concomitant KRAS and BRAF Mutations in Colorectal Cancer. *J. Gastrointest. Oncol.* 2019, 10, 577–581.

Mukaida, N., and Baba, T. (2012). Chemokines in tumor development and progression. *Exp. Cell Res.* 318, 95–102.

Les Références Bibliographique :

Murdoch, C., Muthana, M., Coffelt, S.B., and Lewis, C.E. (2008). The role of myeloid cells in the promotion of tumour angiogenesis. *Nat. Rev. Cancer* 8, 618–631.

Murphy, N.; Moreno, V.; Hughes, D.J.; Vodicka, L.; Vodicka, P.; Aglago, E.K.; Gunter, M.J.; Jenab, M. Lifestyle and dietary environmental factors in colorectal cancer susceptibility. *Mol. Asp. Med.* 2019, 69, 2–9.

Myant, K., and Sansom, O.J. (2011). Wnt/Myc interactions in intestinal cancer: partners in nanoparticles for colorectal cancer. *Nanomedicine* 2016, 11, 2443–2456. [CrossRef]

Nayak SP, Sasi MP, Sreejayan MP, Mandal S. A case-control study of roles of diet in colorectal carcinoma in a South Indian Population. *Asian Pac J Cancer Prev (APJCP)* 2009;10(4):565–568.

NCCN, version 2.2022, 12/07/22 2022 national comprehensive cancer Network® (NCCN®).

Nishisho I, Nakamura Y, Miyoshi Y, Miki Y, Ando H, Horii A, et al. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science.* 1991;253(5020):665–9. 10.1126/science.1651563.

O'Brien MJ, Yang S, Mack C, et al. Comparison of microsatellite instability, CpG island methylation phenotype, BRAF and KRAS status in serrated polyps and traditional adenomas indicates separate pathways to distinct colorectal carcinoma end points. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(12):1491–1501.

Ogino S, Kawasaki T, Kirkner GJ, et al: Molecular correlates with MGMT promoter methylation and silencing support CpG island methylator phenotype-low (CIMP-low) in colorectal cancer. *Gut* 56(11):1564–1571, 2007

Ostrand-Rosenberg, S. (2008). Immune surveillance: a balance between protumor and antitumor immunity. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 18, 11–18.

Paschos KA, Majeed AW, Bird NC (2014) Natural history of hepatic metastases from colorectal cancer--pathobiological pathways with clinical significance. *World J Gastroenterol* 20: 3719-3737.

Pelengaris, S., Khan, M., and Evan, G. (2002). c-MYC: more than just a matter of life and death. *Nat. Rev. Cancer* 2, 764–776.

Pellat, A., Netter, J., Perkins, G., Cohen, R., Coulet, F., Parc, Y., Svrcek, M., Duval, A., André, T., 2019. Syndrome de Lynch : quoi de neuf ? *Bull. Cancer (Paris)* 106, 647–655. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.10.009>

Les Références Bibliographique :

Pierre Astorg, Marie-Christine Boutron-Ruault, Claude Andrieux, Pierre Astorg, François Blachier, Hervé Blottière, et al. Fibres alimentaires et cancer colorectal. *Gastroentérologie Clin Biol.* 2008;26(10):893–912.

Pino MS, Chung DC: The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology* 138(6):2059–2072, 2010

Polakis, P. (2000). Wnt signaling and cancer. *Genes Dev.* 14, 1837–1851.

Priestley, P.; Baber, J.; Lolkema, M.P.; Steeghs, N.; de Bruijn, E.; Shale, C.; Duyvesteyn, K.; Haidari, S.; van Hoeck, A.; Onstenk, W.; et al. Pan-cancer whole-genome analyses of metastatic solid tumours. *Nature* 2019, 575, 210–216. [CrossRef] [PubMed]

Raptis, D., Schneider, I., Matzel, K.E., Ott, O., Fietkau, R., Hohenberger, W., 2015. The Differential Diagnosis and Interdisciplinary Treatment of Anal Carcinoma. *Dtsch. Ärztebl. Int.* 112, 243–249. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0243>.

Rawla, P.; Sunkara, T.; Barsouk, A. Epidemiology of colorectal cancer: Incidence, mortality, survival, and risk factors. *Gastroenterol. Rev.* 2019, 14, 89–103.

Rawla, P.; Sunkara, T.; Barsouk, A. Epidemiology of colorectal cancer: Incidence, mortality, survival, and risk factors. *Gastroenterol. Rev.* 2019, 14, 89–103.

Remvikos, Y., Laurent-Puig, P., Salmon, R. J., Frelat, G., Dutrillaux, B., and Thomas, G. (1990). Simultaneous monitoring of p53 protein and DNA content of colorectal adenocarcinomas by flow cytometry. *Int. J. Cancer* 45, 450–456.

Rossi, M.; Jahanzaib Anwar, M.; Usman, A.; Keshavarzian, A.; Bishehsari, F. Colorectal Cancer and Alcohol Consumption-Populations to Molecules. *Cancers* 2018, 10, 38.

Roth ES, Fetzer DT, Barron BJ, Joseph UA, Gayed IW, et al. (2009) Does colon cancer ever metastasize to bone first? a temporal analysis of colorectal cancer progression. *BMC Cancer* 9: 274.

S. M. Weis and D. A. Cheresch, “Tumor angiogenesis: molecular pathways and therapeutic targets,” *Nature Medicine*, vol. 17, no. 11, pp. 1359–1370, 2011.

Salvador, M.U., Truelson, M.R.F., Mason, C., Souders, B., LaDuca, H., Dougall, B., Black, M.H., Fulk, K., Profato, J., Gutierrez, S., Jaspersen, K., Tippin-Davis, B., Lu, H.-M., Gray, P., Shah, S., Chao, E.C., Ghahramani, N., Landsverk, M., Gau, C.-L., Chen, D., Pronold, M., 2019. Comprehensive Paired Tumor/Germline Testing for Lynch Syndrome
Santini D, Tampellini M, Vincenzi B, Ibrahim T, Ortega C, et al. (2012) Natural history of bone metastasis in colorectal cancer: final results of a large Italian bone metastases study. *Ann Oncol* 23: 2072-2077.

Les Références Bibliographique :

Santoro G (2011) Rectal Cancer - A Multidisciplinary Approach to Management InTech.

Schubbert, S., Shannon, K., and Bollag, G. (2007). Hyperactive Ras in developmental disorders and Cancer. *Nat. Rev. Cancer* 7, 295–308.

Schumpelick, V., Dreuw, B., Ophoff, K., Prescher, A., 2000. APPENDIX AND CECUM. *Surg. Clin. North Am.* 80, 295–318. [https://doi.org/10.1016/S0039-6109\(05\)70407-2](https://doi.org/10.1016/S0039-6109(05)70407-2)

Shaw, E., Farris, M.S., Stone, C.R., Derksen, J.W.G., Johnson, R., Hilsden, R.J., Friedenreich, C.M., Brenner, D.R., 2018. Effects of physical activity on colorectal cancer risk among family history and body mass index subgroups: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 18, 71. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3970-5>

Shen L, Toyota M, Kondo Y, et al: Integrated genetic and epigenetic analysis identifies three different subclasses of colon cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 104(47):18654 –18659, 2007

Shih IM, Zhou W, Goodman SN, et al: Evidence that genetic instability occurs at an early stage of colorectal tumorigenesis. *Cancer Res* 61(3) :818 – 822, 2001

Short, E.; Sampson, J. The role of inherited genetic variants in colorectal polyposis - syndromes. *Adv. Genet.* 2019, 103, 183–217

-Sieber OM, Heinimann K, Tomlinson IPM: Genomic instability: the engine of tumorigenesis? *Nat Rev Cancer* 3(9):701–708, 2003

Silvestri A, Pin E, Huijbers A, Pellicani R, Parasido EM, et al. (2013) Individualized therapy for metastatic colorectal cancer. *J Intern Med* 274: 1-24.

Soussi, T., and Beroud, C. (2001). Assessing TP53 status in human tumours to evaluate clinical outcome. *Nat. Rev. Cancer* 1, 233–240.

Stadler, Z.K.; Maio, A.; Chakravarty, D.; Kemel, Y.; Sheehan, M.; Salo-Mullen, E.; Tkachuk, K.; Fong, C.J.; Nguyen, B.; Erakky, A.; et al. Therapeutic Implications of Germline Testing in Patients With Advanced Cancers. *J. Clin. Oncol.* 2021, 39, 2698–2709.

Stoffel, E.M.; Murphy, C.C. Epidemiology and Mechanisms of the Increasing Incidence of Colon and Rectal Cancers in Young Adults. *Gastroenterology* 2020, 158, 341–353

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May; 71(3): 209-49.

Les Références Bibliographique :

Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R.L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA. Cancer J. Clin.* 2021, 71, 209–249.

Tanaka, T. Colorectal Carcinogenesis: Review of Human and Experimental Animal Studies. *J.Carcinog.* 2009, 8, 5. [CrossRef]

Testa, U., Pelosi, E., Castelli, G., 2018. Colorectal Cancer: Genetic Abnormalities, Tumor Progression, Tumor Heterogeneity, Clonal Evolution and Tumor-Initiating Cells. *Med. Sci.* 6, 31. <https://doi.org/10.3390/medsci6020031>

Theelin, C.; Sikka, S. Epidemiology of Colorectal Cancer—Incidence, Lifetime Risk Factors Statistics and Temporal Trends; Intech: London, UK, 2015.

Theelin, C.; Sikka, S. Epidemiology of Colorectal Cancer—Incidence, Lifetime Risk Factors Statistics and Temporal Trends; Intech: London, UK, 2015.

Tirnauer, J. (2005). APC (adenomatous polyposis coli). *Atlas Genet. Cytogenet. Oncol. Haematol.* Available at: <http://AtlasGeneticsOncology.org/Genes/APC118.html>

Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87–108. doi:10.3322/caac.2126229.

Tutlewska, K., Lubinski, J., Kurzawski, G., 2013. Germline deletions in the EPCAM gene as a cause of Lynch syndrome literature review. *Hered. Cancer Clin. Pract.* 11, 9. <https://doi.org/10.1186/1897-4287-11-9>

Uña Cidón E (2011) The challenge of Colorectal cancer: a review book. Research Signpost, Kerala, India.

Uson, P.L.S.; Riegert-Johnson, D.; Boardman, L.; Kisiel, J.; Mountjoy, L.; Patel, N.; Lizaola-Mayo, B.; Borad, M.J.; Ahn, D.; Sonbol, M.B.; et al. Germline Cancer Susceptibility Gene Testing in Unselected Patients With Colorectal Adenocarcinoma: A Multicenter Prospective Study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2022, 20, e508–e528

Van Cutsem E, Oliveira J. Advanced colorectal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and followup. *Ann Oncol* 2009; 20 Suppl 4: 61-63 [PMID: 19454465 DOI: 10.1093/annonc/mdp130]

Villeneuve PJ, Sundaresan RS (2009) Surgical Management of Colorectal Lung Metastasis. *Clin Colon Rectal Surg* 22: 233-241.

Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al: Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 319(9):525–532,1988

Les Références Bibliographique :

Vogelstein, B., Papadopoulos, N., Velculescu, V.E., Zhou, S., Diaz, L.A., Jr, and Kinzler, K.W.(2013). Cancer genome landscapes. *Science* 339, 1546–1558.

Waters, K.M., Kim, S.A., Guindi, M., 2020. Colon and Rectum; Anatomy, in: *Encyclopedia of Gastroenterology*. Elsevier, pp. 587–593. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.65625-8>

Watzinger, F., and Lion, T. (1999). RAS family. *Atlas Genet. Cytogenet. Oncol. Haematol.* Available at: <http://AtlasGeneticsOncology.org/Deep/Ras.html>

Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, et al: CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet* 38(7):787–793, 2006

Win, A.K.; Macinnis, R.J.; Hopper, J.L.; Jenkins, M.A. Risk prediction models for colorectal cancer: A review. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2012, 21, 398–410

Wood, L.D., Parsons, D.W., Jones, S., Lin, J., Sjöblom, T., Leary, R.J., Shen, D., Boca, S.M., Barber, T., Ptak, J., et al. (2007). The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science* 318, 1108–1113.

www.illustration-medicale.fr

Xie, Y.-H.; Chen, Y.-X.; Fang, J.-Y. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020, 5, 22. [CrossRef]

Yao, T.; Sun, Q.; Xiong, K.; Su, Y.; Zhao, Q.; Zhang, C.; Zhang, L.; Li, X.; Fang, H. Optimization of screening strategies for colorectal cancer based on fecal DNA and occult blood testing. *Eur. J. Public Health* 2023, 33, 336–341. [CrossRef]

Yen T, Stanich PP, Axell L, Patel SG. APC-associated polyposis conditions. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, editors. *GeneReviews*[®]. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2023.

Yin C, Evason KJ, Asahina K, Stainier DY. Hepatic Stellate Cells in Liver Development, Regeneration, and Cancer. *J Clin Invest* (2013) 123:1902–10. doi: 10.1172/JCI66369

Young, P.E.; Womeldorph, C.M.; Johnson, E.K.; Maykel, J.A.; Brucher, B.; Stojadinovic, A.; Avital, I.; Nissan, A.; Steele, S.R. Early Detection of Colorectal Cancer Recurrence in Patients Undergoing Surgery with Curative Intent: Current Status and Challenges. *J. Cancer* 2014, 5, 262–271. [CrossRef] [PubMed]

Zeisberg EM, Potenta S, Xie L, Zeisberg M, Kalluri R. Discovery of Endothelial to Mesenchymal Transition as a Source for Carcinoma-Associated Fibroblasts. *Cancer Res* (2007) 67:10123–8. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-3127

Les Références Bibliographique :

Zhang, Y.; Liu, Y. Advances in integrated digital microfluidic platforms for point-of-care diagnosis: A review. *Sens. Diagn.* 2022, 1, 648–672. [CrossRef]



Annexes

Étude du profil génétique du cancer colorectal

Ce questionnaire est élaboré dans le cadre d'un mémoire de Master 2 pour répondre à certaines de nos questions afin de compléter et assurer notre recherche

1/ Age :

2/ Sexe :

Féminin

Masculin

3/ Poids :

4/ Prise de tabac :

Non-fumeur

Fumeur

Ancien fumeur

5/ Pratique d'une activité physique (sports, marche, vélo):

Aucune activité

Moins d'une heure/ semaine

1 à 3 heures /semaine

Plus de 3 heures /semaine

6/ Consommation d'alcool :

Jamais

Occasionnellement

Tous les jours

7/ Régime alimentaire :

• Consommation de colorants alimentaires :

Repas 1

Repas 2

Repas 3

• Consommation des épices alimentaires :

Consommation moins

Consommation rarement

Type

• Consommation de viande rouge (bœuf, agneaux.....) :

1 fois /semaine

2 à 4 fois /semaine

Plus de 5 fois /semaine

• Consommation de volailles et/ou de viande blanche (poulet, dinde, ...):

1 fois /semaine

2 à 4 fois /semaine

Plus de 5 fois /semaine

• Consommation de poisson :

1 fois /semaine

2 à 4 fois /semaine

Plus de 5 fois /semaine

• **Mode de cuisson privilégié :**

Au four avec matière grasse Au four sans matière grasse

A la vapeur Grillé

• **Consommation de légumes :**

Moins de 1 fois /jour 1 fois /jour 2 fois ou plus /jour

• **Consommation de fruits :**

Moins de 1 fois /jour 1 fois /jour 2 fois ou plus /jour

• **Consommation de produits laitiers (lait, fromage, yaourt, crème.....) :**

1 fois /jour ou moins 2 fois /jour 3 fois /jour

8/ Souffrez-vous d'une maladie inflammatoire de l'intestin ? :

Oui Non

9/ Avez vous déjà été atteint par un cancer colorectal ? :

Oui Non

10/ Avez-vous une prédisposition génétique telle que la polypose familiale adénomateuse ou le syndrome de Lynch ?

Oui Non

11/ Avez vous des antécédents familiaux de cancer colorectal ? :

Oui Non

12/ Localisation tumorale :

Côlon ascendant Côlon transverse

Côlon descendant Côlon sigmoïde

Rectum Autre

13 / Ya t'il eu des signes déclencheurs / symptômes qui vous ont fait consulter un médecin ? :

Oui Non

14 / Quels examens ont été réalisés pour établir le diagnostic ? :

Coloscopie Sigmoïdoscopie Toucher rectal

Radiographie du colon Pas d'examens Autre

15/ Etat de diagnostic :

Métastases

Non métastases

Autre

16/ Etat de métastases :

Invasion

Intravision

Circulation

Extravasation

Colonisation

17/ Site de métastases :

.....

18 / Parmi les traitements suivants, lesquels avez vous reçu ? :

Chimiothérapie

Radiothérapie

Chirurgie

Immunothérapie