

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I  
Frères Mentouri Constantine I University  
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie Animale

كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم : بيولوجيا الحيوان

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master**

**Domaine :** Sciences de la Nature et de la Vie

**Filière :** Biologie Animale

**Spécialité :** *Génétique Moléculaire.*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

**Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer colorectal dans une population de l'Est Algérien et état des lieux sur les approches vaccinales développées pour guérir les cancers colorectaux non polyposiques HNPCC.**

---

**Présenté par :** BELHACENE Chiraz

**Le :** 16/06/2022

BEZZICHE Yasser

DERDOUR Insaf

**Jury d'évaluation :**

**Examineur 1 :** Mme BECHKRI Sakina (Maitre de conférences à l'université Frères Mentouri Constantine 1)

**Examineur 2 :** Mme ZIADA Hadia (Maitre de conférences à l'université Frères Mentouri Constantine 1)

**Encadreur :** Mme BOUDOKHANE Ibtissem Mouna (Maitre de conférences à l'université Frères Mentouri, Constantine1)

**Co-Encadreur :** Dr TACHOUR Sana (Service d'Anatomie et cytologie pathologique CHUC)

*Année universitaire  
2021-2022*

# Remerciements

*En tout premier lieu, nous exprimons nos remerciements et notre profonde gratitude à Allah le tout puissant, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce travail.*

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

*À notre encadreur, **Dr. BOUDOKHANE I.M.**, pour l'orientation, la confiance, la patience qui a constitué un apport considérable sans lequel ce mémoire scientifique n'aurait pas pu être mené au bon port. Qu'elle trouve dans ce travail un hommage vivant à sa haute personnalité.*

*À **Dr. TACHOUR S.**, pour son assistance permanente, sa disponibilité et son accompagnement dans la réalisation de ce travail.*

*À **Dr. ZIADA H.**, pour tout son enthousiasme, ses précieux conseils, ainsi que ses encouragements, qui nous ont non seulement aidé dans notre travail mais également dans notre cursus universitaire.*

*À **Dr. BECHKRI S.**, pour avoir accepté d'examiner notre travail et nous avoir fait l'honneur de siéger au jury de notre soutenance.*

*Nos remerciements profonds s'étendent également à :*

*Au chef médecin **Pr. BEDAR L.**, de nous avoir ouvert les portes de son service d'Anatomie et Cytologie Pathologique CHU Constantine. Nos remerciements vont aussi aux médecins et techniciens du service pour toute l'aide fournie*

*Au chef service d'Anatomie et Cytologie Pathologique CHU Constantine **Ms. YAKHELEF Y.**, qui nous a donné l'accès aux archives pour réaliser notre étude épidémiologique*

*Au chef service de Biologie Moléculaire **M. SEDRATI S.**, qui nous a avoir accepté au niveau de service et qui nous a partagé ses précieuses connaissances*

***A M. BEZZICHE Z.**, qui nous a fourni de l'aide*

*Au personnel du service d'Anatomie Pathologique EUSH Constantine*

*Et enfin, merci à tous les enseignants de la spécialité GÉNÉTIQUE spécialement à **Pr. SATTA D.**, **Pr. CHELAT D.**, **Pr. CHAOUI.**, **Dr. REZGOUNE A.**, **Dr. SEDRATI K.**, **Dr. SEMMAME O.**, et **Dr. GHARZOULI.**, qui nous ont transmis leur savoir et leur expérience durant tout notre cursus universitaire et nous ont ainsi permis d'atteindre le niveau scientifique nécessaire pour la réalisation de ce travail.*

*Enfin, nous disons merci à tous ceux qui nous ont aidé et encouragé dans la concrétisation de ce travail qu'ils trouvent notre gratitude et nos sincères remerciements.*

# Dédicaces

*Ce modeste travail signifie beaucoup 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.*

*Ma très chère maman **KEHAL Soraya**, ma meilleure amie, ma grande sœur et la personne la plus proche de moi. Merci d'être à mes côtés, merci pour la force que ta présence me donne je dédie ce travail à ton courage, ta force et tes efforts grâce auxquels je suis arrivée à ce jour.*

*Mon très cher papa **BELHACENE Mourad**, mon héros, je suis ici aujourd'hui grâce à tes efforts, tu as toujours cru en moi et en mes capacités, je ne t'en remercierai jamais assez. Que tu trouves dans ce travail un hommage vivant à ta haute personnalité.*

*Mes deux frères **Iskander et Housseem**, ma force dans la vie. Merci de m'avoir motivé, sans vous je m'ennuierai. Vous êtes la meilleure chose qui me soit arrivée.*

*Les personnes les plus proches de mon cœur **YOUBI Chakib** et **BENLAHRECHE Malek**, merci pour votre présence dans ma vie, pour tous les moments difficiles ou vous étiez près de moi. Je dédie ce travail aux beaux moments partagés entre nous.*

*Mon partenaire de route **DERDOUR Inssaf**, tu as ajouté tellement à cette belle expérience, elle avait un autre goût avec toi. Merci pour ta belle amitié, je la considère une de mes gains dans cette période et je dédie ce travail à notre belle relation.*

*Mon cher trinôme **BEZICHE Yasser** ce travail était la raison de notre connaitre et je n'ai jamais regretté mon travail avec toi, merci vraiment pour tes efforts et je dédie ce travail aux beaux souvenirs que nous avons créé.*

*Et finalement je ne peux pas finir son dédier ce travail à mes grands-pères **Mohamed** et **Abdelrahmane** et mon oncle **Abdallah**, que ce soit un hommage à leurs âmes*

*Et à tous mes amis (**Faleh, Romaiissa, Choukri et Mehdi**) et toute la famille **BELHACENE** et **KEHAL** bien spécialement à mon oncle **KEHAL Zahir** que je remercie pour ces efforts et encouragements.*

*BELHACENE Chiraz*

# Dédicaces

*Je dédie ce fameux travail à...*

*La lumière de ma vie, la source de mes efforts et mon bonheur ; Ma géniale mère **BOUMRIFEG ZOHRA**, à celle qui m'a donné la vie, je tiens à te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi. Merci pour votre amour, vos suggestions et tous vos sacrifices. J'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.*

*L'homme de ma vie, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, à toi mon père **DERDOUR AHMED**, le meilleur des pères, pour son amour qu'a fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Grâce à toi j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité.*

*Merci tout simplement d'être ...mes parents.*

*A mes chers frères et mes sœurs : **Yasmin, yakoub, khadidja et ishak** pour leur affection, compréhension et patience, qui ont toujours été là pour moi.*

*A la femme la plus courageuse dans ma vie **chkired mariem** merci pour vos encouragements.*

*A mon âme sœur et chère amie avant d'être ma binôme **Chiraz**, qui a contribué à la réalisation de ce travaille, merci d'être toujours là pour moi et d'être toujours compréhensive, je te souhaite tout le bonheur possible.*

*A mon trinôme **Yasser**, merci pour votre travail sérieux, et son soutien, sa patience, et sa compréhension tout au long de ce travail.*

*A mes très chères amies **syrine** et **intissar** vous êtes pour moi des sœurs, merci pour tous les souvenirs et les moments que nous avons passé ensemble et tous mes collègues.*

*A toute la famille **DERDOUR** et **BOUMRIFEG**, À mes grands-parents, mes oncles et mes tentes. Que dieu leur donne une longue et joyeuse vie.*

**DERDOUR Inssaf**

# Dédicaces

*Je dédits ce modeste et humble travail qui couronne mon parcours universitaire.*

*A mes très chers parents, pour leurs sacrifices et encouragements, leurs soutien et confiance, et leurs amour et affection, qui mon soutenu tout au long de mon parcours scolaire et universitaire. Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serais demain. Puisse Allah vous donne santé, Bonheur et longue vie.*

*A mon frère **Karim** et sœur **Rania**, qui ont été là pour moi au moment où j'avais besoin d'aide, au moment où je me suis senti battu.*

*A ma grande famille, je vous dédits mon travaille, a cause de vos prière et encouragement que j'ai pu réussir.*

*A tous mes amis, proches et cousin qui ont été présent la avec moi, pour leur aide et support aux moments difficiles.*

*A mon équipe avec laquelle j'ai fait ce travail, **Insaf** et **Chiraz**, qui étaient toujours à la hauteur, leurs esprit bucheurs ma motivé, leurs humeurs et humours m'encouragé, leur ambition ma donner une leçon de vie, je n'aurais jamais choisis un meilleur trinôme que vous.*

**BEZICHE Yasser**

# Table des matières

Liste des abréviations.....	
Liste des tableaux .....	
Liste des figures .....	
Introduction .....	1
<b>I. Rappels Anatomiques.....</b>	<b>2</b>
1. Observation macroscopique .....	2
2. Histologie du gros intestin.....	5
3. Physiologie du côlon .....	6
<b>II. Histopathologie des cancers colorectaux .....</b>	<b>8</b>
<b>III. Epidémiologie et facteurs de risque .....</b>	<b>13</b>
1. Statistiques .....	13
1.1. Statistiques mondiales .....	13
1.2. Statistiques nationales .....	14
2. Facteurs de risque .....	16
2.1. Facteurs exogènes .....	16
2.2. Facteurs endogènes.....	16
<b>IV. Classification et altérations génétiques des cancers colorectaux.....</b>	<b>18</b>
1. Classification et génétique .....	18
1.1. Cancers colorectaux sporadiques.....	18
1.2. Cancers colorectaux héréditaires .....	20
1.2.1. Formes héréditaires polyposiques.....	20
1.2.1.1. Formes héréditaires polyposiques adénomateuses .....	20
1.2.1.2. Formes héréditaires polyposiques non adénomateuses.....	22
1.2.2. Formes héréditaires non polyposiques .....	26
2. Tumorigénèse colorectale .....	30
<b>V. Aspect clinique des cancers colorectaux.....</b>	<b>34</b>
1. Symptômes .....	34
2. Dépistage .....	34
3. Diagnostic.....	35
3.1 Cancer colorectal.....	35
3.2 Diagnostic du syndrome de Lynch.....	36

4.	<b>Classification clinique</b> .....	37
5.	<b>Traitement</b> .....	38
<b>VI.</b>	<b>Approches vaccinales dans le traitement des cancers colorectaux</b> .....	42
1.	<b>Généralités</b> .....	42
2.	<b>Thérapie vaccinale d’HNPCC</b> .....	47
<b>VII.</b>	<b>Approche méthodologique</b> .....	54
1.	<b>Patients et méthodes</b> .....	54
1.1.	<b>Type et population d’étude</b> .....	54
1.2.	<b>Méthodes</b> .....	54
2.	<b>Technique de diagnostic</b> .....	54
2.1.	<b>Préparation des blocs</b> .....	54
2.2.	<b>Observation microscopique</b> .....	60
2.3.	<b>Test k-Ras</b> .....	61
2.4.	<b>L’analyse immunohistochimie</b> .....	66
3.	<b>Analyse statistique</b> .....	72
<b>VIII.</b>	<b>Résultats et discussion</b> .....	74
1.	<b>Evolution des cas pendant la période (2018-2021)</b> .....	74
2.	<b>Types de pathologies diagnostiquées</b> .....	76
3.	<b>Incidence annuelle des cancers colorectaux</b> .....	78
4.	<b>Répartition des cas de CCR en fonction d’âge</b> .....	79
5.	<b>Sexe ratio</b> .....	81
6.	<b>Répartition des cas de CCR selon la localisation</b> .....	82
7.	<b>Répartition selon le type histologique</b> .....	84
8.	<b>Répartition des cas de CCR selon le grade de différenciation de la tumeur</b> .....	85
9.	<b>Répartition en fonction de l’infiltration des structures ganglionnaire et vasculo-nerveuse</b> 86	
10.	<b>Répartition selon le degré d’invasion</b> .....	89
	<b>Conclusion</b> .....	91
	<b>Références bibliographiques</b> .....	93
	<b>Résumé</b> .....	

# Liste des abréviations

**AAT** : Antigène associés aux tumeurs

**ACE** : Antigène carcinoembryonnaire

**ADK** : Adénocarcinome

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique

**AFT** : Adénome festonnée traductionnel

**APC** : Adenomatous Polyposis Coli

**ARN** : Acide RiboNucléique

**ASIR et ASMR** : Le taux d'incidence et de mortalité standardisé selon l'âge

**BRAF** : Famille des gènes fortement incriminé dans les gènes de cancer

**CCA** : Cholangiocarcinome

**CCR** : Cancer colorectal

**CD** : Cellules dendritiques

**CIMP** : CpG Island Methylation Phenotype (phénotype de méthylation)

**CMH-I** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe I

**CMH-II** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe II

**CPA** : Cellule présentatrice d'Antigène

**CpG** : Cytosine-phosphate-Guanine

**CPV** : Vaccine préventif contre le cancer

**CS** : Syndrome de Cowden

**CT** : Tomodensitométrie

**CTA** : Cancer testis antigènes

**CTL** : Lymphocyte T cytotoxique



**CTLA4** : Antigène 4 de lymphocyte T cytotoxique

**EBV** : virus Epstein-Barr

**ECP** : Engrainement carcinomateux péricrânien

**ECV** : Embolie carcinomateuse vasculaire

**FIT** : Test d'immunochimie fécale

**FSP** : Peptide de décalage de lecture

**GAPPS**: Gastric adénocarcinome and proximal polyposis

**HLA 1/2** : Antigène leucocytaire humain

**HNPCC**: Hereditary Non-Polyposis Colon Cancer

**HNSCC** : Carcinome épidermoïde de la tête et de cou

**HPV** : Le papillomavirus humain

**ICP** : Points de contrôle immunitaire

**IDH** : L'indice de développement humain

**IHC** : Immunohistochimie

**INO** : L'institut national d'oncologie

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique

**KRAS** : Kirsten Ras

**LFS** : Syndrome de Li Fraumeni

**LS** : Syndrome de Lynch

**MAP** : Polypes adénomateux associée au Muty H

**MLH1**: MutL homologue 1

**MMR**: MisMatch Repair

**MSH2** : mutS homologue 2

**MSH6** : MutS homologue 6

**MSI** : Microsatellites instables

**MSI** : Microsatellite Instability

**MSS** : Micro Satellite Stable

**Muc1** : Glycoprotéine transmembranaire Mucin1

**MUTY H** : Protéine glycolase fait partie du système de réparation de l'ADN

**OMS** : Société mondiale de la santé

**P53** : Protein 53

**PAF** : Les polyposes adénomateuse familiale

**PAFS** : Polypes adénomateuse festonnée sessiles

**PARP** : Poly(ADP-ribose) polymérase

**PCR** : Réaction d'amplification en chaîne par polymérase

**PD1** : Ligand 1 de la mort programmée

**PGF** : Polypes des glandes fundique

**PH** : Polype hyperplasiques

**PMS2** : Protéine Mismatch repair 2

**PPAP** : Polypes adénomateux associée à la polymérase

**RAS** : Famille des gènes fortement incriminé dans les gènes du cancer colorectal (KRAS-HRAS-NRAS)

**RSOS** : Recherche de sang dans les selles

**SCTAT** : Tumeurs des cordons sexuels avec tubules annulaires

**SDNA** : ADN des selles

**SEER** : Surveillance, épidémiologie et résultats finaux du National Cancer Institute

**SJP** : Syndrome de Peutz-Jeghers

**SMT** : Syndrome de Muir tone

**ST** : Syndrome de Turcot

**TGF-  $\beta$** : Transforming Growth Factor-beta

**TME** : Microenvironnement de suppression des tumeurs

**TNM** : Tumor, Nodes, Metastasis

**TSA** : Antigène spécifique des tumeurs

**V600E** : Changement d'acide aminé V par E position 600

**VHB** : Virus hépatite B

**YY1CE** : Facteur de transcription

# Liste des tableaux

## Partie Bibliographique

Tableaux	Titre	Page
Tableau I	Classification TNM du CCR (AMARA, 2020) .....	37
Tableau II	Avantages et inconvénients des vecteurs vaccinaux pour la prévention du cancer (Cristina Bayó et al., 2021) .....	45
Tableau III	les fréquences des mutations des microsatellites (Kloor, 2016) .....	50

## Partie Pratique

Tableaux	Titre	Page
Tableau I	Nombre de cas suspects (2018-2021) .....	74
Tableau II	Répartition des cas en fonction du type de pathologie diagnostiqué .....	76
Tableau III	Incidence par année des cancers colorectaux .....	78
Tableau IV	Répartition selon l'âge .....	79
Tableau V	Répartition en fonction de sexe .....	81
Tableau VI	Répartition des CCR en fonction du siège de la tumeur .....	82
Tableau VII	Répartition en fonction de la localisation tumorale .....	83
Tableau VIII	Répartition selon le type histologique .....	84
Tableau IX	Répartition selon le degré de différenciation de la tumeur .....	85
Tableau X	Répartition des métastases ganglionnaire .....	86
Tableau XI	Répartition des ECV .....	87
Tableau XII	Répartition des ECP .....	87
Tableau XIII	Répartition selon le degré d'invasion .....	89

# Liste des figures

## Partie Bibliographique

N	Titres	Page
1	Observation macroscopique du colon (Institut National du Cancer) .....	3
2	Observation macroscopique du rectum (Institut National du Cancer) ...	4
3	Vascularisation du colon-rectum (Kenhub, 2022) .....	4
4	Histologie du gros intestin (UFR de médecine de Nantes-laboratoire d'histologie et d'embryologie) .....	5
5	Principales couches du colon et du rectum (institut national du cancer)	6
6	Développement du CRC et méthodes de dépistage (Simon, 2016) .....	9
7	Grades de différenciation (G*100) (Boudemia, 2019) .....	10
8	Estimation du nombre de nouveaux cas de CCR en Afrique, 2020, (Global Cancer Observatory 2022) .....	14
9	Estimation du nombre de nouveaux cas de cancer colorectal en Afrique du Nord en 2020 (Global Cancer Observatory 2022) .....	15
10	Les mutations les plus fréquentes au niveau des gènes KRAS, NRAS et BRAF dans le cancer colorectal (Cicenas et al., 2017) .....	20
11	Pédigrée d'une famille atteinte d'un syndrome de Lynch avec une délétion du gène EPCAM (Boudemia et al., 2019) .....	26
12	Interaction tumeur-cellule immunitaire dans les cancers à MSI+ (Kloor, 2016) .....	50

## Partie Pratique

N	Titre	Page
1	Pièce de proctectomie totale .....	55
2	Pièce chirurgicale fixée .....	56
3	Etapas de fixation .....	57
4	Automate de déshydratation .....	57
5	Les différentes étapes de l'inclusion en paraffine .....	58
6	Etapas de préparation des lames .....	59
7	L'étape de coloration .....	60
8	Montage par la résine .....	60
9	Observation des lames sous microscope optique .....	61
10	Automate utilisé pour la détection de mutations des gènes BRAF et KRAS .....	62
11	Etape N 01 .....	62
12	Etape N 02 .....	63
13	Etape N 03 .....	63
14	Etape N 04 .....	64
15	Etape N 05 .....	64
16	Etape N 06 .....	64
17	Etape N 07 .....	65
18	Principe de la technique Immunohistochimie .....	66
19	Etape de rinçage et déparaffinage .....	68
20	Etape d'anticorps primaire .....	69
21	Observation microscopique des résultats d'analyse immunohistochimie	70

22	Automate BOND-MAX® .....	71
23	Observation microscopique de résultat Immunohistochimie dans le cas de cancer colorectal .....	72
24	Nombre de cas suspects (2018-2021) .....	74
25	Répartition des cas en fonction du type de pathologie diagnostiqué .....	76
26	Incidence par année des cancers colorectaux .....	78
27	Répartition selon l'âge .....	79
28	Répartition en fonction de sexe .....	81
29	Répartition des CCR en fonction du siège de la tumeur .....	82
30	Répartition en fonction de la localisation tumorale .....	83
31	Répartition selon le type histologique .....	84
32	Répartition selon le degré de différenciation de la tumeur .....	85
33	Répartition des métastases ganglionnaire .....	86
34	Répartition des ECV .....	87
35	Répartition des ECP .....	88
36	Répartition selon le degré d'invasion .....	89

# **Introduction**



## Introduction

Le cancer colorectal est un problème majeur de santé publique, et constitue un ensemble d'altérations génétiques provoquant la formation de polypes qui peuvent à leur tour donner lieu à des cancers au niveau du côlon et du rectum ; selon les statistiques mondiales, ce cancer est classé troisième dans le monde et peut toucher les deux sexes, avec un risque de mortalité de 10 % (**Meddah et al., 2019**).

Généralement, ce type de cancer se développe à partir de tumeurs bénignes non cancéreuses (avec un risque de 5 %) appelées polypes adénomateux ou adénomes (**Boudemia, 2019**). Ces cancers sont le plus souvent de type sporadique, qui se manifeste chez des patients sans histoire familiale ou personnelle, évocatrice d'une prédisposition génétique. Néanmoins, environ 15 à 20 % de ces cancers se développent dans un contexte familial avec l'agrégation de plusieurs autres types cancéreux dans une même famille, mais seulement 2 à 5 % des tumeurs seraient liés à une prédisposition génétique. On parle dans ce cas de syndrome de Lynch ou le cancer colorectal héréditaire non polyposique (HNPCC), qui se caractérise par l'altération des 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. Ce syndrome est connu pour avoir plusieurs atteintes gynécologiques comme l'endomètre, les ovaires, et voies urinaires et des atteintes gastriques comme l'estomac, l'intestin grêle et les voies biliaires (**Fondation ARK, 2020**).

L'incidence des CCR en Algérie ne cesse d'augmenter, elle est estimée à 6526 cas des 58418 nouveaux en 2020 (**GLOBOCAN 2022**).

En termes de thérapie, le cancer colorectal a connu d'énormes avancées thérapeutiques, dont les plus spectaculaires sont les vaccins. Cette nouvelle voie thérapeutique et préventive en même temps est basée sur la réponse immunitaire contre les néoantigènes sécrétés par les cellules tumorales (Vaccin à FSP). Dans le présent travail nous nous sommes focalisés sur le principe de ces approches vaccinales ainsi que leur avenir dans la prévention de ce type de cancer.

Au cours de notre stage pratique nous avons dans un premier temps effectué une enquête statistique rétrospective (2018-2021), dans laquelle nous avons étudié plusieurs paramètres en association avec ce cancer.

L'étude que nous avons entreprise a porté sur une population de malades de l'Est Algérien, recrutés au niveau du service d'Anatomie et Cytologie Pathologique du CHU Benbadis Constantine. Il s'agit en fait, d'une étude portant sur les dossiers des malades à risque et atteints de CCR pris en charge au niveau de ce même service, et dans un deuxième temps nous nous sommes familiarisés avec les différentes techniques de diagnostic au niveau du service d'Anatomie Pathologique du EHS Constantine, le laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire CHU Constantine et le service d'Anatomie et Cytologie Pathologique de CHU Constantine.

# **Rappels**

# **Anatomiques**

## I. Rappels Anatomiques

### 1. Observation macroscopique

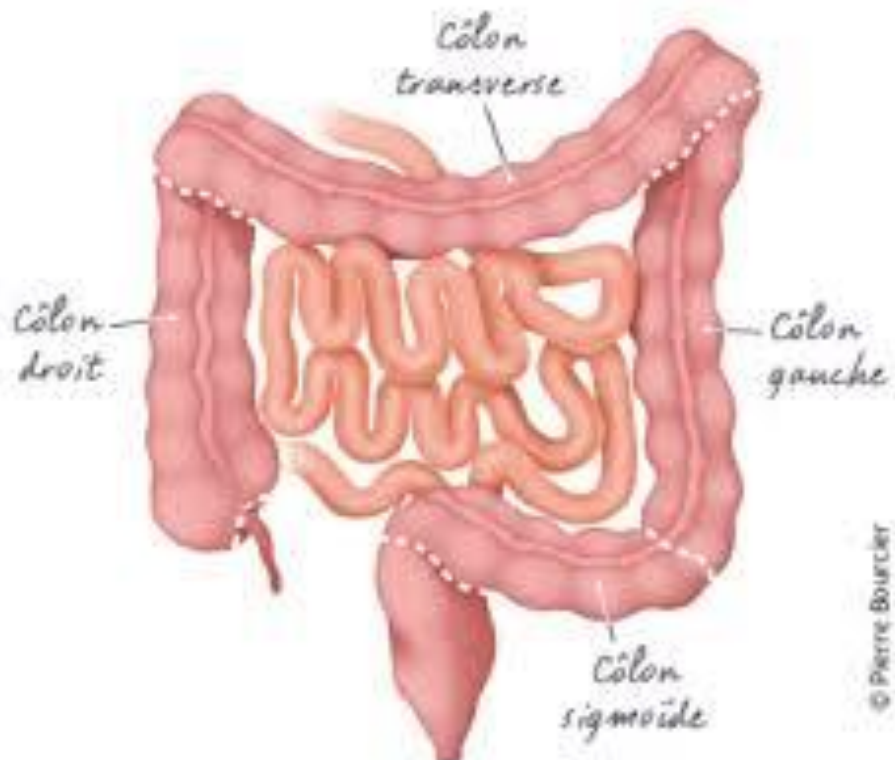
#### Colon

Le gros intestin est la portion du tube digestif située dans l'abdomen, entre la jonction iléo-caecale et le rectum. Il mesure environ 1.5m et dessine le cadre colique autour de l'intestin, de droite à gauche (**Alain et Thérond, 2012**). Il est constitué par :

- **Le caecum** qui se situe au-dessous d'un plan transversal passant par la limite supérieure de l'orifice iléo-colique et c'est la partie à laquelle s'abouchent l'intestin et l'appendice.
- **Le côlon ascendant** qui se plie au niveau de la face inférieure du foie, il forme l'angle colique droit (hépatique).
- **Le côlon transverse** qui transverse toute la cavité abdominale jusqu'à l'angle splénique et il forme l'angle colique gauche (splénique) (**Barry, 2021 ; Sherwoot, 2006**).
- **Le côlon descendant** qui descend verticalement dans le flanc gauche ayant une forme de S et constituant le **côlon sigmoïde**, qui est mobile et lui-même se poursuivant par le **rectum** et qui se termine par le **canal anal** (**Achouche et al., 2019**).

La vascularisation de la voie du colon est assurée par :

- Une vascularisation sanguine : Artérielle par les branches mésentériques supérieures (iléo colique, colique droit et colique médiane) et les branches mésentériques inférieures (colique gauche et sigmoïdienne) et une vascularisation veineuse qui accompagne les artères qui suit pratiquement la même distribution.
- Une vascularisation lymphatique : Supérieure par les ganglions épi-colique, para colique et intermédiaires, et inférieure avec les ganglions juxta-aortique (**Barry, 2021**).



**Figure 1.** Observation macroscopique du colon (Institut National du Cancer).

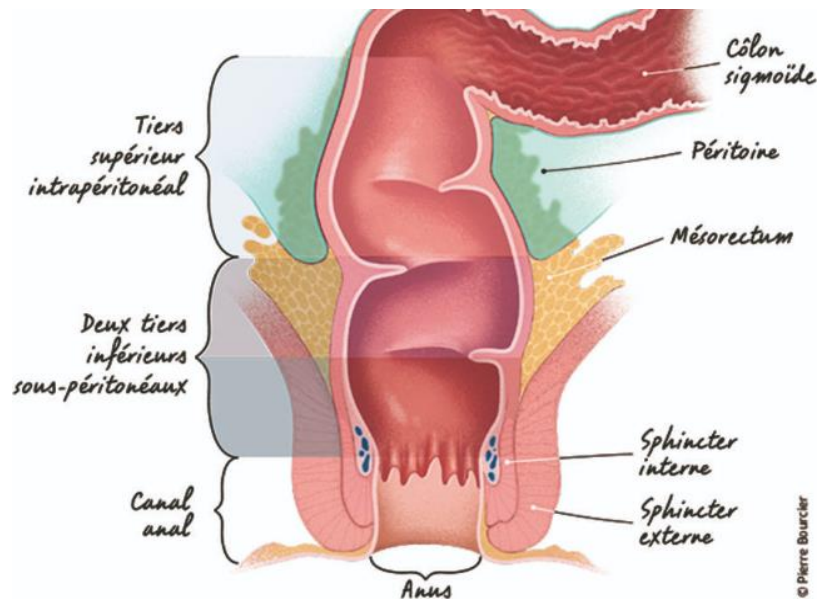
## Rectum

Le rectum représente la partie terminale du tube digestif, et fait suite au côlon sigmoïde. Globalement vertical dans un plan frontal d'où son nom (*rectum* en latin veut dire droit). Long de 15 cm, il commence par la jonction recto-sigmoïdienne, suit la concavité du sacrum jusqu'à la pointe du coccyx et se finit par l'anus (Ahouche et al., 2019). Il a trois parties :

**Le recto sigmoïde** : fait suite au côlon à l'endroit où celui-ci perd son méso côlon. Il est court, très étroit et se trouve en regard de la 3<sup>e</sup> vertèbre sacrée.

**L'ampoule rectale** : est dilatée et forme avec le recto sigmoïde le rectum pelvien (rectum mobile).

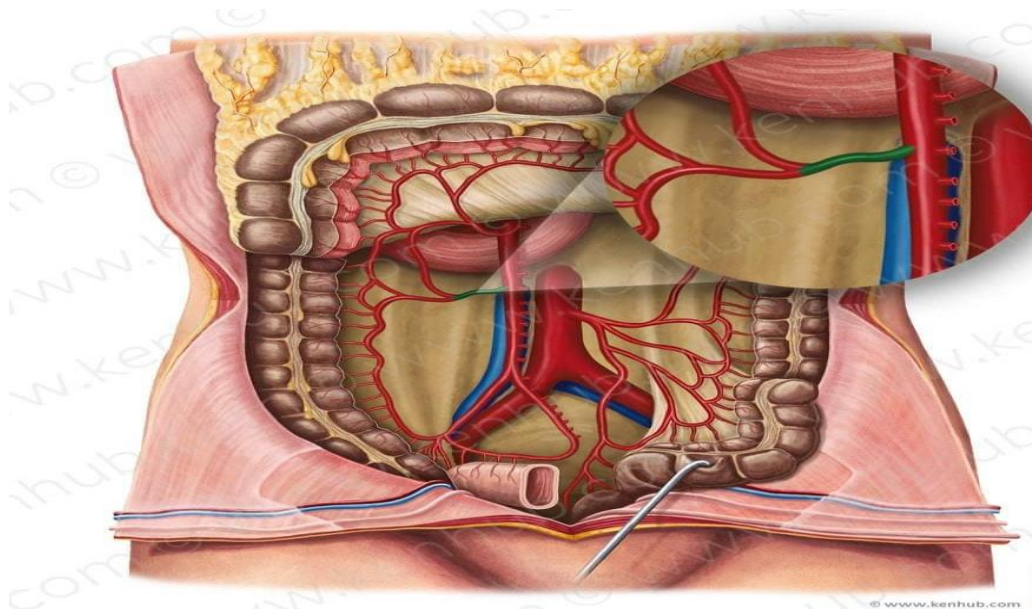
**Le canal anal** : partie périnéale du rectum (rectum fixe) est très rétrécie. Il est divisé en 3 portions : tiers supérieur, tiers moyen et tiers inférieur (Barry, 2021).



**Figure 2.** Observation macroscopique du rectum (Institut National du Cancer).

## La vascularisation de la voie du rectum

Est assurée par une vascularisation artérielle supérieure, moyenne et inférieure accompagnée par les veines, et une lymphatique assurée par trois voies : ganglions de Mondor, voie moyenne et les ganglions inguinaux (Barry, 2021).



**Figure 3.** Vascularisation du colon-rectum (Kenhub, 2022).

## 2. Histologie du gros intestin

La paroi colique et rectale est constituée de l'intérieur vers l'extérieur de quatre couches cellulaires différentes :

- **La muqueuse**

Revêtement interne du côlon et du rectum. Elle est constituée d'une :

- couche mince de cellules épithéliales appelées « épithélium »,
- couche de tissu conjonctif appelée « lamina propria »,
- couche mince de muscle appelé « musculaire muqueuse ».

- **La sous-muqueuse**

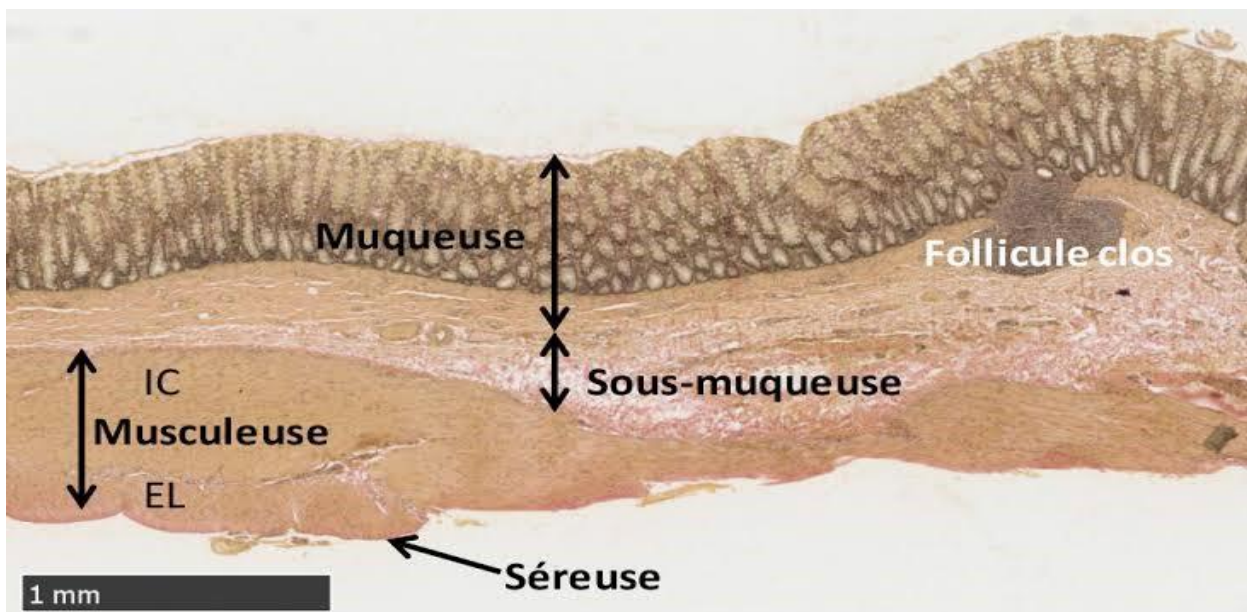
Tissu conjonctif lâche qui entoure la muqueuse bien vascularisé, contenant des nerfs et des vaisseaux sanguins et des îlots lymphatiques.

- **La musculuse ou muqueuse musculaire**

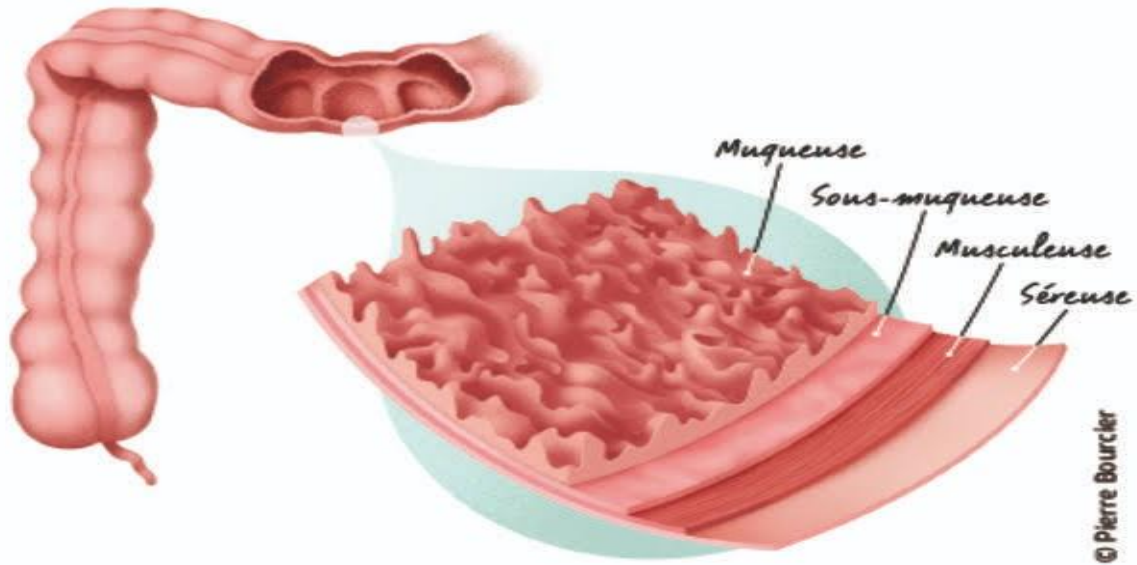
Constituée de minces brins de fibres musculaires lisses qui se compose de deux couches : perpendiculaires de muscle lisse qui est la couche circulaire interne et la couche longitudinale externe, la contraction de cette couche permet le péristaltisme.

- **La séreuse**

Monocouche de cellules mésothéliales comprenant la partie la plus externe du côlon possède un rôle protecteur nommée péritoine.



**Figure 4.** Histologie du gros intestin (UFR de médecine de Nantes-laboratoire d'histologie et d'embryologie).



**Figure 5.** Principales couches du colon et du rectum (institut national du cancer).

### 3. Physiologie du côlon

Lorsque le gros intestin reçoit les aliments de l'intestin grêle, ceux-ci sont liquéfiés, le côlon humain sert à déshydrater ce qui reste de nourriture aux solutions mixées et transforme les macromolécules en des molécules qui peuvent être absorbées. Pour ce faire, il absorbe lentement de l'eau et des électrolytes, tandis que son système musculaire fait avancer les selles. Pendant ce temps, les bactéries vivant dans le côlon vont métaboliser les glucides qui n'ont pas été absorbés dans l'intestin grêle, et les décomposent davantage complétant ainsi la partie chimique du processus. Ces fonctions dépendent de la capacité du côlon à contrôler la progression distale du contenu ; chez les adultes en bonne santé, le transit colique nécessite normalement plusieurs heures à peu près 3 jours pour se terminer. Bien que le côlon soit considéré comme un organe unique, il existe des différences dans la structure et la fonction du côlon, même chez les mammifères (Bharucha et Camilleri 2019 ; S. D. Clevelandclin ; Manto et Mario, 2012 ).



# **Histopathologie des cancers colorectaux**

## II. Histopathologie des cancers colorectaux

Notre corps est composé de près de 50 000 cellules organisées dans des tissus formant l'organisme. Chaque jour des milliers des cellules vont se multiplier (par division cellulaires) et d'autres vont mourir (par apoptose).

La transformation d'une cellule humaine normale en cellule cancéreuse est un processus causé par des altérations génétiques successives (mutations héréditaires ou des modifications épigénétiques), produisant une lésion majeure irréversible au niveau de l'ADN et qui sera l'origine d'un cancer après l'acquisition des caractéristiques d'une cellule cancéreuse à multiplication anarchique (**Robert, 2020**).

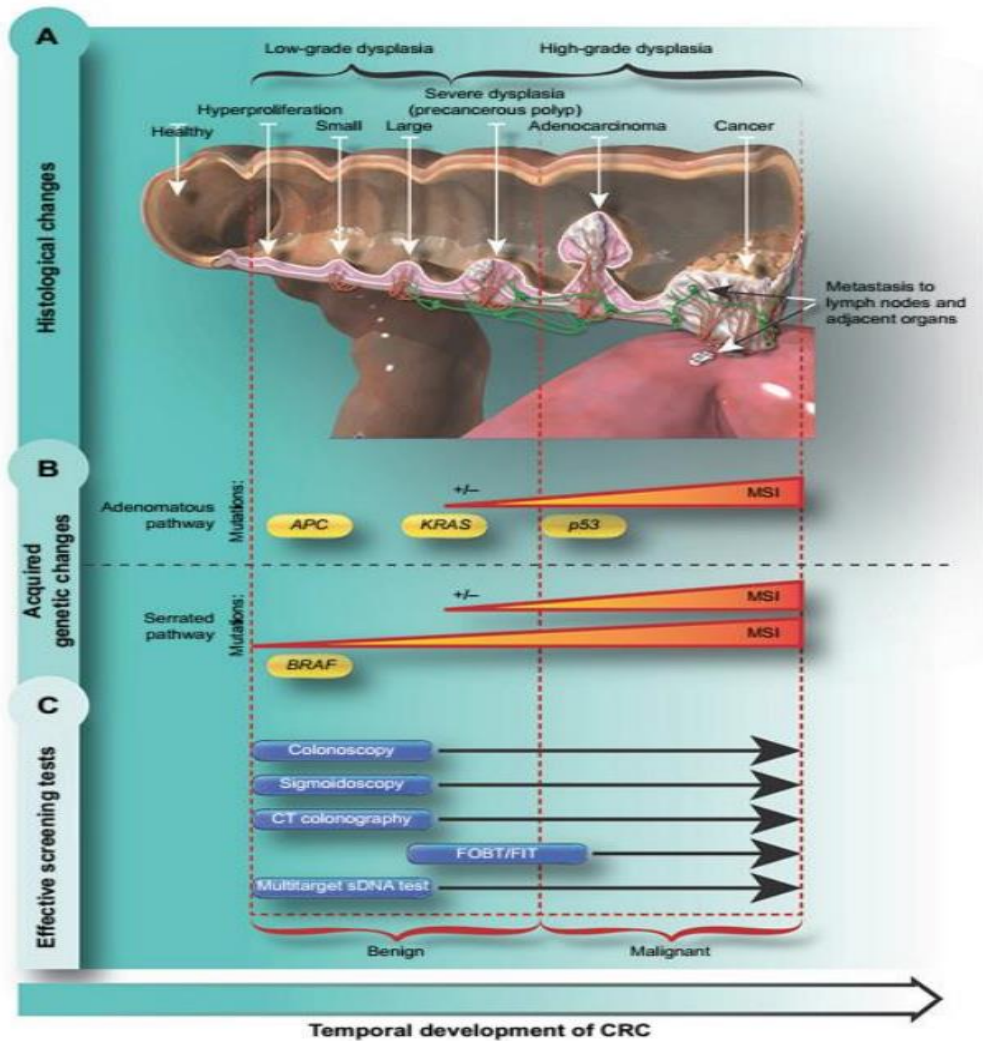
Au fur et à mesure que les cellules cancéreuses croissent et se multiplient, elles forment un tissu cancéreux, appelé tumeur, qui envahit et détruit le tissu sain adjacent. Le terme tumeur désigne une excroissance ou une masse anormale, pouvant être bénigne (n'envahissant pas les tissus voisins et ne se récidive pas si elle est enlevée), ou maligne (peut s'étendre à d'autres parties du corps et souvent réapparaître après chirurgie si elle n'est pas traitée par chimiothérapie ou radiothérapie) (**Société canadienne du Cancer, 2014 ; Campus d'anatomie pathologique, 2011**).

Les cancers peuvent être classés dans le lieu où ils apparaissent. Le cancer colorectal c'est l'ensemble des altérations provoquant classés ensuite selon l'organe dans lequel ils se développent en premier lieu et le type de des tumeurs et des polypes et qui peuvent se développer au niveau du côlon (60 %) sur la dernière partie du côlon : le sigmoïde et du rectum (40 %).

Selon les statistiques mondiales ce cancer est classé troisième mondialement et peut toucher les deux sexes, avec un risque de mortalité de 10 %, il est considéré comme un problème majeur de santé publique (**Meddah et al., 2019**).

Généralement, ce type de cancer se développe à partir de tumeurs bénignes non cancéreuses appelées polypes adénomateux ou adénomes. Ces polypes sont courants, mais la plupart du temps sans gravité, cependant, ils peuvent évoluer vers un adénocarcinome (**Boudemia, 2019**).

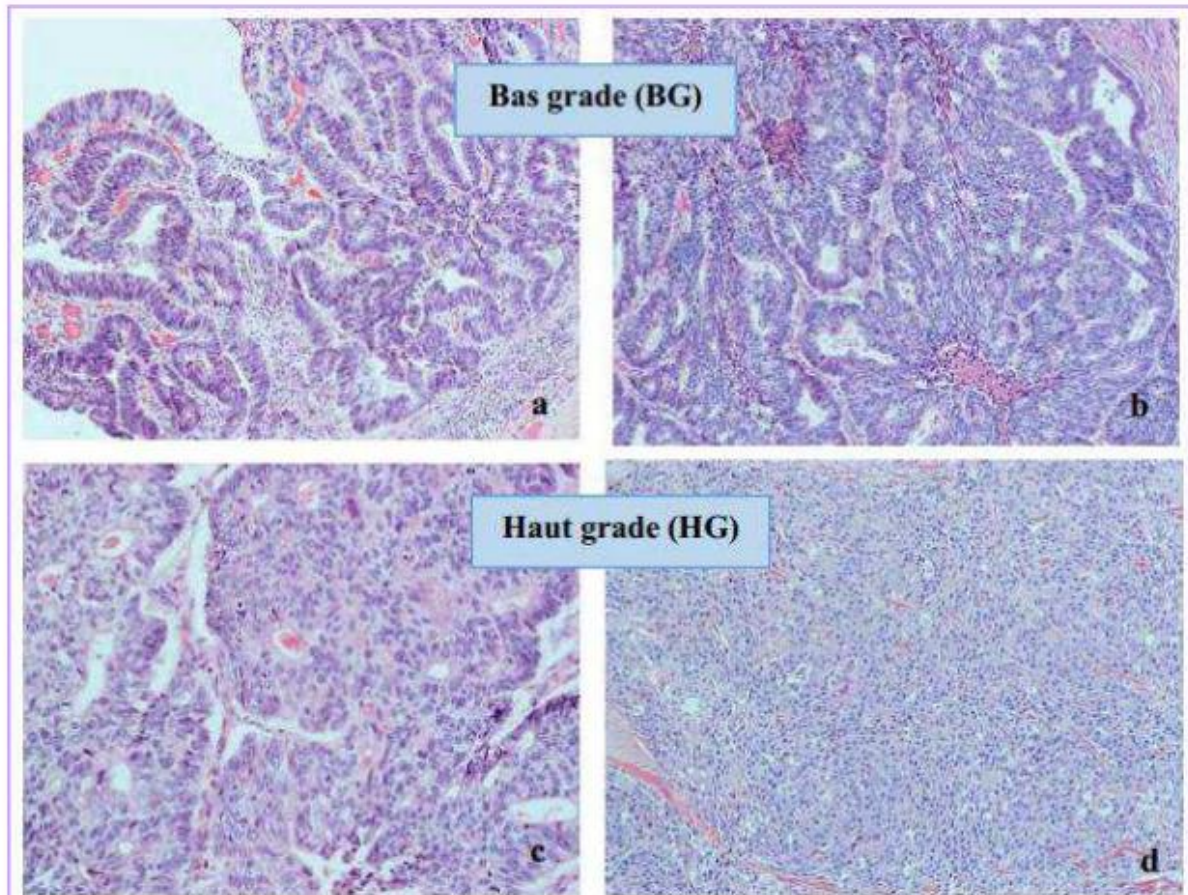
# Histopathologie des cancers colorectaux



**Figure 6.** Développement du cancer colorectal et méthodes de dépistage (Simon, 2016)

(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 méthylation insulaire CpG ; CT, tomodensitométrie ; RSOS, recherche de sang dans les selles ; FIT, test d'immunochimie fécale ; MSI, instabilité des microsatellites ; sDNA, ADN des selles (Simon, 2016).

La différenciation des adénocarcinomes est classée comme suit : Grade 1 (bien différencié), grade 2 (modérément différencié) et grade 3 (moins différenciés). Les grades 1 et 2 ont été définis comme un mauvais grade histologique, tandis que le grade 3, le carcinome mucineux et le carcinome à différenciation neuroendocrinienne ont été définis comme un grade histologique élevé (Boudemia, 2019).



**Figure 7.** Grades de différenciation (G\*100) a) ADK bien différencié b) ADK moyennement différencié c) ADK peu différencié d) carcinome indifférencié (**Boudemia, 2019**).

Suivant son évolution, la stadification d'adénocarcinome se présente comme suit :

- Cancer *in situ* lorsque la tumeur reste localisée au niveau de la muqueuse interne.
- Cancer invasif lorsque la tumeur a progressé vers la couche sous-muqueuse et qui peut continuer à progresser et à se disséminer vers les ganglions et les organes à distance (foie, poumon...) dans le cas d'absence de traitement, on parle alors de cancer métastasé.

Il est donc important de dépister et de retirer les polypes le plus précocement possibles, sachant que, plus le polype est volumineux, plus le risque d'évolution vers un cancer est important.

Le plus souvent les cancers sont de type sporadique qui se manifeste chez des patients sans histoire familiale ou personnelle évocatrice d'une prédisposition génétique, environ 15 à 20 % des cancers se développent dans un contexte familial avec l'agrégation de plusieurs

# Histopathologie des cancers colorectaux

---

d'autres types de cancers dans une même famille, mais seulement 2 à 5 % des tumeurs seraient liés à une prédisposition génétique.

- ✓ Il s'agit des cancers colorectaux héréditaires sans polypose (HNPCC) ou syndrome de Lynch
- ✓ les polyposes adénomateuses familiaux (PAF)
- ✓ les polyposes non adénomateuses ou hamartomateuses.

Ces formes peuvent se manifester avant l'âge de 70 ans. Ces formes augmentent également le risque des tumeurs de l'endomètre (près de 30 %) et celui d'autres cancers (estomac, intestin grêle, voies biliaires et urinaires, ovaires).

Dans les familles où la mutation associée à la pathologie a été déjà identifiée, le diagnostic génétique est la stratégie de dépistage fiable la plus utilisée, qui permet de restreindre la surveillance médicale aux seuls sujets porteurs de la mutation et leurs familles (**Fondation ARK, 2020**).

# **Epidémiologie et facteurs de risque**

## III. Epidémiologie et facteurs de risque

### 1. Statistiques

#### 1.1. Statistiques mondiales

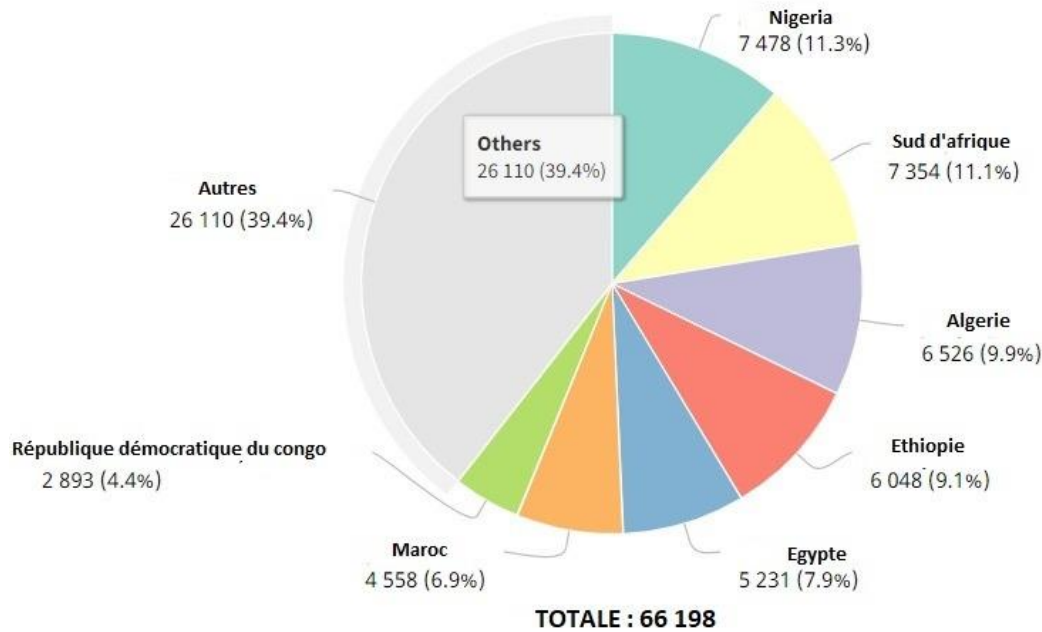
Le cancer colorectal se classe au troisième rang des cancers les plus fréquents dans le monde en termes d'incidence. Plus de 9 % de l'incidence totale du cancer, avec plus de 1,8 million de nouveaux cas ; mais au deuxième rang en termes de mortalité, avec près de 881 000 décès ce qui représente environ 10,2 % de tous les décès liés au cancer en 2018. L'incidence du CCR varie considérablement d'une région à l'autre du monde. Les taux sont en augmentation, près de 63 % de tous les cas sont enregistrés dans les pays développés.

Le CCR varie d'un pays à l'autre en fonction de l'indice de développement humain (IDH). (L'IDH est un score composite de l'espérance de vie, de l'éducation et du revenu par habitant d'un pays). Les pays à IDH élevé signalent l'incidence la plus élevée de CCR, tandis que les pays à IDH faible signalent la mortalité par CCR la plus élevée. L'incidence du CCR dans un pays augmente avec le statut IDH et peut donc être utilisée pour indiquer des changements dans le statut socio-économique. L'augmentation observée de la mortalité par CCR dans les pays à faible IDH peut être attribuée à peu ou pas de programmes adéquats de dépistage et de détection précoce, ainsi qu'à un accès limité au traitement du cancer (**Marley et al., 2016 ; Janout et al., 2001 ; Favoriti et al., 2016 ; Brray et al., 2018**).

Sur le plan individuel le CCR est la quatrième cause de décès par cancer chez l'homme et la troisième chez la femme dans le monde entier. Chez les hommes, il s'agit du troisième cancer le plus fréquent après les tumeurs de la prostate et du poumon, représentant 14 % de l'incidence totale des cancers. Chez les femmes, les CCR représentent 13 % de tous les nouveaux cancers et sont les deuxième tumeurs les plus fréquentes après celles du sein. Les taux d'incidence sont nettement plus élevés chez les hommes (avec une prédominance de 20-50 % du cancer du rectum) que chez les femmes dans la plupart des régions du monde (**Marley et al., 2016 ; Janout et al., 2001 ; Favoriti et al., 2016 ; Brray et al., 2018**).

En Afrique, Le cancer colorectal (CCR) est considéré comme l'une des principales causes de morbidité et de mortalité. Il représente le deuxième cancer digestif après le cancer de l'estomac. En 2018, les taux d'incidence et de mortalité standardisés selon l'âge dans la région Africaine étaient estimés à 8,2 et 5,6 pour 100 000 habitants.

Selon le rapport de Global Cancer Observatory 2022, les estimations d'incidence en Afrique en 2020 étaient de 66198 nouveaux cas avec presque 54 % d'hommes, et 46 % de femmes (**Global Cancer Observatory, 2022**).



**Figure 8.** Estimation du nombre de nouveaux cas de CCR en Afrique, 2020. (**Global Cancer Observatory, 2022**).

## 1.2. Statistiques nationales

Dans les années de début d'enregistrement des cancers digestifs en Algérie (1960-1970), l'incidence des cancers colorectaux a connu une augmentation importante, et touchait une population plus jeune de 10 à 15 ans, que celle de l'Europe.

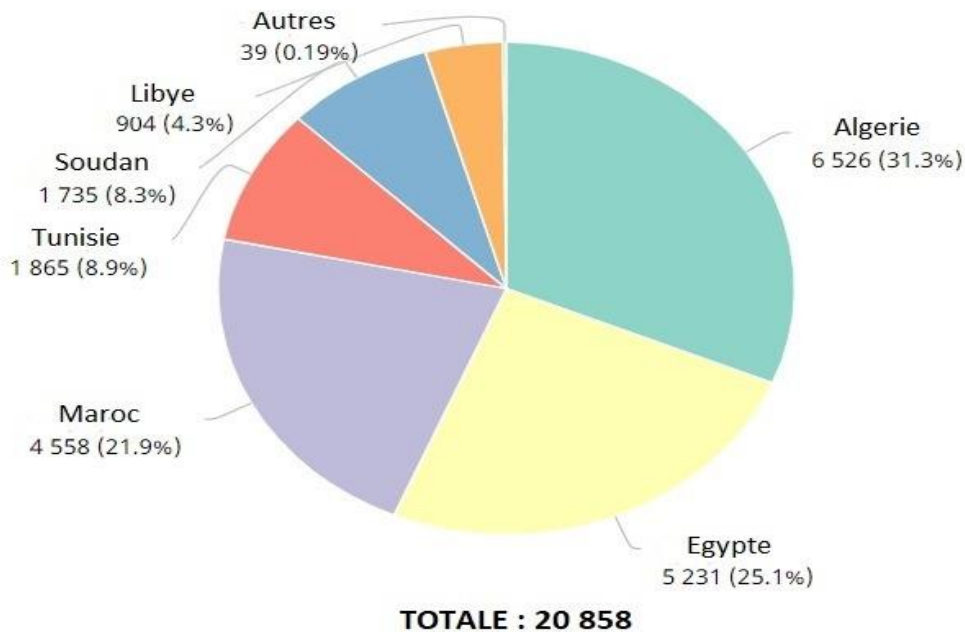
En Algérie le cancer colorectal (CCR) avec 150 nouveaux cas par an, est classé parmi les cancers les plus fréquents dans le pays, il est passé de 13-14 pour 100 000 habitants ces dernières années (**Abid, 2008**), et représente 55 % des cancers digestifs, malgré les progrès thérapeutiques réalisés (**Negrichi et al., 2017**).

En 2014, l'incidence brute était de 2687 nouveaux cas pour les hommes soit 13,5 / 100 000 habitants hommes, et 2245 pour les femmes soit 11,2 / 100 000 habitants femmes (**Negrichi et al., 2017**). Dans la période 2016-2019, la répartition des cas montre que le dénombrement annuel des CCR est variable d'une année à l'autre, avec une moyenne de 150 cas par an, selon l'étude exercée sur la région de Jijel. Cette disparité du CCR tout au long de



ces années est expliquée par la différence dans les niveaux des principaux facteurs de risque du CCR (Boudemia et al., 2019).

Selon les dernières données de l'agence internationale de la recherche de cancer, et les dernières publications du Global Cancer Observatory 2022, l'incidence du CCR en Algérie est estimée à 6526 cas des 58418 nouveaux cas atteints de cancer (GLOBOCAN, 2022).



**Figure 9.** Estimation du nombre de nouveaux cas de cancer colorectal en Afrique du Nord en 2020. (Global Cancer Observatory 2022)

En fonction du sexe, et d'après les études faites au niveau des régions de Chlef, Jijel et la région de l'Ouest Algérien les résultats montrent une légère prédominance masculine (Boudemia et al., 2019). Les localisations coliques sont plus fréquentes chez les femmes, contrairement aux hommes qui se font diagnostiquer beaucoup plus pour les cancers du rectum (Meddah et al., 2009). En termes d'âge, le risque de développer un CCR augmente à partir de l'âge de 50 ans (Allem, 2013), l'âge du diagnostic en Algérie se situe entre 55 et 65 ans (Boudemia et al., 2019). En ce qui concerne le sexe, les hommes prédominent dans la catégorie d'âge 20-79 ans, tandis que les femmes prédominent dans le groupe d'âge 30-69 ans (Meddah et al., 2009).

## 2. Facteurs de risque

### 2.1. Facteurs exogènes

- L'âge est considéré comme le principal facteur de risque de cancer colorectal, à partir de 50 ans toute personne présente un risque augmenté de développer un CCR.
- L'alimentation déséquilibrée, riche en graisse et viande, et la faible consommation de fibres végétales joue un rôle dans l'apparition de cancer colorectal.
- Alcool et Tabac : le risque augmente selon la durée et la quantité. Le risque de développer un adénome intestinal chez un gros fumeur à l'âge de 30 ans, est comparable au risque associé à une histoire familiale de cancer colorectal. Tandis que les femmes qui consomment au moins 30 g/jour d'alcool ont des probabilités de développer des polypes 1,8 fois plus élevées dans le côlon et le rectum distaux que chez celles qui en consomment moins.
- L'obésité et la sédentarité (**Boudemia et al., 2019**).

### 2.2. Facteurs endogènes

- **Polypes adénomateux** : les CCR se développent à partir d'un adénome (80 % des cas), généralement sous la forme d'un polype. Le risque de dégénérescence de ces polypes dépend du type histologique, du degré de dysplasie et de différenciation et de la taille et la forme des polypes.
- **Facteurs génétiques** : 15 à 20 % des patients atteints de cancer colorectal présentent une histoire familiale de la maladie, suggérant une prédisposition héréditaire. D'habitude le cancer colorectal se manifeste à un âge avancé, mais en cas d'affection héréditaire, on l'observe chez des sujets beaucoup plus jeunes. La prédisposition héréditaire, autosomique dominante peut entraîner un risque plus élevé de développer un néoplasme dans l'intestin (la Polypose Adénomateuse Familiale PAF et plusieurs syndromes de Cancer Colorectal Héréditaire Non-Polypeux HNPCC).
- Les maladies inflammatoires chroniques de tube digestif : les personnes atteintes de maladies intestinales inflammatoires (colite ulcéreuse et maladie de Crohn) présentent un risque augmenté de développer des tumeurs intestinales (risque de 8 à 30 fois plus élevé de développer un cancer précoce du côlon ou du rectum) (**Puddu et Tafforeau, 2006**).

# **Classification et altérations génétiques des cancers colorectaux**

## IV. Classification et altérations génétiques des cancers colorectaux

### 1. Classification et génétique

#### 1.1. Cancers colorectaux sporadiques

Les cancers colorectaux sporadiques constituent un ensemble d'altérations provoquant des tumeurs et des polypes au niveau du côlon et du rectum (**Meddah et al., 2009**). Ces polypes fréquents sont la plupart du temps sans gravité, et peuvent cependant évoluer vers des formes d'adénocarcinomes après leur association à des altérations génétiques supplémentaires bien précises (états précancéreux). Ces formations se développent aux dépens de l'épithélium, du tissu endocrine ou des cellules mésenchymateuses. Selon leur nature, les polypes de nature non tumorale représentent 81 %, contre 19 % qui sont de nature néoplasique.

Les polypes sont classés selon leur localisation en différents types :

- Les polypes glandulo-kystiques aussi appelés polypes des glandes fundiques (PGF), sont les plus fréquents (47 %), ils sont formés de glandes fundiques microkystiques, de surface lisse, ou irrégulière, mesurant moins de 1 cm ; leur couleur est identique à celle de la muqueuse avoisinante, situés dans le corpus. Ces formations sont considérées comme bénignes, et surviennent dans un contexte de polype adénomateuse familiale ou dans la majorité des cas, de façon sporadique.
- Les polypes hyperplasiques (PH), représentent 28,3 % des polypes, sont localisés dans le corps gastrique dans 45 à 90 % des cas.
- Les adénomes (10,2 %) des polypes gastriques. Environ 25 % des adénomes se présentent sous une forme protubérante. Ils sont de de taille inférieure à 2 cm dans environ 80 % des cas ayant une couleur rouge.
- Les polypes fibro-inflammatoires (3.1 %) des polypes gastriques.
- Les carcinoïdes (1,7 %) des polypes.
- Hétérotopies des glandes de Brunner ou pancréatiques (1,2 %) (**Stolte et al., 1994 ; Vallot et al., 2018**).

# Classification et altérations génétiques des cancers

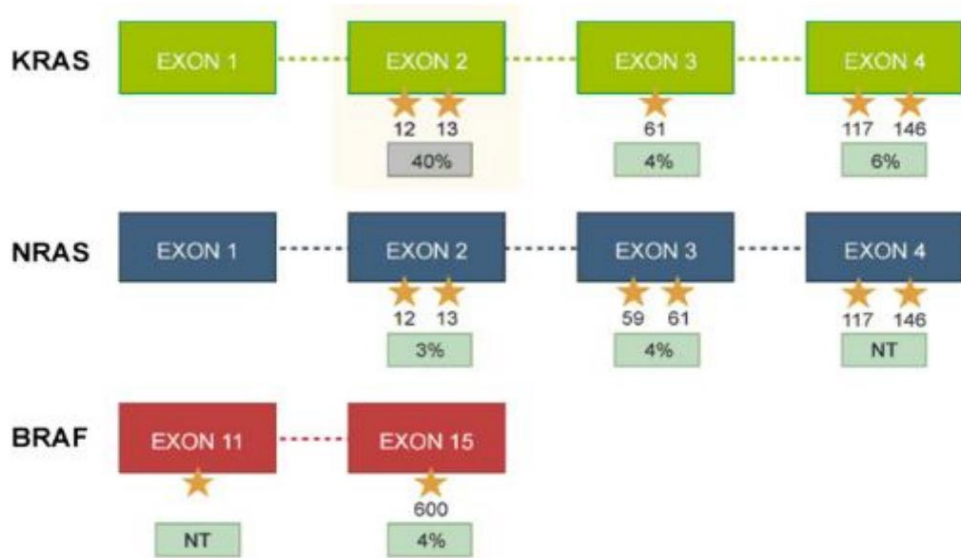
---

Pour le diagnostic et l'identification des cas atteints de cancer colorectal sporadique, il a été démontré que les patients sains prédisposés à ce type de cancer, montrent une instabilité microsatellitaire, c'est le phénotype MSI. L'identification du statut MSI d'une tumeur, peut se faire grâce au test *Pentaplex*. Ce test est basé sur une Co-amplification de 5 marqueurs microsatellites, ces marqueurs sont stables dans les ADN sains et instables dans les ADN cancéreux.

Les altérations génétiques associées aux cancers colorectaux sporadiques touchent d'une façon fréquente la classe des gènes RAS, les gènes de cette classe sont au nombre de trois : KRAS, NRAS et HRAS sous forme d'oncogènes.

- Les mutations de KRAS sont fréquemment rencontrées dans environ 44,7 % des CCR et sont un biomarqueur très utilisé pour prédire l'efficacité thérapeutique dans les cancers colorectaux avancés, voire métastatique, la majorité des mutations se trouvent dans l'exon 2 du gène KRAS, le plus souvent au niveau des codons 12 et 13, Leur rôle se résume en un rôle contributif dans le développement et la progression des adénomes colorectaux et dans le maintien des tumeurs (**Saeed et al., 2019**).
- Les mutations NRAS surviennent dans 3 à 5 % des cancers colorectaux et sont donc très rares mais servent également de biomarqueurs pour les cancers colorectaux métastatiques (**Kleist et al., 2014**).
- 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, la mutation du gène BRAF est considérée comme un signal moteur dans la progression tumorale (**Schirripa et al., 2015**).

# Classification et altérations génétiques des cancers



**Figure 10.** Les mutations les plus fréquentes au niveau des gènes KRAS, NRAS et BRAF dans le cancer colorectal (Cicenas et al., 2017).

- Les mutations PIK3CA ont été décrites dans 10 à 30 % des cancers colorectaux et ont une forte relation avec l'instabilité des microsatellites et le gène TP53, gène suppresseur de tumeur agissant comme un régulateur de l'arrêt du cycle cellulaire, quand ce gène est muté, il sera identifié comme un gène oncogène (Nosho et al., 2008).

## 1.2. Cancers colorectaux héréditaires

### 1.2.1. Formes héréditaires polyposiques

#### 1.2.1.1. Formes héréditaires polyposiques adénomateuses

##### ➤ Polypes adénomateux familiaux (PAF)

La Polypose adénomateuse familiale (PAF) est une maladie héréditaire autosomique dominante, dans sa forme classique se caractérise par le développement de certains adénomes dans le rectum et le côlon au cours de la deuxième décennie de la vie, c'est une forme plus légère qui se caractérise par un nombre moins élevé d'adénomes. Il y a des cas, où le nombre de polypes est inférieur à 100, posant un problème de diagnostic similaire avec d'autres pathologies (polypes adénomateux associée à la polymérase et polypes adénomateuse associée au Muty H).

# Classification et altérations génétiques des cancers

---

La majorité des individus atteints de la PAF ont une histoire familiale de polypes et cancers colorectaux ; pourtant 20 % d'entre eux représentent de nouvelles mutations, sans antécédents familiaux (**Half et al.,2009 ; Aretz et al.,2012**). Dans la PAF, les polyposes colorectales peuvent être liées à diverses expressions extra-coliques comme le cancer papillaire de la thyroïde et l'hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmenté de la rétine (**Half et al., 2009**).

L'APC (Adenomatous Polyposis Coli) est un gène suppresseur de tumeur responsable de la PAF, localisé sur le chromosome 5q21-q22. Des modifications du gène APC a démontré une extrême hétérogénéité des mutations germinales, il en résulte la production d'une protéine tronquée (**Aretz et al.,2015**). Des mutations dans les promoteurs du gène APC ont été montrées comme cause de cancer et de polypose gastriques (GAPPS, Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach). Ces mutations sont situées sur le site de fixation du facteur de transcription YY1 ce qui conduit à une réduction de l'expression du promoteur 1B (**Horii et al.,1993 ; Santoro & Groden, 1997 ; Li et al.,2016**).

## ➤ Polypose adénomateuse associée au gène MUTYH (MAP)

La polypose associée au gène MUTYH est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive, dont la prévalence reste toujours difficile à évaluer. La MAP s'explique par une polypose adénomateuse colorectale affaiblie, avec un nombre de polypes entre 10 et 100, avec un risque important de cancer colorectal, 45 ans est l'âge moyen pour être diagnostiqué et il n'y a pas vraiment un risque élevé de cancer colorectal chez les individus porteurs d'une seule mutation (**Sieber et al., 2003 ; INCa,2011**).

MUTYH est le gène responsable de la MAP, localisé sur le chromosome 1p32-34, MUTYH est une protéine glycolase qui fait partie du système de réparation de l'ADN (BER, Base Excision Repair) et qui a une grande importance dans la réparation des anomalies oxydatives de l'ADN. Cette protéine a plusieurs sites fonctionnels : site de liaison à l'ADN, liaison et spécificité au substrat, l'interaction avec d'autres substances. L'altération bi-alléliques du gène MUTYH désactive le système BER provoquant plusieurs mutations somatiques (**Tassan et al.,2002 ; Jones et al.,2002 ; Sieber et al.,2003**).

## ➤ Polypose adénomateuse associée à la polymérase (PPAP)

La polypose associée aux polymérases est une maladie héréditaire autosomique dominante, à cause d'une altération constitutionnelle dans la région exonucléasique des gènes

# Classification et altérations génétiques des cancers

---

POLE ou POLD1 ; le gène POLE est situé sur le chromosome 12 (12q24.33), alors que le gène POLD1 est situé sur le chromosome 19 (19q13.33), ces deux derniers interviennent fortement dans le cycle cellulaire. En effet, au cours de la phase S du cycle cellulaire on a deux sous-unités catalytiques qui font la réplication : la polymérase Epsilon codée par le gène POLE et la polymérase Delta codé par le gène POLD1. Ces polymérases ont un pouvoir de repérer et réparer les erreurs d'incorporation de nucléotides lors de la réplication de l'ADN par leur domaine exonucléasique (**Shinbrot *et al.*, 2014**), (**Palles *et al.*, 2013**).

La prévalence de la PPAP n'est toujours pas bien connue. Le phénotype est ambigu à ce jour, mais il y'a toujours une prédisposition d'adénomes colorectaux provoqué par la PPAP d'après les recherches, ainsi des CCR précoce, même que des cancers extra-coliques. Cependant les tumeurs causées généralement de la PPAP ont un phénotype MSS ou MMR. La PPAP a un risque très élevé de CCR

Les altérations faux-sens sur la partie exonucléasique des gènes POLE et POLD1 mènent à de nombreuses mutations ponctuelles, conduisant à une tumeur (**Campbell *et al.*, 2017**). Dans quelque cas, les gènes MMR peuvent être touchés par des mutations bialléliques somatiques, causant des tumeurs MSI (**Elsayed *et al.*, 2015**).

## 1.2.1.2. Formes héréditaires polyposiques non adénomateuses

Les polypes colorectaux non adénomateux ont des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histologiques et évolutives encore imprécises.

### ➤ Les polypes juvéniles

La polypose juvénile est une maladie rare, sa prévalence est estimée à 1 sur 100 000 habitants. La maladie implique les deux sexes, elle est héréditaire dans 40 à 50 % des cas, basée sur un mode de transmission autosomique dominant. La polypose juvénile débute généralement entre l'âge de 1 à 7 ans, mais peu se déclarer à tout moment (**Brosens *et al.*, 2007** ; **Campos *et al.*, 2015**). La caractéristique principale de cette maladie est la présence de 50 à 200 polypes non adénomateux, situés dans le côlon et rectum. Les polypes sont le plus souvent sphériques, à surface lisse, avec un court pédicule. Histologiquement, ils sont formés par de grands kystes, elles sont remplies de mucus, développées à partir des glandes Lieberkühniennes, avec un stroma de tissu conjonctif dense. Le diagnostic de cette maladie se fait avant l'âge de 20 ans il est basé sur trois critères :



# Classification et altérations génétiques des cancers

---

- $\geq 5$  polypes juvéniles dans le côlon ou le rectum,
- ou de multiples polypes juvéniles tout le long du tractus digestif,
- ou au moins un polype juvénile avec une histoire familiale de polypose juvénile. (**Frédéric et al., 2020**)

Deux gènes ont été récemment identifiés, comme alternativement mutés dans cette maladie, le gène SMAD4/MADH4 situé sur le chromosome 18q21-1, qui joue un rôle important dans la voie enzymatique du TGF $\beta$ . Et plus récemment une mutation du gène BMPR1A/ALK, situé dans la région chromosomique 10q22-23, intervient dans la formation de ces polyposes (**Masson, 2001**).

## ➤ Le syndrome de Peutz-Jeghers (SJP)

Le syndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) est une affection héréditaire à transmission autosomique dominante dont les principales manifestations sont une polypose non adénomateuse avec atteinte préférentielle de l'intestin grêle, mais pouvant toucher le côlon et l'estomac. L'aspect histologique est identique entre polype sporadique et syndrome de Peutz-Jegher. Les polypes sont constitués de ramifications de la muqueuse musculaire qui sépare des lobules de muqueuse hyperplasique, avec des glandes allongées et une hyper sécrétion parfois kystiques (**Buecher, 2001**)

Ce syndrome est associé à des signes cliniques cutanés généralement une pigmentation cutanéomuqueuse des lèvres, de la muqueuse buccale (face interne des lèvres et des joues, gencives, palais), des doigts appelée lentiginose. Ces hyperpigmentations apparaissent le plus souvent au cours des premiers mois de vie (avant l'âge de 2 ans). La cause génétique de cette maladie est liée à une mutation du gène suppresseur de tumeurs LKB1-STK11 localisé sur le bras court de chromosome 19 (19p13.3) dans 30 à 80 % des cas. Ce gène code pour une protéine à activité thréoninesérine kinase (**Masson, 2001**).

Les personnes atteintes du SJP courent un risque accru de contracter une grande variété de tumeurs malignes épithéliales (cancers colorectal, gastrique, pancréatique, du sein et de l'ovaire). Les femmes sont à risque de tumeurs des cordons sexuels avec tubules annulaires, une tumeur bénigne des ovaires, et d'adénome malin du col de l'utérus (**Thomas et al., 1993**).

# Classification et altérations génétiques des cancers

---

## ➤ Le syndrome de Cowden (CS)

Le syndrome de Cowden ou syndrome d'hamartomes multiples, se caractérise par la présence d'une macrocéphalie associée à la survenue de lésions hamartomateuses multiples pouvant toucher la peau, les seins, la thyroïde, le tractus gastro-intestinal, l'endomètre, le cerveau (**Leclerc *et al.*, 2019**). C'est un syndrome rare de cancer familial autosomique dominant, environ 80 % des patients atteints de CS ont une mutation germinale identifiable du gène PTEN qui joue un rôle dans l'adhésion, la migration et l'invasion cellulaires.

Les caractéristiques hamartomateuses pathognomoniques de la CS comprennent de multiples papules faciales lisses, une kératose acrale et de multiples papillomes oraux. L'expression de la maladie est variable et la pénétrance des lésions dermatologiques est complète à l'âge de 20 ans.

## ➤ Polypes festonnés

Anciennement appelée syndrome des polyposes hyperplasiques. Il représente plus d'un tiers des polypes colorectaux, leur détection est difficile. L'âge de diagnostic est tardif entre 55 à 65 ans. Les polypes festonnés forment un groupe hétérogène de lésions épithéliales caractérisées par une apparence festonnée ou dentelée des cryptes « glandes » épithéliales.

Ils sont subdivisés, en 3 types : les polypes hyperplasiques (ph) qui ne présentent jamais de dysplasie, les polypes/adénomes festonnés sessiles (P/AFS) et les adénomes festonnés traditionnels (AFT), La différence entre ces 3 sous-groupes réside dans la localisation de prolifération au sein de cryptes festonnées. Pour les ph, cette zone de prolifération située à la base de cryptes de manière identique à la muqueuse normale. Elle est décalée sur les côtés de cryptes pour les P/AFS en cas d'AFT la zone de prolifération représentée perde multiples petites ectopies cryptiques. Le gène de prédisposition des formes familiales n'est pas encore identifié (**Frédéric *et al.*, 2020**).

## ➤ Polypes mixtes

Le terme mixte désigne la coexistence de plusieurs types histologiques (polypes juvéniles atypiques, tumeurs festonnées et d'adénomes classiques), dans le colon et le rectum. Le nombre de polypes est fréquemment limité de cinq à cinquante polypes. L'atypie des polypes juvéniles réside en l'existence d'un contingent cellulaire adénomateux, qui leur confère un risque d'évolution maligne au même titre que les polypes adénomateux purs. La mutation

# **Classification et altérations génétiques des cancers**

---

responsable de cette maladie est localisée sur le bras long du chromosome 15 (15q13-q14) mais le gène responsable n'est pas encore identifié. (Frédéric et al.,2020)

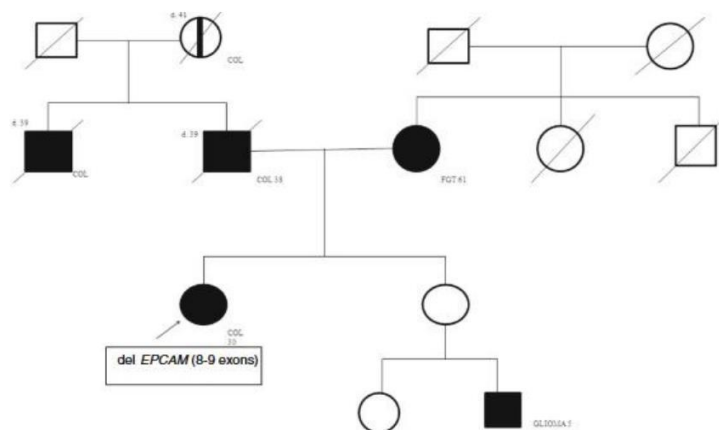
# Classification et altérations génétiques des cancers

## 1.2.2. Formes héréditaires non polyposiques

On parle du Syndrome de Lynch pour les cancers héréditaires les plus fréquents, sans oublier les variantes causés par des mutations constitutionnelles des gènes du système MMR. Il s'agit du syndrome de Muir-Torre qui combine des tumeurs cutanées sébacées, des kérato-acanthomes et des tumeurs viscérales profondes (côlon, endomètre, voies urinaires, tractus digestif haut), et du syndrome de Turcot qui associe les CCR avec d'autres tumeurs du système nerveux central (médulloblastome, glioblastome, épendymome) et le syndrome Li-Fraumeni (Frédéric *et al.*, 2020).

### ➤ Le syndrome de Lynch

Syndrome Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC), correspond à la forme la plus fréquente de prédisposition héréditaire au cancer colorectal (1 à 4 % des CCR), non seulement des CCR mais aussi des cancers extra-coliques (endomètre (30 %- 40 %), ovaires (8 %), voies urinaires hautes « spectre étroit » et estomac (10 %), intestin grêle, voies biliaires (5 %), pancréas, glioblastome « spectre large »). Ce syndrome se transmet de façon autosomique dominante, et est lié à des mutations de gènes impliqués dans la réparation des mésappariements de l'ADN lors de la réplication, gènes Mismatch Repair [MMR]. L'âge moyen de survenue symptomatique de cette maladie varie entre 45–50 ans pour les sujets atteints de ce syndrome, c'est-à-dire porteur d'une mutation délétère des gènes codant pour des protéines de la réparation des mésappariements des bases de l'ADN avec un risque cumulé à 70 ans de 70 % à 80 % (Frédéric *et al.*, 2020).



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

# Classification et altérations génétiques des cancers

---

Les personnes atteintes sont cliniquement identifiées par trois critères définis à Amsterdam en 1991 :

- Au moins trois sujets atteints de cancer appartenant au spectre étroit ou large,
- Unis 2 à 2 par un lien de parenté au premier degré sur deux générations,
- Un des cancers se manifeste avant l'âge de 50ans

Il pourrait exister un risque plus élevé chez les hommes (70 %-80 %) que chez les femmes (30 %- 40 %) et ceci de manière significative. L'altération de la fonction des gènes MMR conduit à une instabilité du génome dans les cellules tumorales, visible au niveau des loci de type microsatellites (instabilité micro satellitaire ou Microsatellite Instability [MSI]). Elle s'accompagne le plus souvent d'une perte d'expression d'une des protéines du système MMR identifiable en immunohistochimie. Les critères morphologiques deviennent plus sensibles pour identifier un syndrome de Lynch s'ils sont combinés avec l'âge (avant 50 ou 60 ans) et avec l'existence d'un antécédent familial ou personnel de cancer du spectre HNPCC (**Frédéric et al., 2020**).

- **Génétique du syndrome de Lynch**

Le système MMR est un système de réparation des mésappariements qui a été reconnu en 1961, il assure la correction des mauvaises correspondances des paires de bases d'ADN au cours de la réplication, il consiste en des étapes séquentielles pour la reconnaissance, l'élimination et la resynthèse de l'ADN (**Tamura et al., 2019**).

Plusieurs gènes sont impliqués dans ce système de réparation. Actuellement, nous avons quatre types de gènes (MLH1 MSH2, MSH6 et PMS2) codant des protéines avec une fonction unique dans la réparation des erreurs de réplication. Lorsque des mutations des gènes MMR se produisent dans le site d'ADN correspondant au site actif, la fonction de réparation de l'ADN est altérée.

Par exemple, dans le cas du syndrome de Lynch, le défaut de réparation des mésappariements est dû à une anomalie de l'un des gènes MMR, il en résulte une perte de fonction dans l'un des quatre gènes (mutations ponctuelles et délétion/insertion de séquences répétitives simples, dites microsatellites) (**Tamura et al., 2019**).

Jusqu'à ce jour, des centaines de familles ont été examinées pour mutations germinales touchant les gènes ; MSH2 (2p22-21) qui couvre environ 73 kb et contient 16 exons, et le

# **Classification et altérations génétiques des cancers**

---

MLH1 (3p22.2) constitué de 19 exons sur environ 100 kb et qui est hautement conservé ; ces deux mutations sont responsables d'environ 60 % des cas de Lynch. D'autres rares mutations ont été décrites pour ce syndrome il s'agit du gène MSH6 et PMS2 ; et les gènes MSH3, MSH2 pour les tumeurs de l'endomètre. (**Collège Français des Pathologiste, 2013 ; Tamura et al., 2019**).

D'autres gènes porteurs de mutations délétères ont été identifiés dans des familles répondant aux critères d'Amsterdam. il s'agit notamment des gènes PMS1 et PMS2, qui participent aussi à la réparation des mésappariements ; le gène EXO1 qui code pour un cofacteur de la protéine MSH2 ; le gène EPCAM qui code pour une molécule d'adhésion cellulaire, ce n'est pas un gène MMR mais une anomalie structurelle de l'EPCAM pouvant causer le syndrome de Lynch, car il est adjacent au gène MSH2 ; sur le récepteur TGFB type II et le facteur de transcription E2F-4 (**Pierre Laurent-Puig *et al.*, 2002 ; Tamura et al., 2019**)

Il existe des variantes phénotypiques du syndrome de Lynch, dont le syndrome de Muir Torre (SMT) et le syndrome de Turcot (ST), qui prédisposent tous les deux au cancer colorectal :

# Classification et altérations génétiques des cancers

---

## ➤ Muir-Torre

Le Syndrome de Muir Torre (SMT) correspond à une prédisposition héréditaire aux cancers, c'est une affection cutanée autosomique-dominante qui se développe à un âge jeune, autour de l'adolescence, il se caractérise par l'association de tumeurs coliques et de tumeurs du système nerveux cérébral (gliome, médulloblastome, astrocytome, neuroblastome ou glioblastome). Il est lié à des mutations sur des gènes codant pour des protéines de la famille MMR (mismatch repair), qui sont principalement situées sur les gènes MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2, les mutations touchent généralement le gène MSH2 (**Valter *et al.*, 2017 ; Giovanni Ponti, 2005**).

Les tumeurs associées au SMT sont les tumeurs de la glande sébacée ou kératoacanthome, ou à des maladies viscérales malignes : coliques (47 %), uro-génitales (21 %), mammaires (12 %) et hématologiques (9 %) ; plus rarement associés à des tumeurs touchant d'autres organes : parotide, larynx, voies biliaires, pancréas.... (**Valter *et al.*, 2017 ; Giovanni Ponti, 2005**).

Il existe deux types de syndrome de Muir-Torre le plus courant est une variante du cancer colorectal héréditaire sans polypose, qui se caractérise par des défauts dans les gènes de réparation des mésappariements et par une apparition précoce. Le second type ne présente pas de déficience dans la réparation des mésappariements et sa pathogénie reste indéterminée (**Giovanni Ponti, 2005**).

La détection de tumeurs sébacées doit toujours faire évoquer la possibilité d'un syndrome de Muir-Torre et rechercher une instabilité des microsatellites, en cas de positivité, il faut rechercher une mutation germinale, même si certaines tumeurs sébacées ont une mutation somatique sans mutation germinale associée. La découverte d'un syndrome de Muir-Torre nécessite un conseil génétique et une surveillance étroite des principaux cancers coliques et uro-génitaux (**Valter *et al.*, 2017**).

## ➤ Turcot

Le syndrome de Turcot (TS) est l'association de tumeurs cérébrales primaires au cancer colorectal a été découvert par le chirurgien Canadien Jacques Turcot. Des travaux ont été faits pour reclasser le TS en tant que syndrome du cancer à réparation par mésappariement ou le renommer en tant que syndrome de polypose des tumeurs cérébrales. Après l'étude génotypique de ce syndrome : il a été trouvé que leur génétique est complexe ; il peut être relié à deux grands syndromes autosomiques dominants. Le premier appartient au spectre du

# Classification et altérations génétiques des cancers

---

Syndrome de Lynch (TS1), avec des mutations touchant les gènes de réparation. Dans ce cas, les mutations sont situées sur les gènes MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2, avec une plus forte prévalence de mutations situées sur le gène PMS2. Le second syndrome (TS2) appartient au spectre de la polypose adénomateuse familiale (PAF) avec des mutations touchant le gène APC ; il comporte de nombreux polypes coliques, qui évoluent vers l'âge de 40 ans vers un cancer associé au médulloblastome ou à l'astrocytome. Selon une étude basée sur 25 cas, l'âge moyen du décès des patients atteints de syndrome de Turcot est de 20,3 ans ; dans 76 % des cas à une tumeur cérébrale et dans 16 % au cancer colorectal (**Valter et al., 2017**).

## ➤ **li-Fraumeni**

En 1969, c'était la découverte du syndrome avec une prédisposition au cancer a par Li et Fraumeni, sur la base d'une analyse de 24 familles (les familles LFS). Le diagnostic du syndrome a été prouvé par l'atteinte d'un sarcome avant l'âge de 45 ans. (**Malkin, 2011**).

A ce jour, plus de 500 familles LFS ont été rapportées et citées dans la base de données de l'Association internationale pour la recherche sur le Cancer. La liste des tumeurs a été élargie on peut citer : le carcinome du plexus choroïde, le cancer de l'estomac, le lymphome, le mélanome, la tumeur des cellules germinales, la tumeur de Wilms et le cancer colorectal pour lequel il existe un risque élevé à un âge très jeune (parfois avant 20 ans) (**Frédéric et al., 2020 ; Malkin, 2011**).

Des altérations génétiques ont été examinées sur le gène suppresseur de tumeur p53, provoquent avec un risque de 60 à 80 % le phénotype LFS. Des mutations germinales hétérozygotes ont été initialement détectées dans 100 % des familles présentent déjà ce syndrome. L'analyse fonctionnelle de ces mutations des protéines p53 correspondantes, a révélé que la plupart des mutations sont associées à l'inhibition de l'arrêt de croissance, l'apoptose, l'activation transcriptionnelle ce qui provoque l'apparition d'un cancer (**Malkin, 2011**).

## **2. Tumorigénèse colorectale**

Les altérations géniques impliquées dans la carcinogénèse colorectale se manifestent phénotypiquement par : l'instabilité chromosomique, l'instabilité des microsatellites et l'hyperméthylation des îlots CpG des promoteurs. La compréhension de ces mécanismes nous a permis d'avancer vers l'individualisation et la caractérisation de sous-groupes de tumeurs



# Classification et altérations génétiques des cancers

---

colorectales (leur voie de progression, leur pronostic et leur éventuelle réponse au traitement). (Phelip, 2018).

- **Instabilité chromosomique**

C'est la voie classique qui représente la cause de plus de 80-85 % de tous les cas de CCR. L'instabilité chromosomique entraîne la perte de l'allèle sauvage des gènes suppresseurs de tumeur, caractérisée par des déséquilibres de nombre de chromosomes, ce qui donne lieu à des tumeurs aneuploïdes ou des pertes d'hétérozygotie. Les mécanismes sous-jacents de l'instabilité génomique impliquent des altérations de ségrégation chromosomique, dysfonctionnement des télomères et réponse aux dommages à l'ADN, qui affectent des gènes critiques impliqués dans la maintenance du fonctionnement cellulaire correct de certains gènes comme l'APC (chromosome 5), KRAS, PI3K et TP53 (chromosome 17) qui empêchent normalement l'apparition du phénotype malin.

La mutation touchant le gène APC, un gène suppresseur de tumeur, joue un rôle clé dans la régulation du cycle de la division cellulaire et régule la voie de signalisation Wnt/ $\beta$ -caténine. En cas de perte de la fonction d'APC, la  $\beta$ -caténine s'accumule et active la transcription des gènes MYC et cycline D1, ce qui entraîne une prolifération accrue des cellules et dirige la transcription des gènes impliqués dans la tumorigénèse et l'invasion (Boudemia et al., 2019).

- **Instabilité des microsatellites**

Le statut MSI d'une tumeur est souvent recherché chez les individus ayant un cancer colorectal. Il permet d'identifier, l'individu à risque de cancer d'une part, et le stade métastatique du patient d'autre part (Collura et al., 2019 ; Lamoril et al., 2006 ; Buecher et al., 2011). Le phénotype (MSI) est rencontré dans 15 % de certaines tumeurs épithéliales, et dans un très faible pourcentage (5 %) de nombreux autres cancers. Les cancers du côlon à phénotype MSI existent fréquemment dans le côlon proximal, et fabriquent une quantité abondante de mucine et d'antigène carcinoembryonnaire (ACE). Dans ces cancers, la séquence d'ADN tumoral est souvent remaniée par des altérations somatiques nécessaires pour passer du stade adénome. Généralement des mutations ponctuelles provoquent une inactivation du système MMR conduisant à un ADN de phénotype hyper-instable. Ces remaniements se trouvent généralement avant les séquences répétées du génome.

# Classification et altérations génétiques des cancers

---

L'instabilité des microsatellites MSI, fait référence à la variation du nombre de nucléotides. Les gènes touchés par ces altérations sont nombreux, et sont impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire, l'apoptose, la migration des cellules et la carcinogénèse. Ils sont regroupés en deux types : les oncogènes (l'oncogène le plus impliqué est le gène KRAS, et les gènes suppresseurs de tumeur qui sont les gènes l'APC, TP53, et DCC (**Collura *et al.*, 2019 ; Achouche et al., 2019 ; Lamoril *et al.*, 2006 ; Buecher *et al.*, 2011**). Le phénotype MMR représente un marqueur très sensible des syndromes de Lynch, qui est observé dans presque 100 % des cas (**Frédéric *et al.*, 2020**). Les MSI résultant des défauts de réparation MMR sont détectées par biologie moléculaire dans l'ADN tumoral, elles se traduisent par des allèles de taille différente de la taille des allèles normaux. Au niveau protéique, un phénotype MMR se traduit par la perte d'expression d'un couple de protéines MMR : MLH1 et PMS2 ou MSH2 et MSH6, plus rarement à une perte isolée de PMS2 ou MSH6. Dans ce cadre, une perte d'expression du couple MSH2/MSH6, de MSH6 ou de PMS2 isolée est très évocateur, dans le CCR, d'un syndrome de Lynch alors qu'une perte d'expression du couple MLH1/PMS2 peut être secondaire soit à un syndrome de Lynch, soit à un cancer sporadique (**Frédéric *et al.*, 2020**).

- **Inactivation par hyperméthylation du promoteur (CIMP)**

La méthylation de la cytosine en cinquième position du noyau pyrimidique est une altération fréquente chez les mammifères à séquences CpG. Le cancer colorectal présente une diminution de la méthylation de la cytosine et une méthylation aberrante des îlots CpG associés à certains promoteurs de plusieurs gènes, notamment l'inactivation somatique biallélique du gène MLH1 par une hyperméthylation de son promoteur liée à la sénescence de l'épithélium colique, responsable d'une anomalie d'expression de ce gène. La mutation V600E est directement liée à l'hyperméthylation du promoteur du gène MLH1 ce qui conduit à l'inactivation de ce dernier. Dernièrement, cette altération V600E dans le gène codant pour BRAF était liée au phénotype MSI des cancers coliques sporadiques. Cette mutation se trouve dans environ 40 % des tumeurs du côlon sporadique, et rarement dans les tumeurs du côlon sporadiques sans MSI (**Achouche et al., 2019 ; Ferron *et al.*, 2005 ; Collura *et al.*, 2019 ; Achouche et al., 2019 ; Lamoril *et al.*, 2006 ; Buecher *et al.*, 2011**).

# **Aspect clinique des cancers colorectaux**

## V. Aspect clinique des cancers colorectaux

### 1. Symptômes

Le CCR peut être suspecté lorsque certains symptômes gastro-intestinaux inférieurs sont présents. Le National Institute for Health and Professional Excellence a publié les principaux signes à partir desquels les praticiens de santé peuvent identifier les patients présentant une forte probabilité d'avoir un CCR.

Les symptômes diffèrent en fonction du type, de la phase, et du stade de la tumeur. En général une suspicion de CCR est liée à l'apparition de saignements rectaux, d'une masse abdominale, de douleurs abdominales, perte de poids inexplicée et anémie ferriprive. Cependant, certains symptômes non spécifiques au site, tels que la perte d'appétit et la thrombose veineuse profonde ont été mentionnées (Sawicki et al., 2021 ; Mello et al., 2020; Rasmussen et al., 2015).

### 2. Dépistage

Le dépistage consiste à vérifier la présence de la maladie chez les personnes qui ne présentent pas de symptômes de la maladie. Les tests de dépistage peuvent détecter le cancer colorectal avant l'apparition de tout symptôme. Lorsque le cancer colorectal est détecté et traité tôt, les chances de succès du traitement sont plus grandes. Accessibles à l'ensemble de la population à risque moyen (sujets masculins et féminins de plus de 50 ans).

**Test Hemocult II et tests immunochimiques :** Ce test est considéré comme le plus courant et consiste à rechercher du sang occulte dans les selles (test au gâiac). Actuellement remplacé dans de nombreux pays par des tests immunochimiques, qui utilisent une technique spécifique pour détecter l'hémoglobine. Dans ce contexte, on peut citer aussi d'autres techniques utilisées comme l'identification d'ADN anormal dans les selles qui est une méthode de diagnostic précoce de cancer colorectal avec mutation du gène APC.

**Sigmoidoscopie flexible :** permet un examen direct de la surface interne d'intestin jusqu'à 60 cm environ de la marge anale. Cette technique peut détecter des polypes colorectaux et des cancers et elle est aussi utilisée pour enlever des polypes ou prélever des tissus pour examen histologique.

**Colonoscopie :** permet la détection et l'exérèse des polypes et des biopsies pour rechercher des cancers du côlon. Ce test possède une haute spécificité et sensibilité dans la recherche de

# Aspect clinique des cancers colorectaux

---

polypes ou de cancers (au moins 95 % en ce qui concerne les gros polypes. Le taux d'échec dans la détection des polypes, sur la base d'études, est de 15–25 % dans le cas d'adénomes inférieurs à 5 mm de diamètre et de 0–6 % pour ceux de 10 mm ou plus).

**Dépistage radiographique** : par lavement baryté à double contraste, qui assure l'évaluation du colon entier, sa spécificité et sa sensibilité sont inférieures à celles de la colonoscopie et de la colonographie par tomодensitométrie.

**Colonographie par tomодensitométrie** : c'est un examen densitométrique en coupes très fines chevauchées à section mince de l'abdomen suivi par l'analyse et l'interprétation des images pour reconstruire la lumière colique en deux et trois dimensions (colonoscopie virtuelle) (Winawer et al., 2007).

## 3. Diagnostic

### 3.1 Cancer colorectal

Le diagnostic des CCRs se développe lentement sur plusieurs années, la maladie peut être évitée si les adénomes sont détectés et éliminés avant qu'ils ne deviennent cancéreux. De plus le CCR est généralement guérissable, s'il est détecté à un stade précoce.

- **Le bilan initial**

L'objectif est de confirmer la présence d'un cancer, et de déterminer son type. Il s'agit d'une consultation chez un gastro-entérologue, examen de l'intérieur du côlon et du rectum (coloscopie, rectoscopie, sigmoïdoscopie), biopsie et pathologie anatomique. Des prises de sang sont également pratiquées, notamment pour évaluer l'état de santé général du patient.

- **Le bilan d'extension**

Il comprend l'évaluation de l'étendue du cancer et de sa propagation. C'est la définition de la stadification du cancer. Pour ce faire, les médecins éprouvent notamment si les ganglions lymphatiques sont touchés par des cellules cancéreuses. C'est l'examen d'anatomopathologie qui le détermine ; pour le cancer du rectum, il peut se faire avant la chirurgie, et pour le cancer du côlon, il peut se faire après la chirurgie. Les médecins utilisent également plusieurs tests d'imagerie tel que le scanner de la poitrine, de l'abdomen et de la région pelvienne, pour

# Aspect clinique des cancers colorectaux

---

rechercher des métastases ailleurs. Une échographie de l'abdomen et de la région pelvienne ou une IRM du foie sont parfois également fournies (**Achouche, 2019**).

## ✓ L'examen biologique

Il comprend principalement la mesure des marqueurs tumoraux sanguins. Les principaux marqueurs tumoraux hématologiques utilisés en oncologie digestive sont l'antigène carcinoembryonnaire (ACE), le CA19-9 (carbohydrate antigène 19-9) et l'alpha-foetoprotéine ( $\alpha$ FP). Ce sont des substances protéiques endogènes dont la sécrétion peut être augmentée au cours du processus pathologique, notamment lors de l'activation de certains gènes au cours de la tumorigénèse.

## ✓ Examen anatomopathologique

Cet examen peut également aider à la prise en charge en évaluant le pronostic et en déterminant les critères importants pour prescrire tout traitement complémentaire postopératoire, en précisant le type histologique de la tumeur et son degré de différenciation, ainsi que les éléments permettant de donner la stadification tumorale (**Boudemia et al., 2019**).

## 3.2 Diagnostic du syndrome de Lynch

### ✓ Interrogatoire

L'identification repose tout d'abord sur l'interrogatoire à partir d'un cas index, afin d'aider à l'identification, les critères d'Amsterdam II correspondent à la définition clinique de ce syndrome (**Pellat et al., 2018**).

### ✓ Immunohistochimie et biologie moléculaire

Consiste en l'identification de phénotype MSI par deux techniques : la biologie moléculaire par la technique PCR qui détecte les marqueurs microsatellitaires, et l'immunohistochimie (IHC) à la recherche d'une perte d'expression d'une des protéines du système MMR (**Pellat et al., 2018**).

# Aspect clinique des cancers colorectaux

## 4. Classification clinique

- **Classification TNM**

Le CCR répond à une classification clinique prenant en compte les observations anatomo-pathologiques afin de définir les stratégies thérapeutiques les plus efficaces pour les patients. La classification TNM du cancer colorectal se fait selon trois critères : la taille et la profondeur de la tumeur, l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques et le nombre de ganglions atteints, la présence ou non de métastases. La classification classique TNM s'applique uniquement sur les cas qui présentent des carcinomes. La maladie doit être confirmée histologiquement. La définition des catégories, T, N et M repose sur l'examen clinique, l'imagerie, l'endoscopie et/ou l'exploration chirurgicale (**Achouche, 2019**).

**Tableau I : Classification TNM du CCR (Amara, 2020)**

Tis	Le cancer ne touche que la première couche de la paroi interne du colon ou du rectum	N0	Les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints
T1	Le cancer a traversé les premières couches de la paroi du colon ou du rectum	N1	Le cancer a touché entre un à trois ganglions lymphatiques
T2	Le cancer a atteint l'épaisse paroi musculaire du colon ou du rectum	N2	Le cancer a touché quatre ganglions lymphatiques ou plus
T3	Le cancer a envahi toute la paroi du colon ou du rectum	M0	Le cancer ne s'est pas propagé à un ou plusieurs organes éloignés
T4	Le cancer a franchi complètement la paroi du colon ou du rectum	M1	Le cancer s'est propagé à un ou plusieurs organes éloignés

T pour Tumeur primitive

N pour Nœud (ganglion), l'absence/présence des métastases ganglionnaire régionales.

M pour Métastases, l'absence/présence de métastases à distance

- **Stades de CCR**

L'American Joint Committee on Classification of Cancer a développé une classification plus simple qui fournit des grades cliniques facilitant l'adaptation aux soins des patients. Par conséquent, les stades 1 et 2 correspondent généralement à des tumeurs qui ne présentent pas d'envahissement ganglionnaire périphérique. Les tumeurs de stade 3 présentent une invasion des ganglions lymphatiques périphériques et progressent l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante améliorée pour augmenter les chances de succès du traitement. Enfin, les tumeurs de stade 4 présentent des métastases à distance (**Boudemia et al., 2019**).

- **Grades du cancer colorectal**

La classification histologique, également connue sous le nom de grade tumoral, définit l'apparence des cellules cancéreuses par rapport aux cellules saines normales. Le grade du cancer aide à prédire comment le cancer se développera et à planifier le traitement. Les pathologistes peuvent également attribuer des grades 1 à 4 pour le cancer colorectal. Les grades 1 à 3 s'appliquent uniquement aux adénocarcinomes. Le grade 4, correspond au carcinome indifférencié. Cela signifie qu'ils ne ressemblent pas ou ne se composent pas comme des cellules normales (**Achouche, 2019**).

## 5. Traitement

Le traitement de cancer dépend de l'état général de santé, ainsi que du type, et du stade du cancer. Pour le cancer colorectal, il pourrait comprendre une combinaison de chirurgie, de radiothérapie, de chimiothérapie et de thérapie biologique (ciblée).

- **Chirurgie**

La chirurgie est le principal traitement oncologique de la plupart des cancers colorectaux.

- **Au niveau du colon** : le traitement du cancer du côlon est d'abord chirurgical par une excision de la tumeur avec des marges de côlon sain. (au moins 5centimètres) doit être retirée de part et d'autre de la tumeur pour assurer une marge de sécurité et réduire le risque de rechute. plusieurs interventions peuvent être réalisées en fonction de la localisation de la tumeur : une héli colectomie (excision d'une partie du gros intestin), sigmodoctomie, colectomie totale.



# Aspect clinique des cancers colorectaux

---

Si la tumeur est située dans la moitié droite du côlon, le chirurgien retire le côlon droit et la moitié droite du côlon transverse. C'est ce qu'on appelle une hémicolectomie droite. Si la tumeur est située dans la moitié gauche du côlon, le chirurgien enlève le côlon gauche et la moitié gauche du côlon transverse (hémicolectomie gauche). Si la tumeur est située dans la dernière portion du côlon, juste avant le rectum, le chirurgien retire le côlon sigmoïde.

- **Au niveau du rectum :** La chirurgie du cancer du rectum consiste d'une part en l'ablation de la partie atteinte du rectum et d'autre part le mésorectum (tissu graisseux qui entoure le rectum et contient des vaisseaux sanguins et des ganglions lymphatiques peut aussi être atteint par des cellules cancéreuses). Le choix de différents types de chirurgie du cancer du rectum dépend de la localisation tumorale et sa distance par rapport à l'anus (**Guennouni, 2014**).

- **Chimiothérapie**

La chimiothérapie a pour but d'exercer une toxicité directe sur les cellules tumorales. Parmi les produits cytotoxiques utilisés : Le 5-Fluorouracile (5-Fu), la lévamisole, l'acide folique, l'irinotecan, l'oxaliplatine (Agent alkylant utilisé pour l'Inhibition de la synthèse et de la réplication de l'ADN en formant des ponts intra et inter-brins) et d'autres.

- ✓ Chimiothérapie adjuvante : elle est utilisée en complément à une chirurgie pour éliminer des cellules cancéreuses résiduelles après la chirurgie et donc d'éviter l'apparition d'une récurrence du cancer ou de métastases.
- ✓ Chimiothérapie néo-adjuvante, elle vise à réduire la taille du cancer colorectal avant une chirurgie pour afin de diminuer les symptômes liés à la tumeur (**Guennouni, 2014**).

- **Radiothérapie**

Proposée en fonction du type de cancer, de son stade d'évolution et de l'état général du patient. Utilise des rayonnements ionisants pour irradier spécifiquement les cellules tumorales. Elle est utilisée dans deux buts majeurs : pour guérir un cancer en visant à détruire la totalité des cellules cancéreuses. On parle de radiothérapie curative ; ou pour freiner l'évolution d'une

## Aspect clinique des cancers colorectaux

---

tumeur, en traitant des symptômes. On parle alors de radiothérapie palliative ou de radiothérapie symptomatique (Golden et Apetoh, 2015).

- **Au niveau de rectum** : la radiothérapie est associée à la chirurgie lorsque la tumeur à atteint ou franchit la paroi du rectum, présence de ganglions ou une tumeur du bas rectum qui est associée à un risque de rechute locale élevé en cas de chirurgie seule.

**Radiothérapie préopératoire** : réalisée avant la chirurgie, permet de réduire le volume de la tumeur.

**Radiothérapie postopératoire** : La radiothérapie réalisée après la chirurgie, est utilisée dans le but d'éliminer les cellules cancéreuses qui auraient échappé au chirurgien (traitements adjuvants).

- **Au niveau de côlon** : Concernant le cancer du côlon il n'y a aucune indication courante de la radiothérapie dans ce type de cancer (Guennouni, 2014).

Certains médicaments de chimiothérapie peuvent être donnés en même temps qu'une radiothérapie (la chimio-radiothérapie), car ils rendent les cellules cancéreuses plus sensibles au rayons et augmentent ainsi leur efficacité.

- **Thérapie ciblée**

Il s'agit de molécules développées dans l'intention de bloquer un mécanisme spécifique de développement ou de prolifération des cellules cancéreuses. Les thérapies ciblées contrairement aux chimiothérapies standards, ont l'avantage de cibler spécifiquement les cellules cancéreuses sans agir sur les cellules saines. Ce qui permet de diminuer les effets secondaires. Parmi ces molécules de thérapies ciblées les plus disponibles et les plus utilisées sont les anticorps monoclonaux comme le bévécizumab (bloque l'action d'un facteur qui contribue à la vascularisation de la tumeur), le cetuximab (cible le récepteur de l'EGF qui est un facteur de croissance situé à la surface des cellules cancéreuses) et très récemment, l'aflibercept et le régorafénib (Di Fiore, 2009 ; Audrey Bellesoeur, 2016)

**Approches  
vaccinales dans  
le traitement des  
Cancers  
colorectaux**

## **VI. Approches vaccinales dans le traitement des cancers colorectaux**

### **1. Généralités**

Ces dernières années, des connaissances plus approfondies dans le domaine de l'immunoncologie ont incité les chercheurs à commencer à s'intéresser aux vaccins préventifs contre le cancer (CPV) appliqués aux personnes présentant un risque génétique élevé de cancer, ou souffrant de lésions pré-malignes, afin de générer des réponses *de novo* ou de renforcer la surveillance immunitaire.

Au début les CPV sont associés à la prévention de virus oncogènes. Les plus efficaces confèrent une protection contre les néoplasmes dérivés de l'infection par le papillomavirus humain (HPV), qui est associé à des tumeurs telles que le cancer du col de l'utérus, le carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC), et le cancer de l'anus. Le virus de l'hépatite B (VHB), qui est une cause avérée du carcinome hépatocellulaire et le virus d'Epstein-Barr (EBV) qui est le premier virus tumoral humain découvert et associé à des tumeurs dérivées de l'épithélium, des lymphocytes et des muscles lisses. Puis, il a été développé contre les cancers non viraux. En fait, il a été étudié par intermittence au cours des quatre dernières décennies.

Les premiers essais cliniques de vaccins anti tumoraux se sont concentrés sur l'identification et le ciblage des antigènes associés aux tumeurs (AAT) dans des contextes thérapeutiques, soit avec des peptides synthétiques, soit avec des cellules tumorales entières ou des lysats cellulaires. Bien que ces approches n'ont eu qu'un impact minime sur la survie globale, mais les efforts pour développer de telles thérapies se sont poursuivis au fil des années.

Avec l'apparition de nouvelles connaissances sur le microenvironnement de suppression des tumeurs (TME), des approches immunothérapeutiques ciblant des molécules inhibitrices ont commencé à apparaître. Parmi elles, la thérapie par points de contrôle immunitaire (ICP) qui a connu un succès extraordinaire grâce à des anticorps ciblant les lymphocytes T cytotoxiques (l'antigène 4 associé au lymphocyte T cytotoxique (CTLA4) ou le ligand 1 de la mort programmée (PD1)).

Des nouvelles données basées sur les inhibiteurs de points de contrôle ont conduit à l'apparition de multiples approches thérapeutiques combinées avec des vaccins anticancéreux.

En outre, les preuves d'immunosuppression et d'échappement immunitaire dans le cadre préventif et thérapeutique suggèrent que la vaccination combinée avec des inhibiteurs de points de contrôle pourrait être une solution optimale pour éviter les caractéristiques d'immunosuppression et d'invasion qui favorisent le microenvironnement tumoral (TME). Par exemple, la perte d'expression du CMH-I, la surexpression de PD-L1, la libération de TGF- $\beta$ , etc, par l'immuno surveillance pourraient être renforcées par l'administration de vaccins ciblant ces tumeurs (Bayó et al., 2021 ; kloor et al., 2020).

Il est important de noter que les réponses immunitaires spécifiques préexistantes introduisent le concept de surveillance immunitaire, qui établit que le système immunitaire surveille en permanence l'organisme à la recherche de cellules anormales ou transformées qui sont détectées par des molécules antigéniques spécifiques (Bayó et al., 2021 ; kloor et al., 2020).

Récemment, l'idée d'utiliser le CPV contre les cancers non viraux était associée à un risque élevé d'auto-immunité, car dans la grande majorité des essais cliniques, les antigènes ciblés étaient des AAT (Antigènes associés aux cancers), c'est-à-dire des antigènes qui ne peuvent pas être éliminés, qui dérivent généralement d'auto-antigènes qui sont sélectivement surexprimés dans les cellules tumorales ou impliqués dans la différenciation tissulaire, comme la glycoprotéine transmembranaire Mucin 1 (MUC1). Sachant que, les antigènes sont des molécules de nature protéique et peuvent être divisés suivant leur profil d'expression en quatre (04) groupes :

- Les antigènes associés aux tumeurs (TAA, pour *Tumor Associated Antigen*) qui sont des protéines normales du soi, non modifiées génétiquement, comprenant les cancer-*germline* ou *cancer testis antigènes* (CTA) ; ce groupe d'antigène est codé par des gènes dont l'expression est initialement silencieuse dans la majorité des tissus sains mais se retrouve réactivée par des modifications épigénétiques (le cas des cellules tumorales). Ce type d'antigènes est surexprimé dans les cellules cancéreuses et peut être exprimé en très faible quantité dans les tissus sains. La surexpression de ces antigènes entraîne une augmentation du nombre de complexes CMH-peptide présentés en surface cellulaire, qui conduit à l'activation des réponses immunitaires antitumorales.
- Les antigènes de différenciation qui sont exprimés par les cellules somatiques, d'après leur différenciation histologique, elles peuvent être saines ou tumorales.

- Les antigènes viraux impliqués dans l'oncogenèse des cellules saines infectées (tel que le papillomavirus humain (HPV)).
- Les antigènes spécifiques des tumeurs (TSA pour *Tumor specific antigens*) qu'on a pu les découvrir après l'émergence de nouvelles techniques ayant permis l'identification de d'antigènes tumoraux ; elles correspondent aux néoantigènes qui s'expriment uniquement dans les cellules cancéreuses (**Vrecko Sindy ,2018 ; Bayó et al., 2021 ; kloor et al., 2020**).

A la base les CPVs cherchent à moduler le système immunitaire de l'hôte pour induire une mémoire immunitaire durable et protectrice contre les antigènes liés au cancer, afin d'éliminer les lésions apparaissant *de novo*. Cet objectif est atteint par une induction optimale des réponses immunitaires innées, la capture des antigènes par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) telles que les cellules dendritiques (CD), et l'amorçage ultérieur des cellules T par les interactions CMH-TCR.








Le protocole suivi dans les essais vaccinaux consiste à l'administration du vaccin une fois par semaine pendant un mois, suivie d'une période de repos d'un mois qui fait ce qu'on appelle un cycle ; ce schéma a été répété jusqu'à un total de trois cycles (12 vaccinations) ; les vaccinations ont été réalisées alternativement sur la partie supérieure du bras droit et gauche.

Il existe plusieurs essais cliniques pour les CPVs couvrant tous les niveaux de prévention, et les antigènes cibles varient selon le stade auquel le vaccin est destiné. En général, la prévention primaire vise à éviter le déclenchement de la maladie, ce qui comprend la prévention chez les patients sains et le ciblage des lésions pré-malignes, tandis que la prévention secondaire vise à prévenir les rechutes de cancers, par exemple dans le sein controlatéral, ou à détecter et à traiter les lésions précoces.

Le choix du bon vecteur ou système d'administration d'un vaccin est déterminant pour les réponses immunologiques induites. Les plateformes d'administration des CPV comprennent actuellement les peptides synthétiques, les vecteurs viraux, les vaccins cellulaires et les acides nucléiques (ADN et ARNm) (**Bayó et al., 2021 ; kloor et al., 2020**).

Les avantages et les inconvénients de chacune d'entre elles sont résumés dans le tableau :

**Tableau II** : Avantages et inconvénients des vecteurs vaccinaux pour la prévention du cancer  
(**Bayó et al., 2021**).

	vaccin à acide nucléique			Peptides		cellulaire	
<b>Formulation</b>	 ADN/ARNm nue	 ADN/ARNm non enveloppé	 particules virales	 Epitopes	 SLP (Synthetic Long Peptides)	 cellules dendritiques	 lysats cellulaire
<b>Action mechanism</b>	l'induction des cellules hôtes pour qu'elles expriment des protéines/peptides antigéniques qui seront reconnus par les CPA et les cellules T spécifiques.			absorption et traitement in vivo par les CPA et amorçage ultérieur des cellules T		le chargement ex-vivo de DC autologues avec des antigènes spécifiques (ARNm, ADN, peptides, lysats cellulaires) et la ré-infusion pour déclencher des réponses immunitaires spécifiques.	
<b>Avantages</b>	mRNA et auto-adjuvant reconnu par les TLR purification facile et production par lots peut englober un grand nombre d'antigènes	un emballage efficace faible toxicité protection contre la dégradation faciliter l'échappement endosomal peut inclure des ligands sélectifs (voir dans les inconvénients)	auto-adjuvant capacité de migration vers les ganglions lymphatiques induction de réponses Th1 conditionnement et absorption efficaces sécurité	n'a pas besoin d'être traité par les APC spécificité production et stockage par lots faciles sécurité, induction de réponses CD4+ et CD8+ absorption par les APC	non limité à la fixation de HLA spécifiques englobent plusieurs épitopes production et stockage par lots faciles	sûr, bien toléré, effets secondaires minimes hautement immunogène, induction de réponses immunitaires complètes peut être chargé de divers types et d'antigènes multiples	accessibilité des antigènes les antigènes cibles n'ont pas besoin d'être identifiés de manière prospective peuvent être génétiquement modifiés pour sécréter des cytokines de stimulation immunitaire
<b>Désavantage</b>	absorption inefficace très sensible à la dégradation DNA: faible immunogénicité, peut s'intégrer dans le génome injection difficile et inconfortable	faible activité adjuvante *Le ciblage cellulaire reste un défi dans les essais sur l'homme. processus de fabrication et de mise à l'échelle difficiles agrégation, instabilité et élimination rapide	immune memory-driven neutralization of second doses structural instability due to lack of viral genome challenging manufacture process	restricting to specific HLAs la variabilité des réponses immunitaires induites require adjuvants challenging manufacture process due to specific aminoacids inefficient delivery	la fabrication est coûteuse et nécessite des infrastructures et du personnel spécialisés individualisation, ne permet pas la production en série	nécessite un échantillon de lésion - pas optimal pour les CPVs efficacité clinique limitée	

Abréviations : ARNm, ARN messager ; TLR, récepteurs de type péage ; CPA, cellule présentatrice d'antigène ; HLA, antigène leucocytaire humain ; CPV, vaccin préventif contre le cancer

Le facteur clé pour le choix de la plate-forme de vecteurs est le temps nécessaire pour concevoir, fabriquer et administrer le vaccin, et l'accessibilité des cellules immunitaires cibles ; car il y a une urgence liée à la maladie du patient :

✓ Vaccins à base d'acide nucléique et de peptides

Dans les vaccins peptidiques, ARNm et ADN, en général, l'administration d'antigènes solubles ou "nus" présente une très faible efficacité de ciblage et une immunité limitée en raison d'une dissémination rapide dans la circulation systémique. De plus, l'ARNm peut être spontanément absorbé par une variété de cellules par endocytose, ne laissant qu'une petite partie pour la capture par les cellule présentatrice d'antigène (CPA), sa traduction ultérieure et le traitement de l'antigène.

Les stratégies visant à protéger les molécules d'ARNm et d'ADN, telles que l'encapsulation dans des molécules lipidiques ou de polyéthylène glycol, sont très efficaces, et améliorent la stabilité et l'efficacité de ces molécules. L'efficacité des vaccins peut également

être considérablement améliorée par la combinaison avec des adjuvants immunogènes, tels que l'agoniste TLR3 poly ICLC ou le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-monocytes (GM-CSF).

✓ Vecteurs viraux

Les vaccins basés sur des vecteurs viraux ont également fait l'objet d'études approfondies en tant que plateformes de vecteurs en raison de leur nature intrinsèquement immunogène, et de leur capacité à introduire facilement du matériel génétique dans les cellules. L'un des inconvénients de cette stratégie est la neutralisation des vecteurs viraux par le système immunitaire. Pour résoudre ce problème, certaines études ont proposé une stratégie de priming-boosting, consistant en deux phases ; tout d'abord, l'amorçage par l'administration *in situ* d'antigènes tumoraux (c'est-à-dire des lysats tumoraux ou des antigènes synthétiques) ou *ex vivo* ; et deuxièmement, le renforcement par l'administration d'un vaccin synthétique personnalisé composé de ces antigènes qui ont généré les réponses immunitaires les plus puissantes.

✓ Vaccins cellulaires

Les vaccins à base de cellules comprennent à la fois l'utilisation de lysats de cellules tumorales entières ou de cellules présentatrices d'antigènes autologues chargées d'antigènes (ou une combinaison des deux), le plus souvent des cellules dendritiques. L'utilisation de cellules autologues chargées d'antigènes est beaucoup plus réalisable. Les cellules dendritiques ont été largement utilisées dans l'immunothérapie du cancer, avec plus de 200 essais réalisés. Ces approches impliquent généralement la génération *ex vivo* ou l'isolement de cellules dendritiques autologues (circulantes ou dérivées de monocytes) à partir de la cytophérèse d'un individu, et leur traitement ultérieur.

La vaste expérience acquise avec cette stratégie de vaccination a démontré qu'elle était cliniquement sûre et bien tolérée avec des effets secondaires minimes, hautement immunogène en termes d'induction d'anticorps spécifiques CD4+ et CD8+, surtout, capable d'induire des taux de réponse notables dans des contextes thérapeutiques (**Bayó et al., 2021**).

Dans le présent travail nous nous sommes intéressés aux individus atteints du syndrome de Lynch car ils constituent un excellent modèle clinique pour étudier les approches préventives vaccinales. Cela pourrait être dû aux caractéristiques clinico-histopathologiques directement liées à la charge élevée en frameshift peptid (PSF), ou peptide de décalage de



lecture suite à l'instabilité microsatellitaire ; et au fait que les cancers colorectaux à MMR sont parmi les plus réactifs aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires qui renforcent l'immunité adaptative antitumorale endogène (Bayó et al., 2021 ; kloor et al., 2020).

## 2. Thérapie vaccinale d'HNPCC

- **Immunologie**

Le syndrome de Lynch représente le cas idéal pour la surveillance de la réponse immunitaire humorale dans le cancer, une immunité adaptative endogène contre les peptides de décalage (FSP) est détectée chez les patients atteints de cancer MMR, ce qui suggère un rôle de surveillance immunitaire chez les porteurs de mutation de ce syndrome.

Cliniquement, les CCR à MSI+ se caractérisent par un meilleur pronostic et une fréquence moindre de métastases à distance par rapport aux CCR à microsatellites stables. Une infiltration dense de lymphocytes est une caractéristique typique des CCR à MSI+, suggérant une immunogénicité prononcée. Ainsi, il est tout à fait concevable que l'analyse des réponses immunitaires humorales contre un panel étendu de PSF (frameshift neopeptides) conduit à une fréquence d'anticorps cumulatifs et à une précision de diagnostic élevé. Ces anticorps dirigés contre les FSP étaient détectables chez les patients atteints du syndrome de Lynch (LS) ayant des antécédents de CCR à MSI+. En outre, des réactions de faible niveau d'anticorps ont également été observées chez des porteurs sains de mutations du LS (Syndrome de lynche) sans antécédents tumoraux.

D'après des réactions contre une variété de FSP, les différents frameshift neopeptides sont générés dans les cellules MSI+, donc des FSP sont une conséquence directe de la déficience en MMR et représentent alors des antigènes tumoraux susceptibles d'être reconnus comme " non-soi " par le système immunitaire et de déclencher une réponse immunitaire de l'hôte. De même, il est observé qu'une fréquence élevée de réponses immunitaires basées sur les cellules T contre un large spectre d'antigènes FSP a eu lieu.

La détection de réponses immunitaires humorales contre les FSP pourrait servir de base à un test sérologique pour identifier ou suivre les patients atteints de tumeurs MSI+ ou du syndrome de Lynch. Les réponses immunitaires sont dirigées contre les antigènes tumoraux classiques tels que p53, Her2/neu ou NY-ESO-1. La prévalence des réponses immunitaires humorales contre les FSP n'a pas été analysée jusqu'à présent. Le CCR MSI+ représente une entité tumorale idéale pour étudier les réponses immunitaires humorales spécifiques des

antigènes tumoraux et concevoir des tests d'anticorps sériques en raison de l'abondance des FSP et de leur prévisibilité par la bioinformatique.

Il est important de noter que les réponses immunitaires spécifiques préexistantes introduisent le concept d'immunosurveillance, qui établit que le système immunitaire surveille constamment l'organisme à la recherche de cellules anormales ou transformées qui sont détectées par des molécules antigéniques spécifiques. Au cours du développement tumoral, les cellules subissent un processus appelé immuno-édition, au cours duquel, en raison de la pression sélective de l'immunosurveillance, les cellules présentant des caractéristiques d'immunosuppression et d'évasion qui favorisent le microenvironnement tumoral (MME) (par exemple, perte de l'expression du CMH-I, surexpression de PD-L1, libération de TGF- $\beta$ , etc) sont sélectionnées.

Il y a plusieurs autres points à prendre en compte concernant les réponses immunologiques pour conférer une protection durable et optimale. Cet objectif est atteint par une réponse immunitaire innée, l'absorption des antigènes par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) telles que les cellules dendritiques (CD), et l'amorçage ultérieur des cellules T par les interactions CMH-TCR dans les ganglions lymphatiques de drainage, et des cellules T auxiliaires CD4+ et des cellules T cytotoxiques CD8+, qui généreront finalement des cellules T à longue durée de vie.

Parmi les nombreux facteurs qui peuvent avoir un impact sur la cascade de réponses immunitaire, c'est l'haplotype de l'antigène leucocytaire humain (HLA). Les HLA ce sont les molécules responsables de la présentation d'épitopes dérivés d'antigènes extracellulaires et intracellulaires au système immunitaire afin d'activer des cellules CD8+ (HLA-I) et CD4+ spécifiques. D'autre part (HLA-II), a une nature hypervariable caractéristique qui a un impact sur l'efficacité de la présentation de l'antigène en fonction de la séquence peptidique.

Par ailleurs les taux d'anticorps élevés sont fortement liés à des charges antigéniques élevées et qu'ils peuvent diminuer peu après l'ablation du cancer. Une association des anticorps avec la charge antigénique et une baisse des niveaux d'anticorps après l'ablation chirurgicale de la tumeur ont été précédemment rapportées pour certains des antigènes tumoraux connus, par exemple p53 et NY-ESO-1.

En conséquence, l'application de la sérologie des anticorps pour la détection de la récurrence de la maladie a été suggérée. Ainsi, il est concevable que la fréquence des

anticorps dirigés contre les FSP soit beaucoup plus élevée chez les patients avant ou au moment de la résection de la tumeur. Des études longitudinales sont actuellement en cours pour suivre en profondeur les réponses en anticorps avant chirurgie et à différents moments du suivi des patients atteints du syndrome de Lynch (**Reuschenbach et al. 2010; Bayó et al. 2021; Majumder et al. 2018**).

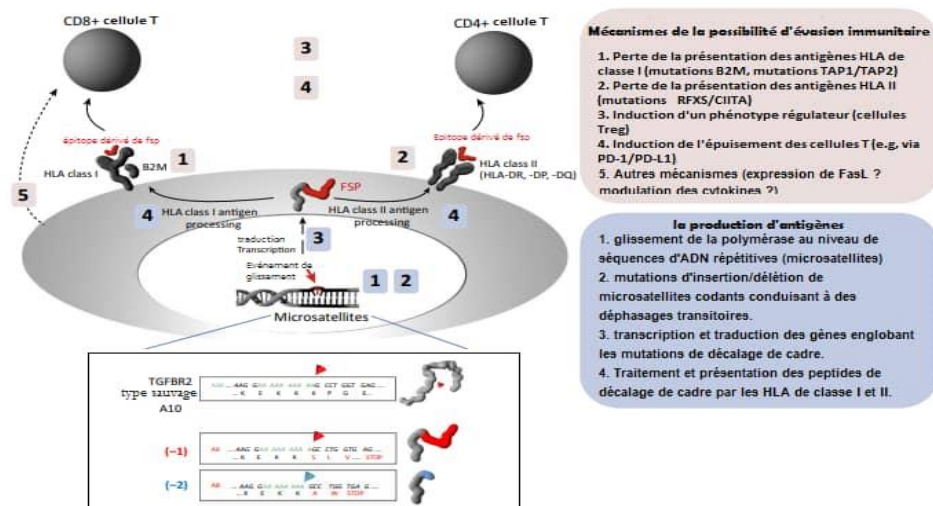
- **Notion de néoantigènes**

Le syndrome de Lynch caractérisé par les erreurs de mésappariement qui apparaissent plus couramment dans des régions répétitives et les rendant instables (MSI). L'absence de réparation de ces erreurs génère des insertions ou des délétions d'un à deux nucléotides, causant un décalage du cadre de lecture. Ces décalages dans certains gènes peuvent engendrer de nouveaux peptides antigéniques (**Mbida, 2021**) ; en d'autre terme les antigènes peptidiques à décalage de cadre (FSP) ont été décrits très tôt comme une source potentielle d'immunogénicité contrairement aux antigènes associés aux tumeurs, ces peptides seraient utiles pour activer des lymphocytes T cytotoxiques (CTLs), et cibler d'une façon spécifique les cellules tumorales sans rencontrer une tolérance immunitaire (**Rudy,2001**).

Selon les résultats trouvés, il a été révélé que tous les peptides candidats à décalage de cadre n'étaient pas capables d'activer des cellules T spécifiques. Seulement quelques candidats peuvent induire des lignées de CTL spécifiques de l'antigène contre les cellules cibles, le plus connu c'est le peptide FSP02 causé par une mutation de décalage du gène TGFbRII dont on sait qu'il est muté dans la majorité des cancers colorectaux à MSI+ (**Kloor, 2016**).

**Tableau III : Fréquences des mutations des microsatellites (Kloor, 2016).**

Gène	MSI CCR	Cancer d'endomètre
TGFBR2	73%	15%
TAF1B	70%	58%
AIM2	51%	50%
ASTE1	70%	25%
ACVR2	67%	13%
CASP5	47%	11%
NDUFC2	40%	20%
SLC22A9	69%	23%
MSH3	42%	19%
SMAP1	48%	20%
OR7E24	62%	30%
KIAA2018	59%	27%
JAK1	0%	30%
C180RF34	29%	30%



**Figure 12: Interaction tumeur-cellule immunitaire dans les cancers à MSI+ (Kloor, 2016).**

- **Vaccin à base de peptides de décalage (FSP)**

La stratégie de vaccination contre les néoantigènes peptidiques de décalage de lecture induits par l'instabilité des microsatellites est très prometteuse pour les personnes atteintes du syndrome de Lynch. Ce qui est important du point de vue préventif, c'est que le vaccin cible spécifiquement les néoantigènes des FSP. Par conséquent, une base de données exhaustive des gènes candidats et de FSP dérivés a été établie, plus de 4 FSP candidats partagés par différentes tumeurs intestinales MSI ont été identifiés et validés.

Les FSPs ont généré des réponses immunitaires cellulaires et humores, selon les analyses ELISpot (enzyme-linked immunospot qui est une technique immuno enzymatique permettant de dénombrer les cellules à partir de leur sécrétion), qui montrent une réponse spécifique des cellules T CD8 pour une réponse mixte de lymphocytes T CD4/CD8 et une réponse spécifique des lymphocytes T CD4 ; ils ont également provoqué des réponses immunitaires humores, ce qui est cohérent avec la restriction observée des réponses immunitaires cellulaires aux cellules T CD8, mais pas CD4 qui jouent un rôle majeur dans la médiation des réponses immunitaires humores.

Lors de l'analyse de l'infiltration des cellules immunitaires des tumeurs chez des patients ayant reçu le vaccin FSP, il a été observé une densité significativement élevée de cellules T CD4-positives et CD8-positives dans les tumeurs par rapport aux cas témoins non vaccinés ; la densité de cellules T CD4-positives était généralement plus élevée que la densité de cellules T CD8-positives. Les résultats de ces études ont aussi montré que la vaccination par FSP présente une faible toxicité, les effets indésirables systémiques étaient rares et très probablement sans rapport avec les agents vaccinaux (**Kloor et al., 2020 ; Inderberg et al., 2017 ; Gebret et al., 2021**).

- **Exemple de mutation TGF $\beta$ RII**

Certains patients atteints de CRC MSI+ pourraient bénéficier d'une immunothérapie ciblant les néoantigènes communs tels que le TGF $\beta$ RII muté. La mutation du récepteur II du facteur de croissance  $\beta$  transformant (TGF $\beta$ RII<sub>mut</sub>) se trouve chez les patients atteints du syndrome de Lynch et dans les cas de cancers colorectaux et gastriques sporadiques présentant une instabilité des microsatellites. Elle donne naissance à des peptides immunogènes précédemment utilisés pour la vaccination de patients atteints de cancer colorectal MSI+.

Le principe consiste à isoler un clone de lymphocytes T cytotoxiques (CTL), montrant une restriction pour le gène HLA-A2 en complexe avec le peptide TGF $\beta$ RII muté, et la modification de son TCR pour rediriger les cellules T contre des lignées cellulaires de carcinome du côlon portant la mutation citée ci-dessus. Enfin, les cellules T transduites avec le TCR spécifique du TGF $\beta$ RII mut restreint à HLA-A2 ont démontré leur capacité à réduire significativement la croissance du cancer colorectal et améliorer la survie du patient. Ce qui montre que le facteur de croissance transformant  $\beta$  II (TGF $\beta$ RII) est une cible commune des mutations inactivatrices qui se produisent dans environ 90 % des cancers MSI (**Kloor et al., 2020 ; Inderberg et al., 2017 ; Gebret et al., 2021**).

- **Evaluation du vaccin à base de FSP**

Pour évaluer la vaccination à base de FSP dans le cadre de la prévention, les chercheurs ont essayé de comparer la survie des patients vaccinés à celle des patients témoins. Ils ont pu démontrer une meilleure immunité anti-FSP, une réduction de la charge tumorale et une prolongation significative de la survie des patients recevant le vaccin contre les FSP par rapport aux témoins non vaccinés (**Kloor et al., 2020 ; Inderberg et al., 2017 ; Gebret et al., 2021**).

**APPROCHE  
METHODOLOGIQUE**

## VII. Approche méthodologique

### 1. Patients et méthodes

#### 1.1. Type et population d'étude

L'étude que nous avons entreprise est une étude rétrospective, sur une population de l'Est Algérien, de sept cent (700) patients présentent une pathologie colique, clinique et/ ou endoscopique dont : 268 présentent un cancer colorectale prouvé sur l'étude anatomopathologique. Pris en charge au niveau du centre Hospitalo-universitaire Ben Badis à Constantine (CHUC) ; cette étude ayant intéressée les prélèvements de : biopsies coliques, biopsies rectales, pièce de colectomies et résections rectales, adressés au niveau du service d'Anatomie et Cytologie Pathologique sur une période de quatre ans (04 ans) (2018-2021).

#### Facteurs d'inclusion

Notre enquête épidémiologique s'intéresse aux patients diagnostiqués pour des adénocarcinomes du côlon et du rectum.

#### Facteurs d'exclusion

Inflammations chroniques spécifiques et non spécifique, tumeurs bénignes, tumeurs malignes autre (les carcinomes).

### 1.2. Méthodes

#### Approches de diagnostic

Au cours de notre stage pratique au niveau du service d'Anatomie et Cytologie Pathologique CHUC nous avons eu la chance de manipuler les tests de diagnostic suivants : analyse anatomopathologique, tests immunohistochimie et test KRAS.

## 2. Technique de diagnostic

### 2.1. Préparation des blocs

Consiste à analyser au microscope des tissus ou des cellules prélevés au cours d'une biopsie (prélèvements de tissus de petite taille), ou d'une chirurgie (coloproctectomie). Il s'appuie sur des bases fondamentales d'Anatomie normale, d'histologie et de cytologie pour identifier des anomalies morphologiques macroscopiques et microscopiques et sur des



techniques d'immunohistochimie, de cytogénétique, et de biologie moléculaire pour identifier des anomalies moléculaires dans les cellules ou les tissus.

Le but de cette technique dite histologique pour établir un diagnostic et discerner les causes et les mécanismes de la pathologie (pour décider le type de traitement). Cette technique ne marche pas avec des prélèvements sanguins.

Il s'agit alors non seulement de préciser le degré d'envahissement de la paroi du côlon par le cancer (degré d'infiltration), mais aussi de rechercher une éventuelle extension de la maladie dans les ganglions lymphatiques voisins.

L'examen des prélèvements est d'abord macroscopique (observation à l'œil nu des lésions macroscopiques). Puis à l'aide d'un microscope (examen microscopique) par un médecin appelé anatomopathologiste ou pathologiste. Ce dernier rédige un compte-rendu qui est transmis au médecin qui a prescrit l'examen.

Il existe 5 étapes de préparation des échantillons :

### ➤ **Etude macroscopique**

Lorsqu'un prélèvement parvient au laboratoire, il est enregistré et reçoit un numéro d'identification unique. Celui-ci recopié sur les blocs et les lames. Cette étape se fait dans la salle de macroscopie, où tous les prélèvements reçus se préparent sous la hotte. La macroscopie est un diagnostic à l'œil nu où le médecin fait la description détaillée de la pièce opératoire (la pièce est examinée, mesurée, pesés, et palpée ...).



**Figure 1.** Pièce de proctectomie totale

## ➤ Fixation

Cette étape est indispensable pour conserver la morphologie cellulaire, elle doit être débutée très rapidement après l'obtention du prélèvement. Elle peut être réalisée en plongeant les pièces prélevées dans un liquide fixateur qui s'appelle le formol pendant 48h -72 h.



**Figure 2.** Pièce chirurgicale fixée.

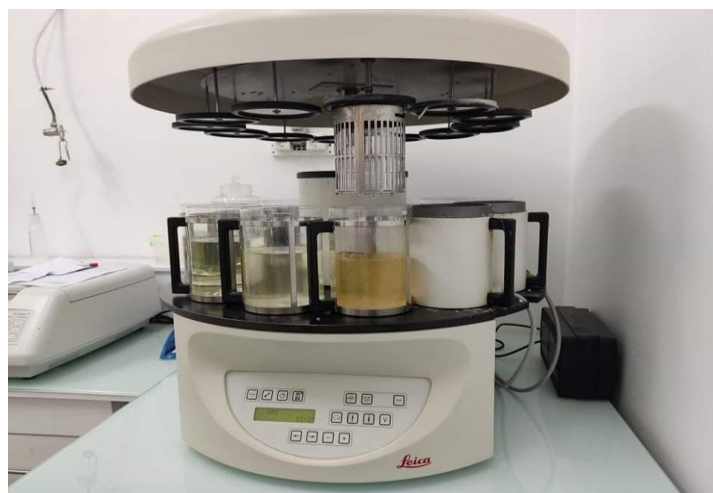
Après fixation, le médecin passe à disséquer le côlon ou le rectum selon le plan longitudinal et faire une description des tumeurs (la taille, l'aspect, le degré d'infiltration et la distance par rapport aux marges chirurgicales), décrire la présence ou non d'autres lésions comme les polypes. Si ces dernières existent, il faut décrire leur nombre et leur aspect ; prélever des fragments à partir de la masse tumorale et des limites d'exérèse chirurgicale ; enfin mettre les fragments dans les cassettes et les conserver dans le formol.



**Figure 3.** Etapes de fixation

### ➤ Déshydratation

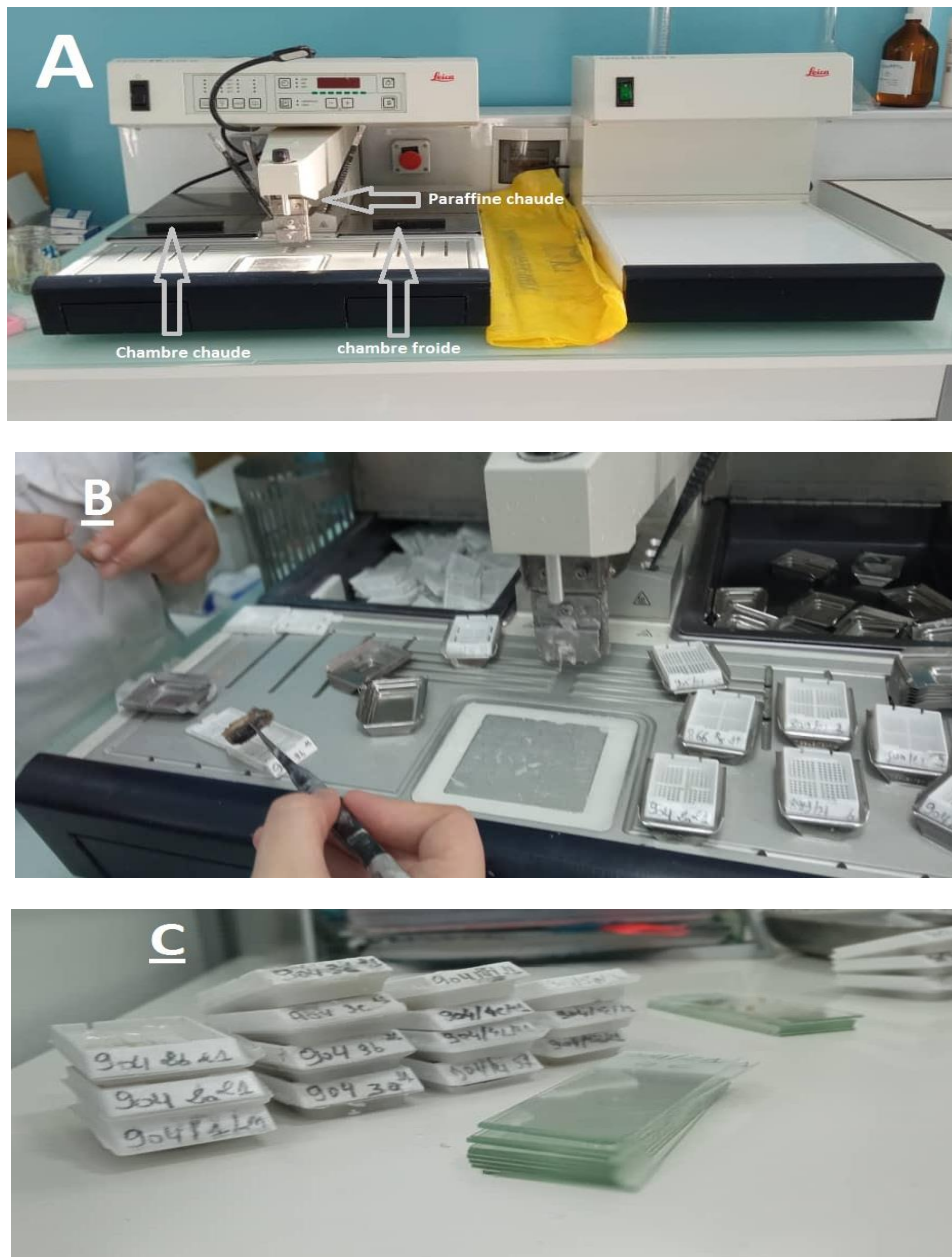
Cette étape est réalisée à l'aide d'un automate de déshydratation (le technicum) qui contient 12 baquets, les cassettes qui contiennent les tissus fixés sont inclus par un flacon dans le technicum et se déplacent d'un baquet à un autre (3 baquets d'alcool, 6 baquets pour le xylène et 3 baquets de paraffine). Pendant une période de 16h-20h. Le but de ces étapes est de remplacer l'eau par la paraffine qui est miscible à l'eau pour avoir une pièce bien séchée et bien rincée. (La paraffine assouplit la pièce pour faciliter la coupe).



**Figure 4.**Automate de déshydratation

## ➤ Inclusion

Elle consiste à rigidifier l'échantillon avec un milieu d'inclusion de paraffine pour faciliter la coupe. L'étape d'inclusion se fait par un appareil spécial divisé en deux chambres une chambre chaude et l'autre froide (figure 48 A). On enlève l'échantillon par une pince à partir des cassettes et la placer dans un moule métallique contenant la paraffine (figure 48 B), ensuite on met les blocs dans le congélateur à (-54°C), pour renforcer leur solidité et faciliter leur coupe.

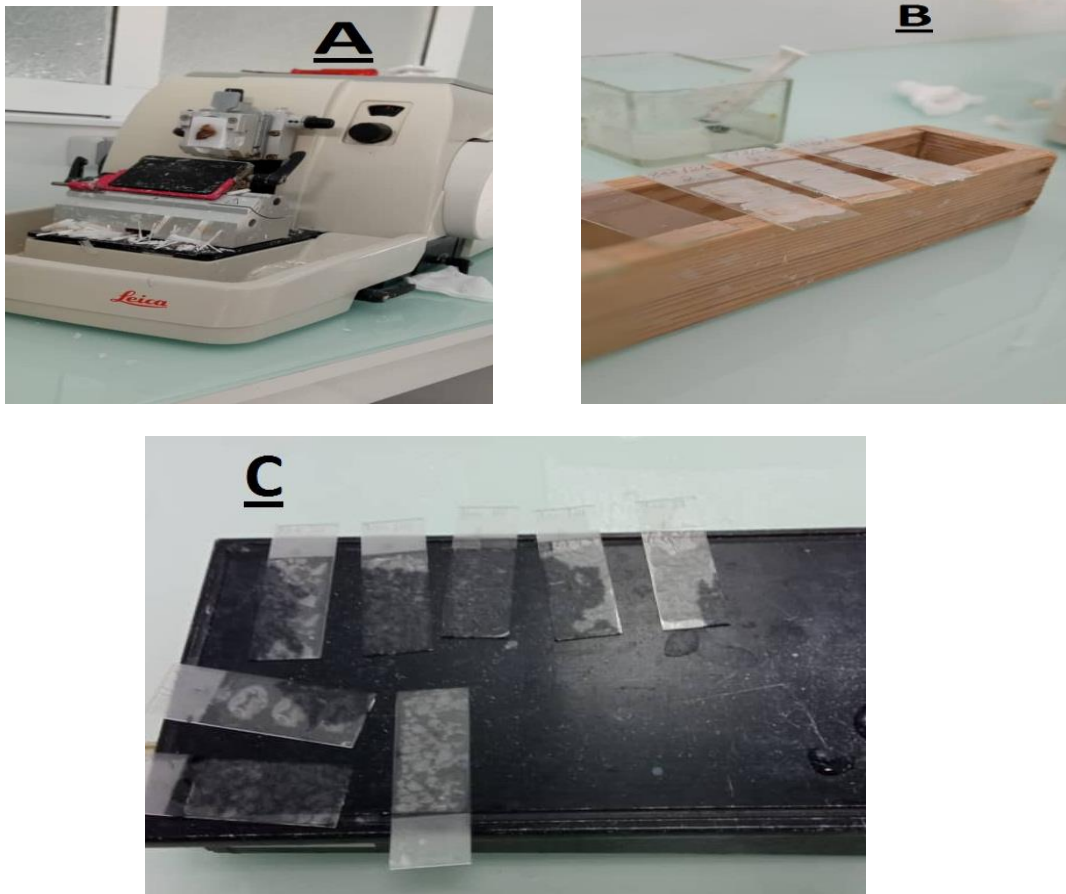


**Figure 5.** Les différentes étapes de l'inclusion en paraffine.

## ➤ Coupe histologique

Cette étape permet de réaliser des tranches tissulaires appelées coupes, de quelques microns. Les coupes se feront à l'aide d'un microtome (figure 50A), avant d'être étalées sur des lames de verre qui doivent être marquées par le même numéro du bloc qui leur correspond. Les lames sont ensuite placées sur des plaques chauffantes pour faciliter l'étalement d'échantillon (figure 50C). Après on met les lames dans le porte lame et les placer dans l'étuve à 56°C.

La coupe est une étape importante de la préparation des lames elle conditionne la bonne observation de l'échantillon en microscope.



**Figure 6.** Etapes de préparation des lames.

Une fois nos lames sont prêtes, on peut les utiliser dans plusieurs analyses :

- Observation microscopique
- Analyse de biologie moléculaire (test KRAS)
- Analyse Immunohistochimie

## 2.2.Observation microscopique

Les deux étapes spécifiques pour l'observation microscopique sont décrites ci-dessous :

### ➤ La coloration

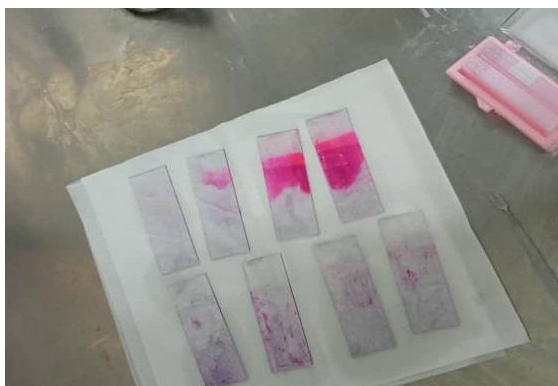
Elle est réalisée par la coloration hématoxyline éosine (HE). La coloration permet d'accentuer les contrastes pour reconnaître et différencier les éléments de matériel biologique. L'échantillon est déparaffiné et réhydraté ce qui permet aux colorants polaires d'imprégner les tissus. Après la coloration, la lame est rincée et déshydratée pour le montage.



**Figure 07.** L'étape de coloration.

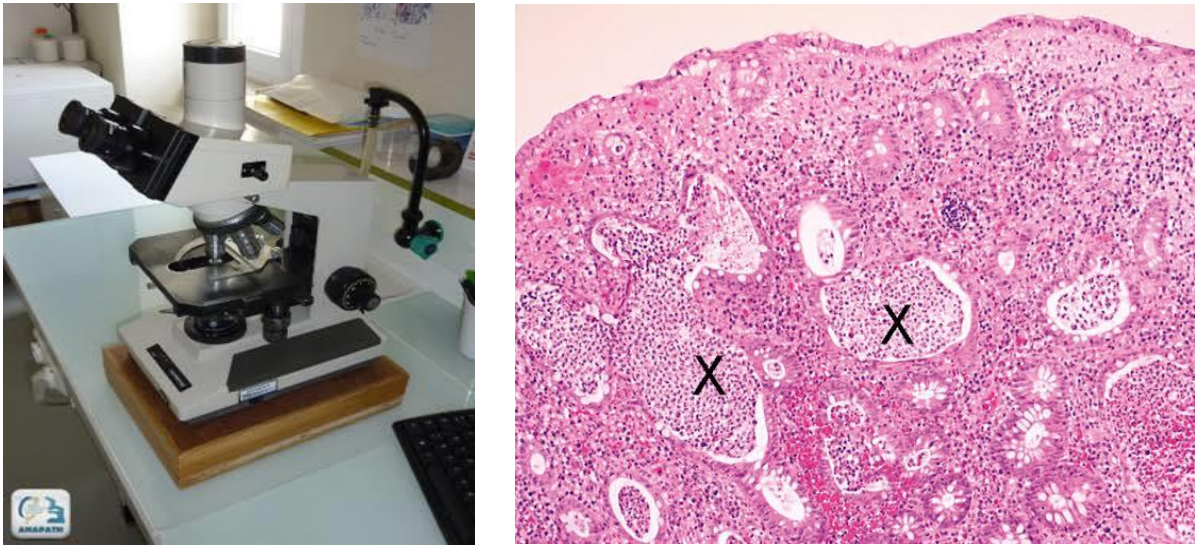
### ➤ Le montage

Les coupes sont montées entre lame et lamelle par un produit permettant leur adhérence (la résine). Dans cette étape les lames sont prêtes à être stockées (jusqu'à 5ans) ou observées par un microscope optique.



**Figure 08.** Montage par la résine.

## ➤ Observation



**Figure 09.** Observation des lames sous microscope optique.

- La lecture des lames se fait avec un microscope photonique.
- Un compte rendu détaillé est rédigé, récapitulant le diagnostic, l'étendue des lésions, les limites d'exérèse, avec précision du stade et du grade de la maladie.
- La conservation des lames étant excellente (plusieurs dizaines d'années), elle permet un archivage à long terme.

### 2.3. Test k-Ras

Pour orienter un bon diagnostic et une classification précise avec un choix de traitement spécifique pour un patient atteint de cancer, on doit identifier les anomalies génétiques au niveau des cellules cancéreuses. Le gène RAS subit des mutations qui conduisent généralement à une activation de la voie de signalisation de l'EGFR (récepteur EGF). Des anomalies liées à ce gène qui se trouve muté dans presque la moitié des CCR doit être cherchée principalement pour une prise en charge thérapeutique ciblée et appropriée.

La protéine KRAS et la protéine NRAS sont les principaux type de mutation au niveau du gène RAS étant situées en aval de la voie de signalisation EGFR, la cause de leur mutation est l'insuffisance du traitement anti-EGFR.

## ➤ Principe du test KRAS

Pour chercher des mutations RAS on fait intervenir des techniques de biologie moléculaire, depuis des prélèvements tumoraux à partir des biopsies ou bien à partir des pièces opératoires si une chirurgie a eu lieu. La technique se fait par l'analyse des séquences du gène cible qui permet d'identifier s'il y a une présence ou non d'une anomalie cherchée.

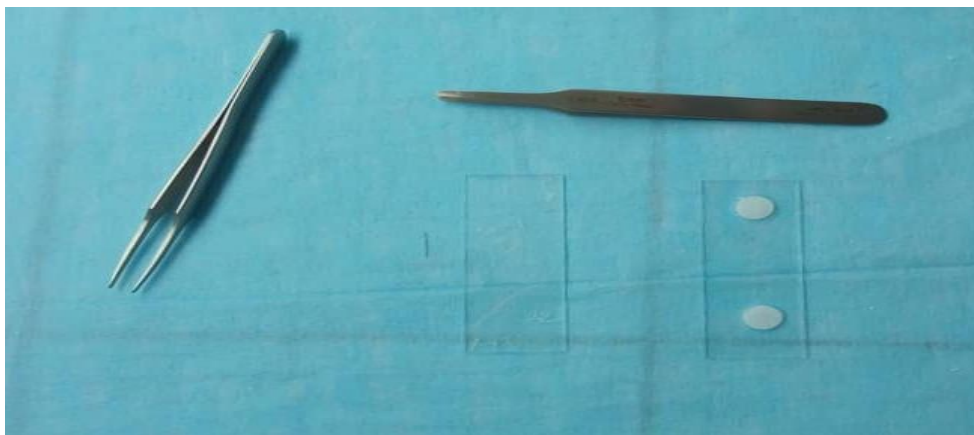
Durant notre stage pratique, deux cartouches ont été utilisées pour l'identification de 6 mutations du codon 600 du gène BRAF, 16 et 18 mutations des codons 12,13, 59, 61, 117 et 146 des gènes NRAS et BRAF. Pour obtenir le diagnostic on a travaillé sur la plateforme *Idylla de Biocartis*. Un automate avec une technologie utilisant la PCR multiplex en temps à base de biopsies de tumeurs ou de métastases, FFEP (fixées au formol et incluses en paraffine).



**Figure 10.** Automate utilisé pour la détection de mutations des gènes BRAF et KRAS.

- Les étapes de la technique sont les suivantes :

On dépose deux pièces de papier Whatman sur une lame.



**Figure 11.** Etape N 01



On les hydrate avec du l'eau exempte de nucléase.



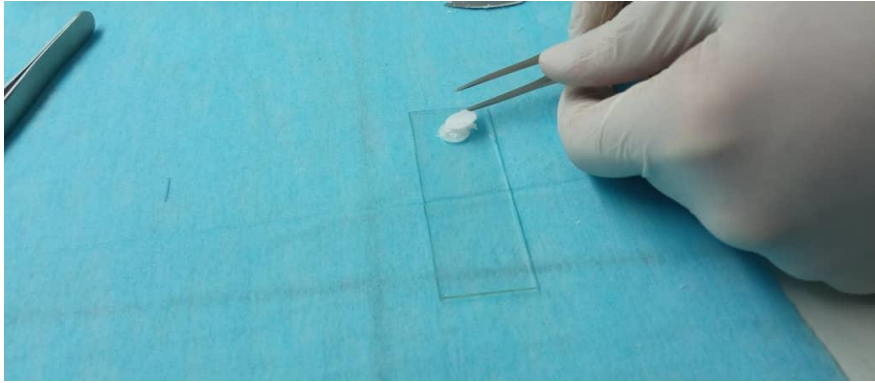
**Figure 12.** Etape N 02

Puis on gratte l'échantillon tumoral avec un bistouri et on le repose sur les papiers Whatman.



**Figure 13.** Etape N 03

On superpose les deux papiers Whatman l'un sur l'autre où l'échantillon se trouve entre eux.



**Figure 14.** Etape N 04

On met le tout dans une cartouche, où on enregistre le numéro du patient.



**Figure 15.** Etape N 05

On scan le code QR de la cartouche avec l'automate.



**Figure 16.** Etape N 06

On met la cartouche dans l'automate, et on fait entrer le numéro du patient avant de cliquer sur «lancer».



**Figure 17.** Etape N 07

**NB : Cette technique de séquençage n'a pas besoin de coloration.**

On peut lancer plusieurs cartouches en même temps. Une cartouche prend en moyenne une heure et quarante-cinq minutes (1h : 45min). Une fois la technique lancée « lancer », il est impossible d'arrêter l'automate.

Si le résultat obtenu à partir de l'automate indique que le prélèvement est muté pour le gène *KRAS*, si le résultat obtenu indique que le prélèvement est sauvage pour le gène *KRAS*, on lance une deuxième fois pour le gène *BRAF*.

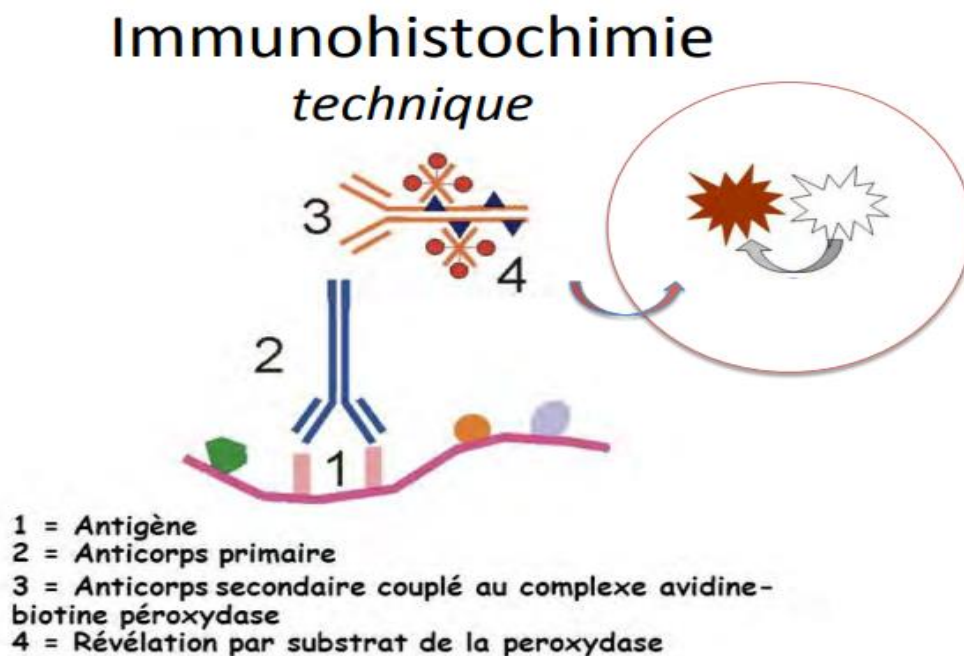
### ➤ **But**

Cette technique de séquençage a pour but d'identifier les patients présentant un CCR qui peuvent bénéficier de la thérapie ciblée anti EGFR et d'analyser le statut mutationnel somatique des gènes *KRAS*, *NRAS* et *BRAF* chez ces patients, ensuite identifier la relation entre le statut mutationnel et certaines caractéristiques clinico-pathologiques. Si la demande de réalisation du test RAS est suffisamment précoce elle permettra au clinicien de savoir le

statut mutationnel RAS de son patient au moment de la décision du traitement pour une meilleure prise en charge thérapeutique.

### 2.4.L'analyse immunohistochimie

L'immunohistochimie (IHC) est une technique d'histologie visant à localiser une protéine donnée dans un tissu. Le principe d'une réaction immunologique (antigène-anticorps), repose sur la reconnaissance d'un antigène par un anticorps spécifique et la révélation de ce complexe antigène-anticorps par une réaction chimique grâce à une enzyme et son substrat. Donc « immu » pour l'utilisation des anticorps, « histo » détection des protéines dans un tissu et « chimie » pour révélation de complexe par réaction chimique.



**Figure 18.** Principe de la technique Immunohistochimique.

## ➤ L'intérêt de la technique

L'immunohistochimie est largement utilisée pour le diagnostic et/ou le suivi de cancers par mettre en évidence certaines protéines marqueurs des cancers, qu'elles soient cytoplasmiques, membranaires ou nucléaires d'une part et pour l'identification de l'origine d'une métastase ainsi que la détection de molécules ayant une importance pronostique et/ou thérapeutique (récepteurs hormonaux d'un cancer mammaire par exemple) d'autre part.

## ➤ Principe de la technique

Le principe de cette technique est la détection des protéines marqueurs de cancer dans un tissu cancéreux par l'utilisation des anticorps spécifiques marqués soit par marquage direct ou indirect. Nous avons eu la chance d'observer et manipuler la technique en détail au niveau du service d'Anatomie et cytologie pathologique du CHUC, les étapes de la technique sont comme suit :

- **Préparation des lames**

Les coupes réalisées par microtomes sont étalées sur des lames silanisées qui contiennent le silane qui permet à la surface des lames d'être mise sous pression avec une charge positive qui fixe toutes sortes de coupes sur les verres.

Séchage des lames dans une étuve à ventilateur pendant une nuit, puis rinçage et déparaffinage des lames après refroidissement à l'air libre par l'utilisation de xylène, alcool et du l'eau distillée.



**Figure 19.** Etape de rinçage et déparaffinage.

Les lames sont enfin mises dans une solution de démasquage pendant 40 minutes à Ph 9 ou Ph 6 (selon le type d'anticorps) afin de libérer les épitopes des protéines cellulaires de toute impureté détectée.

- **Préparation des anticorps**

Nous avons deux types d'anticorps : des AC prêts à l'emploi directement et un deuxième type nécessitant une dilution par un diluant spécifique.

- **L'ajout de la peroxydase**

En premier temps les lames sont lavées par le tampon de lavage TBS qui permet à maintenir les caractéristiques morphologiques des anticorps et leurs épitopes. Ensuite sur les la peroxydase est ajoutée sur les lames pendant 5min ; cette enzyme catalyse les réactions d'oxydo-réduction afin d'éliminer les peroxydes trouvées dans les cellules.

- **L'ajout d'anticorps primaire**

Sur les lames tissulaires une solution d'anticorps primaires est déposée pendant 30 minutes ; ce sont les anticorps qui reconnaissent les antigènes d'intérêt. Cette étape nécessite un milieu humide par incorporation d'un gaz spécifique.



**Figure 20.** Etape d'anticorps primaire.

Les lames sont ensuite lavées après les 30 minutes par une solution BTS pour éliminer l'excès des anticorps non fixés

- **L'ajout d'anticorps secondaires**

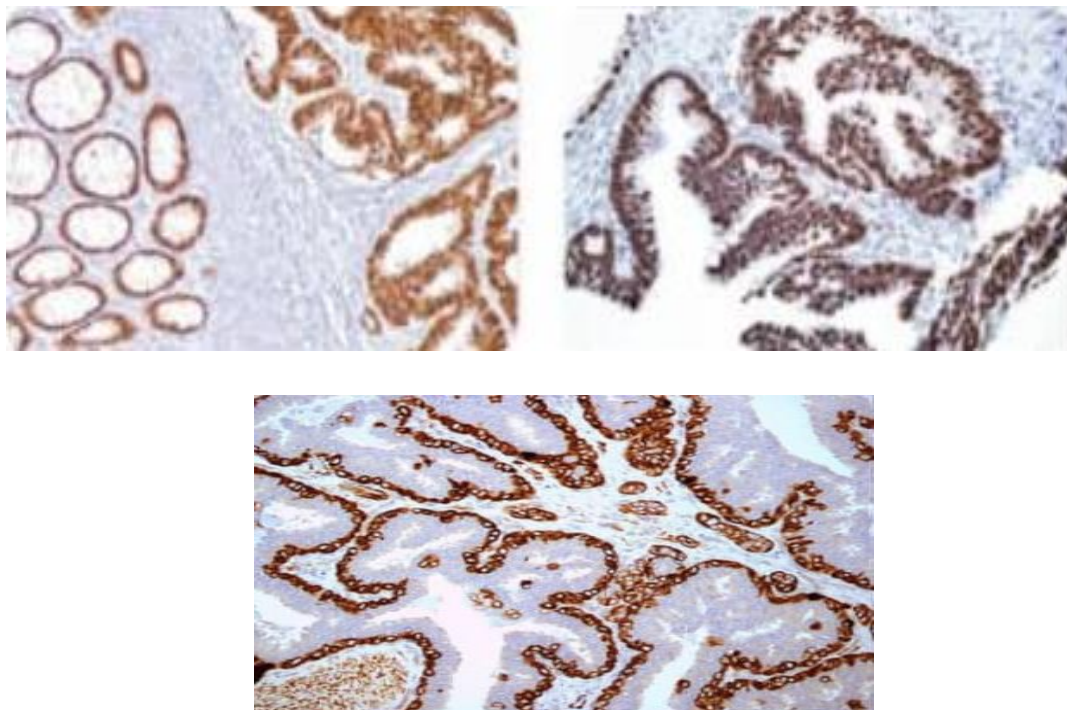
On peut l'appeler aussi l'anti anticorps, les anticorps secondaires vont se fixer sur les anticorps primaires par la reconnaissance de leurs parties constantes (technique de marquage indirect) ; (cette étape dure 30 minutes).

- **L'ajout de DAP**

L'anti anticorps sont couplés avec une enzyme, pour cela les lames sont incorporées dans un substrat de cette enzyme qui est la DAP pendant 10 minutes, l'enzyme se charge de transformer ce substrat en produit coloré marron (chromogène) ; ainsi les cellules contenant l'antigène seront marron et on peut les observer par microscope et les détecter.

- **Contre coloration par l'Hématoxyline**

L'Hématoxyline est un colorant permettant la coloration des noyaux cellulaire en bleu violet, pour faciliter l'observation et la détection des cellules sous microscope. La dernière étape consiste en le montage des lames ; après un petit passage d'hydratation en xylène des lamelles sont fixées sur les lames avec un fixateur pour la préservation des tissus pendant les 5 ans de stockage.

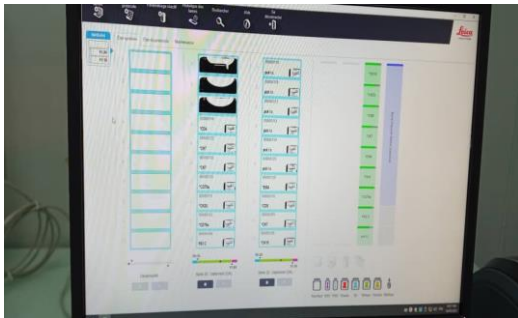


**Figure 21.** Observation microscopique des résultats d'analyse immunohistochimie.

### ➤ **Technique automatisée**

Par l'utilisation d'un appareil à système d'automatisation précise à la technique combinée avec une coloration de haute qualité. Le système comporte trois plateaux, chaque plateau comportant 10 lames à la fois.





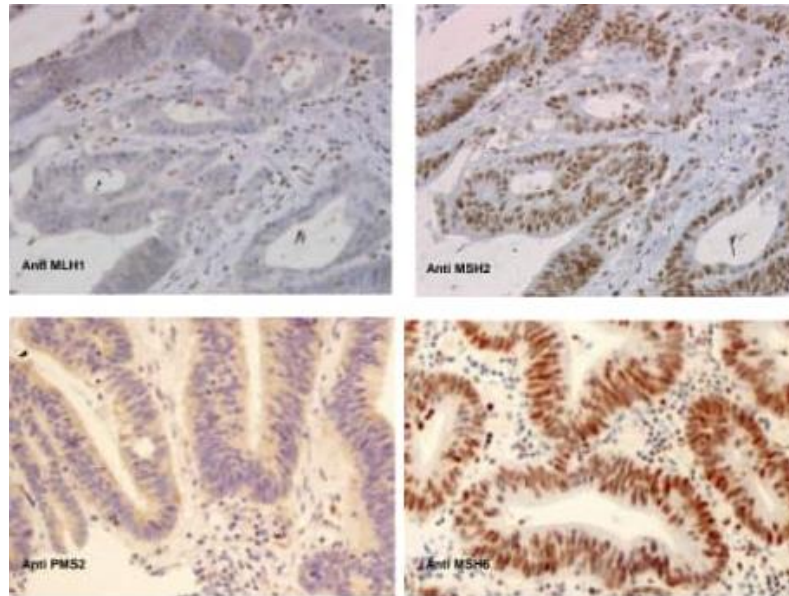
**Figure 22.** Automate BOND-MAX®.

## **Le rôle de la technique pour détecter la déficience de système MMR**

Le principe de cette technique est utilisé pour détecter les marqueurs protéiniques de la déficience de système MMR présentés en 04 protéines MMR (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6)

Les résultats d'expression possibles :

- Maintien d'expression des 4 protéines = Cas normal
- Perte d'expression de protéines MMR = Cas développant un syndrome de Lynche à risque de développer un CCR.



**Figure 23.** Observation microscopique de résultat Immunohistochimie dans le cas de cancer colorectal.

### 3. Analyse statistique

Dans le présent travail nous avons décrit les différents paramètres sociodémographiques et médicaux pour la population d'étude. Les variables d'étude étaient :

L'incidence des cas, l'âge, le sexe, la localisation, le type histologique, le grade de différenciation, l'infiltration des structures ganglionnaire et vasculo-nerveuse, degré d'invasion et les berges des pièces.

Les résultats statistiques obtenus pour tous les paramètres considérés ont été traités par le logiciel Microsoft Office Excel.

# **Résultats et discussion**

## VIII. Résultats et discussion

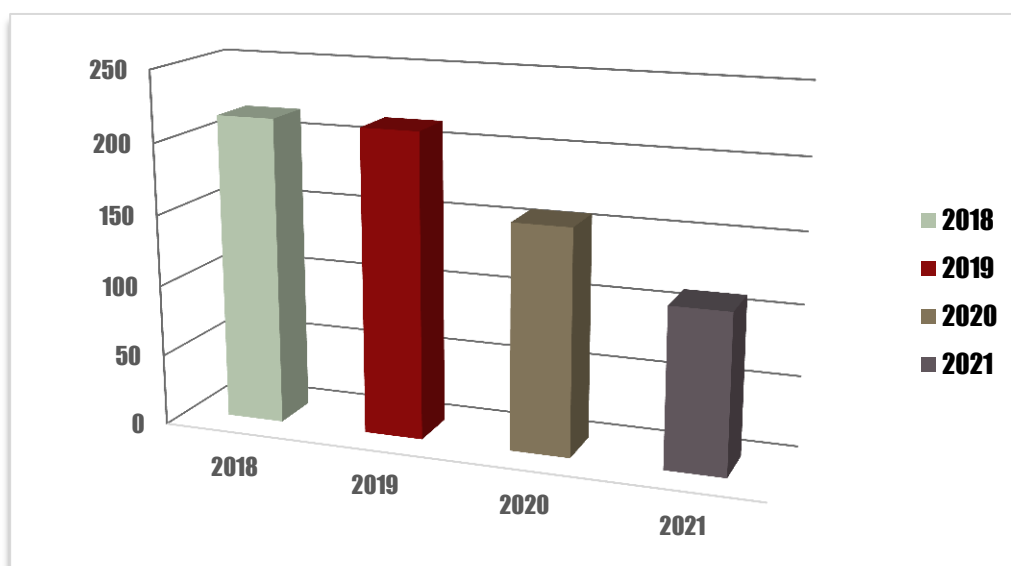
### Analyse statistique

#### 1. Evolution des cas pendant la période (2018-2021)

Dans un premier temps, nous avons analysé 700 cas présentant une pathologie colique, clinique et/ou endoscopique pris en charge au niveau du service d'Anatomie et Cytologie Pathologique CHUC, la répartition des cas sur les quatre (04) dernières années est décrite dans le tableau I.

**Tableau I.** Nombre de cas suspects (2018-2021).

Année	Nombre de cas
2018	216
2019	214
2020	158
2021	112
Total	700



**Figure 24.** Nombre de cas suspects (2018-2021).

La répartition des cas sur les quatre dernières années montre une diminution du nombre de cas ; cette dernière peut être liée au développement du secteur privé en matière de laboratoires d'anatomie pathologiques, le confinement que l'Algérie a connu lors de la pandémie COVID-

19 pendant la période (2019-2021) ainsi que la fermeture provisoire des services chirurgicaux, d'où provient la majorité des pièces opératoires.

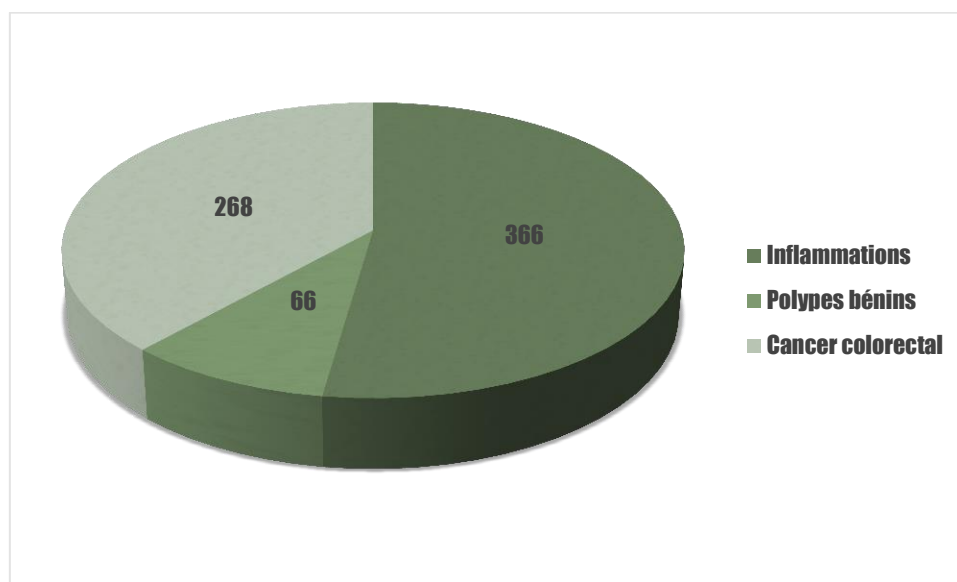
## 2. Types de pathologies diagnostiquées

Selon les comptes rendus des patients de notre étude : nous avons mis en évidence trois (03) entités anatomopathologiques :

- Inflammations intestinales spécifiques et non spécifiques.
- Polypes intestinaux bénins.
- Cancer colorectal confirmé

**Tableau II.** Répartition des cas en fonction du type de pathologie diagnostiqué

Pathologie	Nombre des cas	Pourcentage
Inflammations	366	52 %
Polypes bénins	66	38 %
Cancer colorectal	268	10 %
Total	700	100 %



**Figure 25.** Répartition des cas en fonction du type de pathologie diagnostiqué.

Selon la répartition des cas, nous avons observé que les inflammations représentaient la classe majoritairement diagnostiquées au niveau du service d'Anatomie et Cytologie Pathologique CHUC avec un nombre de 366 cas sur un total de 700 cas, ce qui équivaut la moitié des cas (52 %). Suivi en deuxième position par les cas développant un cancer

colorectal, avec un nombre de 268 cas (38 %). Vient en troisième et dernière position des cas ayant des polypes bénins, avec un nombre de 66 cas, ce qui représente (10 %) des cas.

Les patients présentant des inflammations chroniques représentent les cas les plus exposés au risque de développer un cancer colorectal, ce qui est en cohérence avec l'étude menée par **(Puddu et al, 2006)**. Selon cette équipe de chercheurs, les maladies inflammatoires présentent un risque 30 fois plus élevé pour développer un cancer colorectal précoce.

## 3. Incidence annuelle des cancers colorectaux

Sur les 700 cas trouvés dans notre étude au niveau du laboratoire, le diagnostic de cancer colorectal a été confirmé pour 268 cas, soit un taux de 38 %. L'incidence annuelle des CCR dans la région de Constantine montre que l'augmentation des CCR est variable d'une année à l'autre, avec une moyenne de 67 cas par an.

**Tableau III.** Incidence par année des cancers colorectaux

Année	Nombre de cas CCR
2018	71
2019	77
2020	74
2021	46
Total	268



**Figure 26.** Incidence par année des cancers colorectaux.

Nous avons observé que le nombre le plus élevé de cas confirmés de CCR a été diagnostiqué en l'an 2019, l'incidence la moins élevée a été enregistrée en l'an 2021. Cependant aucune conclusion ne peut être tirée de ces observations à cause de la crise sanitaire qu'a connue le pays ces dernières années.



## 4. Répartition des cas de CCR en fonction d'âge

Tableau IV. Répartition selon l'âge.

Age	Nombre de cas	Pourcentage
<20	0	0 %
20-40	20	7,46 %
40-60	95	35,44 %
>60	153	57,08 %
T	268	100 %

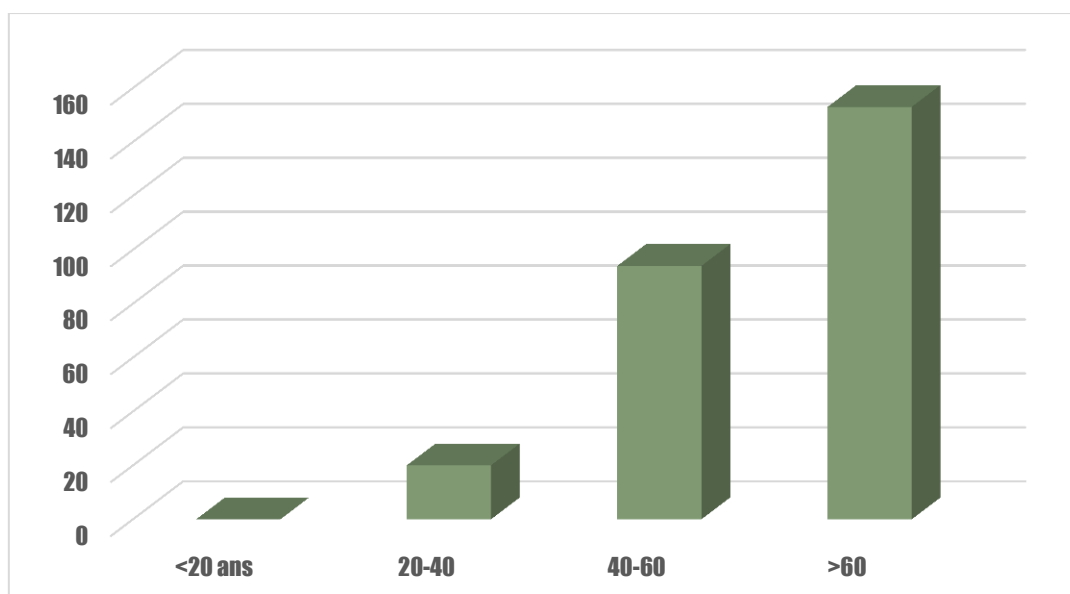


Figure 27. Répartition selon l'âge.

### Moyenne d'âge

Selon les résultats obtenus sur les quatre (04) dernières années, nous avons relevé une moyenne d'âge de 61 ans, dans une fourchette de 20 à 90 ans.

Suivant ces données, on peut considérer que l'âge est un facteur de risque très important, plus on prend de l'âge et plus le risque de développer un CCR s'accroît. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus dans une étude menée sur une population Asiatique (Wong et al, 2019), où le risque de CCR augmente de 90 % après l'âge de 50 ans.

Contrairement à nos résultats, une autre étude aux Etats-Unis a rapportée une moyenne d'âge plus jeune estimé à 50 ans (**Abualkhair et al, 2020**), ceci peut être expliqué par les modes de vie ainsi que les régimes alimentaires différents.

### Tranche d'âge

Nous avons remarqué que dans toute la période étudiée et pendant les quatre (4) ans, il n'y a pas de patients atteints de CCR avant l'âge de 20 ans. Ce qui correspond avec les données du programme SEER (Surveillance, épidémiologie et résultats finaux du National Cancer Institute), qui a fourni plus d'informations sur le CCR chez les jeunes patients, où l'incidence de CCR sur les patients âgés de moins de 20 ans était d'environ 0,1 % de la totalité des cas, pendant une période de cinq (5) (**Myers et al. 2013**).

Nous avons observé aussi que l'incidence de CCR est proportionnelle à l'âge (plus de cas de CCR pour des âges plus élevés), avec un pic touchant les patients de plus de soixante (60) ans, suivi par les patients âgés entre quarante (40) et soixante (60) ans, avec des taux d'incidence plus au moins importants. En dernier nous avons les cas des patients âgés entre vingt (20) et quarante (40) ans qui représentent les taux les plus faibles dans la période étudiée.

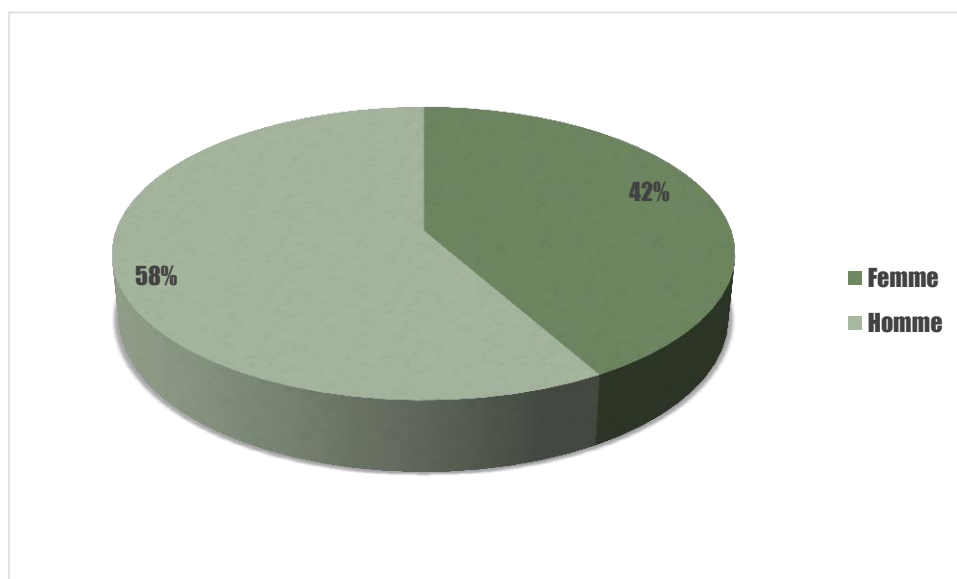
Des résultats contrastés ont été rapportés par (**Araghi et al. 2019**), sur sept (7) pays développés, où l'incidence est élevée chez les patients de moins de cinquante (50) ans, ce qui peut être interprété par le mode de vie ainsi que le rôle d'autres facteurs, notamment le type d'alimentation.

### 5. Sexe ratio

Nous avons évalué la répartition des CCR en fonction du sexe sur les quatre ans. D'après les résultats obtenus :

**Tableau V** Répartition en fonction de sexe

Sexe	Nombre	Pourcentage
Femme	112	41,80 %
Homme	156	58,20 %
Totale	268	100 %



**Figure 28.** Répartition en fonction de sexe

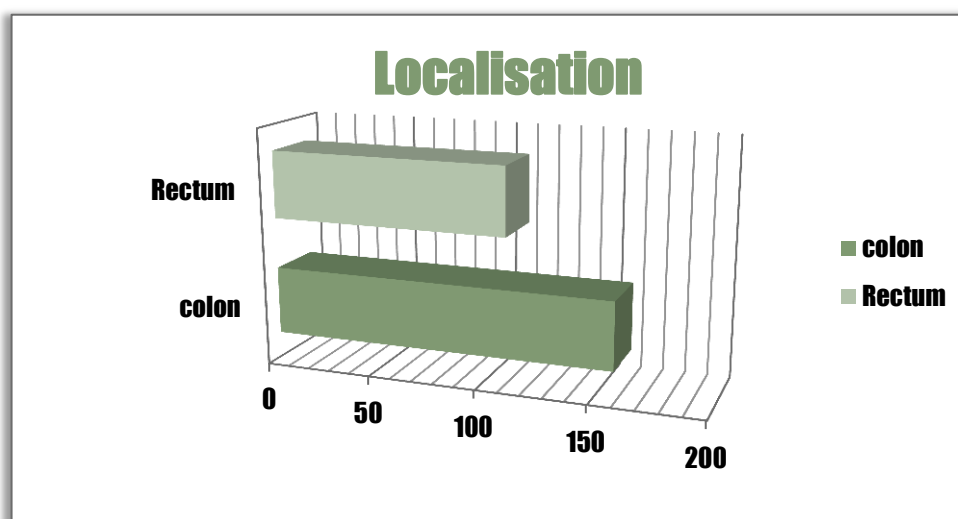
Nous constatons une légère prédominance masculine avec un pourcentage de 58,20 % contre 41,80 %, soit un sexe ratio de 1,39. Des résultats pareils ont été obtenus par une étude Algérienne portant sur 31 cas de cancer colorectal, cette dernière a rapporté un taux de 54,8 % d'hommes soit un sexe ratio de 1,21 (**Keraria et al., 2020**). De même l'équipe de recherche de (**yue et al, 2021**) a rapportée une incidence masculine supérieure de 31 % par rapport aux femmes aux Etats Unis ; selon la même source l'incidence en 2020 était 44 % supérieure chez les hommes par rapport aux femmes dans le monde. Cette différence d'incidence liée au sexe, peut être expliquée par le fait que les hommes sont plus sujets aux différents facteurs de risque à savoir ; tabagisme, alcool, et d'autres substances cancérigènes.

### 6. Répartition des cas de CCR selon la localisation

Sur les 268 cas de CCR diagnostiqués, 158 sont de siège colique et 110 de siège rectal.

**Tableau VI :** Répartition des CCR en fonction du siège de la tumeur.

Localisation	Nombre de cas	Pourcentage
Colon	158	58,90 %
Rectum	110	41 %
T	268	100 %

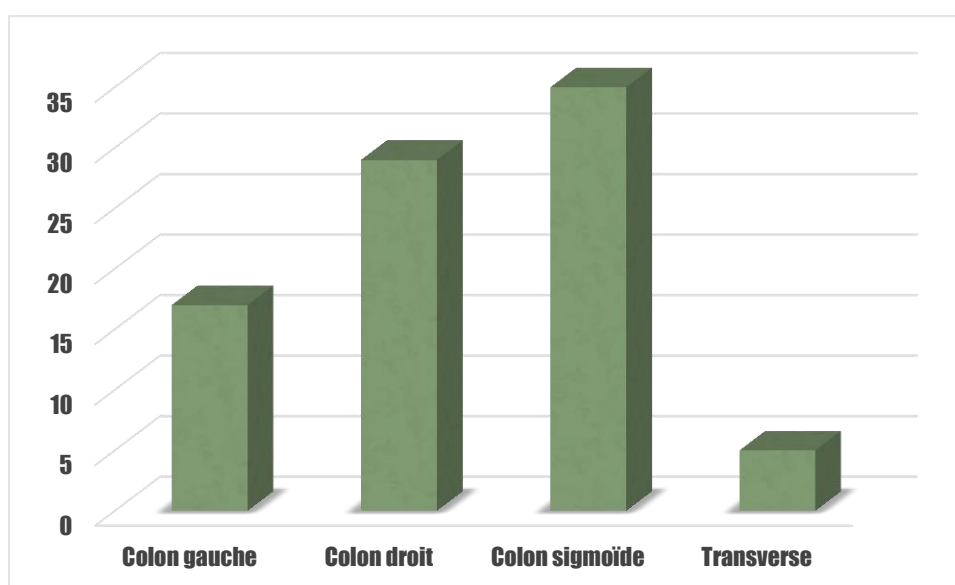


**Figure 29.** Répartition des CCR en fonction du siège de la tumeur.

Les résultats obtenus sur notre population étudiée, montrent clairement la prédominance du cancer du côlon 58,9 % par rapport à celui du rectum 41 %. Cette prédominance de localisation colique est en cohérence avec un bon nombre de données de la littérature, comme celles de (Boudemia et al., 2019) et de (Hamdouche, 2016) qui ont aussi constatés une prédominance des localisations coliques des tumeurs.

**Tableau VII :** Répartition en fonction de la localisation tumorale

Localisation	Nombre	Pourcentage
Colon gauche	17	6%
Colon droit	29	10%
Colon sigmoïde	35	14%
Transverse	5	2%



**Figure 30.** Répartition en fonction de la localisation tumorale

Selon les données statistiques, les tumeurs sont fréquemment localisées dans la partie sigmoïde du colon (14 %), suivi par les tumeurs du colon droit (10 %) et qui est le plus touché par rapport au colon gauche (6 %). La partie transversale est la moins touchée (2 %).

Ces résultats sont en cohérence avec les résultats observés par (**Hamdouche, 2016**), qui ont pu montrer que le colon ascendant est trois (03) fois plus touché que le colon descendant.

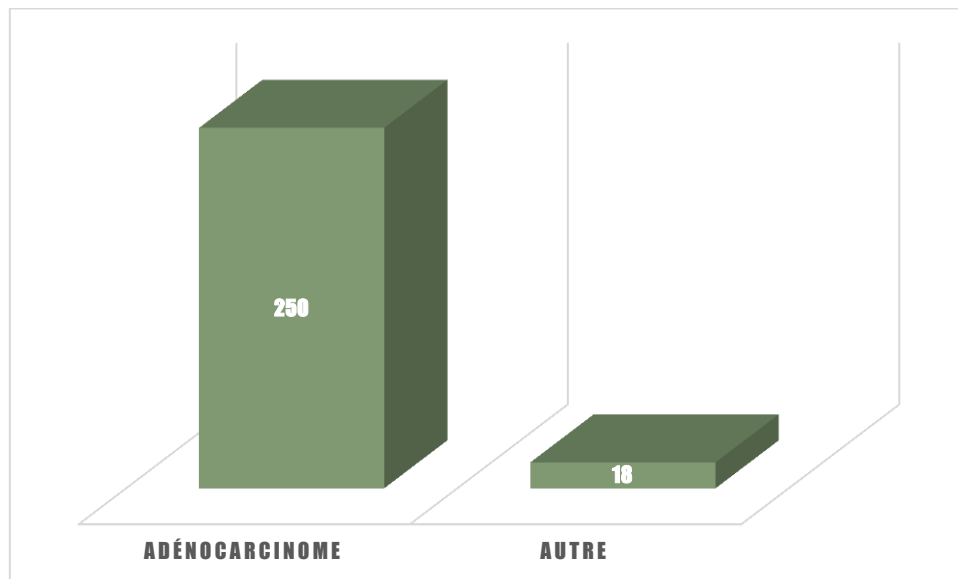
## 7. Répartition selon le type histologique

Dans notre série, l'adénocarcinome lieberkühnien est la forme histologique la plus fréquente du cancer colorectal :

**Tableau VIII :** Répartition selon le type histologique

Type Histologique	Nombre	Pourcentage
Adénocarcinome	250	94%
Autres	18	6%
Totale	268	100%

N.B Autre c'est pour les types mucéneux, muqueux...



**Figure 31.** Répartition selon le type histologique

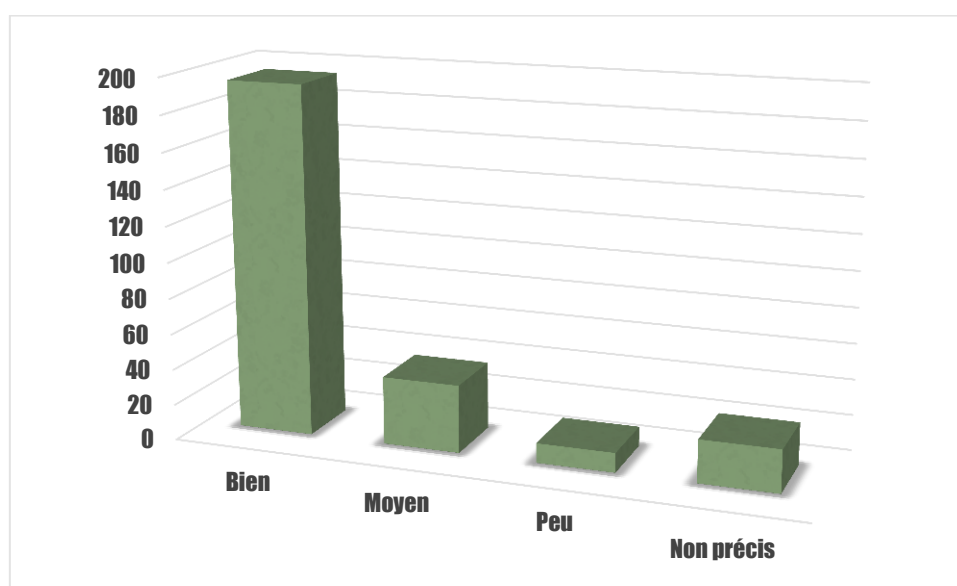
Dans notre population d'étude, l'adénocarcinome représentait le type histologique majoritairement retrouvé 94 % sur les quatre dernières années, ce qui est en corrélation avec les études de (Hakami et al., 2020) et (Boudemia et al., 2019) où l'adénocarcinome représentait le type histologique prédominant.

### 8. Répartition des cas de CCR selon le grade de différenciation de la tumeur

Selon les critères de classification histologiques des CCR, nous avons pu distinguer dans notre étude les résultats suivants :

**Tableau IX :** Répartition selon le degré de différenciation de la tumeur

Grade de localisation	Nombre	Pourcentage
Bien	195	72%
Moyen	38	14%
Peu	11	4%
Non précis	24	8%
Totale	268	100%



**Figure 32.** Répartition selon le degré de différenciation de la tumeur

D'après les résultats obtenus sur la période étudiée, la plupart des tumeurs présentaient une bonne différenciation (72 %) suivi par les tumeurs moyennement différenciées (14 %), confortant ainsi les résultats de (**Hamdouche, 2016**) au niveau du même service, sur une population ancienne qui montrent que 89,19 % des cas présentant un grade bien différencié. Les tumeurs peu différenciées sont assez rares (4 %).

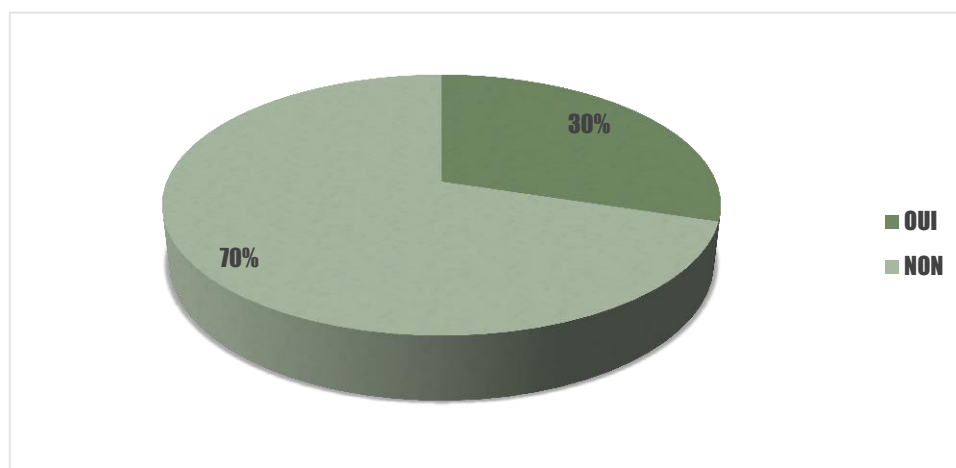
### 9. Répartition en fonction de l'infiltration des structures ganglionnaire et vasculo-nerveuse

- **Métastases ganglionnaires**

La métastase ganglionnaire est l'ensemble des cellules tumorales qui se détachent de la tumeur primitive pour atteindre un ou plusieurs ganglions.

**Tableau X.** Répartition des métastases ganglionnaire

Métastase Ganglionnaire	Nombre	Pourcentage
OUI	80	30%
NON	188	70%
Totale	268	100%



**Figure 33.** Répartition des métastases ganglionnaire

Dans notre étude sur la période (2018-2021), nous avons trouvé que la majorité des cas ne présentent pas de métastases ganglionnaires (71 %) cas. Ce qui concorde avec les résultats de (Belhamidi et al ., 2018 ) qui ont rapporté que 75 % des cas n'avaient pas d'envahissement ganglionnaire .

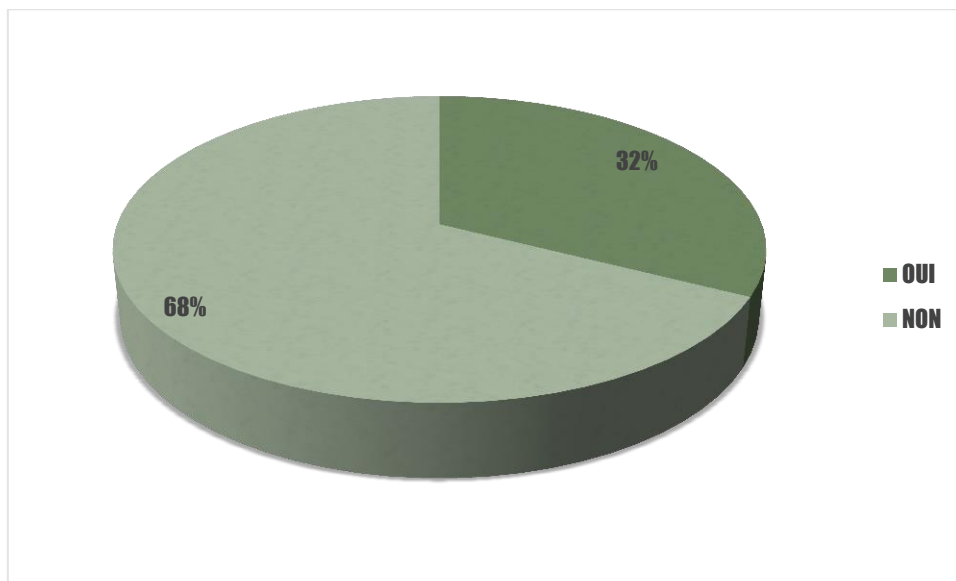
- **Embole carcinomateuse vasculaire**

Les embolies vasculaires sont considérées dans nombreuse études comme facteurs pronostiques liés à un risque élevé de récurrence des CCR en stade II. Et considérées aussi comme un élément primordial pour discuter une chimiothérapie adjuvante.



**Tableau XI.** Répartition des ECV

ECV	Nombre	Pourcentage
OUI	87	32%
NON	181	68%
Totale	268	100%



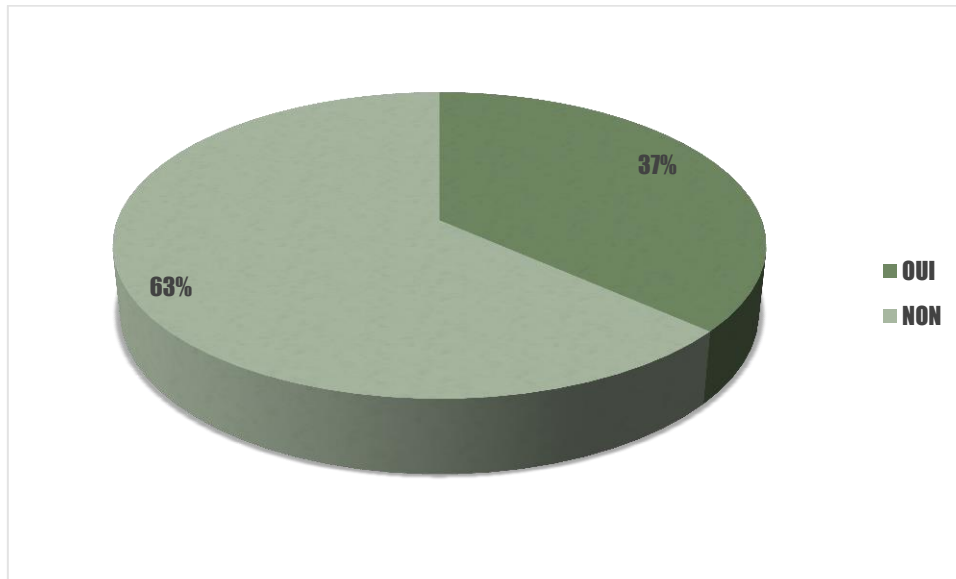
**Figure 34.** Répartition des ECV.

Dans notre série, nous avons observé 87 cas présentant une métastase vasculaire sur 268 patients, soit un taux de (32 %). Les résultats trouvés se rapprochent de ceux rapportés dans l'étude de (**Hamdouche, 2016**), qui sont près de 50 % sur une population plus vaste que notre série. Ce qui veut dire qu'il y a une infiltration des petits vaisseaux et un risque de propagation de la tumeur dans les tissus avoisinants plus élevés.

- **Engainement carcinomateuse périnerveux**

**Tableau XII :** Répartition des ECP

ECP	Nombre	Pourcentage
OUI	98	36%
NON	170	63%
Totale	268	100%



**Figure 35.** Répartition des ECP

Nous avons trouvé dans notre étude, 98 cas présentant des ECP sur 268 patients (37 %), ce qui représente un taux supérieure de celui rapporté dans les résultats de (**Belhamidi et al., 2018** ) qui ont montré que l’engrainement périnerveux a été trouvé dans presque 20% des patients. La différence entre ces résultats est due au nombre de patients dans chaque étude.

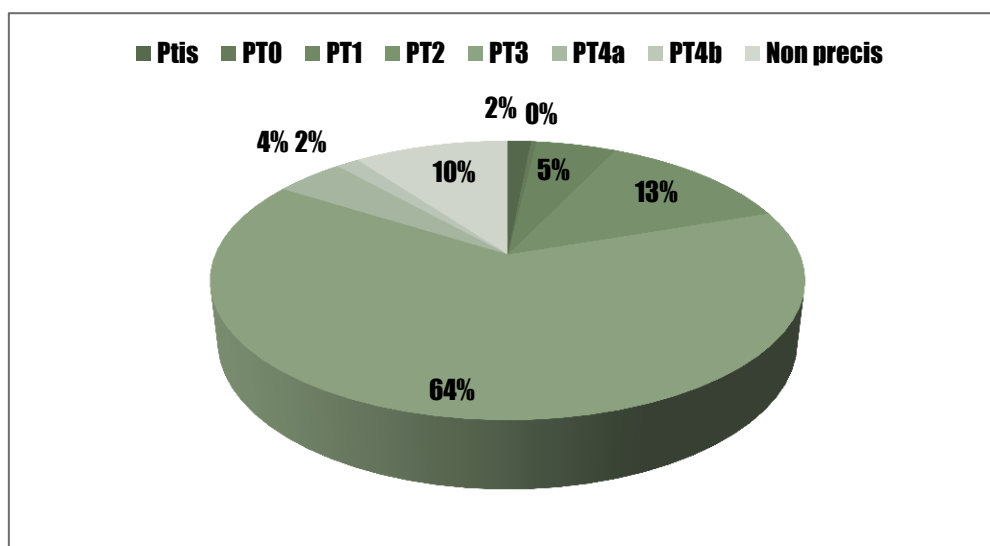
Ces paramètres anatomopathologiques sont considérées comme des facteurs pronostiques pour la classification des cancers et des tumeurs bénignes (classification pTNM).

## 10. Répartition selon le degré d'invasion

Selon les comptes rendus des cas de CCR étudiés, les CCR sont classés selon la classification pTNM des tumeurs coliques et rectales comme suit :

**Tableau XIII.** Répartition selon le degré d'invasion

Degré	Nombre	Pourcentage
Ptis	4	1,49%
PT0	1	0,37%
PT1	14	5,22%
PT2	34	12,68%
PT3	172	64,17%
PT4a	12	4,47%
PT4b	4	1,49%
Non précis	27	10,07%
Total	268	100%



**Figure 36.** Répartition selon le degré d'invasion

Dans notre série d'étude, le stade tumoral PT 3 est le plus fréquent chez les patients atteints d'un CCR avec un pourcentage de 64% des cas étudiés. Donc la grande majorité des patients avaient des stades avancés, ce qui est en accord avec les résultats obtenus par **(Hamdouche, 2016)** dans le même service. Cela peut être expliqué par la négligence des symptômes par les patients jusqu'à ce que le cancer arrive au stade avancé dans le corps.

# **Conclusion et Perspective**

### Conclusion

Le cancer colorectal pose un réel problème de santé publique, en raison de sa fréquence et surtout en raison de sa gravité.

Les résultats que nous avons obtenus de l'étude réalisée au niveau du service d'Anatomie et Cytologie Pathologique CHUC, indiquent que l'incidence du CCR ne cesse d'augmenter d'une année à l'autre, avec une moyenne de 67 cas par an, une prédominance masculine avec un sexe ratio 1,39 et une moyenne d'âge de 61 ans. Nous avons par ailleurs observé que la plupart des cas se font diagnostiquer à un stade avancé.

Les techniques de diagnostic dont sont dotés les centres hospitalo-universitaires, s'améliorent chaque année surtout avec l'introduction et la mise en place de nouvelles approches diagnostiques, tels que les biomarqueurs (KRAS, NRAS), ainsi que le marquage immunohistochimie pour déterminer le statut MSI, et très prochainement la biologie moléculaire pour la confirmation de ce dernier.

Mais malheureusement nous avons constaté une absence d'un programme de dépistage précoce, malgré son importance chez les sujets à risque ; pour qui, il est envisageable de développer des traitements préventifs et curatifs à base de vaccins. Le cancer colorectal présente en fait, un excellent modèle clinique pour étudier les approches vaccinales préventives, notamment pour les formes héréditaires, ce qui constitue une des perspectives thérapeutiques prometteuses.

# **Références bibliographique**

## Références bibliographiques

### A

Abid, L. Épidémiologie des cancers en Algérie : problématique des registres des cancers. Springer-Verlag, 2009, 99-102p

Abualkhair, Wesal H., Meijiao Zhou, Dennis Ahnen, Qingzhao Yu, Xiao-Cheng Wu, et Jordan J. Karlitz. 2020. « Trends in Incidence of Early-Onset Colorectal Cancer in the United States Among Those Approaching Screening Age ». *JAMA Network Open* 3 (1): e1920407. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.20407>

ACHOUICHE, Abla ; BELIBEL Khaoula .Etude rétrospective, biochimique et moléculaire du cancer colorectal dans la région de Constantine .Mémoire Master 2 Génétique. Constantine : Université des frères Mantouri, 2019, 10-14 ; 20-21p

ALAIN Ramé et Sylvie Théron. Anatomie et Physiologie. CAMPUS. ELSEVIER Masson. PARIS. 2012. 352p

Allem, R. Épidémiologie des cancers digestifs dans la région de Chlef (Algérie). Springer-Verlag, 2013, 23-25p.

Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C->T:A mutations in colorectal tumors. *Nat. Genet.* 2002, 30:227-3

AMARA, Derradji ; BOUDRAA, Bilel. Etude épidémiologique anatomopathologique et immunohistochimique du cancer colorectal dans l'est algérien. Mémoire Master 2 Immunologie Moléculaire et Cellulaire : Université des frères Mantouri, 2020, 14-16p

Araghi, Marzieh, Isabelle Soerjomataram, Aude Bardot, Jacques Ferlay, Citadel J Cabasag, David S Morrison, Prithwish De, et al. 2019. « Changes in Colorectal Cancer Incidence in Seven High-Income Countries: A Population-Based Study ». *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 4 (7): 511-18. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30147-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30147-5).

Aretz S, Genuardi M, Hes F. Clinical utility gene card for: MUTYH-associated polyposis (MAP), Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis, multiple colorectal adenomas, multiple adenomatous polyps (MAP) - update 2012. *Eur. J. Hum. Genet.* 2012, 21(1).

Aretz S, Vasen H, Olschwang S. Clinical utility gene card for: Familial adenomatous polyposis (FAP) and attenuated FAP (AFAP) - Update 2014. *Eur. J. Hum. Genet.* 2015, 23(6).

Audrey, B ; Luc, Cabel. Emilie, HUTT. Malik, Moustarhrif. Cancérologie.VG Edition. Paris 2016

BARRY,Bakary . Cancers colorectaux : Aspects cliniques et thérapeutiques dans le service chirurgie B du CHU du point G. Thèse de Doctorat. Mali : Faculté de médecine et d'odontostomatologie, 2021, 17-23p

## Références bibliographiques

---

### B

Bayó, Cristina, Gerhard Jung, Marta Español-Rego, Francesc Balaguer, et Daniel Benitez-Ribas. 2021. « Vaccines for Non-Viral Cancer Prevention ». *International Journal of Molecular Sciences* 22 (20): 10900. <https://doi.org/10.3390/ijms222010900>

Belhamidi M, Sinaa Mohamed, Kaoukabi A, Krimou H et al. Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer colorectal. *Pan African Medical Journal*.2018 ; p30 -159.

Bharucha, Adil E., et Michael Camilleri. 2019. « Chapter 144 - Physiology of the Colon and Its Measurement ». In *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 2 Volume Set (Eighth Edition)*, édité par Charles J. Yeo, 1676-88. Philadelphia : Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40232-3.00144-8>.

BOUDEMIA, Rihab ; BOUROUAIHAH, Nawal ; BRIHOUM, Wafa. Contribution à l'étude des cancers colorectaux chez des patients de l'Est Algérien ; étude cas-témoin sur l'effet de metformine. Diplôme Master 2 Biologie Moléculaire et Cellulaire. Jijel : université Med Sedik Ben Yahia, 2019, p 11-14.

Bruno Buecher. Hereditary colorectal syndromes except Lynch syndrome and adenomatous polyposis. Département de génétique et service d'hépto-gastroentérologie, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris, 2009 ; 6 :222-226

Buecher, Bruno, Pauw de Antoine, Paul Freneaux, et Etienne Rouleau. 2011. « Instabilité des microsatellites et cancers colorectaux ». *Cancéro digest*, no 3. <https://doi.org/10.4267/2042/45132>.

Campbell BB, Light N, Fabrizio D, et al. Comprehensive Analysis of Hypermutation in Human Cancer. *Cell*. 2017, 171:1042-56.

### C

CAMPUS D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE-COLLEGE FRANÇAIS DES PATHOLOGISTES. Tumeurs du colon et du rectum [en ligne] 2010-2011. Disponible sur : [http://campus.cerimes.fr/anatomiepathologique/enseignement/anapath\\_18/site/html/1.html](http://campus.cerimes.fr/anatomiepathologique/enseignement/anapath_18/site/html/1.html)

Caspari R, Olschwang S, Friedl W, et al. Familial adenomatous polyposis: desmoid tumours and lack of ophthalmic lesions (CHRPE) associated with APC mutations beyond codon 1444. *Hum. Mol. Genet*.1995, 4:337-40

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>

Collège Français des Pathologistes. Tumeurs du côlon et du rectum. 2013. Dispo sur :



## Références bibliographiques

---

<http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/>

Collura, Ada, Jérémie H. Lefevre, Magali Svrcek, David Tougeron, Aziz Zaanani, et Alex Duval. 2019. « Instabilité des microsatellites et cancer - De l'instabilité du génome à la médecine personnalisée ». *médecine/sciences* 35 (6-7): 535-43. <https://doi.org/10.1051/medsci/2019093>

### D

Di-Fiore F., Oden-Gangloff A et Michel P. Cancer colorectal métastatique et thérapies ciblées. *Colon Rectum*, (2009); 230-238

### E

Elsayed FA, Kets CM, Ruano D. Germline variants in POLE are associated with early onset mismatch repair deficient colorectal cancer. *Eur J Hum Genet*. 2015, 23:1080-4

### F

Favoriti, Pasqualino, Gabriele Carbone, Marco Greco, Felice Pirozzi, Raffaele Emmanuele, Maria Pirozzi, et Francesco Corcione. 2016. « Worldwide burden of colorectal cancer: a review ». *Updates in surgery* 68 (1): 7 11p

Fondation ARK pour la recherche de cancer. Le cancer colorectale ; Le lien entre le cancer et l'hérédité. 2020. Dispo sur < <https://www.fondation-arc.org/>>

Frédéric B, et al. Les cancers colorectaux héréditaires vus par le pathologiste. Service d'Anatomie Pathologique, CHU de Caen, 2020

### G

GEBRET, Johannes et al., Recurrent Frameshift Neoantigen Vaccine Elicits Protective Immunity with Reduced Tumor Burden and Improved Overall Survival in a Lynch Syndrome Mouse Model. *Gastroenterology*. 2021. P 1288–1302.

Giovanni, Maurizio Ponz. Muir-Torre syndrome. *The Lancet Oncology*. 2005, 6, n 12, P 980-987. Dispo sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204505704654>

Global Cancer Observatory. L'agence internationale de la recherche de cancer. 2022. Disponible sur : (<https://gco.iarc.fr>). (22/01/2022).

GoldenE et L. Apetoh. Radiotherapy and immunogenic cell death. *Semin Radiat Oncol*,( 2015); 25:11-17

Guennouni N. Cancer colorectal et utilité clinique des marqueurs biologiques. Thèse doctorat, Université Mohammed V- Souissi–RABAT(2014).

Guennouni N. Cancer colorectal et utilité clinique des marqueurs biologiques. Thèse doctorat, Université Mohammed V- Souissi–RABAT, 2014

### H

Hakami, R., Alali, M.N., Alshammari, T., AlShammari, S., Alyahya, Z., Ayesh, 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>

Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J. Rare Diseases* 2009, 4 : 22.

Hamdouche, S. Les cancers colorectaux Etude statistique sur cinq ans et recherche de la mutation du gène KRAS dans les cas métastatiques. Thèse de Doctorat. Constantine : Faculté de la science médicale BELKACEM BENSMAIL, 2016.

Horii A, Nakatsuru S, Miyoshi Y, et al. Multiple forms of the APC gene transcripts and their tissue-specific expression. *Hum. Mol. Genet.* 1993, 2:283-7.

### I

INDERBERG, Else M ; WALCHLI, Sébastien ; MYHRE, Marit ; TRACHSEL, Sissel ; ALMASBAK, Hilde ; KVALHEIM, Gunnar & GAUDERNACK, Gustav. T cell therapy targeting a public neoantigen in microsatellite instable colon cancer reduces in vivo tumor growth. *ONCOIMMUNOLOGY*.2017.p 4-37. <http://www.tandfonline.com/loi/koni20>

Institu National du Cancer. 2022. Dispo sur : <https://www.e-cancer.fr/>.

### J

Janout, Vladimír, et Helena Kollárová. 2001. « Epidemiology of colorectal cancer ». *Biomedical papers* 145 (1): 5 10p

Jones S, Emmerson P, Maynard J, et al. Biallelic germline mutations in MYH predispose to multiple colorectal adenoma and somatic G:C>T:A mutations. *Hum. Mol. Genet.* 2002, 11:2961-67.

### K

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.

Kloor Mattias and Deoberitz Knebel. The immune Biologie of Microsatellite- unstable cancer. *Trends in Cancer*. 2016. Dispo sur : <http://dx.doi.org/10.1016/j.trecan.2016.02.004>

KLOOR, Mattias ; REUCHENBACH, Miriam ; PAULIGK, Claudia, et al. A Frameshift Peptide Neoantigen-Based Vaccine for Mismatch Repair-Deficient Cancers: A Phase I/IIa Clinical Trial. *American Association for Cancer Research AACR*. 2020. P 4503-4508. Dispo sur <10.1158/1078-

## Références bibliographiques

---

0432.CCR-19-3517

KRARIA, Lilia; LAKEHALE AYAT, Akram. Etude des facteurs de risque génétiques et environnementaux associés aux cancers colorectaux dans la région de Constantine. Diplôme Master 2 Génétique Moléculaire. Constantine : Université des Frères Mentouri Constantine 1, 2020, p13-14.

La polypose associée aux mutations bi-alléliques du gène MUTYH. INCa, avril 2011 ([www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr))

### L

Lamoril, J., J.-C. Deybach, et P. Bouizegarène. 2006. « L'instabilité des microsatellites dans les cancers du côlon ». *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 21 (4): 211-22. <https://doi.org/10.1016/j.immbio.2006.04.006>.

Leclerc J, Buisine M. Diagnostic moléculaire des prédispositions du tube digestif : prédisposition au cancer colorectal. ANPGM, France, 2019

Li J, Woods SL, Healey S, et al. Point mutations in Exon 1B of APC reveal gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach as a familial adenomatous polyposis variant. *Am. J. Hum. Genet.* 2016, 98:830-42

### M

Majumder, Snigdha, Rakshit Shah, Jisha Elias, Malini Manoharan, Priyanka Shah, Anjali Kumari, Papia Chakraborty, et al. 2018. « A Cancer Vaccine Approach for Personalized Treatment of Lynch Syndrome ». *Scientific Reports* 8 (1): 12122. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30466-x>.

Malkin, David. Li-Fraumeni Syndrome. *Genes Cancer*. 2011, 2, n 4, p 475-484. Dispo sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3135649>

MANTO et MARIO. Physiologie et Physiopathologie humaine : des principes de physiologie à la clinique. Sauramps médical. France. 2012. 426p

Marina, Puddu. Cancer colorectal : état des connaissances et apport d'éléments pour l'élaboration d'une politique de santé. Belgique ed. Bruxelles : C.R.O.S.P. Institut scientifique de Santé publique, 2006.17p

Marley, Andrew R., et Hongmei Nan. 2016. « Epidemiology of colorectal cancer ». *International journal of molecular epidemiology and genetics* 7 (3) : 105p.

Masson. Les polyposes intestinales : aspects génétiques. *Gastroenterol Clin Biol*, Paris, 2001 ; 25:27-30

Mbida, Emmanuel. Immunogénicité de néo-peptides tumoraux induits par des instabilités microsatellitaires, Thèse de doctorat, Faculté de pharmacie et sciences biomédicales, 2021 (Prom. Van Der Bruggen, Pierre). <http://hdl.handle.net/2078.1/thesis:33263>

## Références bibliographiques

---

MEDDAH, D ; MEDDAH, B ; TIR TOUIL, A ; GHALE, M ; SAHRAOUI, T. Etude épidémiologique du cancer du côlon chez des patients de l'Ouest Algérien. SPRINGER-VERLAG. 2009. P 32-34. Dispo sur : < 10.1007/s12558-008-0006-8>

Mello, Marianne Regina Silva Potengy de, Silmara Fernandes Moura, Camila Drumond Muzi, et Raphael Mendonça Guimarães. 2020. « CLINICAL EVALUATION AND PATTERN OF SYMPTOMS IN COLORECTAL CANCER PATIENTS ». *Arquivos de Gastroenterologia* 57 (mai): 131-36. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202000000-24>

Myers, Elizabeth A, Daniel L Feingold, Kenneth A Forde, Tracey Arnell, Joon Ho Jang, et Richard L Whelan. 2013. « Colorectal cancer in patients under 50 years of age: A retrospective analysis of two institutions' experience ». *World Journal of Gastroenterology : WJG* 19 (34): 5651-57. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i34.5651>.

### N

Negrichi, Samira ; Taleb, Salima & Bouzbid, Sabiha. Enquête Sur L'association Entre Les Habitudes Alimentaires, L'anthropométrie Et Le Cancer Colorectal : Etude Cas-témoins Dans Une Population De L'est Algérien 2016-2017. *Nutrition & Santé*, 2017, V6, N2, 74-82p. Disponible sur : (<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/8>). (22/01/2022)

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>

### P

Palles C, Cazier JB, Howarth KM, et al. Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas. 2013, 45:136-44

Pellat, Anna et al., Syndrome de Lynch .Quoi de neuf ? *Bull Cancer*. 2018, 3p Disponible sur <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.10.00> (le 9/04/2022)

Phelip, Jean. Cancer du côlon : classifications moléculaires et anatomiques nécessaires à la décision thérapeutique. 2018. Dispo sur : <https://www.fmcgastro.org/>

Pierre LAURENT-PUIG, Jérôme CARAYOL, Frank ZINZINDOUHOUE, Paul-Henri CUGNENC. Les formes familiales de cancers du côlon, PAF, HNPCC et les autres. *Gastroenterol Clin Bio*. 2002, 26, p74-76

### R

Rasmussen, Sanne, Pia V Larsen, Jens Søndergaard, Sandra Elnegaard, Rikke P Svendsen, et Dorte E Jarbøl. 2015. « Specific and non-specific symptoms of colorectal cancer and contact to general practice ». *Family*

## Références bibliographiques

---

Practice 32 (4): 387-94. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmz032>.

Reuschenbach, Miriam, Matthias Kloor, Monika Morak, Nicolas Wentzensen, Anja Germann, Yvette Garbe, Mirjam Tariverdian, Peter Findeisen, Michael Neumaier, et Elke Holinski-Feder. 2010. « Serum antibodies against frameshift peptides in microsatellite unstable colorectal cancer patients with Lynch syndrome ». *Familial cancer* 9 (2): 173-79.

Robert P. Présentation des cancers. Le manuel MSD [en ligne], 2020. Disponible sur : « <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/cancer/pr%C3%A9sentation-des-cancers/pr%C3%A9sentation-des-cancers> »

Rouleau E, Zattara H, Lefol C, et al. First large rearrangement in the MUTYH gene and attenuated familial adenomatous polyposis syndrome. *Clin. Genet.* 2011, 80: 301-3.

Rudy Wolfgang. Frameshift peptide derived t-cell epitopes: A source of novel tumor-specific antigens. *International Journal of Cancer.* 2001

### S

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>

Santoro IM, Groden J. Alternative splicing of the APC gene and its association with terminal differentiation. *Cancer Res.* 1997, 57:488-94.

Sawicki, Tomasz, Monika Ruszkowska, Anna Danielewicz, Ewa Niedźwiedzka, Tomasz Arłukowicz, et Katarzyna E. Przybyłowicz. 2021. « A Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis ». *Cancers* 13 (9): 2025. <https://doi.org/10.3390/cancers13092025>

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>

SHERWOOD Lauralee. Traduite par LOCKHART Alain. *Physiologie Humaine : A Human perspective.* DEBOECK Supérieur. Université de Montréal. 2006. 768p

Shinbrot E, Henninger EE, Weinhold N, et al. Exonuclease mutations in DNA polymerase epsilon reveal replication strand specific mutation patterns and human origins of replication. *Genome Res.* 2014, 24:1740-50

Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *N. Engl. J. Med.* 2003, 348:791-9.

Simon, K., 2016. Colorectal cancer development and advances in screening. *Clin. Interv. Aging* 11,

## Références bibliographiques

---

967–976. <https://doi.org/10.2147/CIA.S109285>

SOCIETE CANADIENNE DU CANCER. Le colon et le rectum [en ligne] 2014. Disponible sur : « <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/colorectal/what-is-colorectal-cancer/the-colon-and-rectum>

Stolte. Sticht. Eidt. Ebert et Finkenzeller. Frequency, Location, and Age and Sex Distribution of Various Types of Gastric Polyp. Endoscopy. 1994, 26, n 08,p 659-665. Dispo sur : <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-1009061>

S. D. Clevelandclinc. Colon (Large Intestine): Function, Anatomy & Definition».

### T

Tamura. Kaneda. Futagawa. Takeshita. Kim. Nakama. Kawashita. Tatsumi Miyajima. Genetic and genomic basis of the mismatch repair system involved in Lynch syndrome. International Journal of Clinical Oncology. 2019, p Dispo sur : <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01494-y>

Thomas G, Muleris M. La génétique du cancer colorectal. Institut Curie section de biologie, Paris, France, 1988 ; 5 : 274-280

Torrezan GT, da Silva FC, Krepischi AC, et al. Breakpoint characterization of a novel large intragenic deletion of MUTYH detected in a MAP patient: case report. BMC Med. Genet. 2011, 12:128.

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>

### U

UFR De Médecine de Nantes. Laboratoire d’Histologie et d’Embryologie. 2022. Dispo sur : <https://histologie.univ-nantes.fr/>

### V

VALLOT. Les polypes gastriques. Service d’Hépto-gastroentérologie. 2018, P37-39

Velter. Caussade. Fricker et Cribier. Syndrome de Muir-Torre et syndrome de Turcot. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 2017, 144, n 8,p 525-529. Dispo sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963817300765>

VRECKO Sindy. Étude des réponses lymphocytaires T spécifiques de néoantigènes tumoraux après immunomodulations induites par des chimiothérapies. Thèse de doctorat, université Bourgogne Franche-Comté 2018 ; 50-57

## Références bibliographiques

---

### W

Winawer, S et al., Dépistage du cancer colorectal. World Gastroenterology Organisation/International Digestive Cancer Alliance. 2007, 5-8p Disponible sur <https://WGO/IDCA> Recommandations pratiques (le 22/01/2022)

Wong, Martin CS, Hanyue Ding, Jingxuan Wang, Paul SF Chan, et Junjie Huang. 2019. « Prevalence and risk factors of colorectal cancer in Asia ». *Intestinal Research* 17 (3): 317-29. <https://doi.org/10.5217/ir.2019.00021>

### X

Xi, Yue, et Pengfei Xu. 2021. « Global Colorectal Cancer Burden in 2020 and Projections to 2040 ». *Translational Oncology* 14 (10): 101174. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101174>.

## Résumé

Le cancer colorectal est classé troisième mondialement pour les deux sexes confondus, il est responsable de 10,2 % de décès, avec environ 52 % dans les régions les moins développées. Selon les dernières publications du Global Cancer Observatory (**GLOBOCAN, 2022**), sur les 58418 nouveaux cas atteints de cancer, 6526 cas correspondent à un CCR.

Le cancer colorectal a connu d'énormes avancées en termes de diagnostic, telles que les techniques de biologie moléculaire à la recherche des biomarqueurs (KRAS, NRAS), l'analyse d'immunohistochimie (détection des gènes mutées)... et en termes de prévention et thérapie comme le développement des approches vaccinales basées sur la réponse immunitaire contre les néoantigènes sécrétés par les cellules tumorales (Vaccin à FSP), sans oublier les thérapies ciblées.

Les résultats de la présente étude ont montré :

- une incidence annuelle des CCR variable d'une année à l'autre, avec une moyenne de 67 Cas par an.
- une prédominance masculine avec un sexe ratio de 1,39.
- une moyenne d'Age de 61 ans.
- Nous avons remarqué également que la plupart des cas se font diagnostiquer à un stade avancé de la maladie.

En perspectives ; le développement de vaccins à FSP ouvre les portes d'une prévention primaire efficace contre le CCR, ce qui constitue un outil thérapeutique très efficace au stade précoce de la maladie.

**Mot clés :** Cancers colorectaux, Syndrome de Lynch, Vaccin à FSP, Etude statistique.



## Abstract

Colorectal cancer is ranked third worldwide for both sexes combined, and is responsible for 10.2% of deaths, with about 52% in less developed regions. According to the latest publications of the Global Cancer Observatory (GLOBOCAN, 2022), of the 58418 new cancer cases, 6526 cases correspond to CRC.

Colorectal cancer has undergone enormous advances in terms of diagnosis, such as molecular biology techniques in search of biomarkers (KRAS, NRAS), immunohistochemistry analysis (detection of mutated genes)... and in terms of prevention and therapy such as the development of vaccine approaches based on the immune response against neoantigens secreted by tumor cells (FSP vaccine), without forgetting the targeted therapies

The results of the present study showed:

- An annual incidence of CRC variable from year to year, with an average of 67 Cases per year.
- A male predominance with a sex ratio of 1.39
- An average age of 61 years.
- We have also noticed that most cases are diagnosed at an advanced stage of the disease.

Prospects; the development of FSP vaccines opens the doors to an effective primary prevention against CRC, which constitutes a very effective therapeutic tool in the early stage of the disease.

**Keyword:** Colorectal cancers, Lynch syndrome, FSP vaccine, Statistical study.

## الملخص:

يحتل سرطان القولون والمستقيم المرتبة الثالثة عالمياً لكلا الجنسين مجتمعين ، فهو مسؤول عن 10.2 % من الوفيات ، وحوالي 52 % في المناطق الأقل نمواً .وفقاً لأحدث المنشورات الصادرة عن المرصد العالمي للسرطان (GLOBOCAN)، (2022) ، من بين 58418 حالة جديدة مصابة بالسرطان ، هناك 6526 حالة تتوافق مع سرطان القولون والمستقيم.

شهد سرطان القولون والمستقيم تطورات هائلة من حيث التشخيص ، مثل تقنيات البيولوجيا الجزيئية في البحث عن المؤشرات الحيوية (KRAS) ، (NRAS) ، تحليل الكيمياء النسيجية المناعية) اكتشاف الطفرات الجينية ... (ومن حيث الوقاية والعلاج مثل تطوير اللقاحات القائمة على الاستجابة المناعية ضد المستضدات الجديدة التي تفرزها الخلايا السرطانية) لقاح (FSP) ، دون نسيان العلاجات المستهدفة.

أظهرت نتائج هذه الدراسة:

-معدل حدوث سنوي لسرطان القولون والمستقيم يختلف من سنة لأخرى بمتوسط 67 حالة في السنة.

-غلبة ذكور بنسبة جنس 1.39.

-متوسط العمر 61 سنة.

-كما لاحظنا أن معظم الحالات يتم تشخيصها في مرحلة متقدمة من المرض.

في المنظور؛ إن تطوير لقاحات FSP يفتح الأبواب للوقاية الأولية الفعالة ضد سرطان القولون والمستقيم ، والتي تشكل أداة علاجية فعالة للغاية في المرحلة المبكرة من المرض.

## الكلمات المفتاحية:

سرطان القولون والمستقيم، متلازمة لينش، لقاح FSP، دراسة إحصائية.

Année universitaire : 2021-2022	Présenté par : BELHACEN Chiraz BEZZICHE yasser DERDOUR Inssaf
<b>Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer colorectal dans une population de l'Est Algérien et état des lieux sur les approches vaccinales développées pour guérir les cancers colorectaux non polyposiques HNPCC.</b>	
<b>Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique moléculaire</b>	
<p>Le cancer colorectal est classé troisième mondialement pour les deux sexes confondus, il est responsable de 10,2 % de décès, avec environ 52 % dans les régions les moins développées. Selon les dernières publications du Global Cancer Observatory (<b>GLOBOCAN, 2022</b>), sur les 58418 nouveaux cas atteints de cancer, 6526 cas correspondent à un CCR.</p> <p>Le cancer colorectal a connu d'énormes avancées en termes de diagnostic, telles que les techniques de biologie moléculaire à la recherche des biomarqueurs (KRAS, NRAS), l'analyse d'immunohistochimie (détection des gènes mutés)... et en termes de prévention et thérapie comme le développement des approches vaccinales basées sur la réponse immunitaire contre les néoantigènes sécrétés par les cellules tumorales (Vaccin à FSP), sans oublier les thérapies ciblées.</p> <p>Les résultats de la présente étude ont montré :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une incidence annuelle des CCR variable d'une année à l'autre, avec une moyenne de 67 Cas par an.</li> <li>- une prédominance masculine avec un sexe ratio de 1,39.</li> <li>- une moyenne d'Age de 61 ans.</li> <li>- Nous avons remarqué également que la plupart des cas se font diagnostiquer à un stade avancé de la maladie.</li> </ul> <p>En perspectives ; le développement de vaccins à FSP ouvre les portes d'une prévention primaire efficace contre le CCR, ce qui constitue un outil thérapeutique très efficace au stade précoce de la maladie.</p>	
<b>Mots-clefs :</b> Cancers colorectaux, Syndrome de Lynch, Vaccin à FSP, Etude statistique.	
Laboratoires de recherche : Service anatomie et cythologie pathologique CHU CONSTANTINE. Laboratoire de biologie moléculaire CHU CONSTANTINE. Service anatomie et cythologie pathologique EHS D'URO-NEPHROLOGIE DAKSI – CONSTANTINE.	
<b>Examineur 1 :</b> Mme BECHKRI Sakina (Maitre de conférences à l'université Frères Mentouri Constantine 1) <b>Examineur 2 :</b> Mme ZIADA Hadia (Maitre de conférences à l'université Frères Mentouri Constantine 1) <b>Encadreur :</b> Mme BOUDOKHANE Ibtissem Mouna (Maitre de conférences à l'université Frères Mentouri, Constantine1) <b>Co-Encadreur :</b> Dr TACHOUR Sana (Service d'Anatomie et cytologie pathologique CHUC)	