



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *génétique moléculaire*

Intitulé :

**Etude des facteurs de risque génétiques et environnementaux associés
aux cancers colorectaux dans la région de Constantine.**

Présenté et soutenu par : KRARIA Lilia

Le : 05 Novembre 2020

LAKEHAL AYAT Akram

Jury d'évaluation :

Président du jury : SEMMAME Ouarda (MCB - Université des Frères Mentouri, Constantine 1)

Rapporteur : BOUDOKHANE Ibtissem Mouna (MAA - Université des Frères Mentouri, Constantine 1)

Examineur : SEDRATI Khadidja (MCB - Université des Frères Mentouri, Constantine 1)

*Année universitaire
2019-2020*

Remerciements

Nous tenons à remercier les membres du jury de nous avoir fait l'honneur d'évaluer notre travail :

À notre encadreur, **Mme BOUDOKHANE MI.**, Maître assistante de classe A à l'Université des Frères Mentouri Constantine 1. Ces quelques mots sont insuffisants pour vous exprimer toute notre gratitude et reconnaissance. Merci pour votre engagement, patience et dévouement envers nous, merci de nous avoir épaulés du début jusqu'à la fin et surtout dans de telles circonstances. Ce fut un honneur d'être vos étudiants.

Mme. SEMMAME O., Maître de conférences de classe B à l'Université des Frères Mentouri Constantine 1 et présidente du jury. Merci pour tout votre enthousiasme, vos précieux conseils, ainsi que vos encouragements, qui nous ont non seulement aidés dans notre travail mais également dans notre cursus universitaire.

Mme. SEDRATI K., Maître de conférences de classe B à l'Université des Frères Mentouri Constantine 1 et examinatrice de notre mémoire. Merci pour votre engagement envers notre travail et d'avoir accepté de l'évaluer.

On remercie aussi le **Pr. FILALI T.**, de nous avoir ouvert les portes de son service d'oncologie et de vous avoir orienté. Nos remerciements vont aussi aux médecins, infirmiers et infirmières du service pour toute l'aide fournie.

Ensuite un remerciement et une pensée à tous les patients touchés par le cancer colorectal qui nous ont donné de leur temps et de leur patience malgré la douleur et les maux qu'ils subissaient au quotidien.

Que DIEU les guérisse.

Merci infiniment à **Mme. Boubia C.**, de nous avoir aidés à accéder au service d'oncologie et un énorme merci à **Mme. DADCI Y.**, de nous avoir permis de commencer notre partie pratique malgré les difficultés rencontrées.

Enfin, merci à tous les enseignants de la spécialité GÉNÉTIQUE, ainsi qu'aux doctorantes **Melle. BERNOU I.** et **Melle. BOUKHENAF Y.**

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à tous mes proches et toutes les personnes qui ont su me rassurer et croire en moi

À ma très chère maman, rien ne peut exprimer toute ma gratitude envers toi. Tu as été mon exemple, tu as su combattre ton cancer et je te dédie aujourd'hui ce travail.

À mon très cher papa, tu as toujours cru en moi et en mes capacités malgré toutes les difficultés et le stress que j'ai pu subir, je ne t'en remercierai jamais assez.

À ma grande sœur Linda, loin des yeux mais près du cœur.

À ma petite sœur Sabrina, tu m'as aidé à surmonter toutes mes peurs, tu m'as toujours encouragé et poussé à aller de l'avant.

A ma chère tante Nassira, tu es un exemple pour moi. Merci de m'avoir soutenu durant ce long périple.

À mon binôme Akram, Merci de m'avoir épaulé durant ces cinq années à l'université. On a choisi le même parcours et j'espère qu'on atteindra ensemble nos objectifs.

À mes meilleures amies Randa, Mayssou, Djihane et Maroua, sans votre aide, ce travail n'aurait jamais aboutit. Heureusement que vous faites partie de ma vie.

À mes camarades, Sahar, Amine et Hillel, 3 ans de stress et de joie partagés ensemble. Je ne vous oublierai jamais.

Lilia.

Dédicaces

Ce modeste travail aura été un ascenseur émotionnel pour moi, c'est pour cela que je le dédie aux personnes qui ont su me comprendre, me rassurer, et m'aider tout au long de cette période :

Mes parents

Merci pour tous vos sacrifices, votre patience surtout dans ce genre de circonstances, ainsi que votre amour infini. J'espère vous rendre fiers avec ce travail et avec d'autres succès. Je vous aime.

Mes sœurs & mon petit frère

Ibtissem, Lydia et Djamil, merci de m'avoir motivé, sans vous je m'ennuierai. Vous êtes la meilleure chose qui me soit arrivée.

Ma famille

J'ai de la chance de tous vous avoir, que dieu vous garde à mes côtés.

Mon binôme, Lilia

Ces quelques mots ne suffisent pas pour exprimer toute ma gratitude envers toi. On a commencé cette spécialité ensemble et on la fini ensemble. Sans toi, ce travail n'aurait jamais vu le jour.

Mes amis

Atef, Tahar, Yahia, Borhen, Fares, Walid et Krimou, notre amitié dure déjà depuis des années et j'espère que ça restera à vie.

À mes camarades

Amine et Hillel avec Lilia, cette spécialité nous a permis de nous rencontrer et de partager pleins de moments de joie, de peur, de stress et de rire. Vous resterez à jamais dans ma mémoire.

Akram.

Table des matières

Abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction	1
Partie bibliographique	4
1 Anatomie du colon et du rectum	3
2 Histologie du colon et du rectum	6
3 Généralités sur le cancer colorectal.....	9
3.1 Définition	9
3.2 Pathogénèse.....	9
3.3 Données épidémiologiques	12
3.3.1 Épidémiologie mondiale	12
3.3.2 Répartition géographique mondiale	12
3.3.3 Épidémiologie des CCR en Algérie	13
3.4 Histopathologie des CCR.....	13
3.4.1 Adénocarcinomes	14
3.4.2 Cancers colorectaux rares.....	14
3.5 Classification des cancers colorectaux.....	15
3.6 Etiologie du cancer colorectal.....	17
3.6.1 Facteurs de risque extrinsèques	18
3.6.1.1 Facteurs de risque liés au mode de vie.....	18
3.6.1.2 Facteurs de risque environnementaux.....	21
3.6.2 Facteurs de risque intrinsèques et génétiques	22
3.6.2.1 Facteurs de risque personnels	22
3.6.2.2 Facteurs de risque génétiques	22
3.6.3 Facteurs protecteurs.....	22
3.6.3.1 Fibres alimentaires	22
3.6.3.2 Fruits et légumes	24

4	Génétique des cancers colorectaux héréditaires et sporadiques	26
4.1	Formes héréditaires	27
4.1.1	La polypose adénomateuse familiale	27
4.1.2	Le syndrome HNPCC (Syndrome de Lynch)	27
4.2	Altérations génétiques des CCR familiales	31
4.2.1	La polypose adénomateuse familiale	31
4.2.2	Polypose juvénile	32
4.3	Gènes de prédisposition au syndrome de Lynch.....	33
4.4	Altérations génétiques associés aux cancers colorectaux sporadiques	37
4.4.1	La classe des gènes RAS	37
4.5	Modifications épigénétiques	39
4.6	Conseil génétique	41
	Approche méthodologique	42
1	Patients et méthodes	42
1.1	Population de l'étude	42
2	Méthodes	42
2.1	Extraction de l'ADN	42
2.2	Estimation de la pureté et la concentration de l'ADN	42
2.3	Analyse du polymorphisme génétique CYP1A1 ml	43
2.4	La PCR.....	43
2.4.1	Protocole d'amplification.....	43
2.4.2	Contrôle de la réaction PCR.....	44
2.4.3	Digestion enzymatique des produits PCR.....	44
2.5	Révélation des produits de digestion et génotypage	44
3	Analyse statistique.....	44
	Résultats et discussion.....	42
1.	Analyse des facteurs sociodémographiques.....	45
1.1.	Age	45
1.2.	Sexe	46
2.	Analyse de facteurs cliniques.....	47

2.1.	Type histologique.....	47
2.2.	Localisation tumorale.....	49
2.3.	Antécédents personnels gastro-intestinaux.....	51
3.	Analyse des facteurs alimentaires.....	52
3.1.	Régime alimentaire.....	52
3.2.	Consommation de produits laitiers.....	53
4.	Analyse des habitudes toxiques.....	55
4.1.	Tabac.....	55
4.2.	Alcool.....	56
5.	Analyse des agrégations familiales.....	57
6	Etude moléculaire.....	58
	Conclusion et perspectives.....	59
	Références bibliographiques.....	56
	Annexes.....	I

Abréviations

AJCC: American Joint Committee of Cancer

APC: Adenomatous Polyposis Coli

BER: Base-Excision Repair

BMPRI1A: Bone Morphogenetic Protein Receptor Type 1A

BRAF: B-Raf serine/threonine kinase

CCR: Cancer Colorectal

CM: Colloïde Muqueux

CpG: Cytosine-phosphate-Guanine

CYP1A1: Cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 1

EAS: Extern Anal Sphincter

EPCAM: epithelial cell adhesion molecule

HNPCC: Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer

HRAS: Harvey Rat Sarcoma

HTA: HyperTension Arterielle

IAS: Intern Anal Sphincter

KLF: Krüppel Like Factor

KLF4: Kruppel-like factor 4

KLF6: Kruppel-like factor 6

KRAS: Kirsten rat sarcoma

MLH1: MutL homolog 1

MMR: MisMatch Repair

MSH2: MutS protein Homolog 2

MSH6: MutS protein Homolog 6

MSI: MicroSatellites Instability

P21 : Protein 21

P53 : Protein 53

PAF: Polypose Adénomateuse Familiale

PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-Kinase Catalytic subunit Alpha

PSM 2: PMS1 Homolog 2

PTEN: Phosphatase and TENsin homolog

SMAD 4: Mothers against decapentaplegic homolog 4

SDN : Syndrome de Lynch

ST : Syndrome de Turcot

STK11: Serine Threonine Kinase 11

TGF- β : Transforming Growth Factor-beta

TNM : Tumor, Nodes, Metastasis

UICC : Union Internationale pour la lutte Contre le Cancer

WNT: Wingless/Integrated

Liste des figures

Figure 1. Situation générale du cadre colique.....	03
2. Morphologie générale du côlon, transverse et épiploon relevés.....	04
3. Représentation schématique des différentes parties qui constituent le colon.....	06
4. Coupe transversale de la paroi colique vue avec microscope.....	08
5. Développement du CRC et méthodes de dépistage	11
6. 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	13
7. Dessin schématique montrant les cinq stades du développement du CCR.....	16
8. Effet global/association entre les produits laitiers et les résultats pour la santé.....	21
9. Schéma des mécanismes potentiels de protection des fibres dans le cancer colorectal.....	23
10. Distribution en pourcentage de certains variants mononucléotidiques et Insertions/délétions identifiés chez les patients atteints de CCR métastatique	26
11. Pédigree d'une famille atteinte d'un syndrome de Lynch avec une délétion du gène EPCAM.....	29
12. Carte génétique du gène MLH1.....	34
13. Carte génétique du gène MSH2.....	34
14. Carte génétique du gène EPCAM.....	35
15. Carte génétique du gène MSH6.....	36
16. Carte génétique du gène PMS2.....	36
17. Les mutations les plus fréquentes au niveau des gènes KRAS, NRAS et BRAF dans le cancer colorectal	38
18. Répartition des patients selon l'âge.....	45
19. Répartition selon le sexe.....	46

20. Répartition des patients selon le type histologique.....	48
21. Répartition des patients selon leurs localisations tumorales.....	50
22. Patients ayant des antécédents personnels digestifs ou autres.....	51
23. Régimes alimentaires optés par les patients.....	52
24. Répartition des patients en fonction de la consommation de produits laitiers.....	54
25. Répartition selon le tabagisme.....	55
26. Répartition selon la consommation d'alcool.....	56
27. Représentation selon les antécédents familiaux.....	57

Liste des tableaux

Tableau I. Aperçu des facteurs de risque et de prévention du cancer colorectal.....	17
II. Résumé des principales études épidémiologiques examinant l'association entre la consommation d'alcool et le CCR.....	19
III. Résumé des principales études épidémiologiques examinant l'association entre la consommation de viande rouge et le CCR.....	20
IV. Mécanisme de l'inactivation de MSH2 en mosaïque.....	35
V. Risque de développer un cancer du spectre à l'âge de 70ans en fonction du gène atteint.....	37
VI. Répartition des patients selon l'âge.....	45
VII. Répartition selon le sexe.....	46
VIII. Répartition des patients selon le type histologique.....	47
IX. Répartition des patients selon leurs localisations tumorales.....	49
X. Patients ayant des antécédents personnels digestifs ou autres.....	51
XI. Régimes alimentaires optés par les patients.....	52
XII. Répartition des patients en fonction de la consommation de produits laitiers.....	53
XIII. Répartition selon le tabagisme.....	55
XIV. Répartition selon la consommation d'alcool.....	56
XV. Répartition selon les antécédentes familiaux.....	57

Introduction

Le terme « cancer » ou tumeur maligne est le résultat d'une prolifération continue non régulée et anarchique d'un regroupement de cellules ayant subi une agression ou dommage liée à une modification au niveau de la structure d'un gène ou plus précisément de l'ADN. Il faut un regroupement d'environ 100.000 cellules endommagées pour que l'on commence à parler de tumeur. Cette prolifération va envahir les tissus et organes normaux, et finira potentiellement par se propager dans l'intégralité du corps, ce que l'on appelle Métastases. Cependant, toutes les tumeurs ne sont pas cancéreuses, et c'est le cas des tumeurs bénignes, qui elles, contrairement aux tumeurs malignes, restent confinées à leur emplacement de parution et n'envahissent pas les organes normaux ou tout le corps (Cooper, 2000).

Le cancer colorectal (CRC) est le troisième cancer le plus fréquent chez les hommes et le deuxième cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde. Le dépistage précoce permettrait de guérir jusqu'à 90 % des cas de CCR ce qui souligne l'importance des procédures de prévention et de détection précoce qui peuvent interrompre le développement et la progression du CCR, en particulier chez les personnes à haut risque (Shaw et al., 2018).

Le CCR fait partie des cancers de l'appareil digestif, il touche les cellules du colon et du rectum (Testa *et al.*, 2018). 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) .

Les gènes touchés pour le syndrome de Lynch sont les gènes responsables de la réparation de l'ADN, connus sous le nom des gènes MMR (MisMatch Repair), cependant, une variabilité significative de la pénétrance de la maladie est probablement due à l'influence d'autres facteurs environnementaux et génétiques. (Pellat *et al.*, 2019).

Introduction

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)

Dans le présent travail nous avons essayé dans un premier temps de définir ce cancer et ses différents facteurs étiologiques environnementaux et moléculaire. Et dans un deuxième temps nous avons réalisé une enquête statistique avec étude de dossiers de malades, suivie d'une étude moléculaire ciblant le gène CYP1A1m1 (rs4646903) afin d'établir une éventuelle association entre ce polymorphisme génétique d'un côté et les différents facteurs de risque environnementaux de l'autre côté avec le risque de développer un CCR.

Partie bibliographique

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.).

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.).

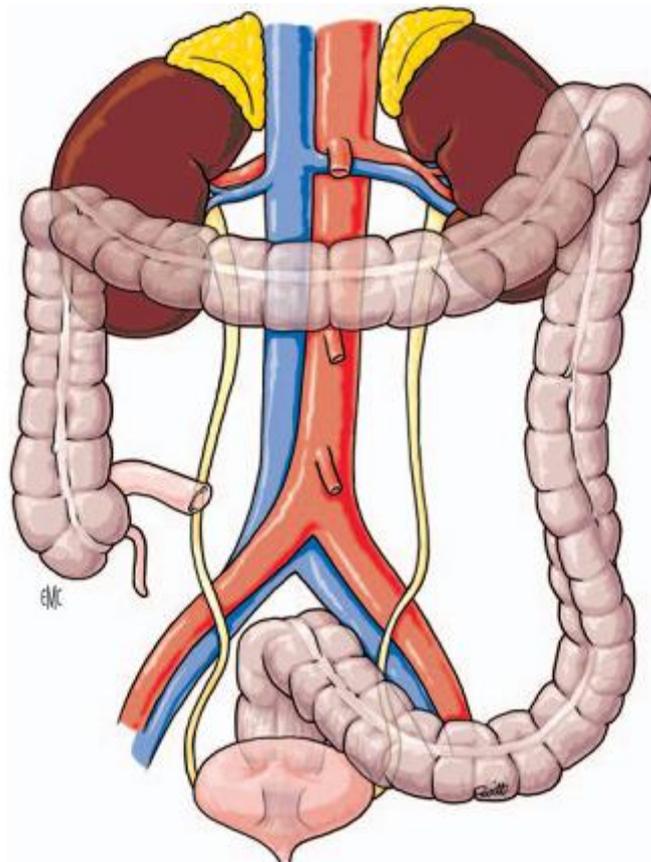


Figure 1. Situation générale du cadre colique (Masson, n.d.)

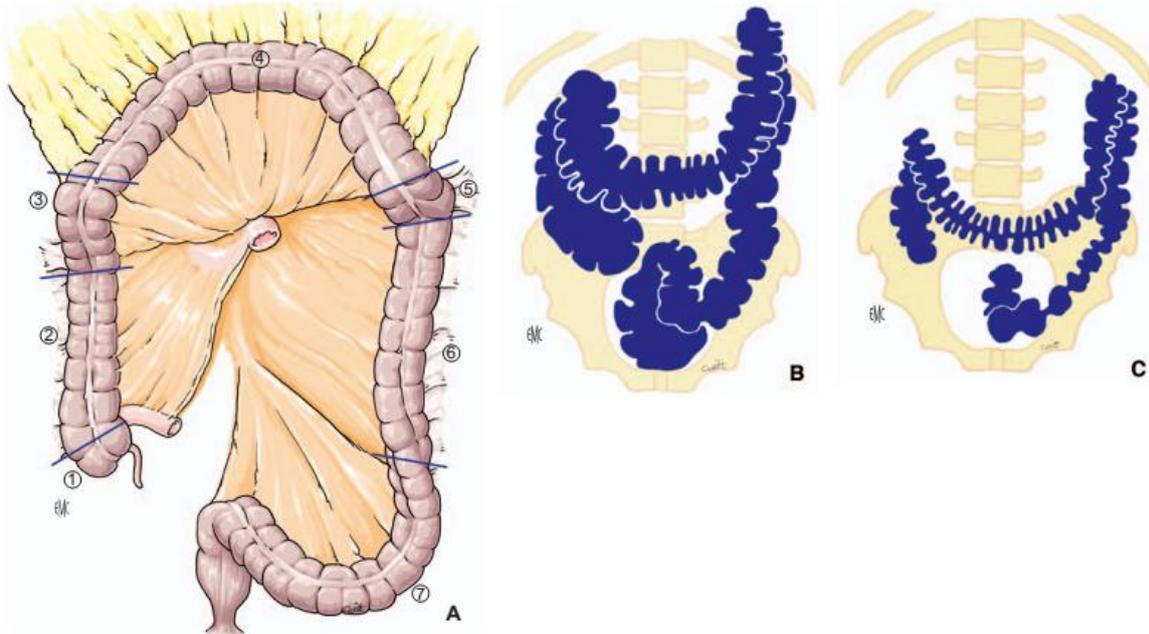


Figure 2. A.Morphologie générale du côlon, transverse et épiploon relevés. 1. Cæcum ; 2. côlon ascendant ; 3. angle droit ou angle hépatique ; 4. côlon transverse ; 5. angle gauche ou angle splénique ; 6. côlon descendant ; 7. côlon iliaque. B, C.Apparence radiologique. Le sommet d'une anse sigmoïde longue, en réplétion, peut se situer dans la fosse iliaque droite (Masson, n.d.)

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.),il se présente sous une forme de poche. C'est la partie qui relie 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 « cœlon droit » fait référence au caecum, cœlon ascendant et cœlon transverse, tandis que le « cœlon gauche » fait référence au cœlon descendant, cœlon sigmoïde et rectum. (Waters et al., 2020). Le colon se subdivise ensuite en quatre parties : (figure 02)

- Le cœlon ascendant délimite le début du colon et se trouve du côté droit de l'abdomen montant jusqu'à la courbure du cœlon appelée angle droit du colon.
- Le cœlon transverse suit le cœlon ascendant et l'angle droit du cœlon traversant la partie supérieure de l'abdomen se terminant par la courbure du cœlon appelée angle gauche du cœlon.
- Le cœlon descendant suit le cœlon transverse et l'angle gauche du cœlon se trouvant sur le côté gauche de l'abdomen.
- Le cœlon sigmoïde est la dernière partie du cœlon qui est en forme de C se reliant directement au rectum.

Dans ce sens, on a le cœlon proximal qui se constitue du cœlon ascendant et du cœlon transverse et le cœlon distal qui se constitue du cœlon descendant et du cœlon 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 cœlon 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 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 récives locales (Masson, n.d.). 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)

e. **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 détend qu'en cas de défécation. (Ahmed and Qureshi, 2020)

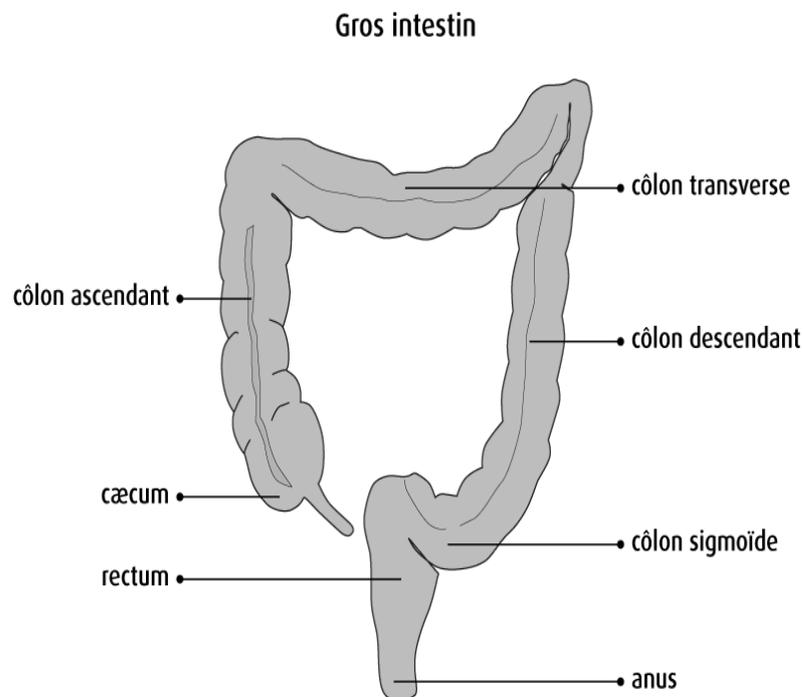


Figure 3. Représentation schématique des différentes parties qui constituent le colon (Cancer Canada, 2018)

2 Histologie du colon et du rectum

Le colon ainsi que le rectum et le canal anal ont des caractéristiques histologiques très spécifiques de par leurs fonctions de déshydratation du bol alimentaire et de son évacuation. Ils se constituent donc de : (**Figure 4**)

Anatomie et physiologie

- La muqueuse qui est le revêtement interne du côlon et du rectum. Elle se compose de :
 - Une couche mince de cellules épithéliales appelée épithélium qui est relativement plat, une couche de tissu conjonctif entourant l'épithélium appelée *Lamina Propria*, et d'une fine couche de muscle appelée muqueuse musculaire.
 - La sous-muqueuse qui est une couche de tissu conjonctif entourant la muqueuse. Elle est constituée de cellules structurelles, de vaisseaux sanguins, de vaisseaux lymphatiques et de nerfs.
 - La musculuse qui se situe juste après la sous-muqueuse. C'est une couche épaisse de muscle qui est formée d'un anneau interne de fibres musculaires circulaires et d'un anneau externe fait de longues fibres musculaires qui entourent la paroi du côlon et du rectum.
 - La séreuse qui est la couche externe du côlon et qui est presque inexistante sur le rectum.
 - La muqueuse qui revête le rectum est similaire à celle du colon avec une abondance encore plus prononcée de cellules à mucus. Sa jonction avec l'anus est marquée par le passage abrupt à une muqueuse de type malpighien pluristratifié non kératinisé. Cette dernière passe progressivement vers un revêtement cutané avec ses annexes. (Levine and Haggitt, 1989)



Figure 4. Coupe transversale de la paroi colique vue avec microscope (Campus Cerimes, 2014)

3 Généralités sur le cancer colorectal

3.1 Définition

Le cancer colorectal est une tumeur maligne qui se forme au niveau du colon, rectum et canal anal dû à des excroissances anormales formées au niveau de ces derniers, appelées polypes qui se transforment en un cancer. (Øines et al., 2017)

La plupart des cancers se développent à partir d'un polype. Ce processus commence par une abrration, 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. Les cellules souches cancéreuses résident à la base des cryptes du côlon et sont essentielles à l'initiation et au maintien d'une tumeur. Elles constituent un domaine de recherche prometteur pour développer des traitements préventifs et thérapeutiques (Dekker et al., 2019).

3.2 Pathogénèse

Les changements histologiques qui se produisent au cours du développement du CCR sont décrits dans la figure 5. À mesure que les cellules du polype prolifèrent, la taille du polype augmente, et des modifications génétiques et épigénétiques peuvent commencer à s'accumuler ; cela se traduit par une dysplasie cytologique et histologique. A force que les dommages de l'ADN cellulaire augmentent avec le temps, les caractéristiques d'une dysplasie de haut grade peuvent se développer, ce qui implique un risque très élevé de progression au carcinome invasif. S'ils ne sont pas enlevés, ces polypes peuvent développer la capacité d'envahir les tissus voisins et de se développer en au-delà de la paroi du côlon et du rectum. Cette excroissance maligne localisée peut devenir néovascularisée, ce qui facilite l'accès aux systèmes lymphatique et circulatoire et favorise ainsi l'invasion d'autres organes et tissus distants (Simon, 2016).

Cancers colorectaux

Les mutations de l'ADN peuvent être acquises ou héritées. Parmi les mutations héréditaires on peut citer la mutation du gène MLH1. Les mutations des gènes MSH2, PMS2 et APC sont peu courantes et représentent environ 5 % des cas de CCR (Simon, 2016).

Deux grandes voies génétiques conduisent au développement du CCR (figure 6). Les premières mutations qui se développent surviennent sur le gène APC, qui affecte la ségrégation des chromosomes pendant la division cellulaire. Les mutations suivantes se développent ensuite dans l'oncogène KRAS, qui a des effets en aval sur la croissance, la différenciation, la motilité et la survie des cellules. Au fil du temps, ces mutations peuvent entraîner une perte de fonction du gène p53, qui est un maître régulateur de la transcription et de l'apoptose, ce qui a un impact sur un large éventail de fonctions cellulaires qui se traduit finalement par la cancérogenèse (Simon, 2016).

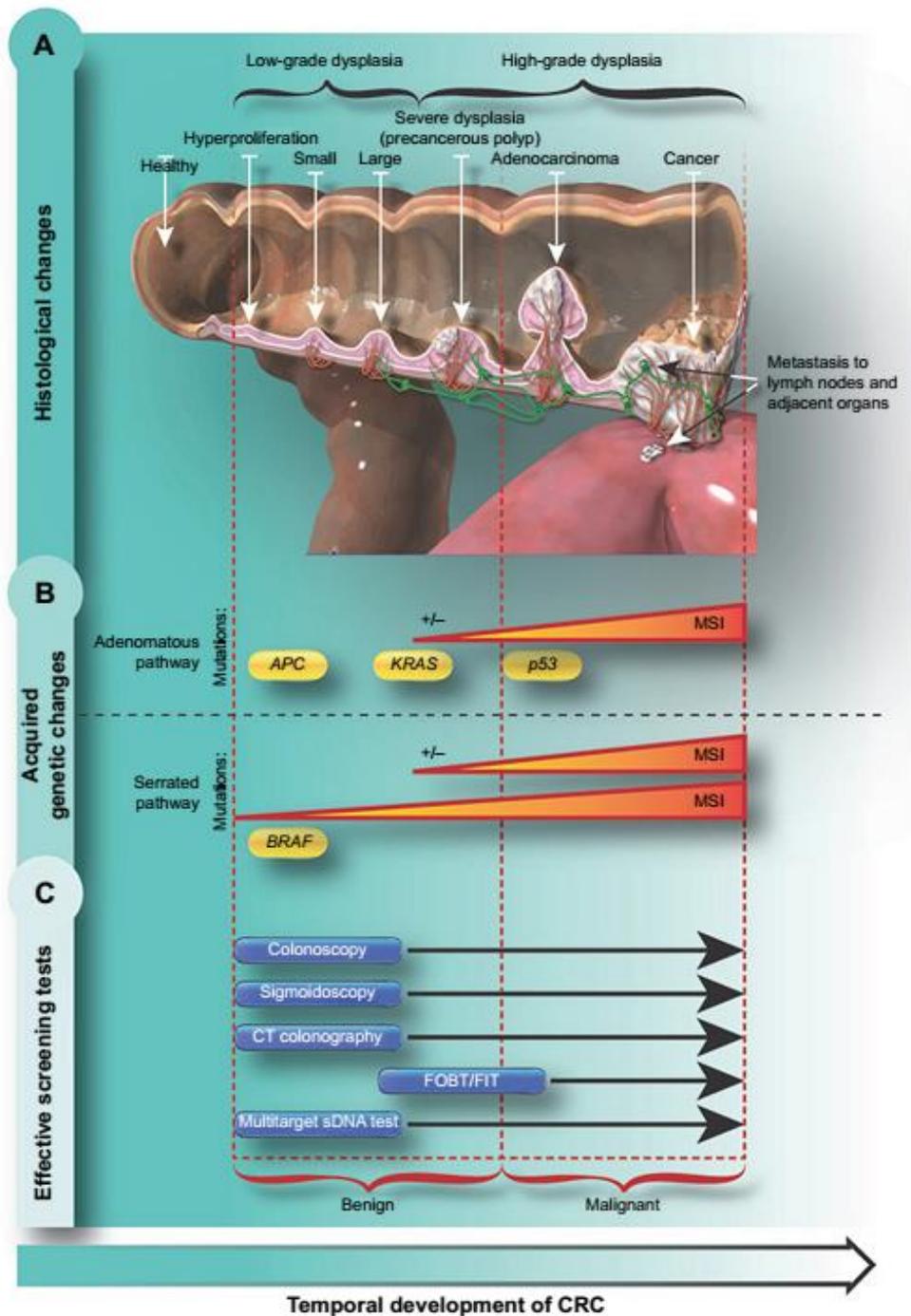


Figure 5. Développement du CRC et méthodes de dépistage.

(A) modifications histologiques du CCR ; (B) modifications génétiques acquises du CCR ; (C) tests de dépistage efficaces du CCR. L'évolution temporelle du CCR est indiquée de gauche à droite dans chaque panneau. Comprend la méthylation des gènes BRAF, KRAS, BMP3 et NDRG4. Abréviations : CRC, cancer colorectal ; CIMP, phénotype de méthylator insulaire CpG ; CT, tomographie par ordinateur ; RSOS, recherche de sang dans les selles ; FIT, test d'immunochimie fécale ; MSI, instabilité des microsatellites ; sDNA, ADN des selles (Simon, 2016).

3.3 Données épidémiologiques

Selon GLOBOCAN 2018, l'incidence du cancer colorectal dépend de deux cancers distincts : le cancer du côlon qui est le quatrième cancer le plus incident, et le cancer du rectum qui lui, prend la huitième place des cancers les plus incidents. L'ensemble de ces deux cancers Occupe la troisième place mondialement (GLOBOCAN, 2018)

3.3.1 Épidémiologie mondiale

Le CCR est 3 à 4 fois (Rawla et al., 2019) plus fréquent dans les pays développés que dans les pays en développement et est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes (Imad et al., 2020).

D'après les dernières statistiques de l'OMS et de GLOBOCAN, on estime qu'il y a environ 1,8 million de cas de CCR recensés en 2018. Ce qui équivaut à près de 1,1 million nouveaux cas du cancer du côlon et à 704000 cas du cancer du rectum, soit 11% de tous les cancers diagnostiqués dans le monde (figure 04). (GLOBOCAN, 2018)

3.3.2 Répartition géographique mondiale

L'incidence la plus élevée est signalée dans les pays d'Europe, l'Amérique du Nord et l'Océanie, alors que l'incidence la plus faible est remarquée dans certains pays d'Asie du Sud et du Centre de l'Afrique (Brenner et al., 2014).

Les pays développés sont sujets à être 4 fois plus exposés au CCR (Crockett and Nagtegaal, 2019) que les pays en voie de développement. Cependant, les pays touchés diffèrent entre le cancer du côlon et le cancer du rectum. Pour le cancer du côlon, les régions avec une incidence plus élevée sont l'Europe du Nord et l'Europe du sud. Tandis que pour le cancer du rectum, c'est plutôt l'Europe de l'Est, ainsi que l'Asie de l'Est également. (Crockett and Nagtegaal, 2019)

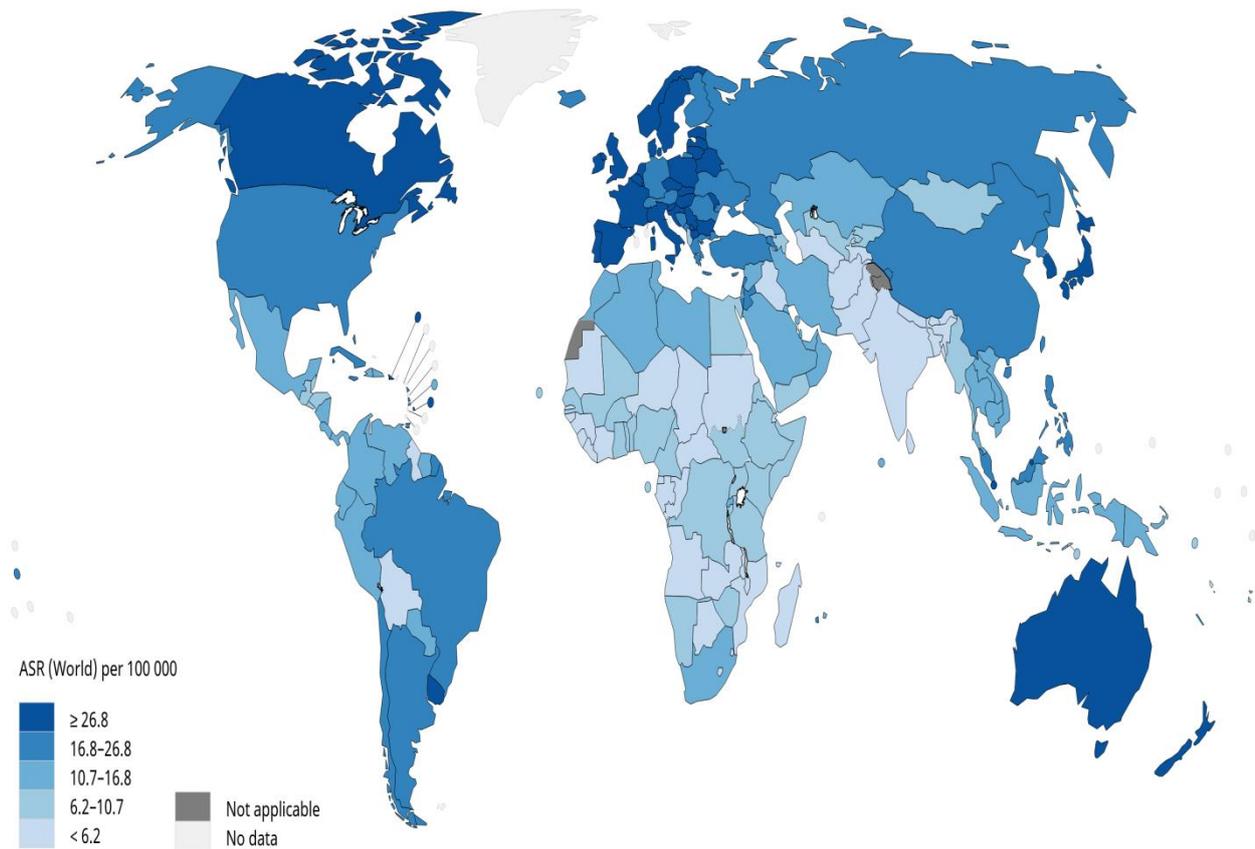


Figure 6. Cartographie d'estimation des taux d'incidence normalisés selon l'âge dans le monde pour le cancer colorectal des deux sexes et de tous les âges (GLOBOCAN, 2018)

L'Amérique du Nord, l'Australie et la nouvelle Zélande figurent aussi parmi les taux d'incidence les plus élevés pour les deux cancers. (Crockett and Nagtegaal, 2019)

Tandis que les régions d'Afrique, ainsi que l'Asie du Sud, ont les taux d'incidence les plus faibles pour les deux cancers entre les deux sexes (Crockett and Nagtegaal, 2019).

3.3.3 Épidémiologie des CCR en Algérie

Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus répandu en Algérie avec 544 nouveaux cas en 2011 en Algérie, le CCR se situe, tous sexes confondus, au 2ème rang des cancers les plus fréquents après le cancer de sein chez la femme et celui du poumon chez l'homme (Abid, 2016).

3.4 Histopathologie des CCR

Les carcinomes colorectaux regroupent toutes les tumeurs malignes primitives ou secondaires développées sur le colon et le rectum. Le cancer du côlon se développe

toujours à partir d'un polype bénin qui a une excroissance évoluant au niveau de la muqueuse colique. Heureusement qu'il n'y a que 1% des polypes qui dégénèrent mais ce risque augmente avec leur taille (généralement 10% lorsque la taille dépasse 1cm). Classiquement, il s'agit d'un adénocarcinome développé à partir des glandes de Lieberkühn suite à une prolifération incontrôlée de ces glandes qui sont des cellules caliciformes de l'épithélium de l'intestin grêle et de la paroi colique (Picard-Croguennec, 2018).

3.4.1 Adénocarcinomes

D'un point de vue histologique, la détection d'un cancer colorectal est simple car il s'agit d'un adénocarcinome à 95% qui se développe à partir des glandes de Lieberkühn. L'adénocarcinome in situ reste la forme la plus répandue et dans 80% il se développe à partir d'un carcinome.(Swinson and Seymour, 2012)

3.4.2 Cancers colorectaux rares

Dans moins de 5 % des cas, d'autres tumeurs malignes se développent au niveau du côlon ou du rectum. Il s'agit notamment :

Des tumeurs carcinoïdes : les tumeurs carcinoïdes représentent 1,5 % des cancers colorectaux (Ouedraogo et al., 2019). Elles se développent à partir de cellules nerveuses digestives, qui sécrètent des hormones ou des neurotransmetteurs.(Ouedraogo et al., 2019)

De lymphomes : les lymphomes sont des tumeurs qui se développent dans les organes lymphoïdes et notamment dans les ganglions lymphatiques.(Ouedraogo et al., 2019)

De sarcomes : les sarcomes regroupent différents types de tumeurs qui se développent à partir des os ou des tissus mous qui relient, soutiennent et entourent tous les organes du corps (muscles, tendons, graisse, etc.). (Tricoli et al., 2016)

De mélanomes : un mélanome est une tumeur qui se développe à partir de cellules appelées mélanocytes. Les mélanocytes sont présents essentiellement dans la peau, mais également dans les muqueuses de la bouche, du rectum (canal anal) ou des organes génitaux.(Tricoli et al., 2016)

3.5 Classification des cancers colorectaux

Après que le diagnostic d'un CCR est établi, il est impératif de déterminer le stade du cancer. Pour ce faire, on utilise le processus de stadification qui consiste à évaluer la gravité du cancer d'un individu en fonction de la taille et l'étendue de la tumeur. Ceci permet de prédire l'évolution de la maladie, et d'établir une meilleure stratégie thérapeutique (American Joint Committee on cancer, 2017).

L'union internationale pour la lutte contre le cancer (UICC) Ainsi que L'american Joint Committee of Cancer (AJCC) ont adapté un système de classification qui permet de mettre en évidence les différents stades du cancer en fonction de certains critères. Ce système s'appelle classification TNM pour (Tumor [tumeurs], Nodes [ganglions], Metastasis [métastases]). Il repose donc sur une évaluation de la tumeur, des ganglions lymphatiques régionaux et des métastases à distance. (**Annexe 01**)

Ce système standard améliore la communication de l'information, car il est le plus souvent utilisé pour les tumeurs solides et permet un meilleur partage d'informations de recherches entre les populations.(Rosen and Sapra, 2020) :

- **La taille de la tumeur (T)** : l'évaluation de la taille qui est évaluée différemment en fonction des structures anatomiques impliquées et de l'étendue de la tumeur primitive indique le degré d'évolution du cancer.
- **L'atteinte ou non des ganglions lymphatiques régionaux (N)** : si les cellules cancéreuses s'étendent au-delà de la membrane basale leurs premières cibles sont les ganglions lymphatiques axillaires.
- **Présence ou non de métastase (M)** : les cellules cancéreuses peuvent se propager dans d'autres parties du corps au-delà des ganglions lymphatiques régionaux.(Brierley et al., 2017)

En combinant ces trois critères, on peut définir les différents stades du CCR allant du stade 0 au niveau duquel le cancer se limite uniquement à l'apparition de quelques polypes au niveau du colon, jusqu'au stade VI où le cancer se propage et crée des métastases (Colle and Cohen, 2019) : (annexe 02)

Cancers colorectaux

Stade 0 : la tumeur est très superficielle, ce qu'on appelle tumeur In Situ. Elle n'envahit pas la sous-muqueuse et donc les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints et pas de métastases à distance.

Stade I : la tumeur envahit la sous-muqueuse qui est la deuxième couche et aussi la musculuse de la paroi du côlon ou du rectum, les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints et il n'y a pas de métastases à distance.

Stade II : les cellules cancéreuses ont traversé plusieurs couches de la paroi du côlon ou du rectum, mais aucun ganglion n'est atteint donc pas de métastases.

Stade III: les cellules cancéreuses ont envahi les ganglions lymphatiques proches de la tumeur.

Stade IV : Le cancer s'est propagé au-delà du côlon ou du rectum, vers des emplacements ou des organes éloignés comme le foie ou les poumons.

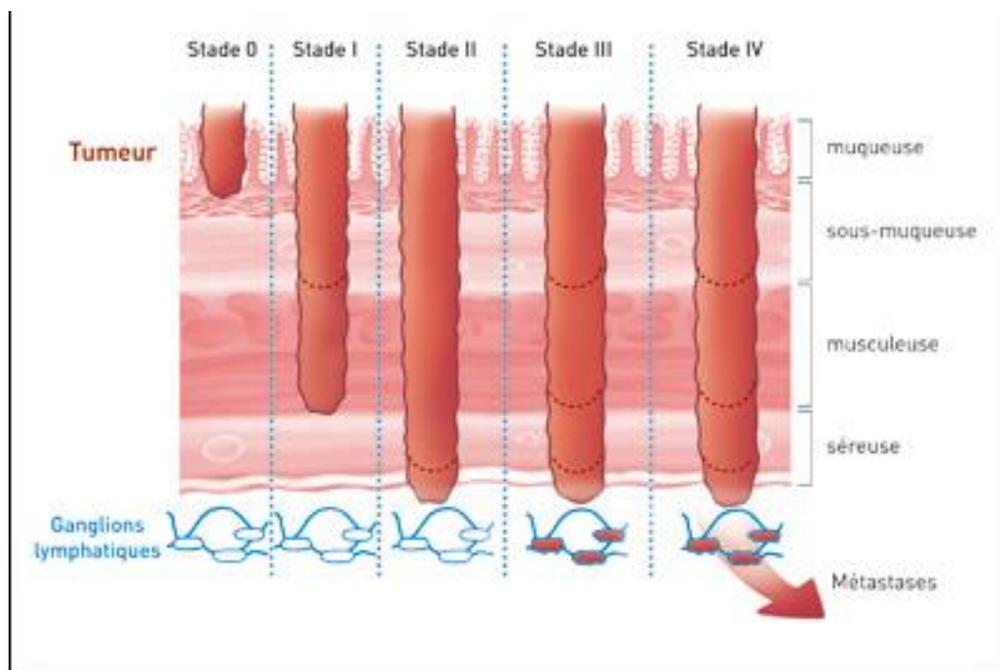


Figure 7. Dessin schématique montrant les cinq stades du développement du CCR.

(E-Cancer)

3.6 Etiologie du cancer colorectal

Plusieurs facteurs entrent en dans le développement d'un CCR. Ces facteurs peuvent être classés en facteurs extrinsèques et facteurs intrinsèques. Cependant le fait d'avoir un ou plusieurs facteurs de risque ne signifie pas que la personne va être atteinte. En effet, plusieurs personnes n'ont représenté aucun facteur mais ont développé un CCR (Baron and Benamouzig, 2016).

Tableau I. Aperçu des facteurs de risque et de prévention du cancer colorectal (Brenner et al., 2014)

	Risk
Sociodemographic factors	
Older age	↑↑↑
Male sex	↑↑
Medical factors	
Family history	↑↑
Inflammatory bowel disease	↑↑
Diabetes	↑
<i>Helicobacter pylori</i> infection	(↑)
Other infections	(↑)
Large bowel endoscopy	↓↓
Hormone replacement therapy	↓
Aspirin	↓
Statins	(↓)
Lifestyle factors	
Smoking	↑
Excessive alcohol consumption	↑
Obesity	↑
Physical activity	↓
Diet factors	
High consumption of red and processed meat	↑
Fruit and vegetables	(↓)
Cereal fibre and whole grain	(↓)
Fish	(↓)
Dairy products	(↓)
↑↑↑=very strong risk increase. ↑↑=strong risk increase. ↑=moderate risk increase. ↓↓=strong risk reduction. ↓=moderate risk reduction. Parentheses show probable but not fully established associations.	

3.6.1 Facteurs de risque extrinsèques

3.6.1.1 Facteurs de risque liés au mode de vie

- Obésité et sédentarité

Etre en surpoids (avoir un indice de masse corporelle compris entre $(IMC) \geq 25 \text{ kg/m}^2$ et $< 30 \text{ kg/m}^2$), ou être obèse (avoir un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) a toujours été liée à un risque accru de CCR. Le surpoids ou l'obésité peuvent avoir des conséquences physiologiques, notamment sur le système immunitaire et endocrinien, entraînant une augmentation des niveaux d'adipokine pro-inflammatoire [11]. Un IMC en surpoids peut augmenter considérablement le risque du CCR d'environ 9 %, et pour un IMC obèse, l'augmentation du risque atteint 19 %, par rapport à ceux qui ont un IMC normal (Shaw et al., 2018)

Le surpoids et l'obésité sont le résultat d'une non activité physique et constituent le cinquième risque de mortalité globale mais aussi le risque de développement de cancers tel que le CCR (environ 11% des cas atteints de CCR sont en surpoids) le risque est moins important chez les femmes que chez les hommes, où le risque va de 30 à 70% de cancer du côlon chez les hommes (Bardou et al., 2013) (Lauby-Secretan et al., 2019). Par conséquent, la prévention du cancer du côlon nécessite un contrôle actif de l'obésité en général et abdominale en particulier. (Nam et al., 2020). Selon une étude, l'activité physique réduit le risque de cancer colorectal de 24 % car elle aide à ralentir ou diminuer la croissance tumorale. (Desnoyers et al., 2016)

- Consommation d'alcool

La consommation d'alcool augmente le risque de cancer colorectal de 9 % dès un verre par jour (Steinmetz et al., 2007). Le risque augmente avec la quantité d'alcool consommée. Les mécanismes en jeu sont la carence en folate et la transformation de l'alcool en acétaldéhyde (molécule cancérigène) par le microbiote colique. L'alcool est classé dans le groupe 1 dits agents nutritionnels cancérigènes pour l'homme. (Steinmetz et al., 2007)

Tableau II. Résumé des principales études épidémiologiques examinant l'association entre la consommation d'alcool et le CCR (Thanikachalam and Khan, 2019)

Author, Year	Study Design	Country/Center	Result
Fedirko, 2011 [16]	Meta-analysis of 27 cohort and 34 case-control studies	USA, Europe, Asia, Australia	Positive—strong evidence for an association between alcohol drinking of >1 drink/day and CRC risk.
Cho E, 2004 [17]	Pooled analysis of 8 cohort studies	North America and Europe	Positive—Increased risk for CRC was limited to persons with an alcohol intake of 30 g/d or greater (approximately >or =2 drinks/d)
Mizoue T, 2008 [18]	Pooled analysis of 5 cohort studies	Japan	Positive—Increased risk with an alcohol intake of >or =23 g/day.

- Tabagisme

Le tabac est un facteur indépendant de l'alcool pour le risque d'adénome et de cancer rectocolique. Le risque de cancer colorectal est d'autant plus élevé que le nombre d'années de tabagisme, les fumeurs de plus de 20 cigarettes par jour ont trois fois plus de risque de développer un CCR, et cinq fois plus pour un cancer du rectum que les personnes n'ayant jamais fumé, ce qui laisse croire que la fumée du tabac est aussi un agent cancérigène contribuant à l'apparition d'un CCR. (Steinmetz et al., 2007)

- Consommation de viandes rouges

En 2007, le World Cancer Research Fund et l'American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) ont rapporté l'existence d'une association entre la consommation de viande rouge et le cancer colorectal (Abid et al., 2014).

L'association entre la consommation de viande rouge et le risque de CCR est expliquée par quelques mécanismes complémentaires telles que l'existence de l'hème dans la viande et dans la charcuterie (favorise la formation de composés N-nitrosé cancérigènes par les bactéries du colon), le degré de cuisson de la viande, et enfin une théorie moins élevée mais probable, c'est les virus bovins. (Lafay and Ancellin, 2015). La viande transformée (comme le rose beef) ou la charcuterie ont aussi un effet néfaste et peuvent mener au développement d'un CCR (Pierre, 2019)

Tableau III. Résumé des principales études épidémiologiques examinant l'association entre la consommation de viande rouge et le CCR (Thanikachalam and Khan, 2019).

Author, Year	Study Design	Country/Center	Result
Chao A, 2005 [7]	Observational	USA	Positive association—long term meat consumption increased the risk of cancer in the distal portion of the large intestine
Norat A, 2005 [8]	Case-Control	10 European Countries	Positive association—high intake (>160 g/day) group had a risk 1.35-fold as compared with the lowest intake (<20 g/day)
Willett WC, 1990 [9]	Observational	USA	Positive association - RR of CRC in women who ate beef, pork or lamb as a main dish every day was 2.49, as compared with those reporting consumptions less than once a month.
Cross AJ, 2010 [10]	Observational	USA	Positive association—heme iron, nitrite, heterocyclic amines from meat may explain these associations
Chan DS, 2011 [11]	Meta-analysis of ten cohort studies	N/A	Positive association—17% increased risk per 100 g per day of red meat and an 18% increase per 50 g per day of processed meat
Beresford SA, 2006 [12]	Randomized controlled trial	USA	No association—a low-fat dietary pattern intervention did not reduce the risk of colorectal cancer in postmenopausal women during 8.1 years of follow-up

- Consommation de produits laitiers

En outre, l'effet d'autres produits animaux sur le risque de cancer a été étudié, et le rapport du WCRF/AICR a conclu que le lait diminue probablement le risque de cancer Colorectal (Abid et al., 2014)

Le lait entier est riche en calcium et contient en plus d'autres micronutriments. Les effets du calcium dépendent en grande partie des niveaux de vitamine D et sont étroitement liées, car les deux molécules arrêtent la prolifération des cellules et induisent la différenciation et l'apoptose des cellules dans l'intestin. Une nouvelle méta-analyse comprenant 15 études prospectives et 900 000 participants, a examiné l'association entre différents types de produits laitiers (lait non fermenté, fromage et lait fermenté) et le développement du CCR a montré une réduction des risques de 26 %. Les preuves épidémiologiques concernant l'effet du calcium et de la vitamine D sur le risque de CCR n'ont pas été concluantes, et leurs effets potentiels pourraient être modifiés par l'interaction d'hormones, telles que les oestrogènes (Baena and Salinas, 2015).

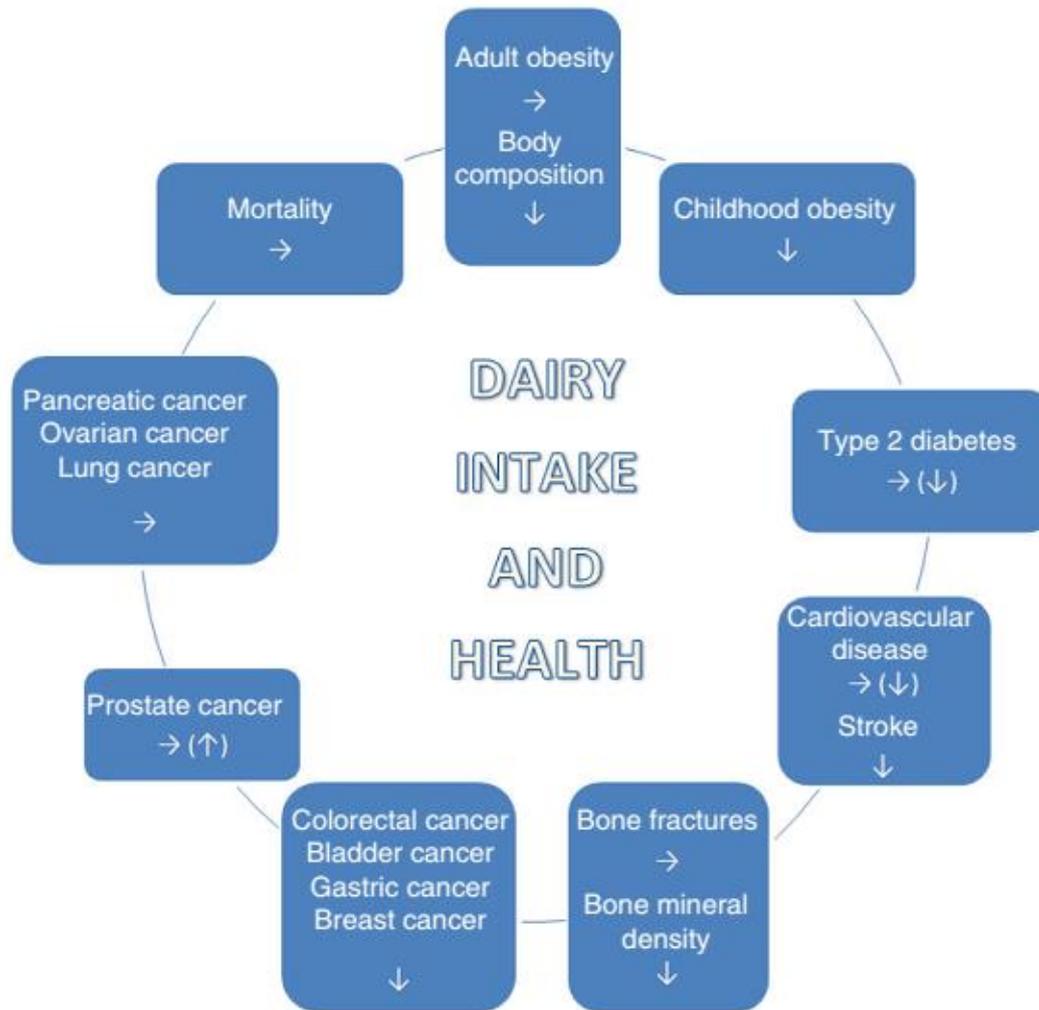


Figure 8. Effet global/association entre les produits laitiers et les résultats pour la santé.
 ↑ effet/association favorable ; → effet/association défavorable; ↓ aucun effet/association
 (Thorning et al., 2016)

3.6.1.2 Facteurs de risque environnementaux

Radiations ionisantes

Exposition à des produits chimiques et polluants : telle que l'amiante et possiblement des solvants, tels que xylène et toluène (Marta et al., 2015).

3.6.2 Facteurs de risque intrinsèques et génétiques

3.6.2.1 Facteurs de risque personnels

- Age

Avant 40 ans, les cancers colorectaux sont très rares, mais comme la majorité des cancers, le risque de développer un CCR augmente avec l'âge. 94 % des cancers colorectaux se manifestent chez les personnes de plus de 50 ans (9 cas sur 10). Cependant, il y a un réel accroissement des individus atteints à l'âge de 70 ans. Ceci n'exclut pas les individus atteints à des âges très jeunes (à partir de 30 ans) et pour des jeunes de moins de 20 ans, notamment pour les formes héréditaires. (White et al., 2018)

- Sexe

Les hommes sont 3 à 4 fois plus susceptibles (White et al., 2018) de développer un cancer colorectal qu'une femme, mais ceci diffère entre le cancer du côlon et le cancer du rectum. Pour le cancer du côlon, il est aussi fréquent chez les femmes que chez les hommes, tandis que le cancer du rectum est plus fréquent chez les hommes. (White et al., 2018)

- Antécédents personnels

Telles que des maladies inflammatoires du système digestif, de constipations, d'hémorroïdes, ou bien d'adénome bénin. (Faivre et al., 2009).

3.6.2.2 Facteurs de risque génétiques

Les mutations et plusieurs autres facteurs génétiques jouent un rôle dans la survenue et le développement des CCR. Ces facteurs peuvent agir seuls, ou en interaction les uns avec les autres. Plusieurs gènes semblent être associés au CCR. C'est ce qu'on va développer dans la génétique des cancers colorectaux.

3.6.3 Facteurs protecteurs

3.6.3.1 Fibres alimentaires

La consommation de fruits, de légumes et de céréales complètes peut fournir la quantité de fibres nécessaires à notre corps. L'apport journalier recommandé se situe entre 21 et 38 g/jour.

Cancers colorectaux

L'effet protecteur des fibres est principalement associé au CRC. Des études ont rapporté des résultats d'une diminution allant jusqu'à 25 % du risque de cancer pour les apports entre 33,1 et 12,6 g/jour, soit une diminution de 17 % pour des apports de 3 fois/jour. Cependant, de nombreuses autres études n'ont constaté aucun effet bénéfique.

En 2011, le WCRF/AICR a qualifié de "convaincantes" les preuves de l'action protectrice des fibres contre le CCR. Les mécanismes d'action proposés pour les effets des fibres sur le cancer colorectal sont présentés à la figure (Baena and Salinas, 2015).

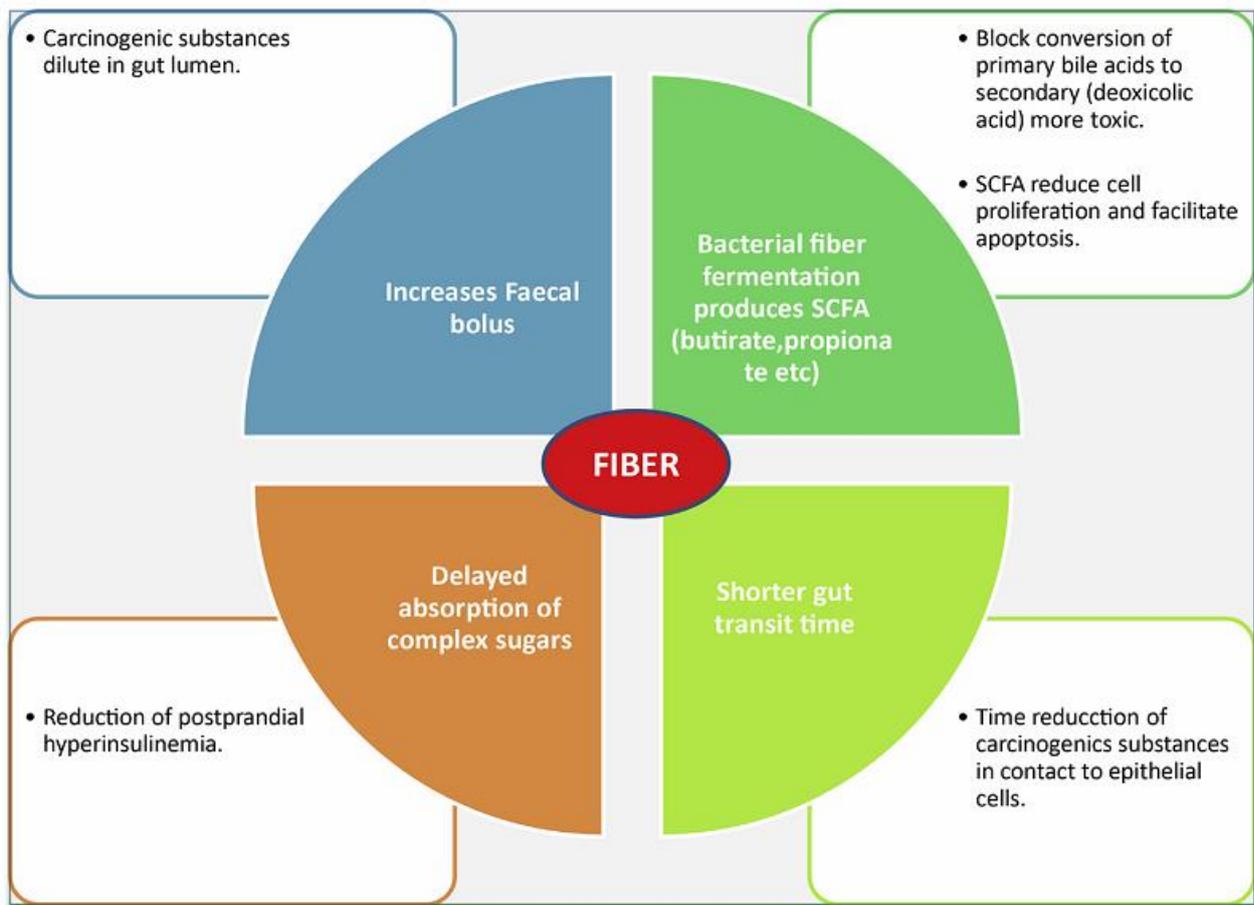


Figure 9. Schéma des mécanismes potentiels de protection des fibres dans le cancer colorectal. AGCC, acides gras à chaîne courte (Baena and Salinas, 2015).

3.6.3.2 Fruits et légumes

Les effets positifs des fruits et légumes proviennent du grand nombre de substances potentiellement protectrices qu'ils contiennent et qui affectent différentes voies biochimiques. Beaucoup d'études épidémiologiques ont étudié l'association entre les polyphénols composés, les flavonoïdes, les épigallocatechine-3-gallate, trisulfure de diallyle, le sélénium, le calcium, les vitamines E, D, C, A et acide folique et le risque CRC. Plusieurs études in vitro et in vivo ont démontré les effets protecteurs de l'acide folique (vitamine B9) contre le CCR lorsque les niveaux physiologiques sont maintenus, mais pas par un acide folique provenant de la supplémentation (une consommation de 1000 g/jour augmente le risque des néoplasmes). D'autre part, des études in vitro indiquent que de faibles niveaux d'acide folique contribuent à l'invasion du côlon par des cellules (Baena and Salinas, 2015).

4 Génétique des cancers colorectaux héréditaires et sporadiques

Le cancer colorectal est un modèle d'accumulation d'altérations de différents gènes causées par plusieurs mécanismes tels que l'instabilité des chromosomes et des microsatellites, ou encore, des mécanismes épigénétiques. Toutes ces altérations sont causées par des mutations sur différents loci (Karoui et al., 2007). Les mutations les plus courantes sont les mutations sporadiques qui représentent 90% des formes les plus fréquentes (figure 01), alors que les formes familiales ne représentent que 10% des cancers colorectaux et elles regroupent les mutations germinales et donc héritées des parents (Aissi et al., 2014).

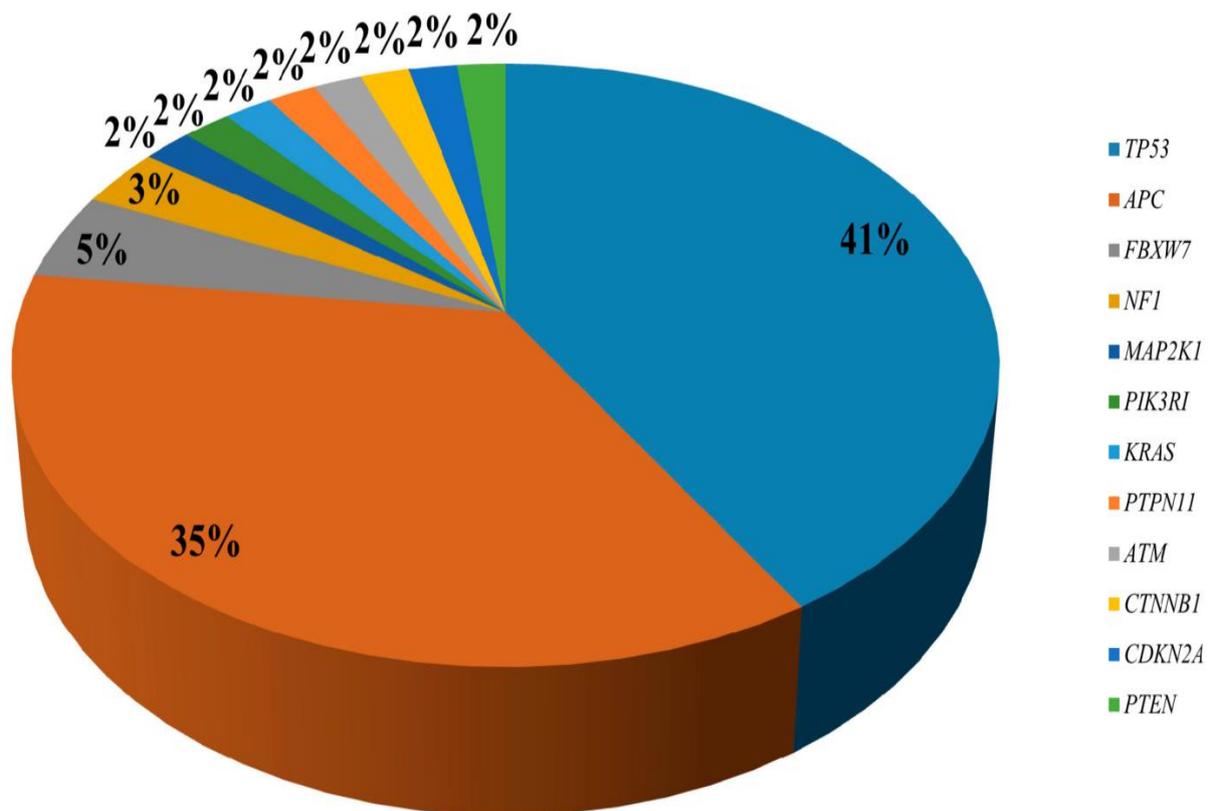


Figure 10. Distribution en pourcentage de certains variants mononucléotidiques et Insertions/délétions identifiés chez les patients atteints de CCR métastatique (Rachiglio et al., 2019)

4.1 Formes héréditaires

4.1.1 La polypose adénomateuse familiale

La polypose adénomateuse familiale (PAF) est une maladie à transmission autosomique dominante liée à une mutation germinale du gène APC et ne représente que 1 à 2% des cancers colorectaux héréditaires (Ghorbanoghli et al., 2018). Cette maladie engendre plusieurs syndromes :

- **Le syndrome de Gardner** Ce syndrome représente l'association entre la polypose colorectale et les tumeurs desmoïdes (Tayeb Tayeb et al., 2020).
- **Le syndrome de Turcot** Le syndrome de Turcot (ST) représente l'association des tumeurs cérébrales primaires (un médulloblastome et un adénome hypophysaire généralement) au cancer colorectal (Khattab and Monga, 2020).
- **Le syndrome de Peutz-Jaghers** Le syndrome de Peutz-Jaghers (SPJ) ou encore appelé la polypose hamartomateuse familiale, fait partie des maladies héréditaires caractérisé par l'association entre des lésions cutanéomuqueuses pigmentées et des polypes hamartomateux dans le tractus gastro-intestinal, en particulier dans l'intestin grêle (Mărginean et al., 2019).
- **Le syndrome de Cowden** Le syndrome de Cowden (SC) est une maladie autosomique dominante touchant le gène PTEN. Ce syndrome est caractérisé par des hamartomes multiples et différents cancers surtout le CCR. Le comportement de patients atteints de cette maladie est parfois inadapté (Desjardins et al., 2020).
- **La polypose juvénile familiale** La PJF une pathologie extrêmement rare. Elle se caractérise par la présence de plusieurs polypes au niveau du colon. (Elhjouji et al., 2011).

4.1.2 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 ou encore HNPCC (Hereditary Non- Polyposis Colorectal Cancer) représente l'une des formes héréditaires les plus étudiées des cancers colorectaux. Même si les cancers colorectaux familiaux sont très rares (5% des cancers colorectaux) le syndrome de Lynch représente 3% de ces derniers. (Coffin et al., 2019)

La génétique des CCR

Le syndrome de Lynch, aussi appelé syndrome HNPCC (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer) est une affection génétique qui touche les gènes contrôlant la réparation des erreurs survenant lors de la duplication de l'ADN, au moment de la division cellulaire. Il fait partie des cancers colorectaux héréditaires de transmission autosomiale dominante à pénétrance incomplète touchant ainsi 3% des CCR. (Pellat et al., 2019)

Le syndrome de lynch (SDL) fut connu pour la première fois en 1895 par Alfred Scott Whartin face à l'étude d'un cas familial présentant de nombreux cas de cancers digestifs et gynécologiques. Il a donc émis l'hypothèse que certains cancers pourraient être liés à un facteur héréditaire qui se transmettrait dans les familles. Ce n'est qu'en 1913 qu'Alfred Scott Whartin décrivait la première famille porteuse d'un syndrome de Lynch. (Pellat et al., 2019)

Le SDL a pu être plus défini et clarifié avec l'avancée de la génétique dans les années 60 et l'étude approfondie des familles ayant les critères d'Amsterdam ont permis de déterminer les gènes touchés et qui sont les gènes MissMatch Repair (gènes MMR).

C'est en 1966, plus précisément, qu'Henry Lynch rapporta à son tour une agrégation de cancers coliques chez deux grandes familles en faveur d'une implication de l'hérédité évoquant une transmission autosomique dominante, d'où l'appellation du syndrome. (Coffin et al., 2019)

Dans les années 90, plusieurs réunions ont été établies pour approfondir les recherches sur le SDL en regroupant plusieurs biologistes et médecins. Et c'est en 1992 plus précisément, que cette pathologie fut reconnue grâce aux avancées réalisées à la fois dans la compréhension des particularités biologiques des cancers provoqués par le syndrome de Lynch, mais également, par la découverte des gènes impliqués dans cette affection.

Entre 1990 et 1999, les critères d'Amsterdam et Amsterdam II « critères élargis » furent reconnus comme critères de diagnostic.

En 2011, une grande revue médicale a publié une étude française menée auprès de 537 familles ayant une anomalie sur un des gènes hMLH1, hMSH2 ou hMSH6. (DUGAST, 2013)

Le syndrome de Lynch est la forme héréditaire la plus courante de cancer colorectal (CCR) avec une incidence de 3 à 5% de tous les CCR et avec un mode de transmission autosomique dominant. Ce qui veut dire que la présence d'un seul exemplaire de l'allèle muté par mutation

La génétique des CCR

constitutionnelle pour les gènes MMR chez une personne des deux sexes suffit pour développer un phénotype malade (Bouguenouch et al., 2016)

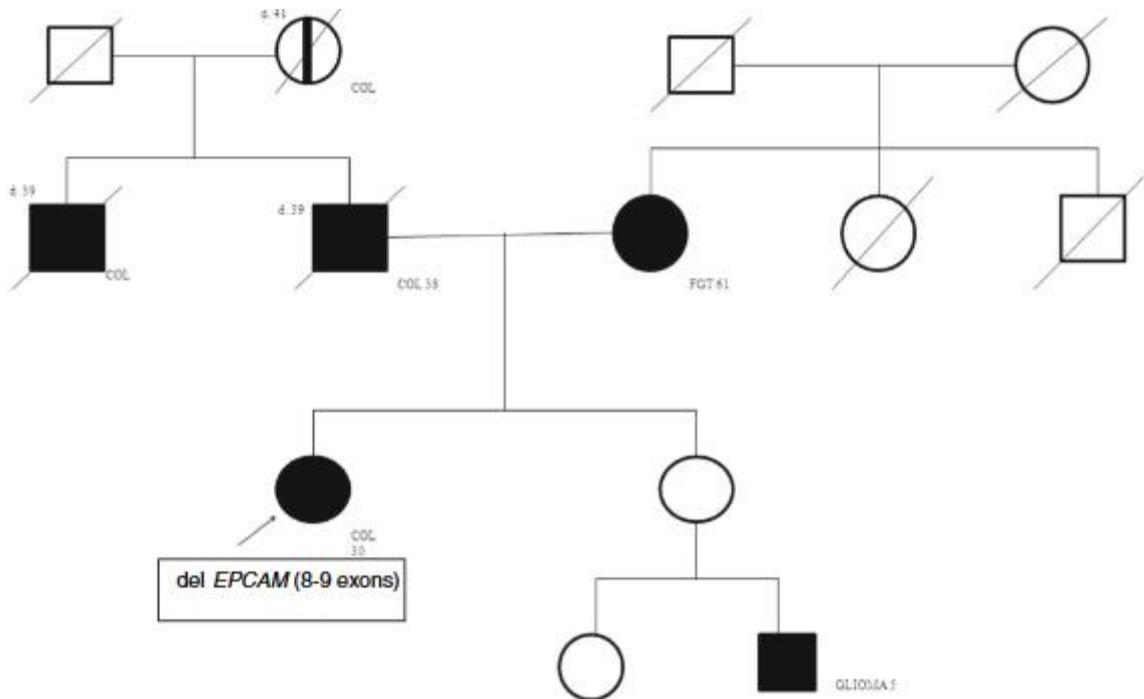


Figure 11. Pédigree d'une famille atteinte d'un syndrome de Lynch avec une délétion du gène EPCAM (Tutlewska et al., 2013)

Le diagnostic clinique se définit par la présence des critères d'Amsterdam. Ces derniers ne suffisent pas pour déterminer un syndrome de Lynch, les scientifiques ont donc rajouté à cela les critères d'Amsterdam élargis et les critères de Bethesda afin d'améliorer le rendement du test de l'instabilité des micro-satellites (MSI). Ce diagnostic doit cependant corrélérer avec le diagnostic génétique et par l'étude des antécédents familiaux (Lynch et al., 2009)

- Critères d'Amsterdam I (Lamoril et al., 2006)

Pour les premiers critères, il faut qu'il y ait au moins trois parents atteints d'un CCR qui est vérifié histologiquement :

1. L'un de ces parents est un parent au premier degré des deux autres;
2. Au moins deux générations successives affectées;
3. Au moins un des parents ayant un cancer colorectal diagnostiqué à moins de 50 ans;

4. L'autre forme de CCR héréditaire (la polypose adénomateuse familiale) est exclue.

- Critères d'Amsterdam II (Lamoril et al., 2006)

Au moins trois parents atteints d'un cancer héréditaire sans polypose colorectal (HNPCC) associé à un cancer de ce spectre [cancer colorectal, endomètre, estomac, ovaire, uretère / bassinot rénal, cerveau, intestin grêle, voies hépatobiliaires et peau (tumeurs sébacées)]:

1. Un de ces parents est un parent au premier degré des deux autres;
2. Au moins deux générations successives affectées;
3. Au moins un des cancers associés au syndrome doit être diagnostiqué à moins de 50 ans;
4. La FAP doit être exclue dans tout cas de cancer colorectal;
5. Les tumeurs doivent être vérifiées et confirmées.

- Critères de Bethesda (Lamoril et al., 2006)

1. Cancer colorectal diagnostiqué chez un patient âgé de <50 ans.
2. Présence de tumeurs colorectales synchrones ou métachrones ou associées au syndrome de lynch à n'importe quel âge.
3. Cancer colorectal avec instabilité des microsatellites élevée diagnostiqué chez un patient âgé de <60 ans.
4. Cancer colorectal ou tumeur associée au syndrome de Lynch diagnostiqué à moins de 50 ans chez au moins un parent au premier degré.
5. Cancer colorectal ou tumeur associée au syndrome de Lynch diagnostiqué quel que soit l'âge chez deux parents au premier ou au deuxième degré

Dans le cas d'un cancer colorectal héréditaire, c'est la lignée germinale qui est touchée suite à une mutation constitutionnelle affectant ainsi l'un des quatre gènes codant pour les composants du système de réparation d'ADN, connu sous l'appellation de Miss Match Repair(MMR): MLH1, MSH2 (EPCAM), MSH6 et PMS2 et présentant ainsi une instabilité des microsatellites pour le phénotype MSI (microsatellites instability). (Cerretelli et al., 2020)

Le cancer colorectal représente à lui seul 80% de risque cumulé à 80 ans d'avoir un syndrome de Lynch dans le large spectre tumoral du syndrome HNPCC (Bouguenouch et al., 2016).

Le spectre tumoral est subdivisé en deux parties : spectre étroit et spectre large.

Le spectre étroit englobe tous les adénocarcinomes colorectaux, de l'endomètre, de la grêle, du bassin ainsi que les tumeurs des voies urinaires. Tandis que le spectre large englobe les adénocarcinomes de l'estomac, adénocarcinomes de l'ovaire adénocarcinomes des voies biliaires ainsi que les tumeurs cutanées (kératoacanthomes, adénomes et carcinomes sébacés) et les glioblastomes. (Ferron et al., 2005)

4.2 Altérations génétiques des CCR familiales

4.2.1 La polypose adénomateuse familiale

Gène APC

Ce gène suppresseur de tumeur est situé en position 5q21-q22 (chromosome 5), et contient 15 exons pour coder une protéine de 310 kDa. La protéine APC empêche les cellules de croître et de se diviser de manière incontrôlée en se liant à la bêta-caténine qui elle, aide à contrôler l'expression de certains gènes spécifiques et favorise la croissance et la prolifération des cellules qui tapissent le système digestif.

La mutation dans l'APC est la variation génétique la plus courante du CCR avec plus de 80% des patients ayant un CCR avec une mutation APC. Jusqu'à présent, au moins 3000 mutations pathogènes différentes d'APC ont été identifiées dont 700 mutations de ce gène dans des familles avec des types classiques et atténués de polypose adénomateuse familiale (PAF). La majorité des mutations APC appartiennent souvent à la région du cluster de mutations ce qui aboutit souvent à une protéine APC tronquée (une protéine courte et non fonctionnelle) ce qui va conduire à la formation de polypes dans le colon (croissances anormales) car la protéine étant tronquée ne pourra pas fonctionner normalement et donc ne va pas supprimer la prolifération anormale des cellules tumorales. (Liang et al., 2020)

Il est à noter que lorsque la polypose adénomateuse familiale résulte de mutations dans le gène APC, elle est héritée selon un modèle autosomique dominant à pénétrance complète, ce qui signifie qu'une copie du gène modifié dans chaque cellule est suffisante pour provoquer le trouble, ce qui signifie que dans la majorité des cas, une personne affectée a systématiquement un parent atteint de la maladie (Saurin and Olschwang, 2009).

Gène MUTYH

Le gène MUTYH est situé sur le bras court du chromosome 1. Il mesure environ 2,11 kb de long et se compose de 16 exons. Ce gène code pour une protéine contenant 535 acides aminés, qui est une sorte de glycosylase. Cette protéine, qui est l'un des composants impliqués dans la récupération de l'ADN par BER (base-excision repair) et donc, certaines variantes de MUTYH confèrent des défauts fonctionnels à l'ADN. (Schubert et al., n.d.)

Gène STK11

La formation de polypes hamartomateux, plus connue sous le nom du syndrome de Peutz-Jeghers est due à plus de 340 mutations du gène STK11 qui est situé sur le bras court (p) du chromosome 19 en position 13.3 (10q13.3) où la majorité de ces mutations aboutissent à la production d'une version anormalement courte et non fonctionnelle de l'enzyme sérine / thréonine kinase 11. Ce gène fonctionne normalement en tant que suppresseur de tumeur car l'enzyme sérine/thréonine kinase 11 empêche les cellules de croître rapidement et elle favorise l'apoptose, et donc c'est une enzyme ayant un rôle nécessaire pour le développement normal des cellules. Les mutations vont donc altérer la fonction de suppresseur de tumeur permettant ainsi la division incontrôlée des cellules (Resta et al., 1998).

4.2.2 Polypose juvénile

Gène SMAD4

Le gène SMAD4 qui est localisé sur le bras long (q) du chromosome 18 en position 21.2 (10q21.2) fournit des instructions pour fabriquer une protéine impliquée dans la transmission de signaux chimiques de la surface cellulaire au noyau. Cette protéine est impliquée dans la voie des TGF- β . C'est une protéine avec une double fonction, elle sert de facteur de transcription ainsi que de suppresseur de tumeur. Plus de 78 mutations du gène SMAD4 se sont avérées responsables du syndrome de polypose juvénile. Ces mutations vont conduire à une croissance cellulaire non régulée, ce qui va mener à la formation de polype chez les patients atteints de polypose juvénile (O'Riordan et al., 2009).

Gène BMPR1A

Le gène BMPR1A est localisé au niveau du chromosome (10q23.2), qui est le bras long (q) du chromosome 10 à la position 23.2. Tout comme le gène SMAD4, le BMPR1A

contribue à fabriquer une protéine impliquée dans la voie du facteur TGF- β . Pas moins de 60 mutations du gène BMPR1A provoquaient le syndrome de polypose juvénile, dont la majorité de ces mutations entraînent la production d'une protéine anormalement courte et non fonctionnelle et donc la protéine BMPR1A ne peut pas se lier aux ligands dans la voie TGF- β ce qui pourrait causer l'apparition de polyposes chez des patients atteints du syndrome de polypose juvénile. (DeInatte et al., 2006)

Gène PTEN

Ce gène suppresseur de tumeur se situe au niveau du bras court du chromosome 10 en position 23.31 (10q23.31) et c'est aussi un régulateur de l'apoptose. Les mutations avec perte de fonction du gène PTEN sont liées à d'autres phénomènes tels que l'instabilité des microsatellites (MSI), mutations du gène BRAF provoquant ainsi des métastases ganglionnaires au niveau du colon droit (Salvatore et al., 2019).

4.3 Gènes de prédisposition au syndrome de Lynch

Gène MLH1

Le gène MLH1 est localisé au niveau du bras court du chromosome 3 (3p22.2) et mesure près de 70 mb. En s'associant avec une autre protéine produite par le gène PMS2, la protéine MLH1 forme avec la protéine PMS2 un hétérodimère appelé mutL α .

Ce dernier, en temps normal, permet de réparer les erreurs qui peuvent être commises lors du processus de la réplication d'ADN en la remplaçant par une séquence d'ADN qui ne contient pas d'erreur (Dámaso et al., 2018).

Environ 50% des patients atteints du syndrome de Lynch portent plusieurs centaines de gènes MLH1 mutés ce qui va conduire à un fonctionnement incorrect de la protéine MLH1 produite par le gène MLH1. Ce dysfonctionnement est traduit par une hyperméthylation des îlots CpG du promoteur MLH1 et cela va considérablement réduire la fonction primaire qui est de réparer les mésappariement, ce qui va conduire au développement de cancers et d'après cela l'apparition du syndrome de lynch (Zaib et al., 2020).

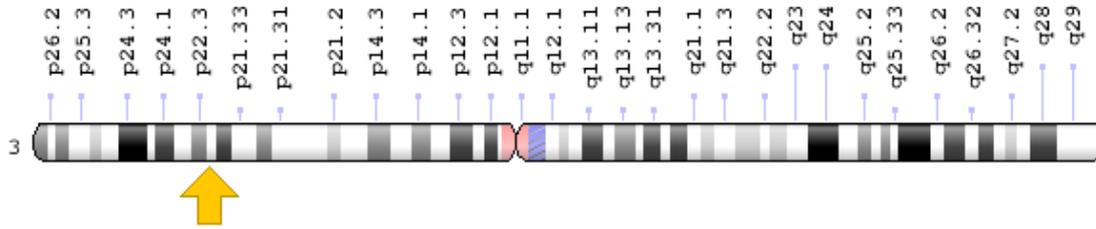


Figure 12. Carte génétique du gène MLH1 (GHR, 2020)

Gène MSH2

Le gène MSH2 se situe sur le bras court du chromosome 2 entre les positions 21 et 16.3 (2p21-p16.3) et mesure plus de 47 mb. Le fonctionnement normal du gène MSH2 permet de synthétiser une protéine appelée MSH2, qui en s'associant à une des protéines MSH6 ou MSH3, forme un dimère et répare les erreurs de réplication (Rasool et al., 2020)

Tout comme le gène MLH1, le gène MSH2 a une forte pénétrance ce qui augmente le niveau de prédisposition au syndrome de Lynch et au cancer colorectal plus précisément (Dowty et al., 2013), ce qui équivaut à une proportion assez élevée du syndrome de lynch par attribution des variantes pathogènes (environ 40%) (Kohlmann and Gruber, 1993)

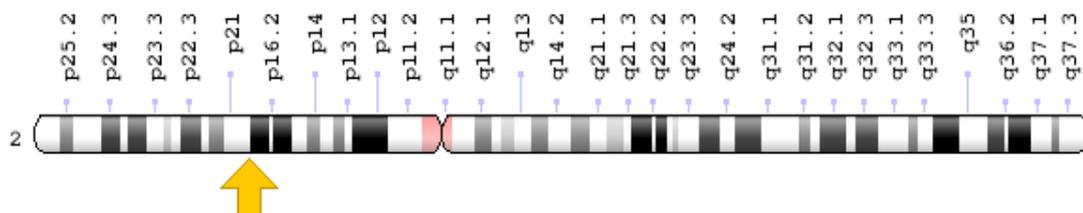


Figure 13. Carte génétique du gène MSH2 (GHR, 2020)

Gène EPCAM

Tout comme le gène MSH2, le gène EPCAM se trouve au niveau du bras court du chromosome 2 en position 21 (2p21) avec le même nombre de paires de bases (47 mb). Le gène EPCAM produit une protéine, connue sous l'appellation de molécule d'adhésion cellulaire épithéliale (EpCAM) car elle se trouve sur les cellules épithéliales. (Tutlewska et al., 2013)

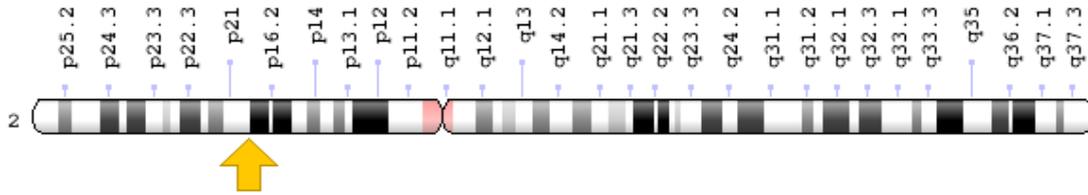
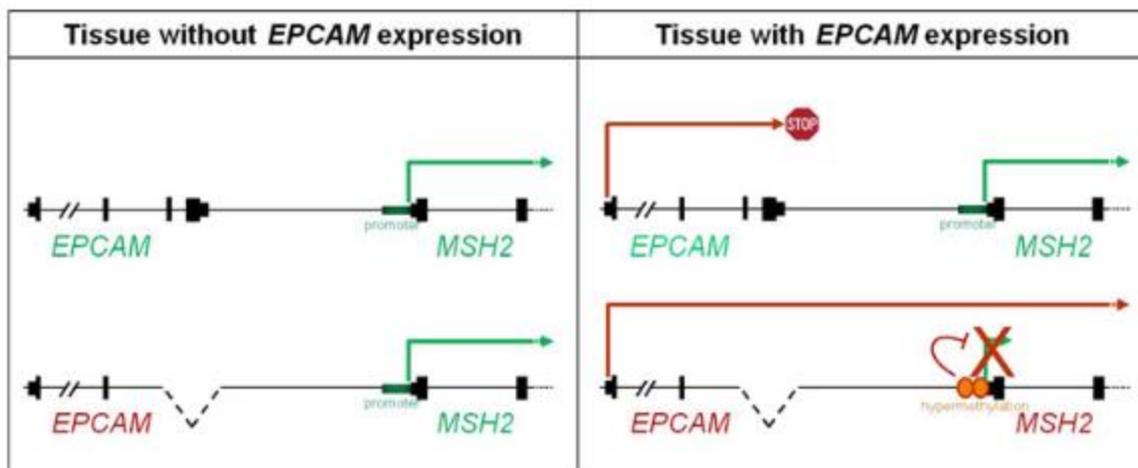


Figure 14. Carte génétique du gène EPCAM (GHR, 2020)

En vue de son emplacement, la mutation de ce gène touche les mécanismes épigénétiques et cause l'inactivation du gène avoisinant qui est le gène MSH2, par une hyperméthylation du promoteur (figure 01).

Les délétions du gène EPCAM représentent 1 à 3% des mutations qui causent un syndrome de lynch et contribuent à l'apparition de cancer (l'apparition de ces tumeurs coïncide avec la délétion de la partie terminale 3' du gène EPCAM).(Ligtenberg et al., 2013)

Tableau IV. Mécanisme de l'inactivation de MSH2 en mosaïque. Le panneau supérieur représente la situation de type sauvage dans laquelle MSH2 exprimé indépendamment de l'activité de l'EPCAM gène en amont .Le panneau inférieur représente la situation avec une suppression 30endEPCAM qui conduit à la lecture transcriptionnelle et à l'inactivation de MSH2 dans les tissus exprimant l'EPCAM(Ligtenberg et al., 2013)



Gène MSH6

Avec 47,7 mb, le gène MSH6 se situe au niveau du bras court du chromosome 2 en position 16.3 (2p16.3)

La génétique des CCR

Tout comme les autres gènes MMR, le gène MSH6 vise à réparer les erreurs de réplication de l'ADN. La protéine MSH6 forme donc un dimère avec la protéine MSH2 (le complexe MutS α), ce dernier repère les erreurs produites lors de la réplication et les répare en réalisant un processus appelé excision épissage.

La mutation conduit donc à un dysfonctionnement de la fonction MMR et donc les erreurs de réplication vont s'accumuler et les cellules défectives vont proliférer ce qui conduit à l'apparition d'un HNPCC.(Xie et al., 2016)

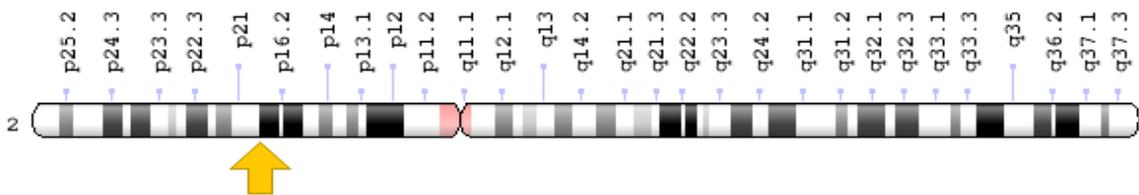


Figure 15. Carte génétique du gène MSH6 (GHR, 2020)

Gène PMS2

Avec une localisation moléculaire qui mesure 16 kb et est composé de 15 exons et 862 codons, le gène PMS2 se situe sur le bras court du chromosome 7 en position 22.1 (7p22.1). Ce gène PMS2 produit une protéine qui forme un complexe avec la protéine MLH1 et forme le complexe MutL α (MLH1 et PMS2) qui a pour rôle de réparer les mésappariements à une seule base et de former des boucles indel (indel Loops)(Liccardo et al., 2019)

Sachant que la protéine PSM2 est responsable de la stabilité de l'hétérodimère MutL α , une mutation indique la perte de fonction de la protéine et par conséquent un défaut du gène PMS2. Ceci peut être expliqué par une inactivation épigénétique de la région promotrice du gène PMS2 (Klančar et al., 2020)

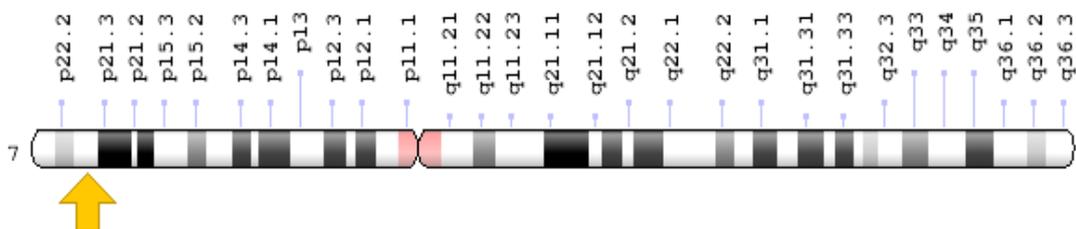


Figure 16. Carte génétique du gène PMS2 (GHR, 2020)

Tableau V. Risque de développer un cancer du spectre à l'âge de 70ans en fonction du gène atteint (Coffin et al., 2019)

Syndrome de Lynch (gènes impliqués)	Cancer colorectal (HCCNP)
MLH1	46%
MSH2	43%
MSH6	15%
PMS2	10%
EPCAM	2%

4.4 Altérations génétiques associés aux cancers colorectaux sporadiques

4.4.1 La classe des gènes RAS

Les gènes de cette classe sont au nombre de trois : KRAS, NRAS et HRAS. La découverte de deux de ces gènes remonte au début des années 1960 sous forme d'oncogènes rétroviraux dans deux virus : le virus du sarcome du rat Kristen « KRAS » (Kristen Rat Sarcoma) et le virus du sarcome du rat Harvey « HRAS » (Harvey Rat Sarcoma). C'est un peu plus tard qu'on a pu identifier le NRAS (neuroblastome RAS viral oncogene) car il avait une grande similitude avec le KRAS et le HRAS. (Barelli et al., 2020)

- **KRAS**

Les mutations de KRAS sont fréquemment rencontrées dans environ 44,7% des CCR et sont un biomarqueur très utilisé pour prédire l'efficacité thérapeutique des anticorps anti-EGFR dans les cancers colorectaux avancés, voire métastatiques. Il est à noter que la majorité des mutations, soit 40 % de ces dernières se trouvent dans l'exon 2 du gène KRAS, le plus souvent au niveau des codons 12 et 13 (figure 02). Le rôle du KRAS se résume en un rôle contributif dans le développement et la progression des adénomes colorectaux et dans le maintien des tumeurs. La perte d'expression du KRAS peut conduire à une apoptose accrue dans les cancers du côlon primaires et métastatique. (Saeed et al., 2019)

- **NRAS**

Les mutations NRAS surviennent dans 3 à 5% des cancers colorectaux et sont donc très rares. Les mutations NRAS prédisent également l'absence de réponse au traitement anti-EGFR et servent également de biomarqueur pour les cancers colorectaux métastatiques. (Kleist et al., 2014)

- **BRAF**

Les mutations activatrices de BRAF affectent principalement le codon 600 (V600E). Ces mutations se trouvent dans environ 8% des cancers colorectaux et surtout les cancers colorectaux métastatiques (CCRm) (figure 02). Les tumeurs mutées qui affectent le BRAF partagent certaines caractéristiques histopathologiques et cliniques très précises ; elles surviennent plus fréquemment chez les personnes âgées, essentiellement le sexe féminin touchant le colon droit, et présentent un taux élevé de métastases ganglionnaires et péritonéales. De ce fait, la mutation du BRAF est considérée comme un signal moteur dans la progression tumorale. (Schirripa et al., 2015)

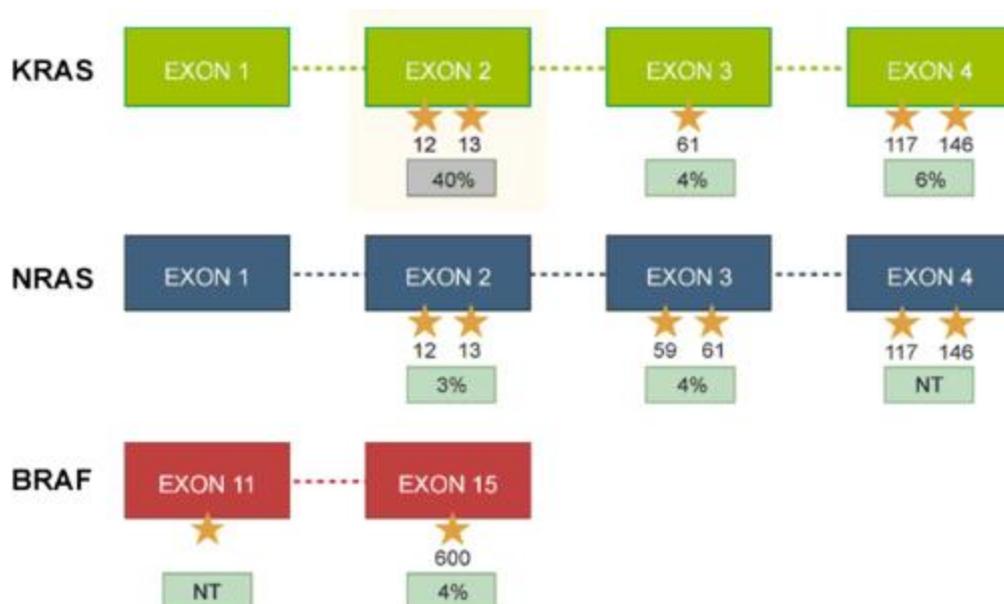


Figure 17. Les mutations les plus fréquentes au niveau des gènes KRAS, NRAS et BRAF dans le cancer colorectal (Cicenas et al., 2017)

- **PIK3CA**

Les mutations PIK3CA ont été décrites dans 10% à 30% des cancers colorectaux et ont une forte relation avec l'instabilité des microsatellites. Il a été démontré que ces mutations

ont un rôle avec diverses altérations génétiques et épigénétiques du cancer colorectal et s'associe avec les mutations du KRAS et du TP53. (Nosho et al., 2008)

- **TP53**

Le gène TP53 est un gène suppresseur de tumeur agissant comme un régulateur de l'arrêt du cycle cellulaire. Ce gène est constamment muté dans les tumeurs humaines, ces mutations sont signalées à plus de 50% dans la survenue des cancers colorectaux. Quand ce gène est muté, il peut représenter de nouvelles fonctions telles que la promotion de la prolifération et de l'invasion et sera donc identifié comme un gène oncogène. (Sun et al., 2016)

4.5 Modifications épigénétiques

Les altérations épigénétiques jouent un rôle très important dans la carcinogénèse, car ils consistent en des modifications de l'expression génique qui sont héréditaires mais qui n'impliquent pas de modification de la séquence d'ADN. Ces changements sont regroupés sous forme de mécanismes étroitement liés tels que la méthylation de l'ADN, la modification des histones, l'acétylation des histones, la phosphorylation des histones et également le remodelage de l'ARN mais la méthylation de l'ADN reste l'élément le plus important de ces altérations. Parmi les gènes touchés par les modifications épigénétiques et impliqués dans le CCR, on trouve le gène MUTYH précédemment mentionné, mais aussi les gènes KLF6, KLF4 et WNT1.(Babaei et al., n.d.)

- **KLF**

La famille de facteurs de transcription Krüppel Like Factor (KLF) est un ensemble de protéines de liaison à l'ADN en doigt de zinc ubiquitaire impliquée dans la transduction du signal dépendant de la croissance, de la prolifération cellulaire, du développement, de l'apoptose et de l'angiogénèse qui régulent l'expression de plusieurs gènes KLF. Parmi ces gènes, on retrouve les deux gènes KLF6 et KLF4 qui entrent dans la survenue des cancers colorectaux. (Wei et al., 2005)

- **KLF6**

Ce gène suppresseur de tumeur se situe sur le bras court du chromosome 10 (10p15). La survenue d'une mutation de ce gène joue un rôle dans l'incidence du cancer colorectal. KLF6

agit normalement en tant qu'inhibiteur de la prolifération cellulaire contre l'oncoprotéine C-Jun en augmentant l'inhibition de la P21 dans un type TP53 indépendant et par la suite, inhiber la croissance. En réalité, Il tend à rompre la fonction de la kinase dépendante de la cycline D1 et provoque l'arrêt du cycle cellulaire au stade G1. Dès qu'il y a une inactivation des gènes suppresseurs de tumeur avec absence d'expression, il en résulte des changements génétiques ou épigénétiques tels que mutation, perte d'allèle ou hyperméthylation de la région promotrice du gène. C'est ce qui se passe lors de la régulation à la baisse de KLF6. Ceci contribue au développement de cancers tumoraux solides, et l'inactivation peut entraîner le développement d'un cancer colorectal.(Cho et al., 2005)(DiFeo et al., 2009)

- **KLF4**

Le gène est situé sur le chromosome 9 à la position q31.29 (9q31.29) avec une longueur de ce gène de 5,6 kb. Sa fonction primaire reste la transcription mais aussi la croissance, le développement, la prolifération cellulaire, la différenciation, l'apoptose des cellules.(Ohnishi et al., 2003)

KLF4 est considéré comme un gène à double performance, en raison de la présence de différents domaines dans cette structure car en tant que facteur de transcription, il est riche en CACCC ou en GC dans la région promotrice. Et donc, il agit comme un suppresseur de tumeur et oncogène. Ceci dépend bien sûr du type de tumeur, du tissu ou du stade de la tumeur. Ce gène diminue les cancers tels que le côlon car c'est l'un des rares gènes signalés au début du cancer gastro-intestinal et il agit par sa fonction en inhibant le cycle cellulaire ou par effet anti-apoptotique. Dans le cas d'une mutation, il est prouvé que l'hyperméthylation du promoteur et la mutation de délétion dans le gène KLF4 peuvent réduire ou éliminer l'expression de ce gène et par la suite, la prolifération de cellules cancéreuses qui amènent à l'apparition de tumeur.(Guan et al., 2010)

- **WNT**

Près de 92% des CCR sporadiques contiennent au moins une altération d'un régulateur WNT connu. L'activité de ce proto-oncogène est contrôlée par la protéine APC, cette activité joue un rôle essentiel dans le maintien, la prolifération et la différenciation des cellules souches intestinales.(Schatoff et al., 2017)

4.6 Conseil génétique

Le processus du conseil génétique varie selon les pays, mais le concept reste le même ; il consiste à informer les individus issus de la même famille présentant un cas de cancer héréditaire en donnant des informations médicales précises et un soutien psychologique, car si le résultat génétique est positif, cela n'impliquerait plus l'individu à lui seul.

Le syndrome de Lynch reste un très bon modèle pour établir un conseil génétique, car il touche plusieurs membres de la famille en touchant plusieurs organes (cancer colorectal, cancer de l'endomètre etc...). Le conseil doit donc faire un dépistage familial pour pouvoir déterminer les membres potentiellement atteints (Roygnan, 2008).

Approche méthodologique

1 Patients et méthodes

1.1 Population de l'étude

L'étude que nous avons entreprise a concerné un total de 31 patients diagnostiqués pour un CCR recrutés au niveau du service d'oncologie médicale du centre hospitalo-universitaire de Constantine Benbadis (CHUC) entre le mois de Février et Mars 2020. Nos patients étaient âgés entre...et...ans. Toutes les données ont été recueillies à partir d'un questionnaire préétabli et consultation des dossiers médicaux des patients concernés. Un formulaire de consentement a été signé par tous les malades ayant participé à cette étude (Annexe).

2 Méthodes

2.1 Extraction de l'ADN

Nous avons procédé en premier lieu à une extraction d'ADN génomique à partir du sang total en utilisant le protocole NaCl qui consiste en l'isolement de leucocytes du sang total par une lyse hypotonique des globules rouges ; qui seront ensuite traités par un détergent et une protéinase K. Dans le lysat, l'ADN nucléaire libéré se trouve associé aux différentes protéines qui seront par la suite éliminées par précipitation au NaCl. Le surnageant ainsi récupéré est traité par de l'éthanol pur, dans lequel une pelote de l'ADN se forme par précipitation. L'ADN est solubilisé en phase aqueuse (Tris EDTA 10 :1).

Protocole détaillé en annexe (**Annexe 5**)

2.2 Estimation de la pureté et la concentration de l'ADN

La pureté de l'ADN ainsi que sa concentration sont estimées par NanoDrop. En fait, même après une purification, les ADN peuvent encore contenir des contaminants. Certains contaminants impactent significativement les analyses ultérieures de biologie moléculaire, et conduisent à des résultats incohérents. Il est alors impératif de contrôler systématiquement la pureté de l'ADN en amont de toute analyse. La spectrophotométrie est la seule méthode qui permet de vérifier la pureté d'ADN grâce aux deux ratios $A_{260\text{ nm}}/A_{280\text{ nm}}$ et $A_{260\text{ nm}}/A_{230\text{ nm}}$. Le ratio $A_{260\text{ nm}}/A_{280\text{ nm}}$ est souvent utilisé pour évaluer la contamination de protéines dans une solution d'acides nucléiques. D'une manière générale, la pureté d'une solution d'acide nucléique est considérée comme acceptable lorsque le ratio $A_{260\text{ nm}}/A_{280\text{ nm}}$ est compris entre 1,8 et 2,0 pour l'ADN. Le ratio $A_{260\text{ nm}}/A_{230\text{ nm}}$ est un deuxième

indicateur de pureté, qui lorsqu'il est compris entre 2,0 et 2,2 indique une bonne pureté des acides nucléiques.

2.3 Analyse du polymorphisme génétique CYP1A1 m1

Ce polymorphisme a été étudié en utilisant la technique PCR-RFLP, qui consiste en l'amplification d'une partie de l'ADN contenant le gène en question, suivie d'un génotypage par digestion enzymatique en utilisant l'enzyme de restriction MspI. La détermination des génotypes a été réalisée en plusieurs étapes successives :

1. La PCR (Polymerase Chain Reaction).
2. La digestion enzymatique des produits PCR.
3. Visualisation et révélation des produits de digestion sous lumière UV.
4. Détermination des différents génotypes.

2.4 La PCR

L'amplification en chaîne par polymérase ou (Polymerase Chain Reaction en anglais) est une méthode de biologie moléculaire d'amplification génique *in vitro*. Elle permet de dupliquer en grand nombre (avec un facteur de multiplication de l'ordre du milliard) une séquence d'ADN ou d'ARN connue, à partir d'une faible quantité (de l'ordre de quelques picogrammes) d'acide nucléique (séquence spécifique d'ADN (l'amplicon)) et d'amorces spécifiques constituées d'oligonucléotides de synthèse de 20 à 25 nucléotides.

2.4.1 Protocole d'amplification

Le mélange réactionnel se compose de de 50µl contenant 1µl d'ADN génomique, 1X du tampon de PCR, 1,5 mM MgCl₂, 200 µM de chaque dNTP, 200µM de dNTP, 0,2 µM de chaque amorce, une unité (U) de Taq DNA polymérase (Biomatik). Nous avons utilisé les amorces suivantes :

Forward : 5'-TAG GAG TCT TGT CTC ATG CCT-3',

Reverse: 5'- CAG TGA AGA GGT GTA GCC GCT- 3'.

La PCR ont été effectuée dans un thermocycleur selon le programme suivant : une dénaturation initiale à 94°C pendant 4 minutes, suivie de 30 cycles comprenant chacun une dénaturation à 94°C pendant 30 secondes, une étape d'hybridation à 62°C durant 60 secondes

et une phase d'élongation de 60 secondes à 72°C. Enfin, une élongation finale à 72°C pendant 5 minutes.

2.4.2 Contrôle de la réaction PCR

Avant de passer à la digestion enzymatique, un contrôle de l'amplification s'avère Nécessaire, pour cela 5µl de chaque produit PCR, ainsi qu'un marqueur de taille (100pb) sont déposés sur chaque puits d'un gel d'agarose à 1 % et soumis à une électrophorèse à 120 Volts (V) pendant 15 minutes. Après migration, le gel est visualisé sous lumière ultraviolette en présence de bromure d'éthidium (BET). Le BET est un produit intercalant qui se glisse entre les bases des acides nucléiques et présente une fluorescence orange sous lumière UV.

2.4.3 Digestion enzymatique des produits PCR

La digestion est effectuée en présence de l'enzyme de restriction MspI QUI reconnaît et clive la séquence C/CGG. Les produits de la PCR sont soumis à une digestion enzymatique en présence de MspI, ils sont incubés pendant une nuit dans une étuve réglée à 37°C.

2.5 Révélation des produits de digestion et génotypage

Les produits de digestion ont été analysés sur un gel d'agarose à 1 %. Le polymorphisme CYP1A1m1, correspond à une transition d'une thymine par une cytosine en position 6235 dans la séquence nucléotidique. Trois types de profil de restriction peuvent être révélés sous lumière UV selon le génotype ; l'homozygote muté CC apparaît sur le profil électrophorétique sous forme de deux bandes de 200 pb et 140 pb, l'hétérozygote CT apparaît sous forme de trois bandes de 340 pb, 200 pb et 140 pb, et enfin l'homozygote sauvage TT apparaît sous forme d'une seule bande de 340 pb.

3 Analyse statistique

L'enquête statistique que nous avons effectuée a porté sur l'étude de plusieurs facteurs de risque sociodémographiques, mode de vie et facteurs génétiques. Les résultats statistiques de pour tous les paramètres considérés ont été traités par le logiciel Excel.

Résultats et discussion

1. Analyse des facteurs sociodémographiques

1.1. Age

Tableau VI. Répartition des patients selon l'âge.

Age (ans)	Nombre	Pourcentage
<45	7	23%
[45-60]	10	32%
>60	14	45%
Total	31	100%

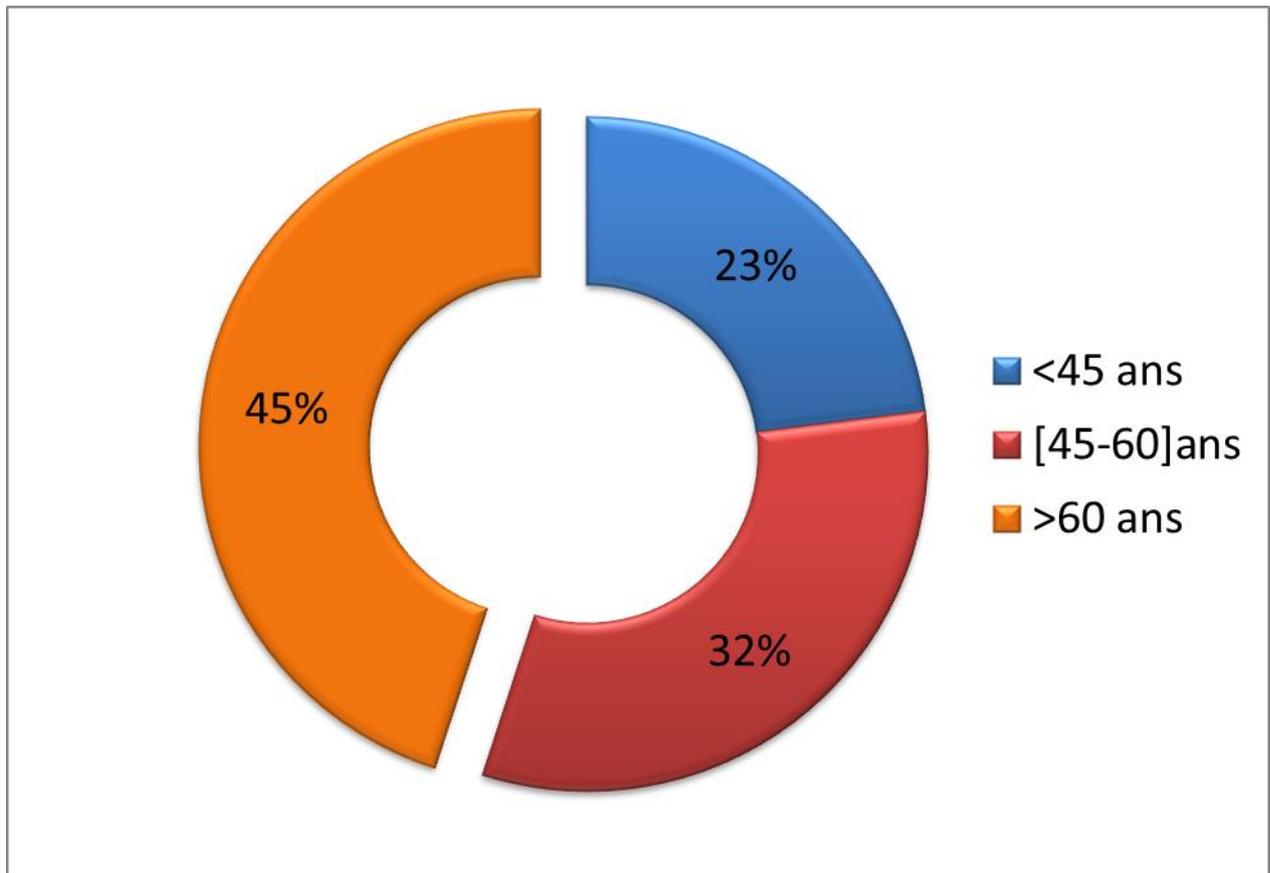


Figure 18. Répartition des patients selon l'âge.

La moyenne d'âge de la population étudiée est estimée à 55,80, allant de 33 à 81 ans. Nous remarquons que les patients ayant moins de 45 ans ne renferment que 23% du taux total, soit la minorité du nombre de cas étudiés. A partir de la tranche d'âge de 45 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.

1.2. Sexe

Tableau VII. Répartition selon le sexe.

Sexe	Fréquence	Pourcentage
Homme	17	54,8%
Femme	14	45,2%
Total	31	100%

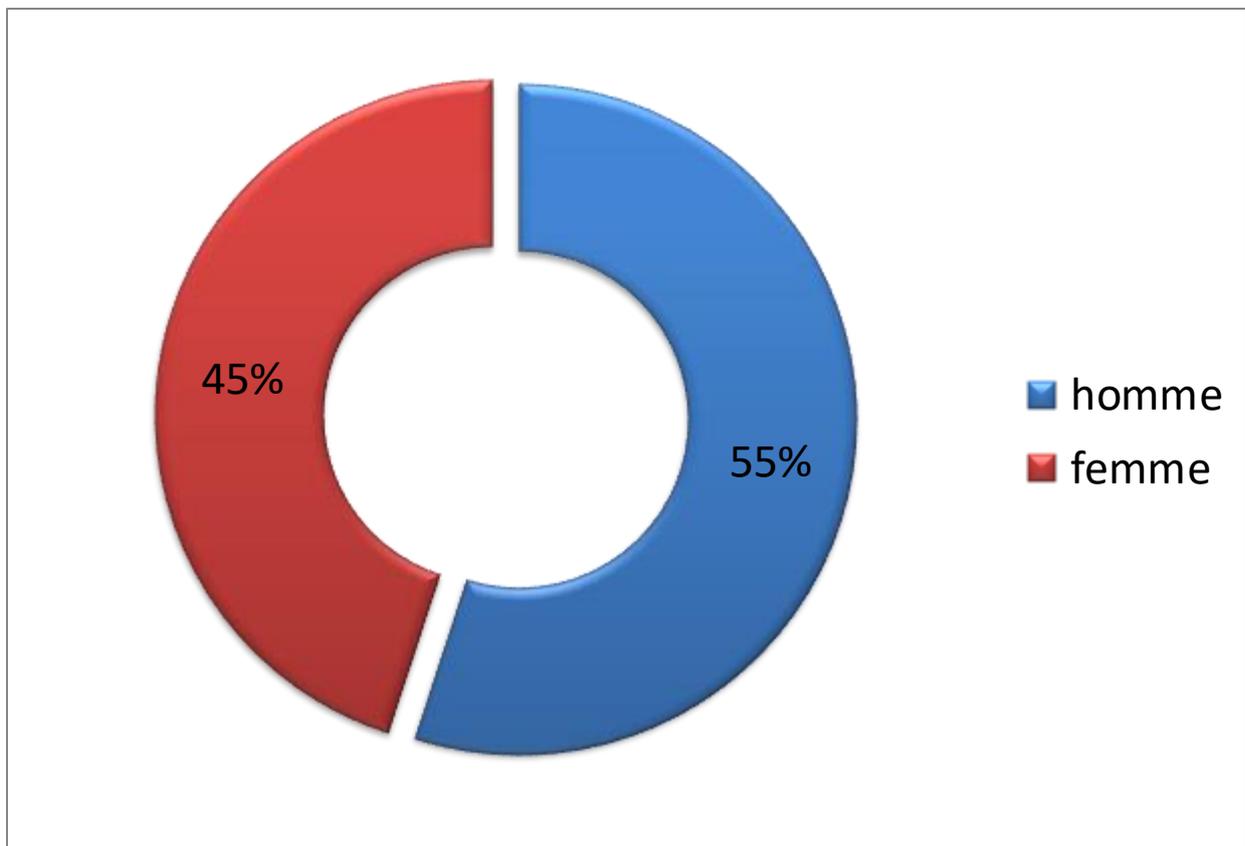


Figure 19. Répartition selon le sexe.

Nous constatons une légère prédominance masculine avec un pourcentage de 54,8% contre 45,2%, soit un sexe ratio de 1,21. Ces résultats confirment ce que toutes les études antérieures ont déjà rapporté : Le cancer colorectal touche plus d'hommes que de femmes.

Résultats et discussion

Effectivement, une étude menée au Togo par (Darré et al., 2014) a trouvé sur 57 cas de patients atteints de CCR, 34 patients masculins atteints contre 23 cas du sexe féminins, soit un sex-ratio de 1,5.

De même pour une étude marocaine de (Imad et al., 2020) portant sur 225 cas de cancer colorectal avait montré que 52,9 % de leur population d'étude étaient des hommes et 47,1% étaient des femmes soit un sexe ratio de 1,12.

2. Analyse de facteurs cliniques

2.1. Type histologique

Tableau VIII. Répartition des patients selon le type histologique.

Type Histo	Nombre	Pourcentage
Adénocarcinome	24	77,4%
Colloïde muqueux	2	6,5%
Non précisé	5	16%
Total	31	100%

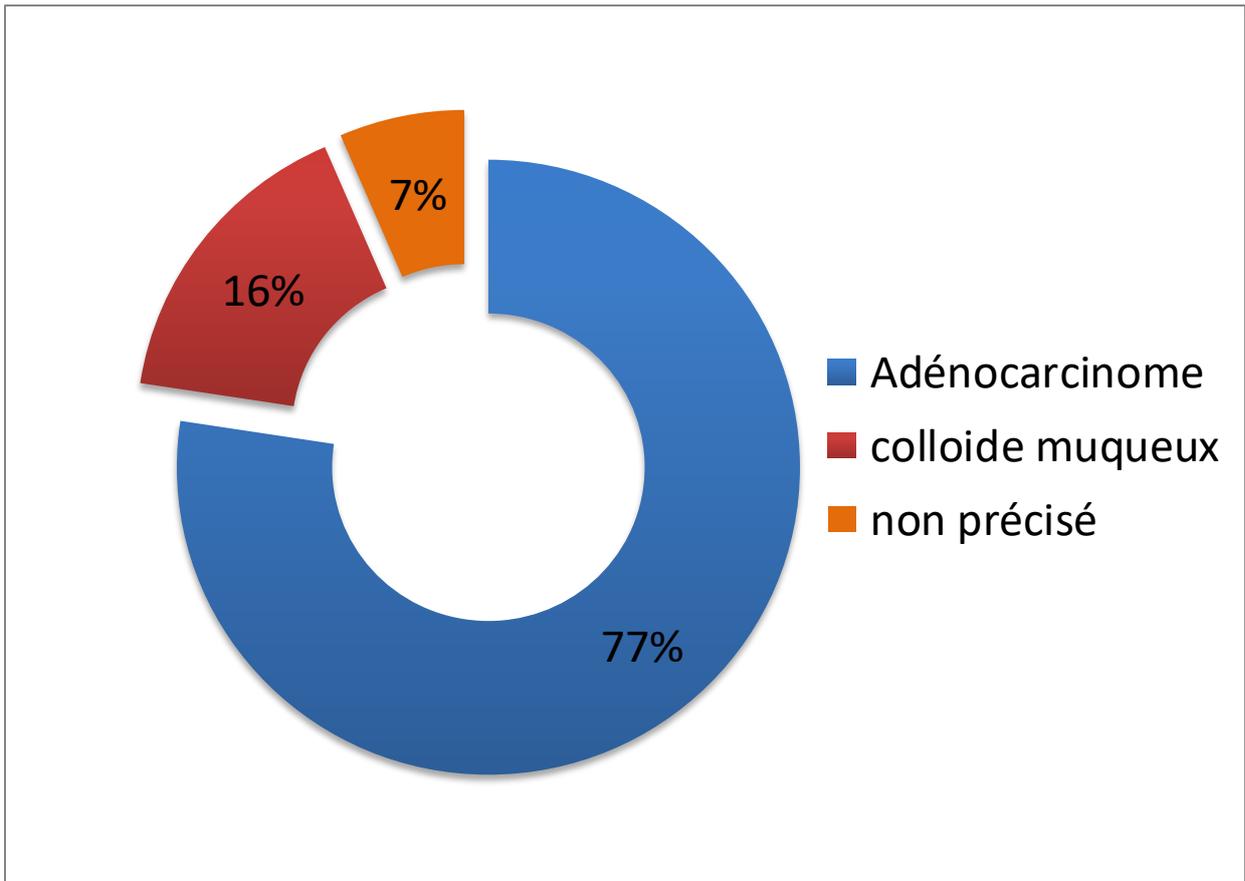


Figure 20. Répartition des patients selon le type histologique.

L'adénocarcinome représente le type histologique le plus diagnostiqué avec 77,4% des cas, tandis que le colloide muqueux (CM) ne représente que 6,5% des cas. Ces résultats sont en corrélation avec deux études menées respectivement par (Kang et al., 2007) et (Hakami et al., 2020) où l'adénocarcinome représentait le type histologique prédominant. Dans notre étude, les adénocarcinomes sont en majorité face aux autres types adénocarcinome alors que les CM ne représentent que 2 cas. Il est à noter que nous avons eu des difficultés d'avoir les types histologiques de cinq patients.

2.2. Localisation tumorale

Tableau IX. Répartition des patients selon leurs localisations tumorales.

Localisation	Nombre	Pourcentage
Colon ascendant	1	3,2%
Colon ascendant descendant	1	3,2%
Colon descendant sigm	1	3,2%
Colon gauche	3	9,7%
Colon sigmoïde	8	25,8%
Colon sigmoïde rectum	1	3,2%
Colon transverse	2	6,5%
Rectum	10	32,3%
Non précisé	4	10%
Total	31	100%

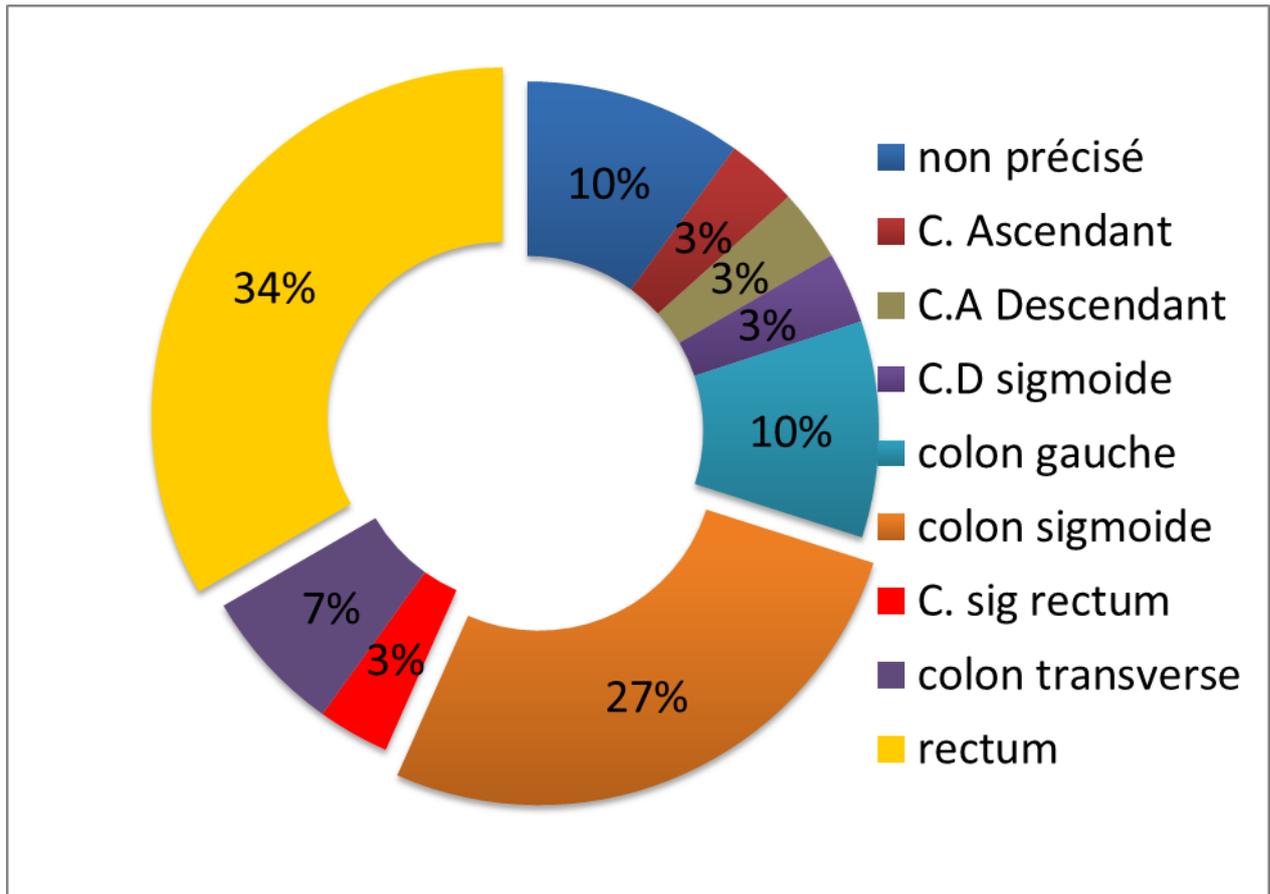


Figure 21. Répartition des patients selon leurs localisations tumorales.

Dans notre étude, le colon ascendant, ascendant descendant, et le colon descendant sigmoïde avec le colon sigmoïde rectum ne représente que 3,2% chacun. Tandis que le colon sigmoïde représente 25,8%. Le colon gauche et le colon transverse représente respectivement 9,7% et 6,5% des cas étudiés. Le rectum prédomine avec un taux de 32,3% et regroupe la majorité des cas étudiés.

Les statistiques faites par (Sentissi et al., 2010) ont trouvé les mêmes résultats, avec deux tiers des CCR qui ont été localisés au niveau du rectum, 12% au niveau du colon sigmoïde et 5,3% au niveau du colon gauche.

Cinq ans plus tard (Drouillard et al., 2015) démontrent le contraire, où le rectum est la partie la moins touchée face au colon gauche et droit qui sont généralement touchés par la tumeur au même pourcentage.

2.3. Antécédents personnels gastro-intestinaux

Tableau X. Patients ayant des antécédents personnels digestifs ou autres.

	Fréquence	Pourcentage
Pas d'antécédents	21	67,7%
Antécédents gastrointestinaux	2	6,5%
Autres	8	25,8%
Total	31	100%

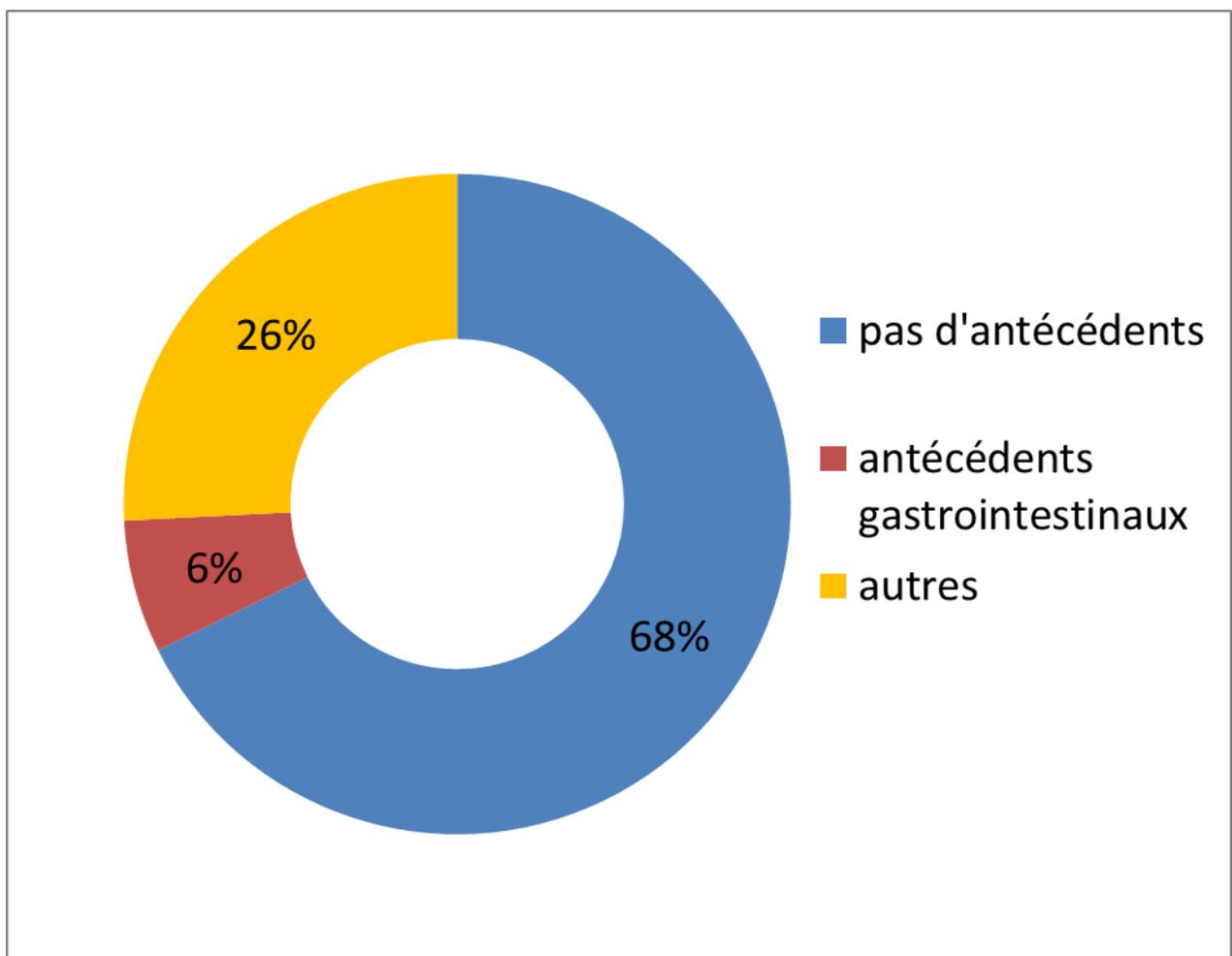


Figure 22. Patients ayant des antécédents personnels digestifs ou autres.

Parmi les 31 cas étudiés, 21 d'entre eux, soit plus de la moitié (67,7%) se sont révélés n'avoir aucun antécédent personnel digestif ou autre. 25,8% d'entre eux auraient des maladies chroniques telles que les HTA ou le diabète. Et seulement 6,5% avaient des antécédents de

maladies gastriques. Nos résultats concordent avec les résultats de (Sportes and Benamouzig, 2017) qui a rapporté que 15 à 20 % des patients avaient des antécédents personnels gastriques comme la maladie de Crohn.

3. Analyse des facteurs alimentaires

3.1. Régime alimentaire

Tableau XI. Régimes alimentaires optés par les patients.

	Fréquence	Pourcentage
Omnivore	22	71,0%
Végétarien	9	29,0%
Total	31	100%

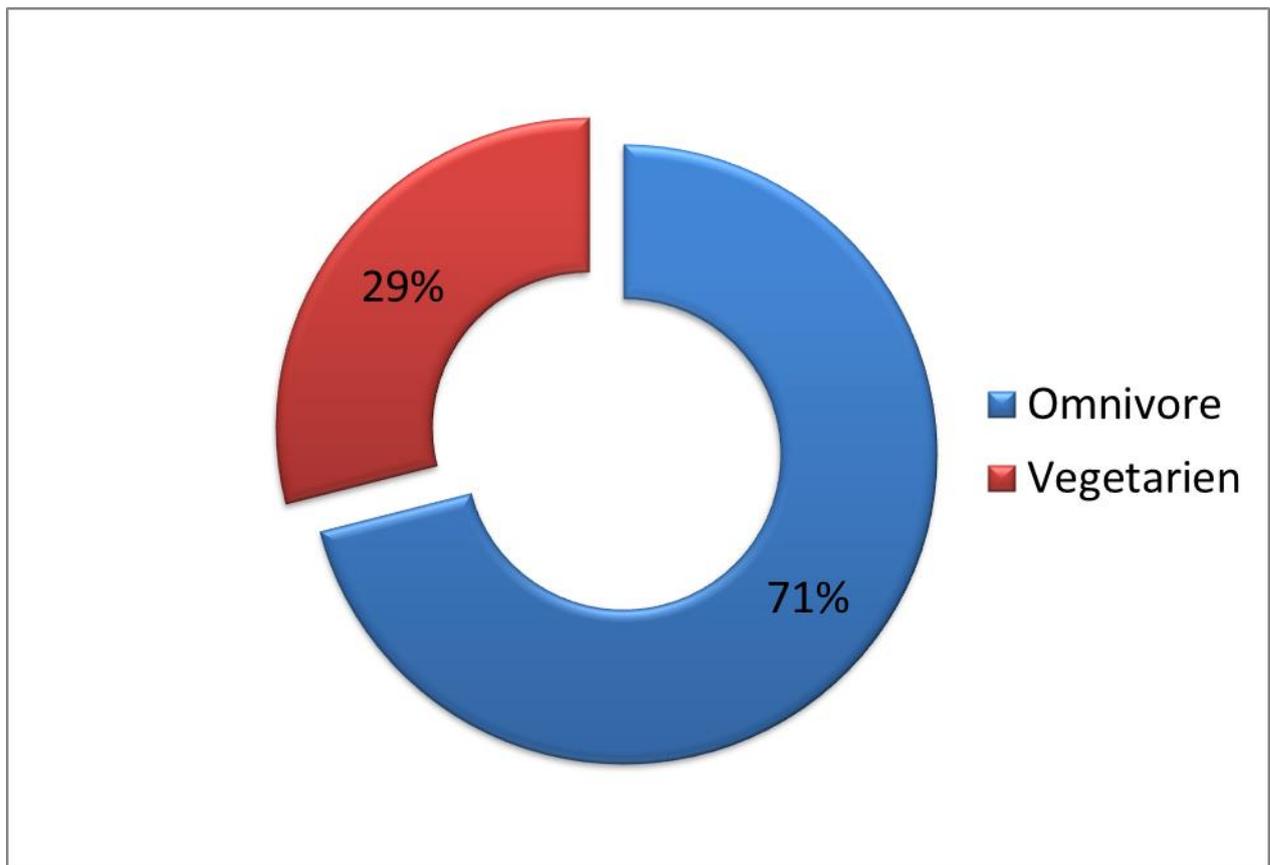


Figure 23. Régimes alimentaires optés par les patients.

Résultats et discussion

71% des cas de notre étude sont des patients omnivores donc consommateurs de viandes rouges et de viande rouge transformée, de viandes blanches, essentiellement du poulet, de pâtes et de fruits et légumes. Seulement 29% sont végétariens. Cela nous permet de confirmer l'étude faite par (Lafay and Ancellin, 2015) où la consommation de viandes rouges et blanches représente un grand risque d'avoir un CCR, ainsi que la consommation de blé non complet, car ça favorise la constipation. Pour ce qui est du régime végétarien, il est probable que la consommation de fibres d'origine végétale réduit le risque d'avoir un CCR et favorise la digestion alimentaire rapide.

3.2. Consommation de produits laitiers

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

	Fréquence	Pourcentage
Oui	25	80,6%
Non	6	19,4%
Total	31	100%

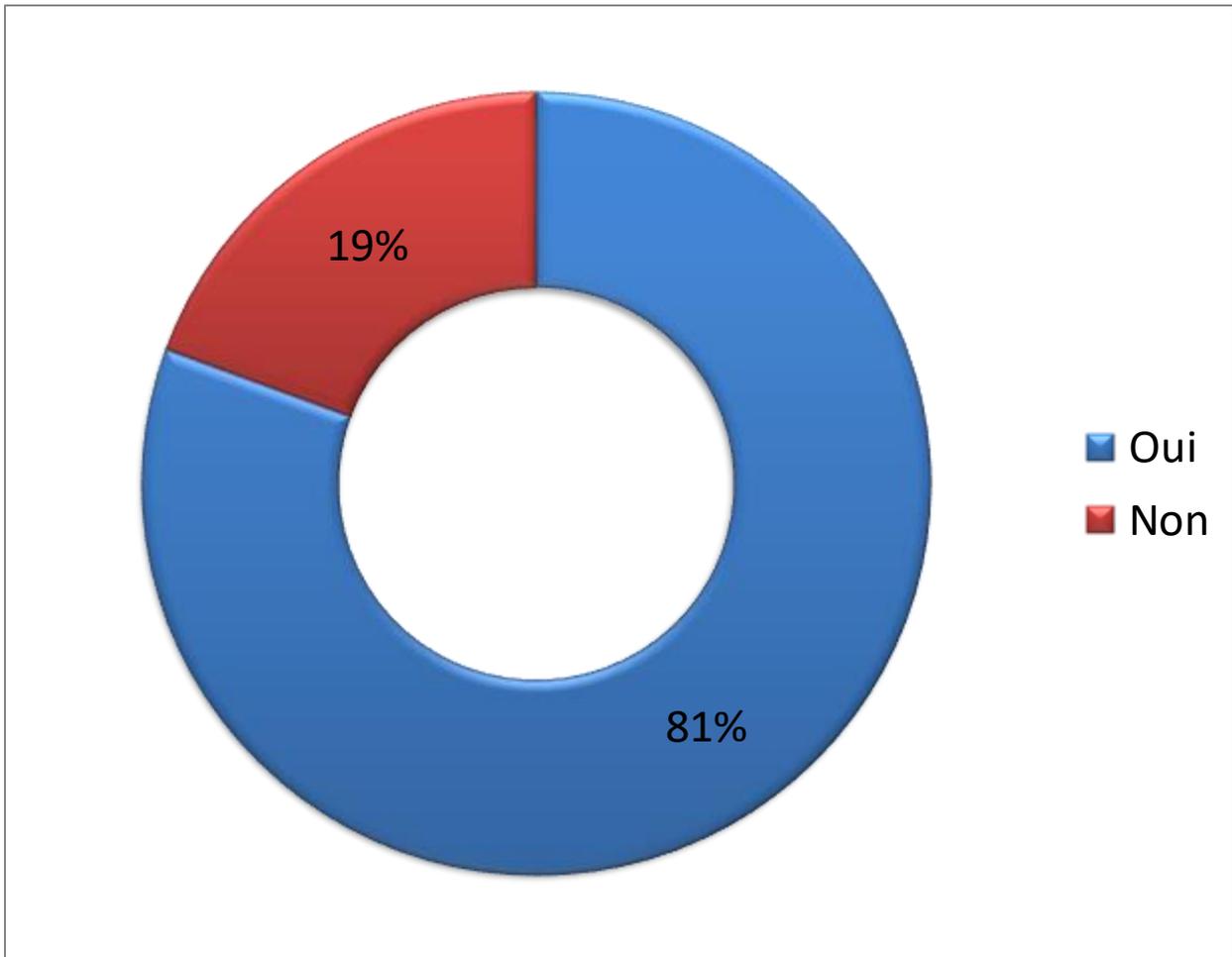


Figure 24. Répartition des patients en fonction de la consommation de produits laitiers.

Malgré le fait que 80,6% des cas étudiés consomment des produits laitiers, aucune association significative de cela ne conclut que la consommation des 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. Cependant, une étude de type cas-témoin menée il y a quelques années par (Boutron-Ruault, 2007) en France a démontré que les consommateurs réguliers de yaourt avaient un risque de développer un adénome. Ceci est considéré comme un risque de transformation maligne de la tumeur.

4. Analyse des habitudes toxiques

4.1. Tabac

Tableau XIII. Répartition selon le tabagisme.

	Fréquence	Pourcentage
Fumeur	8	25,8%
Non Fumeur	23	74,2%
Total	31	100%

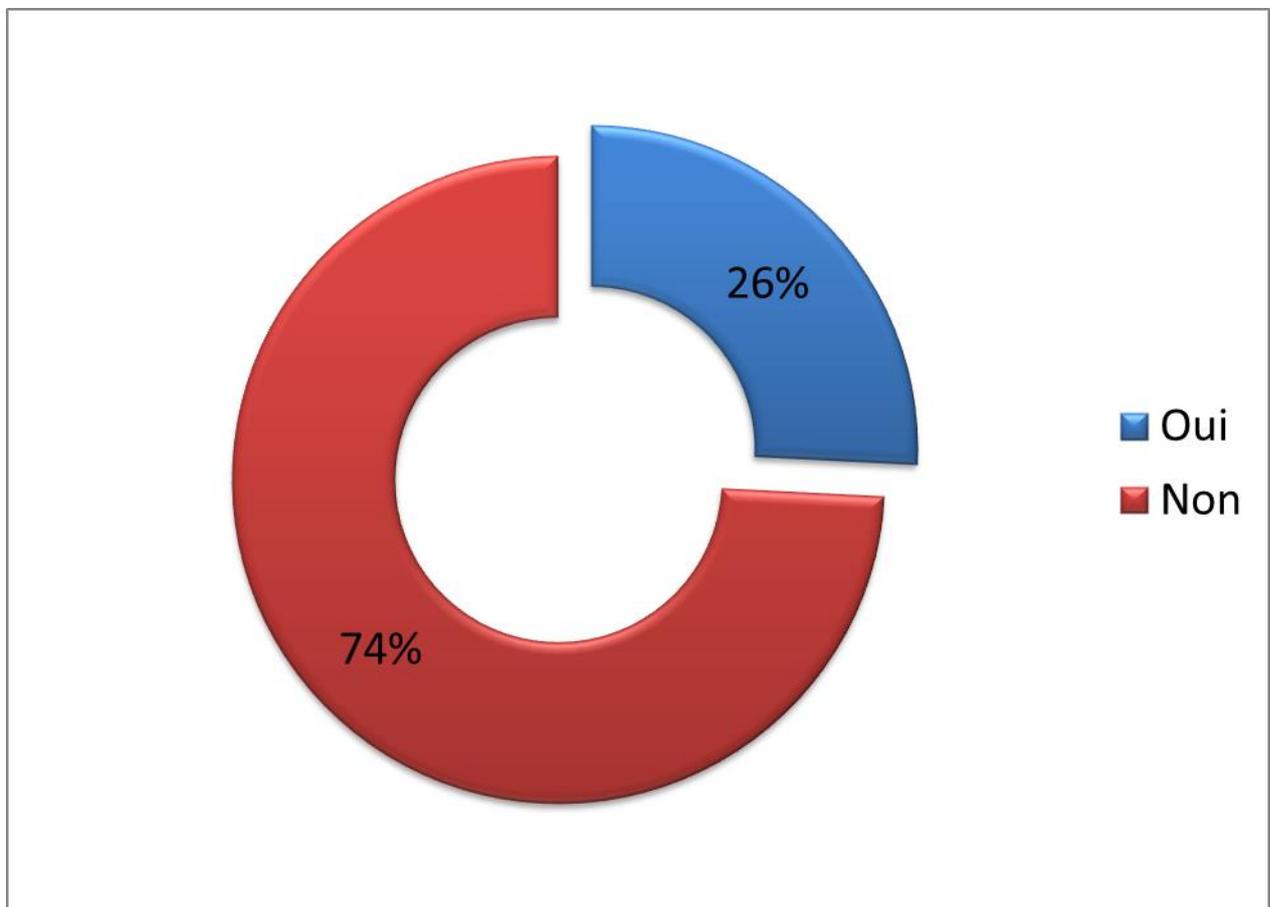


Figure 25. Répartition selon le tabagisme.

Parmi les 31 cas, seulement 8 hommes sont des anciens fumeurs avec un pourcentage de 25,8%. Toutes les femmes de notre étude font partie des 74,2% des cas de non-fumeurs avec le reste des hommes non-fumeurs. L'étude menée par (Steinmetz et al., 2007) n'est pas en accord avec nos résultats, et indique sur un effectif de 475 hommes ayant un CCR que

50 % des patients étaient des anciens fumeurs. Tandis que pour les femmes l'étude rapporte que 14,6 % uniquement étaient des fumeuses.

4.2. Alcool

Tableau XIV. Répartition selon la consommation d'alcool

	Fréquence	Pourcentage
Oui	1	3,2%
Non	30	96,8%
Total	31	100%

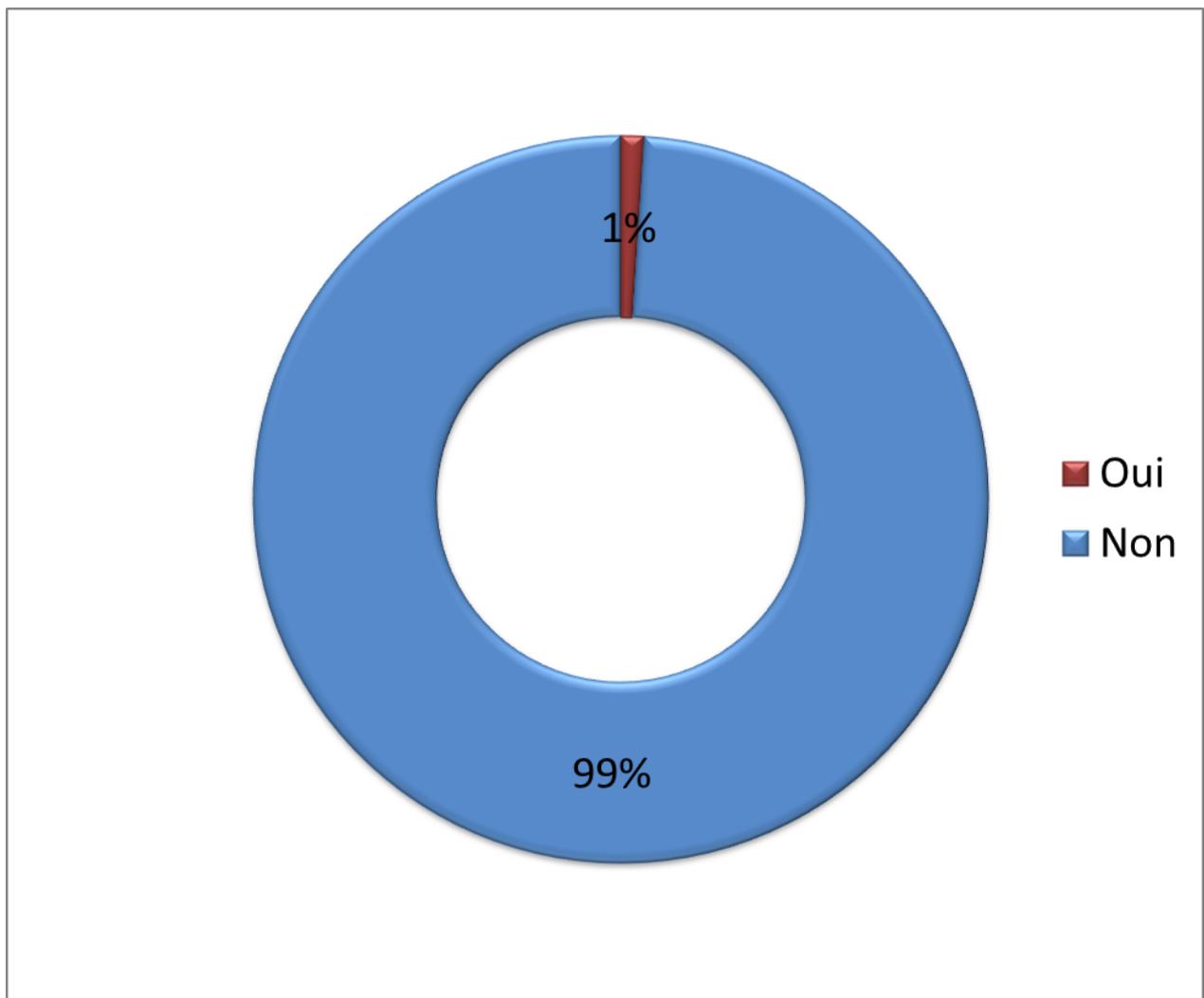


Figure 26. Répartition selon la consommation d'alcool.

Résultats et discussion

Parmi les 31 cas, seulement un seul homme est un ancien fumeur, soit 1% de notre population d'étude. L'étude menée par (Steinmetz et al., 2007) a démontré le contraire de nos résultats, et indique que la consommation d'alcool et surtout quotidiennement est un facteur d'augmentation significative du développement d'un cancer colorectal.

5. Analyse des agrégations familiales

Tableau XV. Répartition selon les antécédents familiaux.

	Fréquence	Pourcentage
Pas d'antécédents	21	67,7%
Antécédents gastrointestinaux	2	6,5%
Autres	8	25,8%
Total	31	100%

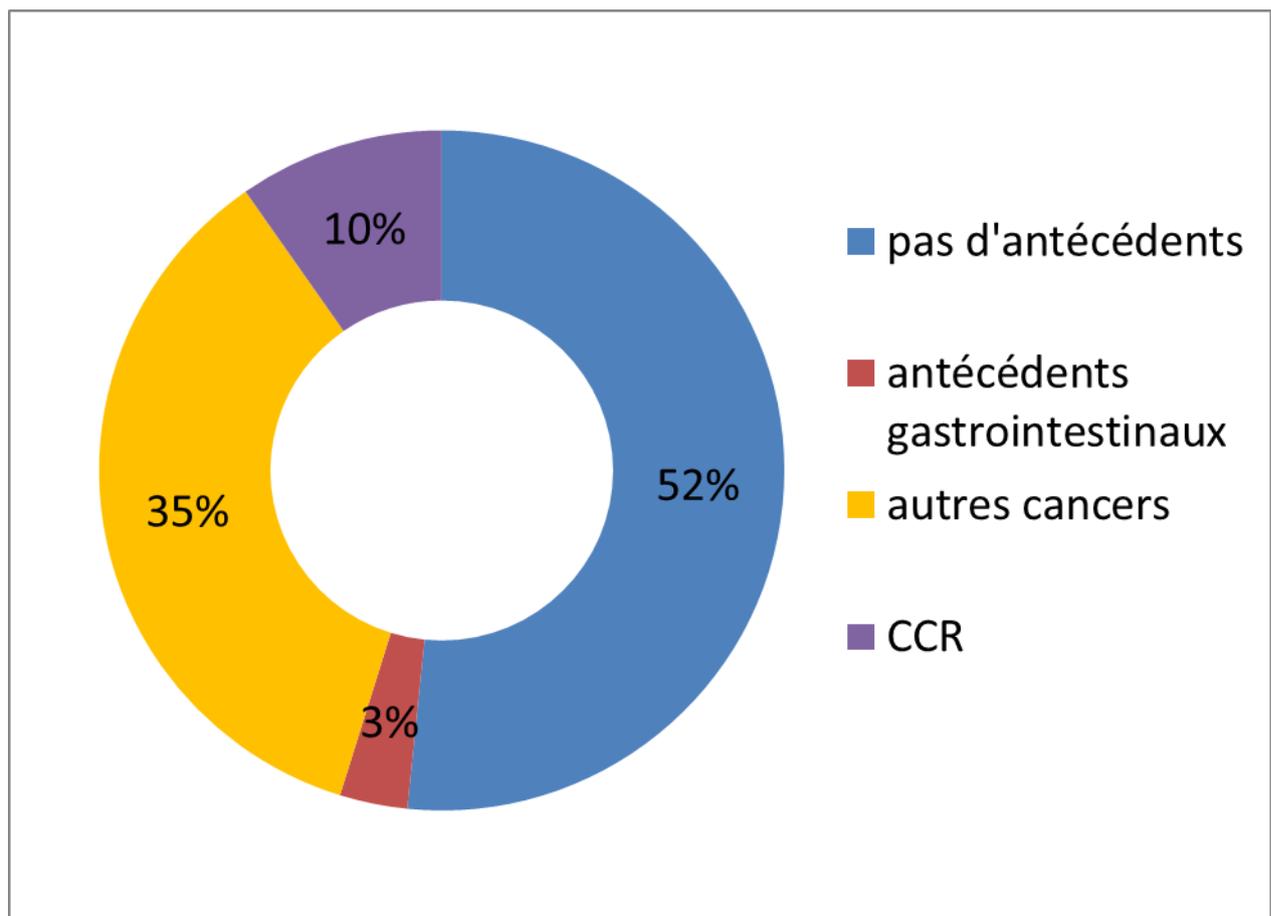


Figure 27. Représentation selon les antécédents familiaux.

Nos résultats concordent avec ceux obtenus par (Ghorbanoghli et al., 2018), Dans cette étude, il a été rapporté que 7% des cas étudiés avaient des antécédents de CCR ou d'autres cancers gastrointestinaux. 35,5% avaient un membre de la famille atteint d'un autre cancer et plus de la moitié n'avaient pas du tout d'antécédents familiaux. Ceci revient au fait que le cancer héréditaire (sporadique) ne représente que 10 à 15% des cas de CCR, donc 90% des cas sont des cancers non-héréditaires.

6 Etude moléculaire

Malheureusement la PCR n'a pas marché et nous n'avons pas pu donner suite à notre étude moléculaire faute d'épuisement de réactifs.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent en Algérie ainsi que dans le monde entier. Touchant les deux sexes, son taux de mortalité reste très élevé en se plaçant à la quatrième place. Le nombre de cas ne cesse d'augmenter dans notre pays ainsi que le taux de mortalité.

Notre enquête statistique qui a été réalisée sur 31 patient(e)s atteint(e)s d'un cancer colorectal a des limites car l'effectif de notre population d'étude est très limité, mais elle fournit tout de même des informations très utiles concernant les facteurs de risque ainsi que les paramètres histologiques impliqués dans le développement d'un cancer colorectal, tels que l'âge, le sexe, le mode alimentaire, les antécédents personnels et familiaux ainsi que d'autres facteurs sociodémographiques.

De nos jours, de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques ont été utilisés dans le suivi d'un cancer colorectal, tel que les biomarqueurs (KRAS, NRAS), ainsi que la thérapie génique.

Malheureusement, en Algérie et malgré les campagnes de sensibilisation, le dépistage du cancer reste très limité à cause de la négligence des gens ou de l'ignorance de certains. C'est ce qui mène à la propagation du cancer, surtout dans le cas d'un CCR héréditaire ou familial.

Enfin, l'évolution de la génétique pourrait permettre d'élargir les horizons sur le traitement et le dépistage précoce, mais aussi sur les moyens informatifs et préventifs pour sensibiliser un large public (au niveau des écoles, universités, hôpitaux...).

Concernant les prochaines études, on élargira l'échantillon pour mener une étude moléculaire qui cible d'autres gènes d'intérêt.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- Abid, A., 2016. Epidémiologie des cancers digestifs en Algérie.
- Abid, Z., Cross, A.J., Sinha, R., 2014. Meat, dairy, and cancer. *Am. J. Clin. Nutr.* 100 Suppl 1, 386S–93S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.071597>
- 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. *JAMA Netw. 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).
- Aissi, S., Zérimech, F., Moussa, A., Kourda, N., Mezlini, A., Abdelli, N., Najjar, T., Ayed, F.B., Jilani, S.B., Manai, M., Buisine, M.-P., 2014. caractérisation moléculaire des mutations germinales et somatiques associées au cancer colorectal héréditaire sans polyposes en tunisie. *Tunis. Med.* 92, 5.
- Amin, M.B., Edge, S., Greene, F., Byrd, D.R., Brookland, R.K., Washington, M.K., Gershenwald, J.E., Compton, C.C., Hess, K.R., Sullivan, D.C., Jessup, J.M., Brierley, J.D., Gaspar, L.E., Schilsky, R.L., Balch, C.M., Winchester, D.P., Asare, E.A., Madera, M., Gress, D.M., Meyer, L.R. (Eds.), 2017. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. Springer International Publishing.
- Babaei, K., Khaksar, R., Zeinali, T., Hemmati, H., Bandegi, A., Samidoust, P., Ashoobi, M.T., Hashemian, H., Delpasand, K., Talebinasab, F., Naebi, H., Mirpour, S.H., Keymoradzadeh, A., Norollahi, S.E., n.d. Epigenetic profiling of MUTYH, KLF6, WNT1 and KLF4 genes in carcinogenesis and tumorigenesis of colorectal cancer. *BioMedicine* 9. <https://doi.org/10.1051/bmcdn/2019090422>
- Baena, R., Salinas, P., 2015. Diet and colorectal cancer. *Maturitas* 80, 258–264. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.12.017>
- Bardou, M., Barkun, A.N., Martel, M., 2013. Obesity and colorectal cancer. *Gut* 62, 933–947. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-304701>
- Barelli, H., Camonis, J., Gunzburg, J. de, Goud, B., Moreau-Gachelin, F., Wittinghofer, A., Zahraoui, A., 2020. Pierre Chardin, un pionnier de la découverte des gènes et protéines de la superfamille Ras. *médecine/sciences* 36, 394–398. <https://doi.org/10.1051/medsci/2020058>
- Baron, S., Benamouzig, R., 2016. Prédiction du risque de cancer colorectal : des symptômes aux scores. *Hépatogastro Oncol. Dig.* 23, 250–254. <https://doi.org/10.1684/hpg.2016.1270>
- Bouguenouch, L., Samri, I., Belhassan, K., Sayel, H., Abbassi, M., Bennis, S., Benajah, D.A., Ibrahim, A., Amarti, A., Ouldin, K., 2016. Syndrome de Lynch: à propos d'un cas et revue de la littérature. *Pan Afr. Med. J.* 24. <https://doi.org/10.11604/pamj.2016.24.142.4398>

Références bibliographiques

- Boutron-Ruault, M.-C., 2007. Probiotiques et cancer colorectal. *Nutr. Clin. Métabolisme* 21, 85–88. <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2007.04.001>
- Brenner, H., Kloor, M., Pox, C.P., 2014. Colorectal cancer. *Lancet Lond. Engl.* 383, 1490–1502. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61649-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61649-9)
- Brierley, J.D., Gospodarowicz, M.K., Wittekind, C., 2017. *TNM Classification of Malignant Tumours*. John Wiley & Sons.
- Cerretelli, G., Ager, A., Arends, M.J., Frayling, I.M., 2020. Molecular pathology of Lynch syndrome. *J. Pathol.* 250, 518–531. <https://doi.org/10.1002/path.5422>
- Cho, Y.G., Kim, C.J., Park, C.H., Yang, Y.M., Kim, S.Y., Nam, S.W., Lee, S.H., Yoo, N.J., Lee, J.Y., Park, W.S., 2005. Genetic alterations of the KLF6 gene in gastric cancer. *Oncogene* 24, 4588–4590. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208670>
- Cicenas, J., Tamosaitis, L., Kvederaviciute, K., Tarvydas, R., Staniute, G., Kalyan, K., Meskinyte-Kausiliene, E., Stankevicius, V., Valius, M., 2017. KRAS, NRAS and BRAF mutations in colorectal cancer and melanoma. *Med. Oncol.* 34, 26. <https://doi.org/10.1007/s12032-016-0879-9>
- Coffin, E., Dhooge, M., Abou Ali, E., Dermine, S., Lavole, J., Palmieri, L.J., Chaussade, S., Coriat, R., 2019. Syndrome de LYNCH: identification et prise en charge. *Presse Médicale* 48, 904–914. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.07.011>
- Colle, R., Cohen, R., 2019. Épidémiologie des tumeurs MSI: fréquence des tumeurs MSI en fonction de la localisation du cancer et de son stade. *Bull. Cancer (Paris)* 106, 114–118. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.07.019>
- Cooper, G.M., 2000. *The Development and Causes of Cancer*. Cell Mol. Approach 2nd Ed.
- Crockett, S.D., Nagtegaal, I.D., 2019. Terminology, Molecular Features, Epidemiology, and Management of Serrated Colorectal Neoplasia. *Gastroenterology* 157, 949-966.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.06.041>
- Dámaso, E., Castillejo, A., Arias, M. del M., Canet-Hermida, J., Navarro, M., del Valle, J., Campos, O., Fernández, A., Marín, F., Turchetti, D., García-Díaz, J. de D., Lázaro, C., Genuardi, M., Rueda, D., Alonso, Á., Soto, J.L., Hitchins, M., Pineda, M., Capellá, G., 2018. Primary constitutional MLH1 epimutations: a focal epigenetic event. *Br. J. Cancer* 119, 978–987. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0019-8>
- Darré, T., Amégbor, K., Napo-Koura, G., Bagny, A., Bouglouga, O., Lawson, A.L., Sewa, E., Tchangai, B., Sakiye, A., Allasani, F., 2014. Profil histo-épidémiologique des cancers colorectaux au Togo. *J. Afr. Hépatogastroentérologie* 8, 226–229. <https://doi.org/10.1007/s12157-014-0568-2>

Références bibliographiques

- de Souza, S.C., da Costa, S.R.M.R., de Souza, I.G.S., 2015. Vermiform appendix: positions and length – a study of 377 cases and literature review. *J. Coloproctology* 35, 212–216. <https://doi.org/10.1016/j.jcol.2015.08.003>
- 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)
- Desjardins, C., Bereaux, C., Caux, F., Degos, B., Garcin, B., 2020. Trouble de la cognition sociale et génétique : modèle du syndrome de Cowden. *Rev. Neurol. (Paris), Journées de Neurologie de Langue Française* 2020 176, S18. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.01.091>
- Desnoyers, A., Riesco, E., Fülöp, T., Pavic, M., 2016. Activité physique et cancer : mise au point et revue de la littérature. *Rev. Médecine Interne* 37, 399–405. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2015.12.021>
- DiFeo, A., Martignetti, J.A., Narla, G., 2009. The role of KLF6 and its splice variants in cancer therapy. *Drug Resist. Updat.* 12, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.drup.2008.11.001>
- Dowty, J.G., Win, A.K., Buchanan, D.D., Lindor, N.M., Macrae, F.A., Clendenning, M., Antill, Y.C., Thibodeau, S.N., Casey, G., Gallinger, S., Le Marchand, L., Newcomb, P.A., Haile, R.W., Young, G.P., James, P.A., Giles, G.G., Gunawardena, S.R., Leggett, B.A., Gattas, M., Boussioutas, A., Ahnen, D.J., Baron, J.A., Parry, S., Goldblatt, J., Young, J.P., Hopper, J.L., Jenkins, M.A., 2013. Cancer risks for MLH1 and MSH2 mutation carriers. *Hum. Mutat.* 34. <https://doi.org/10.1002/humu.22262>
- Drouillard, A., Bouvier, A.-M., Rollot, F., Faivre, J., Jooste, V., Lepage, C., 2015. Conditional net survival: Relevant prognostic information for colorectal cancer survivors. A French population-based study. *Dig. Liver Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study Liver* 47, 597–601. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.03.013>
- El Kinany, K., Mint Sidi Deoula, M., Abir Boudouaya, H., Hatime, Z., Benslimane, A., El Rhazi, K., El Kinany, K., 2018. Produits laitiers et cancer colorectal dans les pays du Moyen Orient et de l’Afrique du Nord : revue systématique. *Rev. D’Épidémiologie Santé Publique* 66, S170. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2018.03.130>
- Elhjouji, A., Aitali, A., Rouibaa, F., Rharrassi, I., Zentar, A., Sair, K., 2011. Polypose juvénile colorectale chez une adulte suivie pour rectocolite hémorragique. *J. Chir. Viscérale* 148, 68–70. <https://doi.org/10.1016/j.jchirv.2010.12.004>
- Faivre, J., Lepage, C., Viguier, J., 2009. Cancer colorectal : du diagnostic au dépistage. *Gastroentérologie Clin. Biol.* 33, 660–671. <https://doi.org/10.1016/j.gcb.2009.07.008>
- Ferron, M., Praz, F., Pocard, M., 2005. Génétique du cancer colorectal. *Ann. Chir.* 130, 602–607. <https://doi.org/10.1016/j.anchir.2005.02.014>
- 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>

Références bibliographiques

- Ghorbanoghli, Z., Jabari, C., Sweidan, W., Hammoudeh, W., Cortas, G., Sharara, A.I., Abedrabbo, A., Hourani, I., Mahjoubi, B., Majidzadeh, K., Tözün, N., Ziada-Bouchaar, H., Hamoudi, W., Diab, O., Khorshid, H.R.K., Lynch, H., Vasen, H., 2018. A new hereditary colorectal cancer network in the Middle East and eastern mediterranean countries to improve care for high-risk families. *Fam. Cancer* 17, 209–212. <https://doi.org/10.1007/s10689-017-0018-6>
- Guan, H., Xie, L., Leithäuser, F., Flossbach, L., Möller, P., Wirth, T., Ushmorov, A., 2010. KLF4 is a tumor suppressor in B-cell non-Hodgkin lymphoma and in classic Hodgkin lymphoma. *Blood* 116, 1469–1478. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-12-256446>
- Hakami, R., Alali, M.N., Alshammari, T., AlShammari, S., Alyahya, Z., Ayeshe, M., AlSaad, K., Abduljabbar, A., 2020. A cutaneous metastasis of unresectable rectal adenocarcinoma: A case report and literature review. *Int. J. Surg. Case Rep.* 71, 95–101. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2020.04.102>
- Imad, F.E., Drissi, H., Tawfiq, N., Bendahhou, K., Benider, A., Radallah, D., 2020. Facteurs de risque alimentaires du cancer colorectal au Maroc: étude cas témoin. *Pan Afr. Med. J.* 35. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.35.59.18214>
- Kang, H., O'Connell, J.B., Leonardi, M.J., Maggard, M.A., McGory, M.L., Ko, C.Y., 2007. Rare tumors of the colon and rectum: a national review. *Int. J. Colorectal Dis.* 22, 183–189. <https://doi.org/10.1007/s00384-006-0145-2>
- Karoui, M., Tresallet, C., Brouquet, A., Radvanyi, H., Penna, C., 2007. Carcinogénèse colorectale. *J. Chir. (Paris)* 144, 97–104. [https://doi.org/10.1016/S0021-7697\(07\)89480-4](https://doi.org/10.1016/S0021-7697(07)89480-4)
- Khattab, A., Monga, D.K., 2020. Turcot Syndrome, in: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Klančar, G., Blatnik, A., Šetrajič Dragoš, V., Vogrič, V., Stegel, V., Blatnik, O., Drev, P., Gazič, B., Krajc, M., Novaković, S., 2020. A Novel Germline MLH1 In-Frame Deletion in a Slovenian Lynch Syndrome Family Associated with Uncommon Isolated PMS2 Loss in Tumor Tissue. *Genes* 11, 325. <https://doi.org/10.3390/genes11030325>
- Kleist, B., Kempa, M., Novy, M., Oberkanins, C., Xu, L., Li, G., Loland, C., Poetsch, M., 2014. Comparison of neuroendocrine differentiation and KRAS/NRAS/BRAF/PIK3CA/TP53 mutation status in primary and metastatic colorectal cancer. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 7, 5927–5939.
- Kohlmann, W., Gruber, S.B., 1993. Lynch Syndrome, in: Adam, M.P., Ardinger, H.H., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J., Stephens, K., Amemiya, A. (Eds.), *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle, Seattle (WA).
- Lafay, L., Ancellin, R., 2015. Alimentation et cancer colorectal. *Cah. Nutr. Diététique* 50, 262–270. <https://doi.org/10.1016/j.cnd.2015.03.005>

Références bibliographiques

- Lamoril, J., Deybach, J.-C., Bouizegarène, P., 2006. L'instabilité des microsatellites dans les cancers du côlon. *Immuno-Anal. Biol. Spéc.* 21, 211–222.
<https://doi.org/10.1016/j.immbio.2006.04.006>
- Lauby-Secretan, B., Dossus, L., Marant-Micallef, C., His, M., 2019. Obésité et cancer. *Bull. Cancer (Paris)* 106, 635–646. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.04.008>
- Levine, D.S., Haggitt, R.C., 1989. Normal Histology of the Colon: *Am. J. Surg. Pathol.* 13, 966–984. <https://doi.org/10.1097/00000478-198911000-00008>
- Liccardo, R., Della Ragione, C., Mitilini, N., De Rosa, M., Izzo, P., Duraturo, F., 2019. Novel variants of unknown significance in the PMS2 gene identified in patients with hereditary colon cancer. *Cancer Manag. Res.* 11, 6719–6725. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S167348>
- Ligtenberg, M.J.L., Kuiper, R.P., Geurts van Kessel, A., Hoogerbrugge, N., 2013. EPCAM deletion carriers constitute a unique subgroup of Lynch syndrome patients. *Fam. Cancer* 12, 169–174. <https://doi.org/10.1007/s10689-012-9591-x>
- 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
- Lynch, H., Lynch, P., Lanspa, S., Snyder, C., Lynch, J., Boland, C., 2009. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clin. Genet.* 76, 1–18. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2009.01230.x>
- 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>
- Mărginean, C.O., Meliț, L.E., Patraulea, F., Iunius, S., Mărginean, M.O., 2019. Early onset Peutz–Jeghers syndrome, the importance of appropriate diagnosis and follow-up. *Medicine (Baltimore)* 98. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016381>
- Masson, E., n.d. Anatomie chirurgicale du côlon [WWW Document]. EM-Consulte. URL <https://www.em-consulte.com/article/46686/anatomie-chirurgicale-du-colon> (accessed 11.6.20a).
- 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-chirurgicale> (accessed 11.6.20b).
- Marta, G.N., Garicochea, B., Carvalho, A.L., Real, J.M., Kowalski, L.P., Marta, G.N., Garicochea, B., Carvalho, A.L., Real, J.M., Kowalski, L.P., 2015. MicroRNAs, cancer and ionizing radiation: Where are we? *Rev. Assoc. Médica Bras.* 61, 275–281.
<https://doi.org/10.1590/1806-9282.61.03.275>

Références bibliographiques

- Nam, G.E., Baek, S.-J., Choi, H.B., Han, K., Kwak, J.-M., Kim, J., Kim, S.-H., 2020. Association between Abdominal Obesity and Incident Colorectal Cancer: A Nationwide Cohort Study in Korea. *Cancers* 12, 1368. <https://doi.org/10.3390/cancers12061368>
- Nosho, K., Kawasaki, T., Longtine, J.A., Fuchs, C.S., Ohnishi, M., Suemoto, Y., Kirkner, G.J., Zepf, D., Yan, L., Ogino, S., 2008. PIK3CA Mutation in Colorectal Cancer: Relationship with Genetic and Epigenetic Alterations. *Neoplasia* 10, 534–541. <https://doi.org/10.1593/neo.08336>
- Ohnishi, S., Ohnami, S., Laub, F., Aoki, K., Suzuki, K., Kanai, Y., Haga, K., Asaka, M., Ramirez, F., Yoshida, T., 2003. Downregulation and growth inhibitory effect of epithelial-type Krüppel-like transcription factor KLF4, but not KLF5, in bladder cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 308, 251–256. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(03\)01356-1](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(03)01356-1)
- Øines, M., Helsingen, L.M., Bretthauer, M., Emilsson, L., 2017. Epidemiology and risk factors of colorectal polyps. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 31, 419–424. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.06.004>
- Ouedraogo, S., Tapsoba, T.W., Bere, B., Ouangre, E., Zida, M., 2019. Épidémiologie, traitement et pronostic du cancer colorectal de l'adulte jeune en milieu sub-saharien. *Bull. Cancer (Paris)* 106, 969–974. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.08.021>
- 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>
- Picard-Croguennec, M., 2018. Le cancer colorectal, physiopathologie et principaux symptômes. *Actual. Pharm.* 57, 22–23. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2018.04.004>
- Pierre, F., 2019. Consommation de charcuteries et risque de cancer colorectal : état des lieux et définition d'une prévention nutritionnelle. *Cah. Nutr. Diététique* 54, 5S41-5S47. [https://doi.org/10.1016/S0007-9960\(20\)30011-0](https://doi.org/10.1016/S0007-9960(20)30011-0)
- Rachiglio, A.M., Lambiase, M., Fenizia, F., Roma, C., Cardone, C., Iannaccone, A., De Luca, A., Carotenuto, M., Frezzetti, D., Martinelli, E., Maiello, E., Ciardiello, F., Normanno, N., 2019. Genomic Profiling of KRAS/NRAS/BRAF/PIK3CA Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer Patients Reveals Novel Mutations in Genes Potentially Associated with Resistance to Anti-EGFR Agents. *Cancers* 11, 859. <https://doi.org/10.3390/cancers11060859>
- 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>
- Rasool, M., Pushparaj, P.N., Mirza, Z., Imran Naseer, M., Abusamra, H., Alquaiti, M., Shaabad, M., Sibiany, A.M.S., Gauthaman, K., Al-Qahtani, M.H., Karim, S., 2020. Array comparative genomic hybridization based identification of key genetic alterations at 2p21-p16.3 (MSH2, MSH6, EPCAM), 3p23-p14.2 (MLH1), 7p22.1 (PMS2) and 1p34.1-p33

Références bibliographiques

(MUTYH) regions in hereditary non polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) in the Kingdom of Saudi Arabia. *Saudi J. Biol. Sci.* 27, 157–162.

<https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2019.06.012>

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

<https://doi.org/10.5114/pg.2018.81072>

Rosen, R.D., Sapra, A., 2020. TNM Classification, in: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).

Roygnan, C., 2008. Le cancer colorectal en oncogénétique : le cas-index face à la communication à la famille. *Psycho-Oncol.* 2, 146–152. <https://doi.org/10.1007/s11839-008-0086-9>

Saeed, O., Lopez-Beltran, A., Fisher, K.W., Scarpelli, M., Montironi, R., Cimadamore, A., Massari, F., Santoni, M., Cheng, L., 2019. RAS genes in colorectal carcinoma: pathogenesis, testing guidelines and treatment implications. *J. Clin. Pathol.* 72, 135–139.

<https://doi.org/10.1136/jclinpath-2018-205471>

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: Bringing Resolution to the Diagnostic Process. *J. Clin. Oncol.* 37, 647–657.

<https://doi.org/10.1200/JCO.18.00696>

Schatoff, E.M., Leach, B.I., Dow, L.E., 2017. Wnt Signaling and Colorectal Cancer. *Curr. Colorectal Cancer Rep.* 13, 101–110. <https://doi.org/10.1007/s11888-017-0354-9>

Schirripa, M., Cremolini, C., Loupakis, F., Morvillo, M., Bergamo, F., Zoratto, F., Salvatore, L., Antoniotti, C., Marmorino, F., Sensi, E., Lupi, C., Fontanini, G., Gregorio, V.D., Giannini, R., Basolo, F., Masi, G., Falcone, A., 2015. Role of NRAS mutations as prognostic and predictive markers in metastatic colorectal cancer. *Int. J. Cancer* 136, 83–90.

<https://doi.org/10.1002/ijc.28955>

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)

Sentissi, S., Amrani, L., Serraj, I., Galab, M., Ibrahimi, A., Amrani, N., 2010. Caractéristiques épidémiologiques du cancer colorectal: étude multicentrique. *Acta Endosc.* 40, 419–423.

<https://doi.org/10.1007/s10190-010-0090-3>

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>

Références bibliographiques

- Simon, K., 2016. Colorectal cancer development and advances in screening. *Clin. Interv. Aging* 11, 967–976. <https://doi.org/10.2147/CIA.S109285>
- Sportes, A., Benamouzig, R., 2017. Évaluation du risque de cancer colorectal: peut-on s'aider de scores ? *Côlon Rectum* 11, 73–77. <https://doi.org/10.1007/s11725-017-0710-6>
- Steinmetz, J., Spyckerelle, Y., Guéguen, R., Dupré, C., 2007. Le tabac et l'alcool augmentent le risque d'adénomes et de cancers colorectaux. *Presse Médicale* 36, 1174–1182. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2007.02.012>
- Sun, Y., Zheng, W., Guo, Z., Ju, Q., Zhu, L., Gao, J., Zhou, L., Liu, F., Xu, Y., Zhan, Q., Zhou, Z., Sun, W., Zhao, X., 2016. A novel TP53 pathway influences the HGS -mediated exosome formation in colorectal cancer. *Sci. Rep.* 6, 28083. <https://doi.org/10.1038/srep28083>
- Swinson, D., Seymour, M., 2012. *Colorectal Cancer*. OUP Oxford.
- Tayeb Tayeb, C., Parc, Y., Andre, T., Lopez-Trabada Ataz, D., 2020. Polypose adénomateuse familiale, tumeurs desmoïdes et syndrome de Gardner. *Bull. Cancer (Paris)* 107, 352–358. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.10.011>
- 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>
- Thanikachalam, K., Khan, G., 2019. Colorectal Cancer and Nutrition. *Nutrients* 11. <https://doi.org/10.3390/nu11010164>
- Thorning, T.K., Raben, A., Tholstrup, T., Soedamah-Muthu, S.S., Givens, I., Astrup, A., 2016. Milk and dairy products: good or bad for human health? An assessment of the totality of scientific evidence. *Food Nutr. Res.* 60, 32527. <https://doi.org/10.3402/fnr.v60.32527>
- Tricoli, J.V., Blair, D.G., Anders, C.K., Bleyer, W.A., Boardman, L.A., Khan, J., Kummar, S., Hayes-Lattin, B., Hunger, S.P., Merchant, M., Seibel, N.L., Thurin, M., Willman, C.L., 2016. Biologic and clinical characteristics of adolescent and young adult cancers: Acute lymphoblastic leukemia, colorectal cancer, breast cancer, melanoma, and sarcoma. *Cancer* 122, 1017–1028. <https://doi.org/10.1002/cncr.29871>
- 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>
- Waters, K.M., Kim, S.A., Guindi, M., 2020. Colon and Rectum; Anatomy and Development, in: *Encyclopedia of Gastroenterology*. Elsevier, pp. 587–593. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.65625-8>
- Wei, D., Kanai, M., Huang, S., Xie, K., 2005. Emerging role of KLF4 in human gastrointestinal cancer. *Carcinogenesis* 27, 23–31. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgi243>

Références bibliographiques

White, A., Ironmonger, L., Steele, R.J.C., Ormiston-Smith, N., Crawford, C., Seims, A., 2018. A review of sex-related differences in colorectal cancer incidence, screening uptake, routes to diagnosis, cancer stage and survival in the UK. *BMC Cancer* 18. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4786-7>

Xie, C., Sheng, H., Zhang, N., Li, S., Wei, X., Zheng, X., 2016. Association of MSH6 mutation with glioma susceptibility, drug resistance and progression (Review). *Mol. Clin. Oncol.* 5, 236–240. <https://doi.org/10.3892/mco.2016.907>

Zaib, T., Zhang, C., Saleem, K., Xu, L., Qin, Q., Wang, Y., Ji, W., Khan, H., Yu, H., Zhu, S., Gao, W., Huang, Y., Jia, X., Wu, J., Song, H., Zhang, Y., Sun, W., Fu, S., 2020. Functional Characterization of a Missense Variant of *MLH1* Identified in Lynch Syndrome Pedigree. *Dis. Markers* 2020, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2020/8360841>

-WEBOGRAPHIE

- Campus Cerimes, 2014:

http://campus.cerimes.fr/anatomiepathologique/enseignement/anapath_18/site/html/1.html

- GLOBOCAN : <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map>

-DUGAST, 2013 : <https://www.hnpcc-lynch.com/les-100-ans-du-syndrome-de-lynch/>

-GHR, 2020 : <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/MLH1#location>

-GHR, 2020 : <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/MSH2#location>

-GHR, 2020 : <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/EPCAM#location>

-GHR, 2020 : <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/MSH6#location>

-GHR, 2020 : <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/PMS2#location>

Annexes

Annexe 01 : Classification TNM des tumeurs malignes (Amin et al., 2017)

T	Tumeur primitive
Tis	carcinome in situ, adénocarcinome intra-muqueux envahissant le chorion ou la musculaire muqueuse.
T1	tumeur envahissant la sous-muqueuse
T2	tumeur envahissant la musculuse
T3	tumeur envahissant la sous-séreuse
T4	tumeur pénétrant le péritoine viscéral et/ou envahissant au moins une structure/organe de voisinage
T4a	pénétration du péritoine viscéral
T4b	envahissement d'une structure de voisinage
N	Ganglions lymphatiques régionaux
N0	pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	métastase dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
N1a	métastase dans 1 ganglion lymphatique régional
N1b	métastases dans 2-3 ganglions lymphatiques régionaux
N1c	dépôts tumoraux « satellites » dans la sous-séreuse, ou dans le tissu péri-colique ou péri-rectal non péritonisé, en l'absence de ganglion métastatique
N2	métastase ≥ 4 ganglions lymphatiques régionaux
N2a	métastase dans 4-6 ganglions lymphatiques régionaux
N2b	métastase dans ≥ 7 ganglions lymphatiques régionaux
M	Métastases
M0	pas de métastase à distance
M1a	métastases à distance confinées à un organe sans atteinte péritonéale: foie, poumon, ovaire, ganglions non régionaux
M1b	métastases atteignant plus d'un site métastatique
M1c	métastase péritonéale avec ou sans autre organe atteint

Annexe 02 : Stades du cancer colorectal (Rosen and Sapra, 2020)

Stades	T	N	M
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1 ou T2	N0	M0
Stade IIa	T3	N0	M0
Stade IIb	T4	N0	M0
Stade IIIa	T1 ou T2	N1	M0
Stade IIIb	T3 ou T4	N1	M0
Stade IIIc	T	N2	M0
Stade IV	T	N	M1

Annexe 03 : Questionnaire des patients.

Numéro de dossier :
Nom et prénom :
Age :
Wilaya :
Profession :
Quel âge aviez-vous lors du diagnostic ?
Habitudes toxiques Tabagisme <ul style="list-style-type: none">- Non-fumeur- Fumeur actuel- Ancien fumeur- Tabac blanc- Tabac à chiquer Consommation d'alcool <ul style="list-style-type: none">- Occasionnellement- Tous les jours
Antécédents personnels <ul style="list-style-type: none">- Oui- Non- Préciser
Antécédents familiaux de cancer ? <ul style="list-style-type: none">- Oui- Non- Lien de parenté

- Type de cancer
- Age de diagnostic

Pratique d'une activité physique (sport, marche, vélo...)

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

- Oui
- Non

Quel régime alimentaire suiviez-vous ?

- Régime omnivore (viande, légumes, poisson, ...)
- Régime végétarien
- Régime végétalien
- Autre

Consommation de produits laitiers

Consommation de boissons gazeuses

Localisation tumorale

- Côlon ascendant
- Côlon transverse
- Côlon descendant
- Côlon sigmoïde
- Rectum
- Autre

Type de traitement

- Chimiothérapie
- Radiothérapie
- Autre

TNM

Type histologique

Annexe 04 : Consentement pour la participation à une étude scientifique**Intitulé de l'étude : Etude génétique des cancers colorectaux**

Je soussigné(e), (Nom et prénom).....né(e) le
.....demeurant à.....

Certifie avoir été informé(e), de la nature, des objectifs et du déroulement de l'étude scientifique concernant les cancers colorectaux. A cet effet, je donne mon accord pour la participation à cette étude, et je permets, l'utilisation de mon ADN extrait à partir du sang prélevé le

J'accepte que mes échantillons biologiques soient conservés et utilisés à des fins de recherche médicale et/ou biologique.

En l'absence d'autonomie de lecture et d'écriture du patient, la tierce personne ci-dessous identifiée, atteste avoir personnellement lu le formulaire de consentement au patient et eu son accord pour signer ici en son nom.

Tierce personne : M, Mme, Melle.....

<u>Lieu, date</u>	<u>Signature du patient</u>
<u>Signature de la tierce personne</u>	<u>Signature du chercheur</u>

Annexe 05 : Protocole de l'extraction d'ADN (Miller et al, 1988)

Après réalisation d'un prélèvement sanguin de 5 à 10 ml dans des tubes EDTA, l'extraction de l'ADN est lancée immédiatement ou (si les conditions ne le permettent pas) dans les 3 jours qui suivent la réalisation du prélèvement conservé à +4°C.

L'extraction de l'ADN se fait en 3 étapes :

- **Préparation des leucocytes** : les leucocytes sont séparés du sang total par lyse hypotonique des érythrocytes dans un tampon Tris-EDTA (Tris 20 mM, EDTA 5 mM, pH 7,5) (TE) 20:5 pendant 10 minutes dans la glace. Après lavage, le culot est remis en suspension dans le TE 20:5.

- **Extraction de l'ADN** : se fait par ajout d'un tampon de lyse (NaCl 400 mM, EDTA 2 mM, Tris 10 mM, pH 8,2), du Sodium Dodécyle Sulfate (SDS) à 10 % et de la protéinase K à 10mg/ml.

Les tubes sont mis en rotation sur une roue, à 27°C, pendant une nuit, et sont refroidis le lendemain dans la glace pendant 5 minutes. On ajoute ensuite 1 ml de NaCl 4M pour permettre la libération de l'ADN nucléaire dans le lysat ainsi que la digestion et l'élimination des protéines qui lui sont associées par précipitation avec ce solvant inorganique. La pelote d'ADN est formée dans le surnageant par précipitation avec l'éthanol pur. Une fois la pelote d'ADN récupérée avec une pipette Pasteur, elle est rincée deux fois dans l'éthanol à 70 % et mise ensuite dans un tube Nunc® de 1,5 ml.

- **Solubilisation** : l'ADN ainsi obtenu est solubilisé en phase aqueuse (on ajoute entre 300 et 1000 µl d'eau bi-distillée selon la grosseur de la pelote). On laisse une nuit sur un agitateur rotateur à 37°C, puis à température ambiante jusqu'à dissolution complète (1 à 2 jours)

Abstract :

Colorectal cancer represents a real health problem in the world and Algerian population. It is the third most frequent cancer whose frequency is gradually increasing. The risks of this condition are linked to several factors including age, sex, heredity, diet, smoking and alcohol.

In this sense, our work aims to carry out a statistical study to determine the involvement of certain risk factors linked to colorectal cancer and Lynch syndrome.

For our statistical study, 31 patients agreed to submit to our questionnaire and allowed us to collect essential information on their files. The results indicate male over female predominance with a sex ratio of 1.21.

Adenocarcinoma is widely present in our study affecting the majority of our study population. Regarding risk factors, the involvement of some such as the consumption of dairy products, tobacco or alcohol has not been proven. While for others: age, gender, personal history, as well as family, our results show potential implication, hence the interest of further investigation.

Unfortunately, we were unable to make a diagnosis of Lynch syndrome because it remains a very rare form that affects colorectal cancer.

This study framework identified certain risk factors involved in the development of colorectal cancer. However, a possible involvement of certain genes of interest could not be proven, a more in-depth study on a larger sample remains to be carried out.

Keywords: Colorectal cancer, genes, Lynch syndrome, statistical study.

ملخص :

يمثل سرطان القولون والمستقيم مشكلة صحية حقيقية في العالم والسكان الجزائريين. وهو ثالث أكثر أنواع السرطانات انتشاراً ويزداد انتشاره تدريجياً. ترتبط مخاطر هذه الحالة بعدة عوامل منها العمر والجنس والوراثة والنظام الغذائي والتدخين والكحول.

بهذا المعنى ، يهدف عملنا إلى إجراء دراسة إحصائية لتحديد مدى تورط عوامل خطر معينة مرتبطة بسرطان القولون والمستقيم ومتلازمة لينش.

لدراستنا الإحصائية ، وافق 31 مريضاً على تقديم استبياننا وسمح لنا بجمع المعلومات الأساسية عن ملفاتهم. أشارت النتائج إلى هيمنة الذكور على الإناث بنسبة 1.21.

السرطان الغدي موجود على نطاق واسع في دراستنا ويؤثر على غالبية مجتمع دراستنا.

فيما يتعلق بعوامل الخطر ، لم يتم إثبات تورط البعض مثل استهلاك منتجات الألبان أو التبغ أو الكحول. بينما بالنسبة للآخرين: العمر والجنس والتاريخ الشخصي والأسرة ، تظهر نتائجنا تأثيراً محتملاً ، ومن ثم الاهتمام بإجراء مزيد من التحقيق.

لسوء الحظ ، لم تتمكن من إجراء تشخيص لمتلازمة لينش لأنها لا تزال حالة نادرة جداً تؤثر على سرطان القولون والمستقيم.

حدد إطار الدراسة هذا بعض عوامل الخطر التي تشارك في تطور سرطان القولون والمستقيم. ومع ذلك ، لا يمكن إثبات تورط محتمل لبعض الجينات ذات الأهمية ، ولا يزال يتعين إجراء دراسة أكثر تعمقاً على عينة أكبر.

الكلمات المفتاحية: سرطان القولون والمستقيم ، دراسة إحصائية ، الجينات ، متلازمة لينش.

Nom et Prénom : KRARIA Lilia Encadreur : BOUDOKHANE Ibtissem Mouna Nom et Prénom : LAKEHAL AYAT Akram
Etude des facteurs de risque génétiques et environnementaux associés aux cancers colorectaux dans la région de Constantine.
<p style="text-align: center;">Mémoire en vue de l'obtention du diplôme : Master en génétique moléculaire</p>
<p>Résumé :</p> <p>Le cancer colorectal représente un réel problème de santé dans la population mondiale et algérienne. Il est le troisième cancer le plus fréquent dont la fréquence est en croissance progressive. Les risques de cette pathologie sont liés à plusieurs facteurs dont l'âge, le sexe, l'hérédité, l'alimentation, le tabagisme et l'alcool.</p> <p>Dans ce sens, notre travail a pour but de faire une étude statistique afin de déterminer l'implication de certains facteurs de risques liés au cancer colorectal et au syndrome de Lynch. Pour notre étude statistique, 31 patients ont accepté de se soumettre à notre questionnaire et nous ont permis de récolter les informations essentielles sur leur dossiers. Les résultats indiquent une prédominance du sexe masculin sur le sexe féminin avec un sex-ratio de 1,21. L'adénocarcinome est largement présent dans notre étude touchant la majorité de notre population d'étude. Concernant les facteurs de risques, l'implication de certains comme la consommation de produits laitiers, de tabac ou d'alcool n'a pas pu être prouvé. Tandis que pour d'autre : l'âge, le sexe, les antécédents personnels, ainsi que familiaux, nos résultats montre une potentiel implication, d'où l'intérêt d'une investigation plus approfondi. Malheureusement, nous n'avions pas pu faire un diagnostic du syndrome de Lynch car il reste une forme très rare qui touche le cancer colorectal. Ce cadre d'étude a permis d'identifier certains facteurs de risque intervenant dans le développement du cancer colorectal. Cependant une éventuelle implication de certains gènes d'intérêt n'a pas pu être prouvé, une étude plus approfondie sur un échantillon plus large reste à être effectuer.</p>
Mots clés : Cancer colorectal, étude statistique, gènes, syndrome de Lynch.
<p>Laboratoire de recherche, service, CHU, hôpital militaire, Laboratoire (faculté) :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Laboratoire de biologie moléculaire et cellulaire université des frères Mentouri Constantine 1 -Laboratoire de biologie moléculaire et cellulaire université des frères mentouri Constantine 2
<p>Jury d'évaluation :</p> <p>Président du jury : SEMMAME Ouarda (MCB - Université des Frères Mentouri, Constantine 1)</p> <p>Rapporteur : BOUDOKHANE Ibtissem Mouna (MAA - Université des Frères Mentouri, Constantine 1)</p> <p>Examineur : SEDRATI Khadidja (MCB - Université des Frères Mentouri, Constantine 1)</p>
<p style="text-align: center;">Date de soutenance : 05 Novembre 2020</p>

