

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 : : Sciences Biologiques

Spécialité : génétique

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Profil épidémiologique et facteurs de risques ducancer colo-rectal

Présenté par : Gherzouli Lina

Le 20/06/2022

Chouai Chourouk Elimene

Zaouni Chaima

Jury d'évaluation :

- **Encadreur :** *Dr Laouar Narriman Oncologie Médicale*

Examineur 1 : Dr Zerrouk Dalal Oncologie Médicale CHU-Canstantine

Examineur 2 : Pr Satta Dalila Université Frères Mentouri, Constantine (1)

**Année universitaire
2021 – 2022**

Remerciement

Le plus grand remerciement à **ALLAH** le tout puissant de nous à votre accorder ses bienfaits le courage, l'espoir et la

réussite.

Sans oublier nos parents qui ont veillé sur nous durant toute notre vie.

Notre sincère gratitude va au **Dr. LAOUAR Narriman** qui nous a suivi dans ce travail et qui nous a dirigé et conseillé et par qui cette étude est devenue possible.

Particulièrement, nous adressons nos vifs remerciements au **Pr. Filali** qui nous a accueillis

au niveau du service d'oncologie de CHU de Constantine.

Sans oublier l'archiviste **Mr. ZENOUR Toufik**, ainsi que les deux agents **Mr. SAADA Salah Dine**, et **Mr. CHABANE AbdRazak**, ainsi que toute l'équipe du service

d'oncologie médicale.

Je remercie infiniment les membres de jury ; **Pr Zerrouk Dalal, Pr Sata Dalila**, Veuillez accepter notre profonde

reconnaissance et admiration et nos remerciements les plus sincères d'avoir accepté de

juger ce travail.

Un grand merci collectif à tous les enseignants de la génétique en particulier **Dr Sadrati**

,Pr Razzgoun, Dr Sammam, Dr Gharzouli ,et Dr Ziada.

Enfin, nous adressons nos remerciements à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à

élaborer ce travail.

Dédicaces

Louage à dieu tout puissant, qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.

Je dédie ce mémoire :

A l'homme, ma précieuse offre de Dieu, à qui je dois ma vie, ma réussite et tout mon respect : mon cher père **ZAOUNI ABD ERRAHMEN**.

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse: mon adorable mère **HASIBA BOUDOUR** .

A tout ma famille :

Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragement. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Que dieu le tout puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

A mes amies **HASNA, ABIR, FADWA, OMAIMA, LINA, AFAF, MANAR RAYANE** et **KHOULOU**, je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des soeurs et des amies sur qui je peux compter.

A mon cher **DIB A**, mon futur mari, tu m'as toujours offert soutien et réconfort, j'exprime envers toi une profonde admiration, reconnaissance et attachement inconditionnel.

Sans oublier **LINA** et **CHOUROUK** pour leur soutien moral, patience et leur compréhension tout au long de ce projet.

Chaima »

Dédicaces

Merci **ALLAH** (mon dieu) de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire,
la patience d'aller jusqu'au bout du rêve.

Je dédie ce travail

A ma chère mère **KHELIFI YAMINA** qui m'a soutenue et encouragée durant ces années d'études
qu'elle trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A mon cher père **CHOUAI MOHEMED** ; tu a toujours été pour moi un exemple du père
respectueux, honnête, et d'une personne méticuleuse, je tiens à honorer l'homme que tu es.

A mon adorable sœur **KHAOULA** et sa fille **SADJA** et mes frères :**MOSAAB ,SOUHAIB ,**
ABD ERRAHMEN, à ma famille qui m'a toujours encouragée et soutenue.

A tous mes amies qui m'ont toujours encouragée, et à qui je souhaite plus de succès.

A tous ceux que j'aime.

CHOUROUK ELIMENE

Dédicaces

Merci **Allah** de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve .

A mes chers parents **GHERZOULI Mouhamed** et **KAOUACHE Ouarda**

A qui je dois tout, et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ma gratitude, ni mon infinie reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices et des souffrances que vous avez enduré pour pouvoir m'éduquer et pour mon bien être. Vos prières ont été pour moi un grand soutien moral tout au long de mes études.

Ce modeste travail paraît bien exigü pour traduire une reconnaissance infinie envers une mère et un père aussi tendre dont j'ai la fierté d'être la fille. puisse ce jour être la récompense de tous vos efforts et l'exaucement de vos prières tant formulées.

Puisse **ALLAH** tout puissant vous protéger, procurer une longue vie, santé et bonheur afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois .

A mes adorables sœurs **Sara** et **Amina** pour leur patience et pour me permettre d'atteindre cette étape de ma vie, avec toute ma tendresse.

A mon frère **Houssein**, qui a toujours cru en moi et m'a encouragée.
A toute la ma famille, pour me permettre d'atteindre cette étape de ma vie avec toute ma tendresse.

A mes proches amies **Chaima** et **Chourouk** .

LINA

TABLE DES MATIERE

Remerciement

Dédicaces

Listes des figures

Listes des tableaux

Listes des annexes

Listes des abréviations

Introduction

◇ LA PARTIE THEORIQUE

Chapitre 1 : généralités sur le colon

A. Anatomie du colon	2
B. Histologie du colon	3
C. Physiologie du colon	5

Chapitre 2 : Cancer du colon

A. Cancer et cancérogénèse	7
1 Etapes de la cancérogénèse	7
1.1 Initiation	7
1.2 Promotion	7
1.3 Progression	7
B. Cancer du colon	
1 Carcinogénèse colique	
1.1 Voies de signalisations impliquées dans la carcinogénèse du cancer du colon	
1.1.1 Voie RAS/RAF/MAPK	8
1.1.2 Voie Wnt/APC/ β -caténine	9
1.1.3 Voie p53	10
1.1.4 Voie PI3K/AKT/mTOR	11
1.1.5 Voie TGF-B	12
1.2 Mécanismes de la carcinogénèse colique	13
1.2.1 Instabilité chromosomique	13

1.2.2 Instabilité microsatellitaire	14
1.2.3 Hyperméthylation des ilots CpG	14
2 Histoire naturelle du cancer du colon	15
2.1 Foyer de crypte aberrant	15
2.2 Adénome.	15
2.3 Adénocarcinome in situ	15
2.4 Cancer invasive	15

Chapitre 3 :Epidémiologie et facteurs de risques du cancer colique

A.Epidémiologie	17
1 Epidémiologie descriptive	17
1.1 Incidence	17
1.2 Age	17
1.3 Sexe	17
1.4 Répartition géographique	17
2 Epidémiologie analytique	17
2.1- Facteurs de risques	17
2.1.1Facteurs évitables ou exogènes	17
a) Sédentarité	18
b) Obésité	18
c) Consommation de viande rouge	18
d) Alcoolisme	18
e) Tabagisme	18
f) Autres	18
2.1.2 Facteurs inévitable	19
a) Physiologique	19
b) Facteurs endogèn:	19
b.1 Polypes adénomateux.....	19
b.2 Maladies Inflammatoire Chroniques de l'Intestin (MICI).	19
b.3 Facteurs génétiques:	20
b.3.1 Syndrome de Lynch ou Cancer Colique Hériditaire <u>Non Polypose</u> (HNPCC)	21
b.3.2 Formes <u>polyposiques</u> :	21
i. Polypose adénomateuse familiale(PAF)	21
ii. MUTYH associated polyposis (MAP).....	22
b.3.3 Polyposes Non Adénomateuses ou Hamartomateuses	23

b.4 Autres	27
B. Prévention et dépistage	27
1. Prévention primaire	27
2. Prévention secondaire (dépistage)	28
2.1 Intérêt	29
2.2 Population cible	29
2.3 Les moyens	29
2.4Le rythme	29
3. Prévention tertiaire	30

Chapitre 4 : Diagnostic et traitement du cancer colique

A. Diagnostic	32
1. clinique	32
2. Biologique	33
3. Radiologique	33
4. Endoscopique	34
5. Histologique et classification moléculaire	34
B. Bilan d'extension	34
1. Clinique	34
2. Radiologique	34
3. Classification TNM et Stadification du cancer colique	35
C. Traitement	37
1. Bilan préthérapeutique.	37
1.1. Biologique	37
1.2. Radiologique	38
1.3. Immunohistochimie et biologie moléculaire	38
1.3.1. Les mutations RAS	38
1.3.2. La mutation BRAF	38
1.3.3. Instabilité microsatéllitaire	39
1.3.4. Classification moléculaire	39
2. But du traitement	39

3. Armes thérapeutiques	40
3.1. Chirurgie	40
3.2. Chimiothérapie	40
3.3. Thérapie ciblée	41
3.4. Immunothérapie	41
4. Les indications	41
4.1. Place des Réunion de Concertation Pluridisciplinaire	41
4.2. Formes localisées	41
4.3. Formes métastatiques	41
D. Le pronostic	42

◇ **PARTIE PRATIQUE**

I. But	44
II. Objectif	44
III. Matériel et méthode	44
IV. Discussion	45

◇ **Conclusion**

Listes des figures

Figure 01 : Anatomie du colon	3
Figure02 : Histologie du colon	4
Figure 03 : Les étapes de la cancérogénèse.....	8
Figure04 :La voie de signalisation Wnt/ β -caténine.....	10
Figure05 : la voie p53.....	11
Figure06 : La voie PI3K/AKT/Mtor	12
Figure 07 : La voie TGF beta	13
Figure08 : Le syndrome de Peutz-jeghers	24
Figure09 :Le syndrome de Cowden.....	26
Figure 10 : Le syndrome de juvénile	27
Figure 11 : Répartition des patients selon le sexe.....	46
Figure 12 :Répartition du cancer colorectal selon l'âge.....	46
Figure 13 : Répartition du cancer colorectal selon les antécédents personnels.....	48
Figure 14 : Répartition du cancer colorectal selon le délai diagnostic.....	49
Figure 15 :Répartition du cancer colorectal selon le mode de révélation.....	50
Figure 16 :Répartition du cancer colorectal selon les signes généraux.....	50
Figure 17 : Répartition du cancer colorectal selon les signes fonctionnels.....	51
Figure 18 : Répartition du cancer colorectal selon le Performans Status (PS).....	52
Figure 19 :Répartition selon les résultats de l'examen physique.....	52
Figure 20 :Répartition du cancer colorectal selon les résultats du bilan biologique.....	53
Figure 21 :Répartition du cancer colorectal selon les examens radiologiques pratiqués.....	54
Figure 22 : Répartition du cancer colorectal selon le siège tumoral.....	55
Figure 23 :Répartition du cancer colorectal selon le nombre des lésions tumorales.....	56
Figure 24 : Répartition du cancer colorectal selon les sites du prélèvement histologique.....	57
Figure 25 : Répartition du cancer colorectal selon le type histologique.....	57
Figure 26 : Répartition de l'adénocarcinome colorectal selon le degré de différenciation.....	58
Figure 27 : Répartition du cancer colorectal selon les mutations Kras Nras Braf.....	59
Figure 28 : Répartition du cancer colorectal selon l'extension tumorale.....	60
Figure 29 : Répartition du cancer colorectal selon le nombre de métastases.....	60

Figure 30 : Répartition du cancer colorectal selon le siège des métastases.....61

Listes des tableaux

Tableau 01 : Critères diagnostiques de la Polypose Adénomateuse Familiale.....	23
Tableau n 02 : classification TNM.....	35
Tableau 03 : stadification	35
Tableau 04 : Répartition du cancer colorectal selon les antécédents néoplasiques familiaux.....	47
Tableau 05 : Répartition du cancer colorectal en fonction de l'existence ou non de sténose.....	53
Tableau 06 : Répartition du cancer colorectal selon l'aspect endoscopique.....	54
Tableau 07 : Répartition du cancer colorectal selon les marqueurs tumoraux.....	55

Listes des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

RAS: Rapidly Accelerated Sarcoma

RAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma

MAPK: Mitogen Activated protein

EGFR: Epidermal Growth Factors

KRAS: Kirsten RAS

NRAS: Neuroblastoma RAS

HRAS: Harvey RAS

Wnt: Homologue de wingless

APC : Adenomatous Polyposis Coli

p53 : protéine 53

hMLH1, hMLH3, hMSH2, hMHS6, hPMS1, hPMS2, PMS2: l'altération constitutionnelle de ces gènes est à l'origine du cancer colorectal familial non associé à une polypose colique.

MtoR : mechanistic target of rapamycin

PI3K : phosphatidylinositol 3-kinase

PAF: polypose adénomateux familiale

MIN: microsatellite instability

CMS: Consensus Molecular System.

MMR: Mismatch repair

HNPCC : Cancer Colique Hériditaire Non Polypose

SL : syndrome de lynch

FNS: Formule Numération Sanguine.

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

MSI : instabilité des microsatellites

ACE :AntigèneCarcino-Embryonnaire

mCRC : cancer colorectal métastatique

CIN :instabilité chromosomique

PCR : ^polymérase chain réaction

INTRODUCTION

Introduction

Le cancer colorectal est une tumeur maligne qui prend naissance à partir de l'unes des tuniques de la paroi colique ou rectale. Le cancer colorectal se situe ,tous sexes confondus au troisième rang des cancers les plus fréquents . chez l'homme ,il se place au troisième rang (derrière celui de la prostate et du poumon) en termes d'incidence et au deuxième rang (derrière le cancer du poumon) en termes de mortalité .

En dépit des progrès fait en matière de traitement, il demeure la 2 ème cause de décès par cancer dans le monde. La prévalence élevée du CCR et sa gravité en font un problème de santé publique . il est devenu important de déterminer les facteurs de risques accessibles pouvant permettre une prévention primaire ou secondaire A l'heure actuelle ,seuls les facteurs génétiques ont été clairement incriminés .

les CCR se déclarent généralement après 50 ans et plusieurs facteurs de risques ont été identifiés exogènes et endogènes augmentant la probabilité de développer un cancer colorectal, dont les facteurs héréditaires sont , représentés essentiellement par le syndrome de Lynch et la Polypose Adénomateuse Familiale, qui sont retrouvés dans 5% des cas. Il apparait en grande majorité à partir d'une lésion précancéreuse. La séquence polype adénomateux-cancer est un modèle de cancérogénèse applicable à ce type de néoplasie, cette séquence évolue sur plusieurs années, aussi recherche et l'identification de gènes ou groupes de gènes responsables qui pourraient améliorer la surveillance , la prévention permettre un meilleur diagnostic et une meilleure prise en charge .

pour notre étude nous nous intéressé à l'aspect épidémiologique en menant une étude rétrospective dossiers de patients admis au service d'oncologie médicale du CHU Constantine entre janvier 2021 et décembre 2021.

L'objectif de ce travail est donc d' analyser le profil épidémiologique et les facteurs de risque des cancers colorectaux.

CHAPITRE 01 : généralités sur le colon

CHAPITRE 01 généralités sur le colon

le colon et le rectum sont des organes composés de différents tissus (épithéliaux , nerveux ou conjonctifs), chaque type cellulaire peut potentiellement être à l'origine d'un cancer , mais , dans la plupart des cas le cancer se développe dans le tissu épithélial qui tapisse l'intérieur de la paroi du colon et du rectum .ce type de cancer est appelé adénocarcinome .

Anatomie de colon

Le côlon appelé aussi gros intestin, correspond à la partie du tube digestif qui se situe dans l'abdomen, entre l'intestin grêle et le rectum, Il mesure 1,50 m, et son diamètre diminue de 7cm à droite à 3 cm à gauche. Il se divise en quatre segments:

- Le côlon ascendant:

est situé du côté droit de l'abdomen et a une direction verticale. Il se prolonge jusqu'au côlon transverse.

- Le côlon transverse:

long de 40 à 80 cm, il traverse la partie supérieure de l'abdomen, et relie le côlon ascendant au côlon descendant, cette partie du colon est mobile.

- Le côlon descendant

commence à l'angle colique gauche ,il est fixé au diaphragme et mesure 25 cm de long, partant du côlon transverse et se prolonge vers le bas jusqu'au côlon sigmoïde (Sy Hung et Bourouina.,2008).

- Le côlon sigmoïde:

Correspond à la dernière partie du côlon, il pénètre dans le petit bassin en formant un S, il est mobile et se termine dans le rectum (Christele., 2008).

Le rectum est la dernière partie du tube digestif, il se situe entre le côlon et le canal anal et mesure 13 cm de long.

L'anus correspond à une ouverture de 20 mm, c'est l'orifice terminal du tube digestif (Pebret.,2003) .

CHAPITRE 01 généralités sur le colon

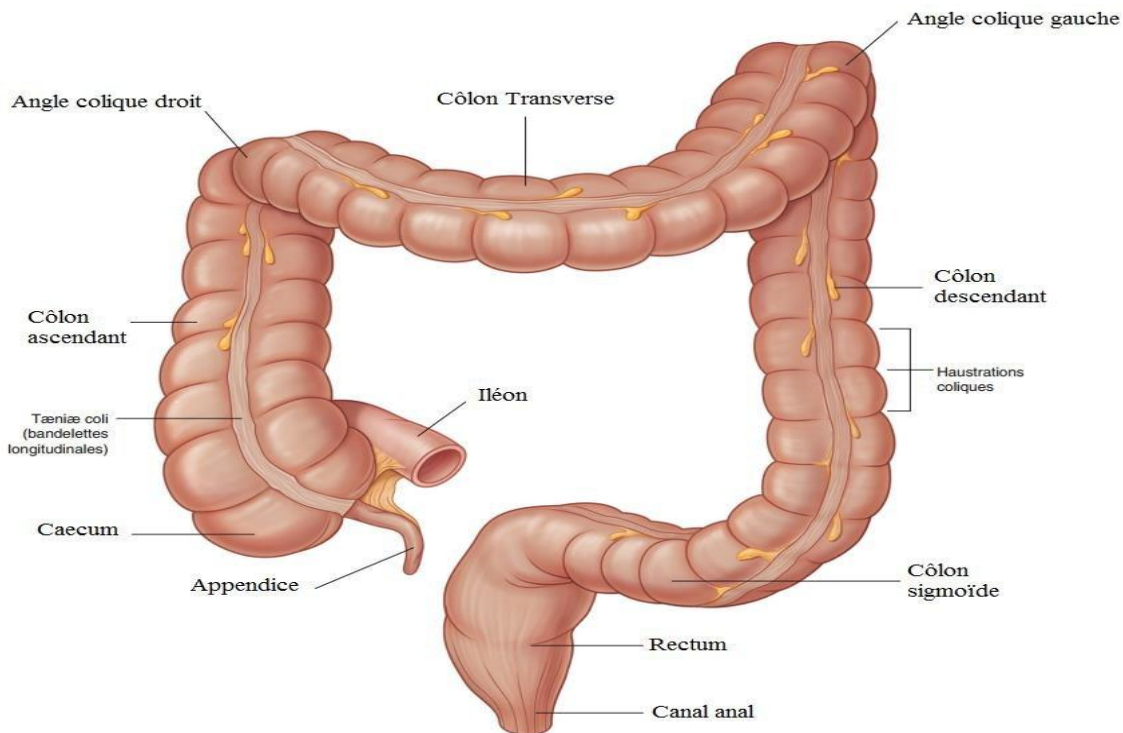


Figure n°1 : Organisation anatomique du côlon. Schéma issu de la société nationale française de gastro-entérologie. http://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-4_fondamentauxpathologie-digestive_octobre-2014.pdf.

A Histologie du colon :

La muqueuse colique est apparentée à celle de l'intestin grêle, cependant sur le plan histologique les cellules de Paneth sont absentes, alors que les cellules caliciformes y sont plus nombreuses, les entérocytes possèdent une bordure en brosse apexienne mais l'équipement enzymatique membranaire est moins complet.

Comme l'ensemble du tube digestif le tissu colique se divise en : une muqueuse, une sous-muqueuse, une musculuse et une séreuse (whethter *et al.*, 1979).

1- La muqueuse :

membrane qui tapisse la totalité du tube digestif, elle est composée d'un épithélium cylindrique simple, de glandes et d'un tissu conjonctif de soutien qui assure la nutrition de l'épithélium.

composé de deux types cellulaires : les entérocyte coliques (76%) et les cellules caliciformes (24%).

CHAPITRE 01 généralités sur le colon

Le chorion est constitué d'un tissu conjonctif lâche très vascularisé et un tissu lymphoïde diffus et follicules lymphoïdes débordant vers la musculaire muqueuse (Hermanek .,1986 ; Stevens., 1992).

2- La sous - muqueuse :

C'est une couche de tissu conjonctivo-vasculaire lâche contenant des fibres élastiques en abondance avec quelques îlots lymphoïdes et occasionnellement des îlots adipeux et des nodules lymphatiques solitaires.

3- La musculuse :

la musculuse est formée par trois bandelettes qui s'étendent sur toute sa longueur.

La couche circulaire interne et la couche longitudinale externe sont constituées de fibres musculaires lisses (Setvens.,1992).

4- La séreuse :

C'est une couche conjonctive externe, qui est formée par le feuillet viscéral du péritoine.



Figure 2 : histologie du côlon (d'après www.e-cancer.fr)

A. Physiologie du colon :

Le gros intestin est composé de nombreuses glandes tubuleuses enchâssées dont les principales fonctions sont :

- L'absorption de l'eau et des nutriments non digérés restant dans le colon(Kerlin et Philips.,1983) : le colon reçoit près de 1,5 litre d'eau par jour dont il en absorbe plus de 90%.
- La sécrétion du mucus qui protège la paroi colique et facilite la progression des déchets alimentaires.
- La digestion : la flore colique porte de nombreuses bactéries produisant la vitamine K et transformant le cholestérol en coprosterol et la bilirubine en biliverdine et en stercobine qui donne la coloration marronne des selles.Ce processus intervient également dans la production de gaz.
- La défécation :les selles se moulent dans le sigmoïde, quand celui –ci est plein, il y a déclenchement du réflexe de défécation, le sigmoïde se redresse pour être dans l'axe de l'ampoule rectale puis par contraction sigmoïdienne, les selles passent dans l'ampoule rectale. L'augmentation de la pression rectale déclenche l'envie d'aller à la selle, il y a un relâchement des sphincters de l'anus,et avec la contraction volontaire des muscles abdominaux il y a expulsion des selles vers l'extérieur(Perbet.,2003).

Chapitre 02 : Cancer de colon

A. Cancer et cancérogénèse

La transformation de cellules humaines normales en cellules cancéreuses met en jeu plusieurs altérations géniques successives : c'est un processus multi-étapes .

1Étapes de la cancérogénèse :

1.1 Initiation:

C'est la première étape dans le développement d'un cancer. Dans un premier temps, il se produit une lésion majeure au niveau de l'ADN d'une cellule. Cette étape ponctuelle correspondant à des altérations qui englobent deux types d'évènements moléculaires, essentiellement des mutations génétiques avec des changements transmissibles et irréversibles au niveau de la séquence d'ADN et rarement des modifications épigénétiques avec des changements transmissibles, mais réversibles du profil d'expression d'un gène. L'altération du matériel génétique peut être spontanée (endogène) ou être due à un agent (exogène) qui provoque le cancer, les agents cancérogènes comprennent de nombreuses substances chimiques, le tabac, les virus, les radiations et les rayons solaires (Jones and Baylin.,2002).

1.2La promotion:

C'est une longue phase qui implique l'induction d'un état de prolifération soutenue, d'hyperplasie, d'inflammation chronique et de stress oxydatif. Cela favorise l'expansion clonale des cellules initiées (mutées par l'ADN) pour former des tumeurs. On pense que la plupart des promoteurs tumoraux exercent leurs effets par l'intermédiaire des récepteurs cellulaires ou des voies de signalisation de croissance, de différenciation et/ou d'apoptose cellulaires. Des médiateurs inflammatoires ou des facteurs stromaux peuvent médier ces effets en fournissant un environnement permissif pour la croissance tumorale. Les agents promoteurs n'affectent pas directement l'ADN, mais agissent principalement via des mécanismes réversibles non génotoxiques (Rundhaug et Fischer.,2010 ;Mendelsohn *et al.*,2014).

1.3 La progression :

C'est une phase complexe qui comprend l'expression du phénotype malin et la tendance des cellules malignes à acquérir des caractéristiques plus agressives au fil du temps. En outre, la métastase peut impliquer la capacité des cellules tumorales à sécréter des protéases qui

Chapitre 02 : Cancer de colon

permettent une invasion au-delà de l'emplacement immédiat de la tumeur primaire (Lengauer *et al.*,1998).

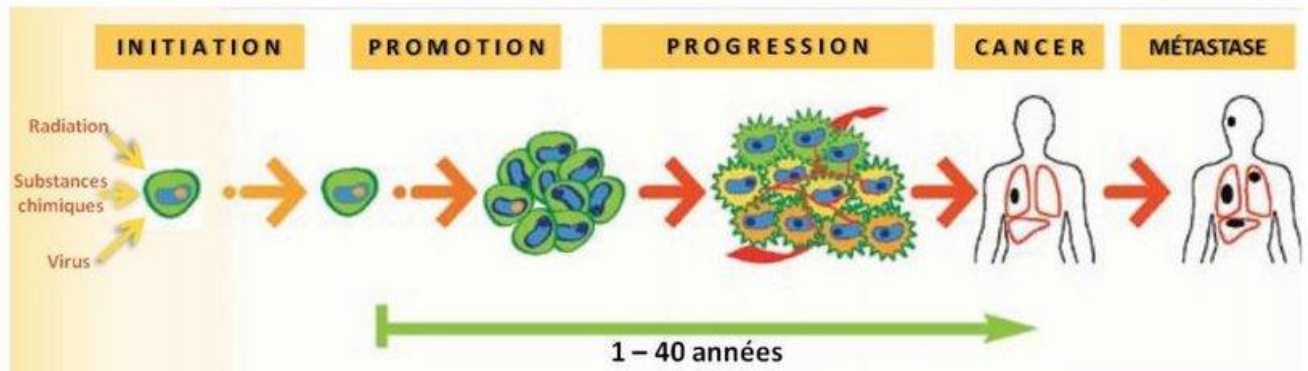


Figure 03 :Les étape de la cancérogénèse (Croce., 2008)

B. Cancer du colon

1. Carcinogénèse

1.1 Les voie de signalisation impliqué dans carcinogénèse colique :

1.1.1 La voie RAS RAF MAPK :

C'est une voie intracellulaire. La fonction de cette voie est de traduire les signaux du milieu extracellulaire jusqu'au noyau, où des gènes spécifiques sont activés pour la croissance, la division, la prolifération, la différenciation cellulaire, ainsi que la régulation du cycle cellulaire. Ras est un régulateur clé de MAPK. L'activation de cette voie commence lorsque le ligand EGF (Epidermal Growth Factors) se fixe sur son récepteur EGFR (Epidermal Growth Factors Receptor), qui est une glycoprotéine transmembranaire à activité tyrosine kinase (Cray *et al.*, 2003 ; Schlessinger., 2000).

Les Ras sont des proto-oncogènes situés sur le chromosome 12. Elles comprennent trois gènes: kRAS, NRAS, HRAS. 85% de leurs séquences d'acide aminés sont identiques, et aucune variabilité fonctionnelle n'a été définie. La dérégulation de cette voie est un événement courant dans le cancer car la Ras est l'oncogène le plus fréquemment muté dans les cancers humains. Des mutations de l'oncogène k-ras ont été localisées aux codons 12, 13, 59 et 61. Les mutations k-ras sont les plus fréquemment rapportées au cours des carcinomes pulmonaires, colorectaux et

pancréatiques . Les mutations du gène N-Ras sont généralement somatiques et non héréditaires (Ali *et al.*,2010 ;Mascaux *et al.*,2006 ;Smith *et al.*,2010 ;Denayer *et al.*,2012).

Le Raf est un membre d'une famille de sérine/thréonine kinase, est l'effecteur de Ras le mieux caractérisé. L'activation de Raf stimule une cascade de signalisation par phosphorylation de MAPK qui va successivement phosphoryler, et activer les protéines en aval telles que ERK1 et ERK2. Des mutations B-raf ont été retrouvées dans 60 à 70 % des mélanomes malins et sont observés dans le cancer du côlon, carcinome papillaire de la thyroïde, cancer de l'utérus et de l'ovaire (Davies *et al.*,2002).

1.1.2 La voie Wnt/APC/Béta-caténine :

Wnt/ β -caténine sont des glycoprotéines riches en cystéines d'environ de 350 à 400 acides aminés. La signalisation par cette famille est l'un des mécanismes fondamentaux qui dirigent la prolifération cellulaire, l'angiogenèse, et la migration, la polarité cellulaire et la transition mésenchymateuse . En 1997, cette signalisation fut impliquée dans la cancérogénèse puisqu'il était découvert que le gène APC (Adenomatous Polyposis Coli) avait son rôle suppresseur de tumeur à sa participation à la dégradation de la béta-caténine. Des mutations au niveau du gène APC est un événement essentiel de la tumorigénèse intestinale, survenant à la fois dans les formes familiales (FAP ou polyposes coliques), et dans les formes sporadiques (plus de 80% des cancers colorectaux le gène APC étant inactivé). Une activation aberrante d'un signal béta-caténine est donc un événement majeur mais aussi initiateur de ces cancers (Willert *et al.*,2003 ;Logan et Nusse.,2004 ;Korinek *et al.*,1997 ;Rubinfeld *et al.*,1996 ;De la Coste.,1998) .

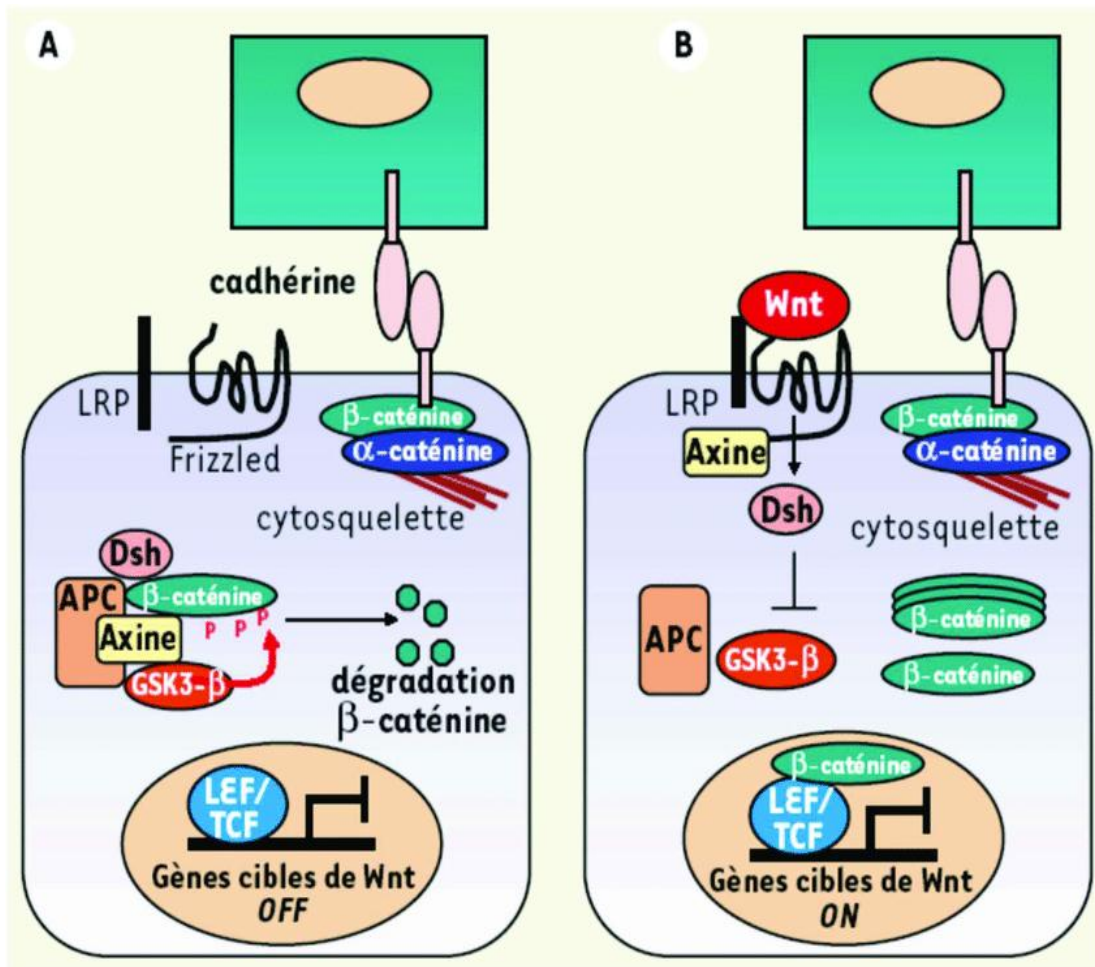


Figure 04 : La voie de signalisation Wnt/ β -caténine (A) La β -caténine participe à la formation des jonctions adhérentes cellulaires. En absence d'un ligand de la famille Wnt, l'excès de β -caténine est dégradé par le protéasome, via un complexe protéique faisant intervenir les protéines APC, Axine, Dishevelled (Dsh) et GSK3- β . (B) En présence d'un ligand Wnt, l'action du complexe de dégradation est inhibée, et la β -caténine s'accumule dans le cytoplasme. La β -caténine peut alors entrer dans le noyau et, en s'associant aux facteurs de transcription de la famille LEF/TCF, activer la transcription de gènes cibles. (Modifié d'après Reya & Clevers, 2005)

1.1.3 Voie p53 :

Le gène p53 est un gène suppresseur de tumeur situé sur le chromosome 17p13, son rôle est de contrôler la prolifération cellulaire, l'induction de l'apoptose (mort cellulaire programmée) et la réparation de l'ADN, il est également impliqué dans les réponses au stress cellulaires. Ce gène code pour une protéine de 393 acides aminés. Le polypeptide p53 peut être divisé en trois régions fonctionnellement distinctes: la région amino-terminale qui interagit avec les protéines régulatrices et la machinerie transcriptionnelle, un domaine central de liaison à l'ADN, et une région carboxyl-terminale (Hollstein al., 1991 ; Bálint et Vousden., 2001 ; Kussie et al., 1996).

Chapitre 02 : Cancer de colon

Les mutations qui touchent le gène P53 sont responsables de 50% des cancers humains tel que le cancer du sein, du colon, du poumon, du foie, de la prostate, de la vessie et de la peau . Dans la plupart des tumeurs malignes humaines, l'inactivation du gène P53 se produit par l'acquisition de mutation de perte de fonction, ou de régulation négative des protéines P53 de type sauvage.

L'inactivation du gène P53 promeut la prolifération, l'invasion et la survie cellulaire, facilitant ainsi l'apparition du cancer et la progression tumorale (George.,2011 ;Suh et al.,2011 ;Muller et vousden.,2013).

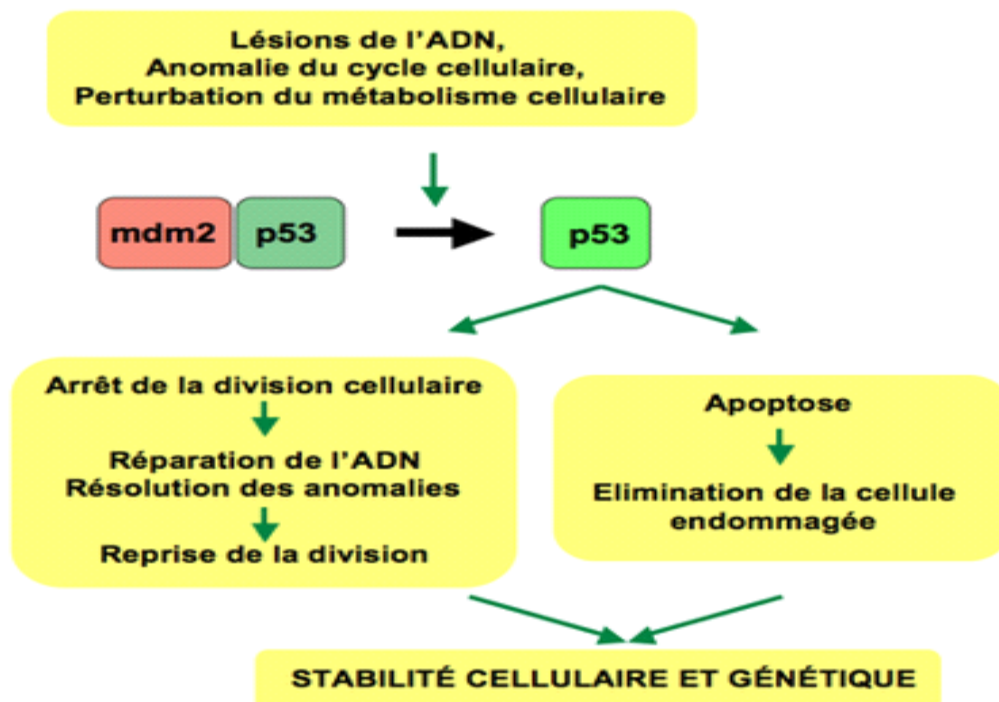


Figure05: Voie de signalisation TP53 (d'après Thierry Soussi)

1.1.4 La voie PI3K/AKT/mTOR

La voie de signalisation de PI3K est une voie intracellulaire impliquée dans la régulation du cycle cellulaire qui peut s'activer par l'intermédiaire de facteurs de croissance ou de signaux de survie tel que l'EGF, Her2/neu, C-Kit et IGF-1 , ou à l'inverse inhibée par d'autres facteurs dont PTEN, GSK3B, et HB9 (Rafalski VA, Brunet A .,2011).

Chapitre 02 : Cancer de colon

L'activation de PI3k phosphoryle l'AKT qui à son tours active le mTOR , ce dernier joue un rôle dans la prolifération cellulaire, l'apoptose et l'homéostasie glucidique (Sansal I, Seller WR., 2004 ;Galiano D et al.,2019) .

Dans de nombreux cancers, cette voie est hyperactivée, réduisant l'apoptose et favorisant la croissance tumorale (Peltier J et al.,2007).

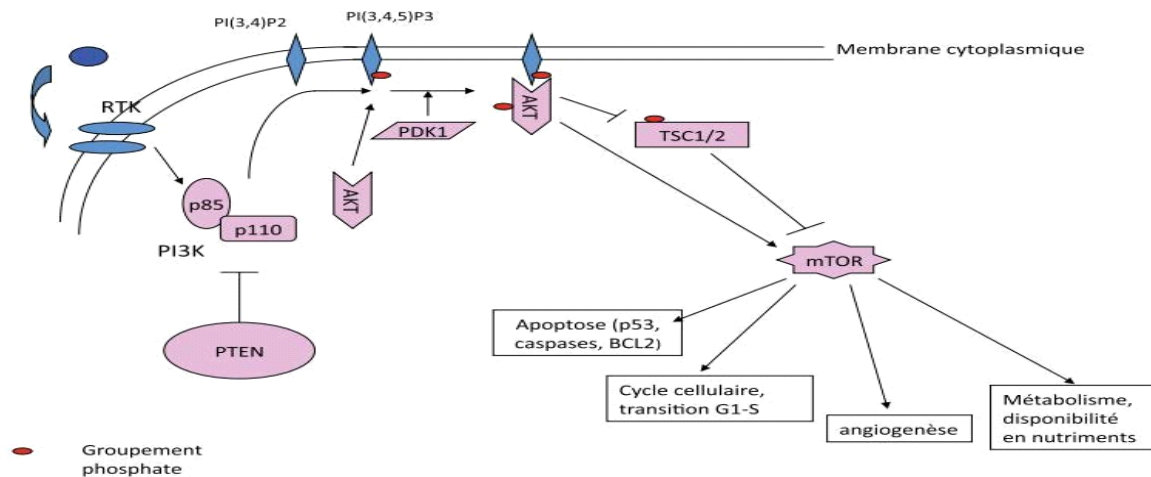


Figure 06 : le voie PI3K/AKT/MTOR

1.1.5 Voie TGF beta :

Le voie de signalisation TGF beta appartient à une famille de peptides multifonctionnels qui sont impliqués dans différents processus biologiques tels que la prolifération, la différenciation, la migration, l'invasion et l'apoptose (Xu Y, Pasche B., 2007).

La liaison du TGF beta à son récepteur TGF beta R2 permet le recrutement et l'activation par phosphorylation du récepteur type 1. En fonction du ligand initial, le récepteur activé phosphoryle des protéines SAMD (SAMD2 et 3 / SAMD 1, 5 et 8) et les phospho-SAMD s'associent à SAMD4, les complexes formés sont transloqués au noyau ou ils induisant la transcription de gènes cibles (Sporn et al., 1986).

C'est une voie anticancéreuse qui doit être inactivée pour que la tumeur progresse vers un stade invasif. TGF β muté agit sur les cellules du stroma environnant, les Cellules immunitaires, endothéliales et les cellules musculaires. Il induit l'angiogenèse, l'immunosuppression, et l'invasion tumorale (Frieese et al., 2013).

Chapitre 02 : Cancer de colon

Dans le cancer colorectal une mutation inactivatrice de TGFbeta R2 est retrouvée dans 60% des cancers.

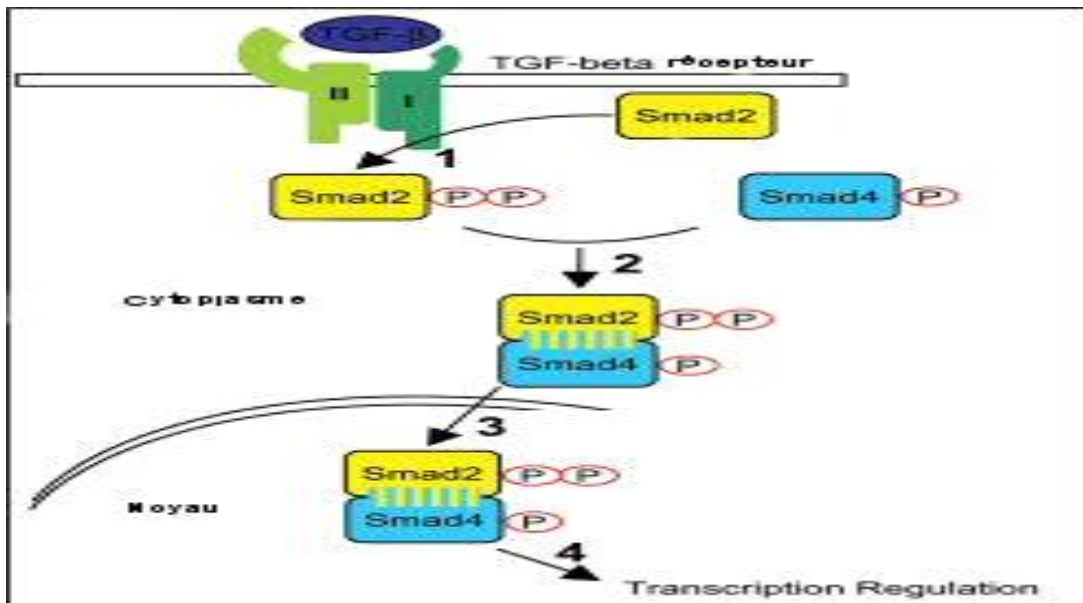


Figure 07 : La voie de signalisation de TGF-β (Friese et al., 2013)

1.2. Mécanisme de la carcinogénèse colique :

1.2.1 L'instabilité chromosomique :

Chez l'homme l'instabilité chromosomique est une caractéristique de la plupart des cancers.

Cette dernière se traduisant par le gain ou la perte de chromosome entier et elle est classée en deux types :

- 1) L'instabilité chromosomique numérique : c'est une perte ou gain de nombre des chromosomes.
- 2) L'instabilité chromosomique structurelle: fait référence aux changements structurels des chromosomes (les délétions, les translocation, les amplification...)(Lengauer *et al.*, 1998 ;Ganam *et al.*, 2007)

Dans le cas du cancer colorectal l'instabilité chromosomique structurelle représente 85% des cas ,elles sont caractérisées par une perte d'un segment de chromosome (loss of hétérozygosity), il s'agit principalement d'un fragment du bras long du chromosome 2p, 17q, 18q où la plupart des mutations RAS,BRAF et p53 se développent dans le côlon gauche (Donncha *et al.*, 2002 ;Gunney *et al.*, 2015).

1.2.2 Instabilité microsatellitaire :

Les microsatellites appelés également simple séquences ou short tandem repeats, sont des petites séquences d'ADN, non codantes qui sont distribuées au hasard dans le génome. Ils sont caractérisés par des répétitions de dinucléotides identiques, la nature répétitive de ces régions les rend particulièrement sensibles aux erreurs de mésappariement. L'instabilité des microsatellites est la conséquence de l'inactivation fonctionnelle du système de réparation des erreurs produites au cours de la réplication de l'ADN (système MMR), cette inactivation est causée par des mutations constitutionnelles hétérozygotes d'un des gènes codant les protéines majeures de système MMR : quatre gènes clés MMR ont été identifiés à ce jour : MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2 (Tautz *et al.*, 1989 ; Aaltonen *et al.*, 1993 ; Plaza Jpet Sijmons., 2013).

Le cancer colorectal est sporadique dans 75 % des cas, l'instabilité microsatellitaire y est retrouvée dans 10 à 20% des cas, et l'altération du gène MLH1 y est le plus souvent en cause (Vilar et Gruber., 2010; Copija *et al.*, 2017).

1.2.3 Hyperméthylation des îlots CPG :

La méthylation de l'ADN est un processus épigénétique par lequel l'enzyme ADN méthyl transférase ajoute un groupement méthyle aux cytosines localisées dans les dinucléotides CPG. La méthylation est un phénomène transmissible et réversible. Ce processus biologique est normal et essentiel pour certaines activités génétiques tel que l'empreinte génomique, l'inactivation du chromosome X et la répression des éléments répétés du génomes (Bird 2002., Henckel A et robertfeil R., 2008).

L'hyperméthylation des îlots CPG est une altération épigénétique impliquée dans la cancérogénèse, elle est présente dans la majorité des néoplasies et est associée à l'inactivation de la transcription des gènes suppresseurs de tumeurs conférant ainsi un avantage aux cellules tumorales. Plus d'une centaine d'études ont rapporté une inactivation du gène codant la protéine pro-apoptotique DAP-kinase, par hyperméthylation de son promoteur, dans divers cancers, dont celui du colon, qui est détectable chez 53 à 81,2% des patients atteints de cancer colorectal sporadique (Jones and Baylin, 2002 ; Liang *et al.*, 1999 ; Wiencke *et al.*, 1999 ; Trzeciaka *et al.*, 2001).

2. Histoire naturelle du cancer du colon

2.1 Foyer de crypte aberrant:

Ce sont des amas de glandes tubulaires anormales se localisant dans la muqueuse colique ou rectale. Il représente la première anomalie observée dans le côlon au cours du développement du cancer. Leur détection nécessite l'utilisation de Chromo endoscopes au bleu de méthylène et à optique grossissante. (Heresbacch.D., 2003)

2.2 Adénome :

La multiplication des cellules glandulaire de la muqueuse aboutit à la formation d'un nodule fixé au revêtement colique, à ce stade cette lésion est bénigne .

2.3 Adénocarcinome in-situ:

A ce stade les cellules cancéreuses n'ont pas encore traversé la membrane basale. Les cellules cancéreuses se trouve exclusivement dans le muqueuse colique ou rectale.

2.4 Cancer invasif :

Les cellules cancéreuses ont traversé la membrane basale. La tumeur a progressé vers la couche sous-muqueuse et peut envahir d'autres parties du corps par les vaisseaux lymphatiques et sanguins (Bossef.J-F, Rouanet.P., 2005).

Chapitre 03 :Épidémiologie et facteurs de risques du cancer colique

A. Épidémiologie :

1. Épidémiologie descriptive :

1.1- Incidence :

Le cancer colorectal est l'une des principales causes de mortalité et de morbidité dans le monde, il s'agit de la troisième tumeur maligne la plus courante et la quatrième cause de décès liée au cancer dans le monde, représentant environ 1400000 nouveaux cas et environ 700000 décès . Il y a eu une augmentation significative de l'incidence du CCR au cours de ces 3 dernières décennies, en effet, le nombre de cas nouvellement diagnostiqués est passé de 783000 en 1990 à 1361000 en 2012 (favoriti *et al.*, 2016; Arnold *et al.*, 2016;ferlay *et al.*,2015 ;Rafiemanesh *et al.*, 2016).

1.2Âge :

L'incidence du cancer colorectal augmente à partir de l'âge de 50 ans. L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans.

1.3Sexe :

En raison de l'exposition directe à certains facteurs de risques (tabac, alcoolisme...) le taux d'incidence du CCR est plus élevé chez les hommes, dans la plupart des régions du monde (Torre *et al.*, 2015) .

1.4 Répartition géographique :

L'incidence du CCR varie considérablement dans le monde et augmente régulièrement dans les pays développés le taux d'incidence le plus élevé a été enregistré dans la République de Corée et en Europe orientale . par contre, les taux d'incidences les plus faibles ontété observés en Serbie et au Japon (Arnold *et al.*,2016 ; Jemal *et al.*, 2010;Ferlay *et al.*, 2015).

2. Épidémiologie analytique

2.1 Les facteurs de risque :

2.1.1 Facteurs évitables ou exogènes

Le mode de vie occidental est fortement associé à un risque accru de cancer colorectal.

Le principal facteur de risque de cancer colorectal est :

Chapitre 03 :Épidémiologie et facteurs de risques du cancer colique

a) Sédentarité:

En réduisant le temps de transit colique , le substitut le plus largement utilisé des comportements sédentaires est le temps écoulé devant la télévision, qui est associé à un risque accru de CCR chez la femme, mais pas chez les hommes . Des études ont démontré le faible risque de cancer colorectal chez les travailleurs actif (Gribovskaja-Rupp *et al.*,2011 ;Mao *et al.*,2003 ;Nana Keum *et al.*,2016 ;Colbet *et al.*, 2001).

b) Obésité:

L'obésité est l'un des facteurs de risque indépendant du CCR . La sédentarité est l'un des éléments favorisant cet état . Au cours de l'obésité les taux sériques de leptine augment , favorisant la prolifération cellulaire et le développement du cancer colique . L'obésité favorise également la résistance à l'insuline et l'hyper-insulinémie (Larsson *et al.*, 2005 ;Bardou *et al.*,2013 ; Frezza *et al.*,2006; Liu *et al.*,2001; Sierra-honigmann *et al.*,1998;Frezza *et al.*,2006).

c) Le tabagisme:

Le tabagisme augmente le risque de CCR de 30% . Ce risque est accru chez les personnes ayant fumé pendant plus de 45 ans. Aux états -Unis le tabagisme est présent chez 20% des patients atteints de CCR (Giovannucci *et al.*,1994 ;Newcombs *et al.*,1995; Paskett *et al.*,2007;Giovannucci, 2001).

d) Consommation accrue de viande rouge et de graisses saturées (animales et riche en cholestérol) :

Une étude a révélé que les personnes consommant les viandes rouges, plus de 5 fois par semaine étaient trois fois plus susceptibles de développer un CCR .La forte concentration de fer dans les viandes rouges serait impliquée dans la production de composés nitrosés et de radicaux libres qui favorisent le développement du cancer (wei *et al.*, 2004 ;Gerhardsson de Verdier *et al.*,1991).

e) Consommation d'alcool :

Il y a une association positive entre la consommation d'alcool et l'incidence du CCR . Le résultat d'une étude de cohorte a démontré que la consommation d'alcool était associée à un risque élevé de

Chapitre 03 :Épidémiologie et facteurs de risques du cancer colique

développement du CCR chez les hommes, en particulier lorsque la durée et la quantité d'alcool consommé était élevée (Fedirko *et al.*,2011 ; Longnecker *et al.*, 1990;Shrubsole *et al.*, 2008).

2.1.2 Facteurs inévitable

a) Physiologique:

Age et sexe :

Le risque de cancer colorectal augmente progressivement à partir de l'âge de 50 ans, les taux d'incidence sont faibles et proches entre les deux sexes puis augmentent avec l'âge, plus rapidement chez l'homme que chez la femme (Manceau *et al.*, 2014).

b) Facteur endogène :

b.1 Polype adénomateux :

Le polype ou adénomes est une lésion pré-cancéreuse siégeant au niveau de la muqueuse colique, au début il est caractérisé par une tumeur bénigne mais qui peut au fils du temps évoluer et se transformer en cancer suite à l'accumulation d'altérations génétiques (Park *et al.*, 2008).

Du point de vue histologique, il existe trois principaux types de lésions adénomateux : tubuleux, tubulo-villeux et villeux.

Le risque de cancérisation des adénomes augmente en fonction :

- **Leur nombre** : plus de trois.
- **Leur taille** : Un adénome de taille supérieure à 01 cm présente 25% de risque de cancérisation.
- **Leur type histologie** : plus de 25% de contingent villeux.
- **Leur degrés de dysplasie** :Le risque de transformation maligne est plus élevé pour l'adénome en dysplasie de haut grade.

b.2 Maladies inflammatoire chronique d'intestin :

MICI est une pathologie regroupant la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Elle est caractérisée par une inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif. Les MICI évoluent par poussées inflammatoires qui alternent avec des phases de rémissions. La durée et la fréquence de ces poussées sont variables d'un patient à un autre (Baumgart .,2007).

Chapitre 03 :Épidémiologie et facteurs de risques du cancer colique

La maladie de crohn et rectocolite hémorragique présentent de nombreuses similitudes dans leur présentation clinique extradiigestive, cependant, la rectocolite hémorragique ne peut atteindre que le colon et le rectum, contrairement à la maladie de Crohn qui peut toucher la totalité du tube digestif (Loftus.,2004).

Les MICI sont diagnostiqués le plus souvent entre 20 à 30 ans, elles peuvent survenir à tout âge et concernent les enfants dans 15% des cas.

Les patients ayant la maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) ont un risque accru de CCR, le développement de CCR dépend de la durée et de l'étendue de la maladie. (Jess *et al.*,2006).

b.3 Facteur génétique :

-Pénétrance :

La pénétrance est définie comme le pourcentage d'individus ayant une mutation ou un génotype particulier qui présentent des signes cliniques ou phénotypiques du trouble ou du génotype associé (Giffiths.,2007).

Les individus en bonne santé peuvent héberger un grand nombre de variantes potentiellement ou légèrement désavantageuses et des dizaines d'allèles de maladies potentiellement graves sans souffrir d'effets néfastes évidents. Ces variants peuvent endommager la protéine en question mais la protéine intacte peut ne pas être nécessaire à la santé du porteur. L'individu peut également être porteur asymptomatique d'un seul allèle mutant récessif ou d'une mutation d'un seul allèle dominante alors que le phénotype clinique peut n'être que léger et se situer dans la plage des variations saines normales, et peut devenir apparent au cours des dernières décennies de la vie.

-Degré de parentés :

Le risque de CCR d'un sujet sain n'est significativement augmenté que lorsque le parent atteint de CCR est lié à lui au premier degré (Père, mère, frère, sœur, enfant) dans ce cas le risque de CCR est le double de celui de la population générale .

Lorsque c'est un parent au deuxième degré qui est atteint de CCR (grands-parents, oncle, tante) le risque de CCR n'est que légèrement augmenté.

Chapitre 03 :Épidémiologie et facteurs de risques du cancer colique

b.3.1 Syndrome de lynch

Le syndrome de Lynch appelé aussi cancer colorectal non polyposique HNPCC, cette appellation est venue pour souligner l'absence de polypes du côlon,et le distinguer des autres types de CCR héréditaires, cette forme héréditaire est une affection rare mais elle est associée à un risque tumoral très élevé chez les individus atteints , c'est la cause héréditaire la plus fréquente de cancer colorectal (CCR), elle est responsable de 2 à 4 % de tous les cas de CCR Les risques d'apparition du cancer et l'âge de survenue varient en fonction du gène atteint (Patel *et al.*,2012).

Le syndrome de Lynch (LS) est un syndrome cancéreux autosomique dominant. Il est causé par des mutations germinales des gènes de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR) représentés par une coopération des gènes de la famille Mut L(MLH1, MLH3, PMS1, PMS2) et MutS(MSH2, MSH3 et MSH6) . L'inactivation de ce système conduit à l'accumulation de mutations secondaires de gènes qui codent pour des protéines impliquées la transformation de la cellule et la survenue du cancer colorectal de type SL (Grady.,2008).

Le Syndrome de Lynch est caractérisé par l'apparition précoce de CCR mais également par un risque relativement élevé de développer d'autres cancers extra-colique tel que celui de l'endomètre ou le gène MLH1 est le plus souvent altéré (54%), mais également celui l'ovaire, de l'estomac, de l'intestin grêle, de l'épithélium biliaire et urinaire, et certaines tumeurs cutanées et cérébrales (Kastinos, Syngal .,2011).

b.3.2 Formes polyposiques :

i. La polypose adénomateuse familiale lié au gène APC :

La polypose adénomateuse familiale est l'une des maladies héréditaires qui serait responsable de 1% des cancers colorectaux.Elle est caractérisée par le développement de plusieurs centaines de polypes adénomateux tapissant la muqueuse intestinale (lieuvre et laurent –pring., 2005).

Cette affection se transforme sur un mode automatique dominant liée à une mutation constitutionnelle du gène suppresseur de tumeur APC qui est localisé sur le chromosome 5(5q21-22) (Bosman ,Carneiro ,Huruban ., 2010),ce gène code pour une protéine qui joue un rôle dans la signalisation intercellulaire,la perte de fonction de cette protéine mène à l'augmentation de l'activité proliférative des cellules. Cette proteine est donc considérée comme une "gardien"de la prolifération des cellules épithéliales de la muqueuse colique (Laurent_Puîg1995 ; Kinzler et Vogelstein, 1996, Olschwang 2001).

Une forme particulière de PAF décrite en 1990,est la polypose adénomateuse familiale atténuée,caractérisée par une polypose colo-rectale ou le nombre de polypes colorectaux serait

Chapitre 03 :Épidémiologie et facteurs de risques du cancer colique

inférieur à celui de la PAF classique (en moyenne 30 polypes),et leur localisation prédominante au niveau du colon proximal (Ed Bosman FT, Carneiro, Huruban., 2010).

Des manifestations extra-coliques, peuvent s’y associer tel que les adénocarcinomes et les tumeurs desmoïdes, et plus rarement les ostéomes(Syndromes de gardner), les cancers thyroïdiens et les hépatoblastomes (Collignon *et al.*,1999 ; olsewang -2002 ; Viguier *et al.*,2003 ; Saurin *et al.*, 2004 ; Moussata *et al.*,2005).

La polypose adénomateuse familiale secondaire à une mutation du gène APC expose l’individu à un risque de cancer colorectal de l’ordre de 100% avant l’âge de 40 ans (Danns *et al.*,2020).

ii. MUTYH associated polyposis (MAP):

La polypose adénomateuse familiale à gène MUTYH est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive, décrite en 2002,caractérisée par des polypes colorectaux avec une carcinogénèse colorectal majorée. Il est causé par des variants germinaux pathogène bi-allélique du gène MUTYH ,avec une mutation sur les deux gènes d'origine paternel et maternel. Le MUTYH est localisé sur le chromosome 1 (1p32.1;p34.3), c'est un gène de réparation par excision de base, il code pour une protéine qui répare les dommages oxydatifs de l'ADN.

Lorsqu’il y a une mutation du gène MUTYH, l’échec de la réparation de ces dommages entraine un mauvais appariement des nucléotides de plusieurs gènes, y compris les gènes APC et KRAS. Les gènes cibles qui sont mutés à la suite des lésions oxydatifs de l’ADN influencent fortement le phénotype de la polypose (Micaella *et al.*,2017 ;Siber *et al.*,2003 ;Slupska *et al.*,1996 ;Boparai *et al.*, 2014).

Récemment,il a été estimé que les mutations MUTYH peuvent contribuer au développement de cancer gastrique sporadique, aussi il pourrait provoquer certaines maladies telles que la maladie de Parkinson, la maladie de Alzheimer, la maladie de Huntington (Curia *et al.*, 2020).

Maladie	Incidence	Gène	Fréquence des mutations	Age de survenue	Rythme
Polypose juvénile	1/100000	SMAD4 BMP1A	40%	15-25	1à3
Syndrome de peutz-	1/150000	STK11	90%	8	3

Chapitre 03 :Épidémiologie et facteurs de risques du cancer colique

jeghers					
Syndrome de cowden	1/200000	PTEN	80%	15 ?	2 ?
Syndrome de bannayan-riley-ruvalcaba	Rare	PTEN	?	15 ?	2 ?
Syndrome de cronkhite-canada	Rare	??	?	?	

Tableau 01 : Critères diagnostics de la polypose adénomateuse familiale

b.3.3 Polyposes Non Adénomateuse

a) Syndrome de peutz-jeghers :

Le syndrome de Peutz-Jeghers est une maladie autosomique dominante héréditaire, décrite en 1921 par Peutz-Jeghers(Bosman *et al.* 2010). Cette affection familiale est causée par une mutation germinale du gène STK11/LKB1 codant pour une sérine thréonine kinase. C'est un gène suppresseur de tumeur, contrôlant les processus apoptotiques régulés par le gène p 53(Peutz1.921). La majorité des mutations qui touchent ce gène sont des petites insertions ou substitutions de base unique entraînant une protéine tronquée anormale avec une perte conséquente de kinase activité.

Plus de 50% des patients présentent des manifestations cliniques avant l'âge de 20 ans, caractérisées par une pigmentation cutanéomuqueuse. Les sujets ayant un syndrome de Peutz-Jeghers sont également exposés au développement d'autres cancers, notamment des cancers du sein, du pancréas, du poumon, de l'ovaires et du testicule.(Bosman *et al.*, 2010).



Figure08 :Syndrome de peutz-jeghers

Chapitre 03 :Épidémiologie et facteurs de risques du cancer colique

b) Syndrome de Cowden :

La maladie de Cowden en référence à la première patiente diagnostiquée avec ce syndrome ou syndrome des hamartomes multiples., est une affection héréditaire de transmission autosomique dominante. Elle présente une pénétrance liée à l'âge qui peut être complète à partir de l'âge adulte (très élevée après 20 ans). Elle est liée à une mutation du gène PTEN (Phosphatase and Tension Homolog), qui est localisé sur le bras long du chromosome 10 . Cette mutation entraîne une perte de fonction constitutionnelle de ce gène. Le diagnostic de cette maladie repose sur une série de critères cliniques majeur et mineurs. Le tractus intestinal est fréquemment le siège de multiples polypes. Histologiquement on peut retrouver des cryptes allongées et dilatées en profondeur séparées par quelques fibres musculaires. Cette affection présente un polymorphisme clinique très important. Elle est caractérisée par des lésions hamartomateuses qui touche l'ensemble des tissus. Elle associe des manifestations cutanéomuqueuse bénignes, souvent au premier plan, à des lésions tumorales thyroïdiennes, urogénitales et mammaires . Risque de cancer colique pour le porteur de la mutation PTEN est estimé à 9% (Lloyd *et al.*, 1963 ; Nelen *et al.*, 1996 ; Hobert *et al.*, 2009 ; Blumenthal *et al.*, 2008).



Figure09 : Syndrome de cawden

c) Syndrome de polypose juvénile :

C'est une polypose hamartomateuse qui a été décrite pour la première fois en 1964, sa prévalence est de 1 cas pour 100.000 naissances . La maladie peut se développer à tout âge avec une majorité de cas débutant chez l'adulte jeune. Ce syndrome est associé dans environ 20 % des cas à une maladie de Rendu-Osler. En fonction de la localisation, de l'âge de diagnostic, et la sévérité de la symptomatologie digestive, la polypose juvénile est subdivisée en trois types: la polypose colique, la polypose généralisée ,et la polypose infantile qui est la forme la plus sévère, Les deux premiers types sont associé dans environ de 50 % à des mutations constitutionnelles

Chapitre 03 :Épidémiologie et facteurs de risques du cancer colique

hétérozygotes des gènes *BMPR1A* ou *SMAD4* localisés sur le chromosome 10 , ces gènes sont impliqués dans la transduction du signal médié par TGF-beta. La polypose juvénile est un facteur de risque de développer adénocarcinome du tractus gastro-intestinal (Schreibman *et al.*,2005 ;Sweetser S ,2011 ;).



Fig. 3. Múltiples pólipos en duodeno.

Figure10 :Syndrome de polypose juvénile

b.4 Autre syndrome

Le syndrome de Bannayan-Ryley-Ruvalcaba :

C'est un syndrome très rare, il apparaît lorsque le gène suppresseur de tumeurs *PTEN* est muté .Les symptômes de ce syndrome peuvent inclure une macrocéphalie, un gros poids de naissance, un retard de développement staturale et une déficience intellectuelle. Les personnes atteintsont un risque de développer un cancer du sein, de la thyroïde, de l'utérus et du colon.Actuellement il estconsidéré comme une variante phénotypique du syndrome de Cowden (yahia et al.,2020).

B. Prévention et dépistage

1. prévention primaire :

Chapitre 03 :Épidémiologie et facteurs de risques du cancer colique

Consiste en l'application de mesures dirigées contre les facteurs de risques « évitables » afin d'éviter l'apparition du cancer. La prévention primaire participe à la diminution de l'incidence du cancer colorectal (Guillaume *et al.*,2000). Plusieurs facteurs évitables ont ainsi été identifiés comme associés au risque de survenue de ce cancer avec un niveau de preuve « probable » (Vanessa Cottet .2021) donc il est donc conseillé d'avoir une bonne hygiène de vie qui consiste à :

Ne pas consommer plus d'une dose d'alcool par jour (1 bière, verre de vin,) .

Ne pas consommer de viande rouge plus de 3 fois par semaine .

Ne pas fumer .

Pratiqué une activité physique régulière (30 minutes par jour ou3 heures par semaine).

Avoir une alimentation riche en calcium et en fibres.

Manger 5 fruits et légumes par jour.

2. Prévention secondaire

2.1Intérêt :

Le dépistage du cancer colorectal, permet de détecter le cancer à un stade précoce infraclinique.

2.2 Population cible :

L'âge de début du dépistage et les moyens utilisés à cette fin dépendent du niveau de risque de développement du cancer colorectal

- **Risque moyen**

La population générale à un risque moyen de développer un cancer colorectal sporadique. Ce risque est estimé avant l'âge de 75 ans à 4 % pour les hommes et 2,5 % pour les femmes. Dans ce cas le cancer colorectal est rare avant 50 ans .Chez cette catégorie le test dépistage par hémmocult débutera par conséquent à partir de l'âge de 50 ans (Sadkaoui, 2015)..

- **Risque élevé**

Le niveau élevé de CCR correspond à des sujets ayant des antécédents personnels ou familiaux au premierdegré de CCR ou d'adénome ou d'une MICI. Pour les apparentés au premier degré de sujets porteurs de CCR le risque du CCR dépend du nombre d'apparentés atteints et de l'âge du diagnostic du cas index. Le risque relatif est de 1,5 lorsque le cancer du cas index survient après 60 ans, de 1,9 lorsque qu'il survient avant 60 ans, 3,2 lorsque qu'il survient avant 50 ans et 4

Chapitre 03 :Épidémiologie et facteurs de risques du cancer colique

lorsqu'il y'a au moins 2 apparentés atteints. Pour les apparenter au premier degré de sujet porteur d'adénome, le risque relatif de CCR est augmenté si le cas index a présenté un adénome avant 60 ans. La présence d'antécédent personnel de CCR confère un risque modéré de CCR métachrone de l'ordre de 1,5. La présence d'antécédents personnels d'adénomes confère un risque modéré de CCR de 1,3 à 1,8 dépendant des caractéristiques des adénomes diagnostiqués. Le risque de CCR chez les patients atteints de MICI est bien connu, il est de l'ordre de 1,5 dépendant de l'étendue de l'atteinte colique, de l'âge du début de la maladie et de son ancienneté .(Chanson *et* Salenave .,2007).

• **Risque très élevé**

Les personnes à risque très élevé du développer un cancer colorectal sont celles ayant une prédisposition génétique qui concerne les maladies héréditaires rare comme la polypose adénomateuse familiale et le syndrome de lynch .

2.3 Moyen

Hemocult: c'est un test simple qui consiste en la recherche du sang occulte dans les selles

Coloscopie : examen endoscopique qui permet d'explorer la muqueuse colorectale.

Rechercher les mutations inductrices du cancer.

2.4 Rythme

- **Risque Moyen** :Test hemocult Tous les 2ans à partir de 50 ans, Si positif → Faire Coloscopie.
- **Risque Élevé** :
 - ✓ ATCD personnel de polype : Coloscopie à 6 mois, puis à 3ans, puis tous les 5ans, puis en fonction du degrés de la dysplasie, et après 2 coloscopie normale à 5 et à 10ans on peut discuter la poursuite du dépistage par simple hémocult comme pour la population générale.
 - ✓ Antécédent personnel de CCR : coloscopie à 1 an de la résection ou à 6 mois si la coloscopie avant chirurgie colique était incomplète, puis tous les 5 ans.
 - ✓ Antécédent familial de premiers degrés de CCR : Coloscopie à 45 ans puis tous les 5ans

- ✓ MICI : Coloscopie tous les 2 ans à partir de 20ans d'évolution

- **Risque Très élevé :**

Consultation Oncogénétique à la recherche d'une mutation potentiellement initiatrice du cancer.
Une Coloscopie annuelle dès la puberté peut être indiquée.

3-Prévention tertiaire:

La prévention tertiaire il s'agit d'une réadaptation médicale psychologique ou sociale après le diagnostic du cancer colorectal, les patients atteints de CCR ont un vif intérêt à adopter des activités diététiques et un style de vie sain dans le but de réduire le risque de cancer récurrent . Même après le traitement initial, les patients atteints de CCR font partie du « Groupe à haut risque » de développer un autre cancer colorectal métachrone. Il existe maintenant des données d'observation soutenant l'importance des comportements alimentaires et du mode de vie (comme l'activité physique) sur la survie après diagnostic de CCR (AP de Ganz.,2005 ; Meyerhardt *et al.*,2007;Zell *et al.*,2007 ; Meyerhardt *et al.*,2006 ;meyerhardt ,Heseltine *et al.*,2006) .

Chapitre 04 : Diagnostic et traitement du cancer colique

A. Diagnostic du cancer colique:

1. Clinique :

1.1 circonstance de découverte

Le cancer colorectal reste longtemps discret, il évolue silencieusement. Lorsque les symptômes apparaissent ils sont souvent le signe d'une maladie évoluée.

Les signes révélateurs varient en fonction du siège et du stade de la maladie : souvent il s'agit de :

1.1.1 Signes généraux :

Altération de l'état général, amaigrissement, asthénie

1.1.2 Symptômes en rapport avec l'extension loco-régionale du cancer :

- Douleurs abdominales : Souvent passagères, localisées avec des crises d'aggravation progressive
- Troubles du transit : Diarrhée ou Constipation ou Alternance constipation diarrhée, rebelle au traitements symptomatiques
- Hémorragies digestives basses : Méléna ou Rectorragie
- Syndrome rectal : Ténésmes, Épreintes, Faux besoins.
- Parfois : Masse Abdominale (le colon droit)

1.1.3 Complications révélatrices :

Syndrome sub-occlusif, occlusion intestinale aiguë, Perforation, Ictère secondaire une insuffisance hépatocellulaire ou obstruction d'un canal biliaire, ou anémie secondaire à un saignement occulte

1.1.4 Métastases révélatrices :

Métastases hépatiques, ganglionnaires, pulmonaire et carcinose péritonéale.

1.1.5 Fortuite :

Au cours de l'exploration d'une autre maladie

1.2 Examen clinique

L'examen clinique repose principalement sur un interrogatoire permettant d'évaluer l'état général du patient et de rechercher des facteurs de risques et les antécédents personnels ou familiaux du patient.

- Palpation Abdominale : A la recherche d'une masse palpable, ascite (liquide dans le péritoine), Météorisme (gaz) asymétrique ou en cadre, hépatomégalie tumorale (dur, bosselé et irrégulière) et une carcinose péritonéale.
- Examen Général : Aires ganglionnaires et examens autres appareils du corps
- Le toucher rectal le médecin introduit un doigt dans l'anus du patient afin de palper la paroi du rectum, le toucher rectal permet de diagnostiquer un cancer du rectum s'il est situé à moins de 8 cm de l'anus, en particulier il permet d'évaluer la taille d'une tumeur rectale et sa distance par rapport au sphincter.

2. Biologique :

ACE : Antigène Carcino-Embryonnaire est une protéine sécrétée naturellement par l'organisme, elle peut être produite en excès par certaines cellules cancéreuses dont les adénocarcinomes coliques. Son intérêt réside essentiellement dans la surveillance biologique de l'évolution de la maladie.

3. Radiologique :

- Lavement baryté : Indiqué à titre diagnostique si la réalisation de la coloscopie s'avère impossible (lésion infranchissable) ou en complément de l'endoscopie
- Colo-scanner : Une alternative à la coloscopie.

Il s'agit d'un examen d'imagerie qui permet de visualiser la totalité du côlon, sans entrer à l'intérieur. Les images produites par le scanner sont transmises à un ordinateur. Un logiciel permet de reconstituer alors une image en 3 dimensions du côlon, dans lequel on peut naviguer virtuellement, ce qui permet aux médecins de repérer les zones d'anomalies.

4. Endoscopie :

- Coloscopie Totale : Meilleur examen pour le diagnostic du cancer du colon. Elle est pratiquée par un gastroentérologue sous anesthésie générale ou locale, elle permet de :
 - ✓ Visualiser la tumeur.
 - ✓ Préciser son aspect macroscopique .
 - ✓ Préciser son siège par rapport à la marge anale.
 - ✓ Mettre en évidence d'autres localisations synchrones sur le reste du colon.
 - ✓ Réaliser des biopsies pour étude anatomopathologique, et l'exérèse des adénomes.

5. Histologique et classification moléculaire :

Le diagnostic de certitude de fait par l'étude anatomopathologique du fragment colique biopsié lors de la coloscopie. Cette étude confirmera la nature cancéreuse de la lésion colique et précisera son type histologique. L'adénocarcinome représente l'entité histologique la plus couramment retrouvée, cependant, le lymphome, le sarcome et les tumeurs neuroendocrines sont rarement retrouvés.

B. Bilan d'extension

Il consiste à évaluer l'étendue du cancer, celui-ci est établi grâce à un examen clinique et des explorations radiologiques, afin d'adapter le traitement en fonction de l'extension tumorale

1. Examen clinique :

A la recherche d'une hépatomégalie, ascite, masse abdomino-pelvienne, des adénopathies.

2. Radiologique :

- Scanner thoraco-abdomono-pelvienne avec injection de produit de contraste est systématique
- En cas d'impossibilité de réaliser un scanner avec injection : IRM hépatique injectée gadolinium et scanner thoracique sans injection.
- **IRM pelvienne**

Chapitre 04 : Diagnostic et traitement du cancer colique

Cet examen d'imagerie utilise un puissant aimant et des ondes radio pour obtenir des images « en coupe » de la zone pelvienne (vessie, urètre, utérus, vagin, ovaires, trompes utérines, vésicules séminales, prostate, rectum). Il permet d'évaluer l'extension de la tumeur dans la paroi du rectum et l'atteinte des ganglions proches du rectum.

- **Échographie endorectale**

Le radiologue ou le gastroentérologue utilise une sonde échographique introduite dans le rectum via l'anus. Elle permet d'évaluer l'extension de la tumeur dans la paroi du rectum et l'atteinte des ganglions proches du rectum, préciser la localisation de la tumeur, sa taille et enfin sa distance par rapport à l'anus ; cet élément est important pour déterminer le type de chirurgie à réaliser.

- En fonction de signes d'appels, le bilan d'extension peut être complété une scintigraphie osseuse en présence de douleurs osseuses ou scanner cérébrale en présence de troubles neurologiques.

3. Classification TNM et stadification cancer colique :

Le système de stadification le plus fréquemment employé pour le CC est la classification TNM

T signifie tumeur il décrit la taille de la tumeur principale.

N signifie Node (ganglion en anglais) il décrit la propagation du cancer aux ganglions lymphatiques entourant l'organe

M signifie métastases il décrit la propagation du cancer à d'autres parties du corps par le sang

Tableau Classification TNM :

Tumeur =T	Ganglions=N (Node)	Métastases=M
------------------	---------------------------	---------------------

Chapitre 04 : Diagnostic et traitement du cancer colique

<p>T0 : Tumeur non démontrable cliniquement. Tis : Carcinome intra-épithélial ou intra-muqueux. T1 : Envahissant la sousmuqueuse. T2 : Envahissant la musculature. T3 : Envahissant la sous-séreuse. T4 : Pénétrant le péritoine viscéral et /ou envahissant au moins une structure / organe de voisinage T4a : Pénétration au péritoine viscéral. T 4b : envahissement d'une structure de voisinage.</p>	<p>N0 : Pas de métastase ganglionnaire régionale. N1 : 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux -N 1a : 1 ganglion régional -N1b : 2-3 ganglions régionaux -N1c : Dépôtstumoraux « satellites » dans la sous-séreuse ou dans le tissu péri-colique ou péri-rectal non péritonisé en l'absence de ganglions métastatiques. N2 : 4 ganglions lymphatiques régionaux N2 a : 4-7 ganglions lymphatiques régionaux N2b : 7 ganglions lymphatiques régionaux</p>	<p>M0 pas de métastases à distance M1a métastases localisées à un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglions) M1b métastases dans plusieurs organes</p>
--	---	--

Stadification TNM

<p>Stade 0</p> <p>Stade I</p> <p>Stade IIA Stade IIB Stade IIC</p> <p>Stade IIIA Stade IIIB Stade IIIC</p> <p>Stade IVA Stade IVB Stade IVC</p>	<p>pTis N0 M0</p> <p>pT1-2 N0 M0</p> <p>pT3 N0 M0 pT4a N0 M0 pT4b N0 M0</p> <p>pT1-T2 N1/N1c M0 et pT1 N2a M0 pT3-T4a N1N1c M0, pT2-T3 N2a M0, pT1-T2 N2b M0 pT4a N2a M0; p T3-T4a N2b M0; pT4b N1-N2 M0</p> <p>tout T, tout N, M1a tout T, tout N, M1b tout T, tout N, M1c</p>
---	---

C. Traitement

1. Bilan pré-thérapeutique :

-Par le médecin généraliste :

Évaluation clinique et nutritionnelle :

- État général et nutritionnel (taille ; poids ; évaluation de la dépendance alcoolique et tabagique).
- Le dépistage de la dénutrition repose sur la recherche d'une perte de poids, d'une insuffisance de prise alimentaire et d'un IMC insuffisant.
- Si besoin, il faut entamer une restauration de l'équilibre nutritionnel avant tout traitement spécifique, par complémentation nutritionnelle orale.

-par le spécialiste :

Évaluation gériatrique :

- Dépistage de la fragilité gériatrique (G8) chez le patient de plus de 75 ans.

Biomarqueurs ;

Selon la situation : détermination du statut mutationnel des gènes RAS (facteur prédictif de réponse à certaines thérapies ciblées), et BRAF (facteur de mauvais pronostic).

Recherche d'une instabilité des microsatellites (MSI, intérêt pour le choix d'une thérapie adjuvante et recherche d'un syndrome de lynch).

1.1 Bilan biologique :

Avant de débiter les traitements, on mesure dans le sang (grâce à une prise de sang) :

a- La quantité et la qualité des différentes cellules sanguines (on parle de numération formule sanguine (NFS) ou encore d'hémogramme).

b- Le taux de créatinine qui permet de vérifier le bon fonctionnement du rein et on calcule la clairance de la créatinine pour apprécier la vitesse de filtration du rein.

d- Le taux de certaines enzymes et protéines fabriquées par le foie (transaminases, albumine, etc.) pour évaluer l'état de la fonction hépatique.

e- Le marqueur tumoral : ACE .

1.2. Radiologique :

- Échographie cardiaque et électrocardiogramme :

Afi

n d'évaluer la fonction cardiaque.

Certaines molécules de chimiothérapie sont cardio-toxique set ne peuvent être utilisées chez les patients qui présentent une dysfonction cardiaque majeure. De même qu'un traitement chirurgical ne peut être fait chez cette catégorie de malade.

1.3 Immunohistochimie et biologie moléculaire :

1.3.1 Les mutation RAS :

Ces dernières années, Les options de traitement ont considérablement changé pour les patients atteints de cancer colorectal métastatique (mCRC) avec l'introduction de thérapies anti-récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) ciblant la cascade de transduction de l'EGFR, qui est l'une des principales voies oncogènes utilisées par les cellules tumorales.

Les mutations de KRAS ont été identifiées comme un facteur prédictif négatif fiable pour les thérapies par anticorps monoclonaux anti-EGFR chez les patients atteints de CCRm . Le dépistage de la mutation KRAS et NRAS est obligatoire et vise à limiter le traitement du CCRm au cétuximab et au panitumumab chez les patients atteints de tumeurs KRAS NRAS et BRAF de type sauvage(Fiore *et al.*,2007 ; Amordo *et al.*, 2008).

1.3.2 Les mutations Braf :

Étant donné que le statut mutationnel de BRAF est cliniquement utile en tant que biomarqueur pronostique et prédictif dans l'adénocarcinome colorectal, la détermination du statut mutationnel est effectuée en complément de l'examen histopathologique. Les tests de mutation sont couramment mis en œuvre par le biais d'essais basés sur la réaction en chaîne par polymérase (PCR) ou de modalités de séquençage. De telles méthodologies moléculaires sont relativement coûteuses et prennent du temps, et peuvent être insensibles dans des échantillons avec une petite quantité et une faible cellularité de la tumeur.

Cependant, il existe des rapports contradictoires sur la sensibilité et la spécificité de l'immunohistochimie BRAF V600E.

1.3.3. Instabilité microsatéllitaire

Les tumeurs instabilité génétique représentant 15% des CCR. Il s'agit de tumeurs présentant une instabilité des microsatellites (MSI) c'est -à-dire porteuse de mutations sur les gènes du système MMR (MisMch Repaire) impliqués dans la réparation des erreurs de réplication de l'ADN. Tous les cancers développés dans le cadre d'une prédisposition familiale de type Lynch appartiennent à ce groupe et représentant 30% de l'ensemble des tumeurs MSI.

Les tumeurs avec instabilité chromosomique (CIN+) qui représentent 85 % des CCR. Elles sont caractérisées par une perte d'un morceau de chromosome (Loss Of hétérozygosity).

1.3.4. Classification moléculaire:

Les cancers du côlon apparaissent donc comme un groupe de maladies très hétérogène. Un consortium international d'experts a récemment permis de dégager, à partir de 6 classifications moléculaire et plus de 4000 patients, 4 sous-types de cancers colorectaux. Il s'agit de la classification CMS (Consensus Moléculaire Systèmes) caractérisés par des facteurs moléculaires, biologiques et cliniques .il faut noter que 21%des CCR n'appartiennent à aucun de ces 4 groupes.

- Groupe CMS-1 (MSI, Immune) : Représente 13 % des CCR est caractérisés par des tumeurs avec instabilité des microsatellites (MSI high), par une infiltration immune marquée.La localisation est préférentiellement à droite.Leur pronostic est bon en l'absence de métastases.
- Groupe CMS-2 (Canonical) : Représente 35 %des CCR localisés plutôt à gauche sans instabilité des microsatellite MSS, marqués par des mutations somatiques fréquentes (SCNA high).Leur pronostic est intermédiaire.
- Groupe CMS-3 (Metabolic) : Représente 11 % des CCR, de type épithélial, MSS dans 90% des cas, et caractérisé par des mutations RAS fréquentes et peu des mutations somatiques.Elles sont réparties entre le côlon gauche et le côlon droite de manière assez homogène.Leur pronostic est intermédiaire.
- Groupe CMS-4 (Mesenchymal) : Représente 20% des CCR. Elles sont caractérisées par de nombreuses altérations somatiques (SCNA high).Des tumeurs plus souvent MSI et se localisés sur le côlon gauche . Leur pronostic est mauvais en situation métastatique.

2. But du traitement :

Selon le type de cancer, son stade ou sa localisation les traitements viseront à :

Chapitre 04 : Diagnostic et traitement du cancer colique

- Enlever la tumeur ou d'extirper une ou plusieurs métastases.
- Réduire le risque de récurrence après un traitement chirurgical carcinologique, par un traitement adjuvant.
- Contrôler l'évolution de la maladie en ralentissant le développement de la tumeur ou des métastases.
- Traiter les symptômes engendrés par la maladie.

3.Armes thérapeutiques :

3.1La chirurgie :

La chirurgie est le traitement principal du cancer du côlon. Elle consiste à retirer la tumeur avec une marge de tissu sain. Elle peut s'effectuer par laparotomie ou par coelioscopie. Le choix du type de chirurgie à réaliser dépend de la taille et de la partie du côlon où est située la tumeur, Le chirurgien retire également les ganglions lymphatiques voisins de la tumeur, appeler également curage ganglionnaire (Talbert ., 2011).

3.2La chimiothérapie :

Les médicaments de chimiothérapie agissent sur les mécanismes de la division des cellules cancéreuses. Ces traitements sont proposés soit après la chirurgie ou en présence de métastases Pour faciliter l'administration des perfusions, une chambre implantable (Port-à-cat) est mise en place. Il s'agit d'un petit boîtier mis sous la peau du thorax au cours d'une courte intervention chirurgicale et sous anesthésie locale, relié à un cathéter souple placé dans une grosse veine. Les injections médicamenteuses sont faites alors dans ce boîtier à travers la peau. Ce système limite les douleurs des piqûres répétées et permet une activité physique normale. En fonction de l'objectif du traitement la chimiothérapie peut être :

- Adjuvante : lorsqu'elle est utilisée après une chirurgie pour éliminer les cellules cancéreuses résiduelles et donc d'éviter l'apparition d'une récurrence du cancer ou l'apparition de métastases.
- Néoadjuvante : Lorsqu'elle cible à réduire la taille du cancer colorectal avant la chirurgie carcinologique.
- Palliative : A pour but de ralentir la croissance du cancer, de prolonger la survie des patients et d'améliorer leur qualité de vie en diminuant les symptômes liés à la tumeur (Hallouët .,2015).

Chapitre 04 : Diagnostic et traitement du cancer colique

Dans les cancers du côlon, les médicaments utilisés en chimiothérapie cytotoxique sont : 5-fluoro-uracile, Capecitabine par voie orale, Tégafur uracile, Oxaliplatine, Irinotécan et Raltitrexed.

3.3 Thérapies ciblées :

Les thérapies ciblées consistent une autre famille de traitement qui bloquent les mécanismes de prolifération de ces cellules cancéreuses. Actuellement trois médicaments sont utilisés dans le cancer colorectal : Bevacizumab Panitumumab, Cétuximab, Régorafénib et Aflibercept. Ils sont administrés pour la plupart par perfusion. (Faure., 2015).

3.4 Immunothérapie :

L'immunothérapie regroupe un ensemble de stratégies visant à mobiliser ou à renforcer les défenses immunitaires des patients de manière à ce qu'elles attaquent les cellules tumorales. Différentes approches ont été utilisées pendant des décennies, avant de s'orienter récemment vers une nouvelle stratégie prometteuse : activer les cellules immunitaires avec des médicaments pour rompre leur tolérance vis-à-vis des cellules cancéreuses et stimuler ainsi leur destruction par l'organisme (Antoni., 2016).

4. Les indications :

4.1 Place des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) :

Les RCP regroupent des professionnels de la santé de différentes disciplines dont les compétences sont indispensables pour la mise en route d'une stratégie thérapeutique des plus adéquates pour chaque patient en s'appuyant sur l'état des connaissances scientifiques les plus récents.

Au cours de RCP les dossiers des patients sont discutés de façon collégiale la décision prise est tracée puis est soumise et expliquée au patient .

4.2 Formes localisée :

Pour le cancer du côlon localisé le traitement repose essentiellement sur le traitement chirurgical, la chimiothérapie adjuvante ne sera instaurée que si les caractéristiques de la tumeur suggèrent un risque élevé de récurrence locale ou à distance.

4.3 Formes métastatiques :

Chapitre 04 : Diagnostic et traitement du cancer colique

Sa prise en charge dépend du potentiel de résecabilité des métastases :

- Métastases résecables : Chimiothérapie péri-opératoire se plaçant avant et après résection chirurgicale des métastases.
- Métastases potentiellement résecables : Chimiothérapie néo-adjuvante suivie d'une résection chirurgicale des métastases uniquement en présence d'une réponse objective à la chimiothérapie .
- Métastases jamais résecables : Relève d'un traitement médicamenteux exclusif : Chimiothérapie cytotoxique associée à une thérapie ciblée, ou immunothérapie pour les tumeurs MSI high.

D. Pronostic :

Le taux de survie à 5 ans est une notion statistique tirée des résultats d'études scientifiques portant sur un grand nombre des malades, il se réfère au pourcentage de patients qui vivent au moins 5 ans après le diagnostic de leur cancer. Beaucoup d'entre eux survivent plus de 5 ans après le diagnostic et le taux de 5 ans est utilisé pour établir un standard de discussion du pronostic. Ce taux exclut les patients décédés d'autre maladie et est considéré comme la fraction le plus pratique pour établir le pronostic des patients ayant un type et un stade précis de cancer.

Le pronostic des cancer colorectaux est en constante amélioration

Globalement le taux de survie nette en 2018 .

Les taux survie sont de 59% et 52% respectivement à 5 ans et à 10 ans après le diagnostic.

Chez les hommes la survie à 5 ans est de 58% elle s'est améliorée depuis la période 1989-1993.

Chez les femmes la survie à 5 ans est de 60% elle est stable depuis la période 1989-1993.

Partie pratique

1. MATERIELS ET METHODES

1.1. Objectifs de l'étude :

□ Objectif principal :

Déterminer le profil épidémiologique des patients atteints de cancer colorectal et hospitalisés au niveau d'un service de médecine dans la wilaya de Constantine.

□ Objectif secondaires :

1. Identifier le sexe et l'âge de patients atteints par le cancer colorectal.
2. Evaluer les facteurs de risque.
3. Déterminer les modalités diagnostiques du cancer colorectal chez ces patients.
4. Evaluer les stades de la maladie.

1.2. Type de l'étude :

C'est une étude rétrospective descriptive et analytique ayant concerné les malades hospitalisés pour un cancer colorectal.

1.3. Lieu de l'étude :

Elle s'est déroulée au Centre Hospitalo-Universitaire IBN Badis de Constantine, au niveau service d'Oncologie Médicale.

1.4. Durée de l'étude :

Elle s'étale du 1^{er} janvier 2021 au 31 décembre 2021.

1.5. Population d'étude :

Notre étude a concerné 84 dossiers de patients hospitalisés atteint de cancer colorectal.

1.6. Critères d'inclusion

- Hommes ou femmes, âgés de plus de 15 ans.
- Diagnostic de cancer colorectal confirmé et défini selon les critères diagnostics internationaux
- Dossier de patients dument rempli

1.7. Critères d'exclusion

- Sujet de moins de 15 ans.
- Dossier médical incomplet.

1.8. Recueil de données :

Nous avons élaboré une fiche qui a servi de trame pour le recueil des données. Cette fiche regroupe des critères cliniques et paracliniques.

Dans cette fiche, ont été précisés :

- le numéro du dossier
- l'identification du patient : nom et prénoms, âge.

Partie pratique

→ les affections prédisposantes, les antécédents personnels et tares associés, les antécédents familiaux.

→ les signes révélateurs de la maladie.

→ les données de l'examen cliniques.

→ les résultats des examens complémentaires : endoscopique et biologique.

→ le stade de la maladie.

1.9- La source de données :

Les informations ont été exploitées à partir des dossiers des patients traités au service d'Oncologie Médicale, au niveau du CHU de Constantine.

1.10- Saisie des données et analyse statistique :

La saisie des données s'est faite sur Microsoft Office Excel 2013.

-Tests statistiques :

- Répartition des classes d'âge : elle s'est faite avec k-means (distribution de la série selon une loi normale).

-Présentation des résultats :

Les variables qualitatives seront exprimées sous forme de fréquence absolue (effectifs) et de fréquences relatives (%).

1.12- Limite de l'étude :

Notre étude a rencontré quelques difficultés qui ont limité la qualité aspirée, du fait de la présence de quelques dossiers incomplets qui ont limité le recueil correct des données.

2. RESULTATS ET DISCUSSION

2.1- Caractéristiques générales de la population d'étude

Population d'étude :

n= **84**

2.1.1- Répartition selon le sexe :

La répartition de cancer colorectal selon le sexe indique une légère prédominance masculine (45) 54% versus (39) 46% chez la femme. Le sexe ratio est de 1.17.

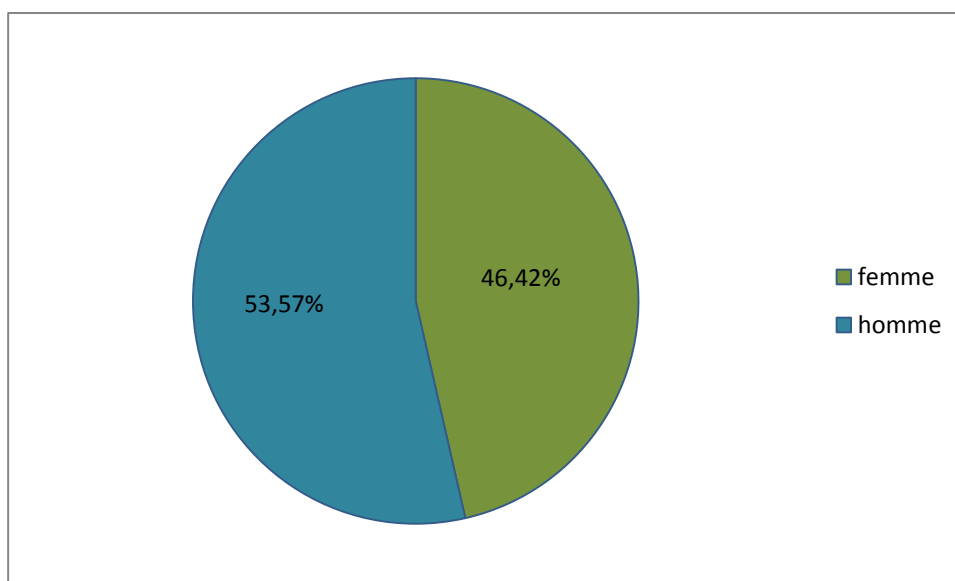


Figure 11 :Répartition des patients selon le sexe

Dans la littérature le sexe ratio est de 1.5

2.1.2- Répartition selon l'âge :

Le cancer colorectal est peu fréquent avant l'âge de 50 ans. Son incidence augmente après 50, on note un pic de fréquence entre 51-60ans, puis cette fréquence diminue légèrement après 60 ans. L'âge moyen est de 63 ans.

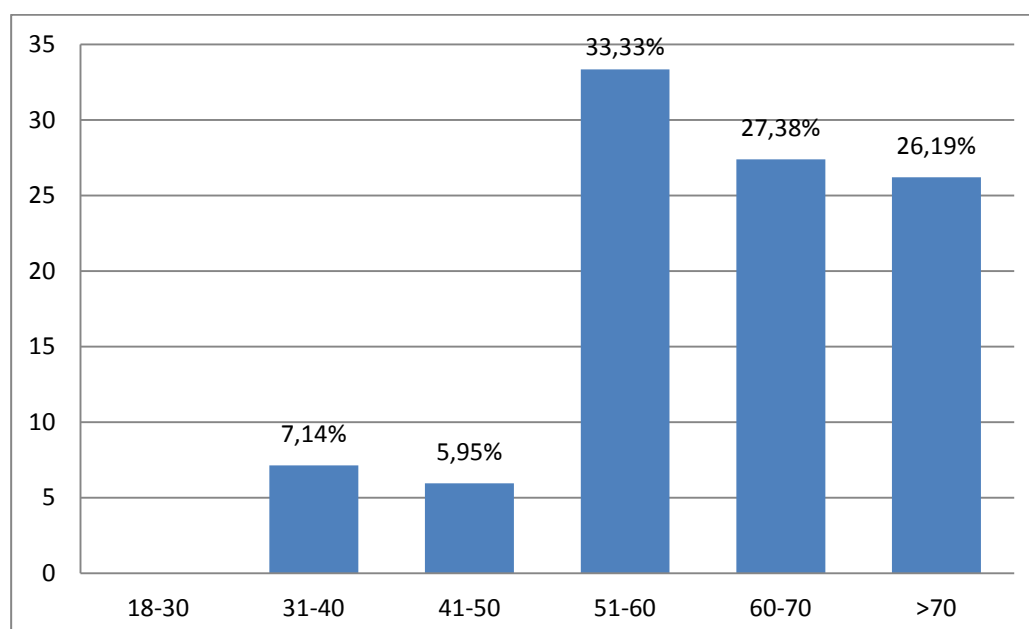


Figure 12 :Répartition du cancer colorectal selon l'âge.

2.1.3- Répartition selon les antécédents :

□ Antécédent familiaux :

Aux cours du cancer colorectal, 75% sont sporadique, 20% appartiennent à une

Partie pratique

forme familiale et 5% sont d'origine héréditaire. La genèse du cancer colorectal d'origine héréditaire implique généralement l'existence d'une mutation constitutionnelle inactivatrice d'un gène suppresseur de tumeur. La recherche d'antécédents personnels et familiaux de cancers par un interrogatoire rigoureux est une étape importante qui permet d'identifier les sujets potentiellement porteurs de l'une de ces mutations et de les orienter vers une consultation d'oncogénétique.

La suspicion d'une forme héréditaire de cancer colorectal est évoquée devant l'existence :

- de multiples cancers chez le même individu
- d'une agrégation familiale de cancers colorectaux ou d'autres types de cancers génétiquement liés.
- d'un âge au diagnostic du cancer inhabituellement jeune, pour le patient ou les membres de sa famille.

La consultation d'oncogénétique permet d'identifier, par une étude moléculaire, la mutation causale.

Chez les individus de notre série nous avons relevé 8,33% d'antécédents familiaux de cancers colorectaux et 10,71% de cancer extradiigestifs, cependant aucun cas de syndrome de LYNCH ou de PAF n'ont été recherchés en raison de l'absence de plateforme d'oncogénétique dans notre région.

Antécédents familiaux de cancer	Effectifs	Pourcentage
Cancers colorectaux	7	8.33%
Cancers extradiigestifs	9	10.71%
Syndrome de Lynch	0	0%
Polypose Adénomateuse familiale	0	0%

Tableau 04 : Répartition du cancer colorectal selon les antécédents néoplasiques familiaux.

Antécédent personnels :

Les facteurs exogènes exposants les individus à un cancer colorectal sont représentés essentiellement par la sédentarité, le surpoids et la consommation chronique de tabac, d'alcool, de viande rouge, d'aliment hypercalorique et d'aliments pauvres en fibres végétales.

Partie pratique

La relation entre le diabète et le cancer colorectal a été récemment démontrée. Cette relation peut s'expliquer par l'hyperinsulinisme mais également par l'augmentation du temps de transit intestinal, qui serait responsable d'une exposition intestinale plus longue aux agents carcinogènes alimentaires (Larson SC et al, 2005).

A l'inverse, une activité physique régulière est un facteur protecteur. Les risques de développer un cancer du côlon chez les sujets ayant une forte activité physique sont de 18 % et 20 % inférieurs, respectivement chez l'homme et la femme. Cette corrélation n'est pas retrouvée dans le cas du cancer du rectum.

Dans notre étude, le diabète et l'hypertension artérielle sont les seuls antécédents personnels identifiés dans notre série. Ils sont présents dans respectivement 26,19% et 27,38% des cas.

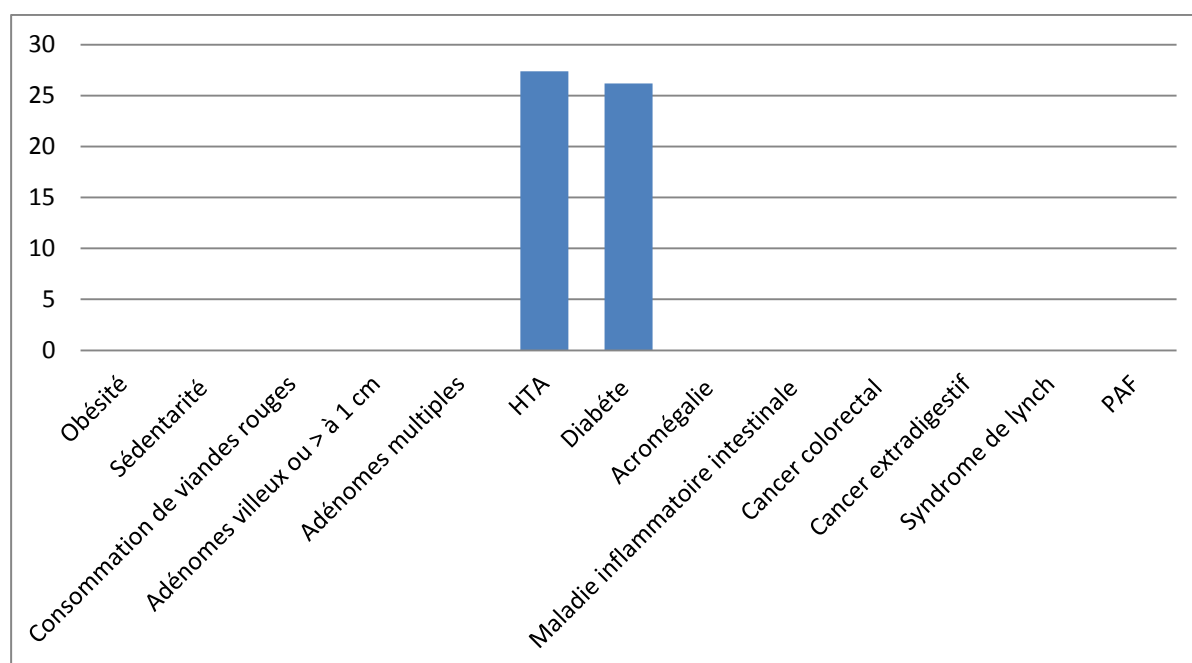


Figure 13 :Répartition du cancer colorectal selon les antécédents personnels

2.2- Répartition selon l'histoire de la maladie

2.2.1- Répartition selon le délai au diagnostic :

Le délai du diagnostic du cancer colorectal varie de moins d'un mois à plus de 2 ans ; il est en moyenne long de 8 mois

Dans presque la moitié des cas, le diagnostic de cancer colorectal est porté dans un délai de 01 à 06 mois, et seul 20% des patients ont vu leur diagnostic confirmé dans un délais

de moins d'un mois.

36% des patients sont diagnostiqués après les premiers 6 mois de l'évolution de leurs symptômes, ce retard est peut-être attribué à la négligence des patients qui ne sont pas alarmés par les symptômes et à cause de certains praticiens qui s'en tiennent parfois aux traitements symptomatiques.

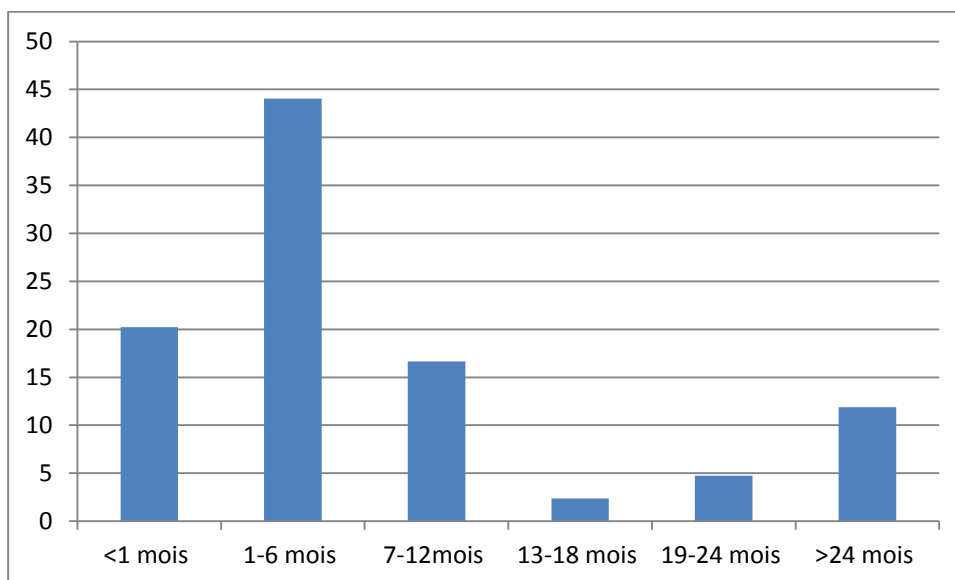


Figure n°. Répartition du cancer colorectal selon le délai diagnostic

2.2.2- Répartition selon les modes de révélation :

Les symptômes liés à l'extension tumorale et aux signes généraux sont les modes révélateurs les plus fréquents dans respectivement 58,33% et 30,95% des cas. L'extension métastatique permet de révéler le cancer dans 9,52% des cas. La découverte fortuite est quant à elle exceptionnelle (1%).

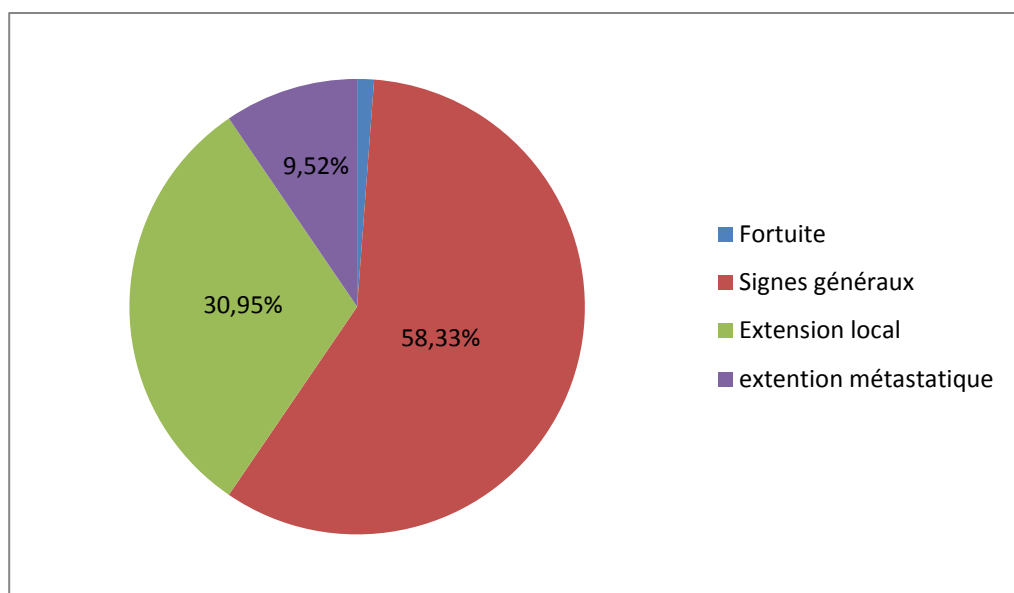


Figure n°. Répartition du cancer colorectal selon le mode de révélation.

2.2.3- Répartition selon les signes généraux :

Dans notre série, l'amaigrissement est le signe le plus fréquemment retrouvé, il est présent chez un patient sur deux. L'asthénie et l'anorexie sont moins souvent décrits

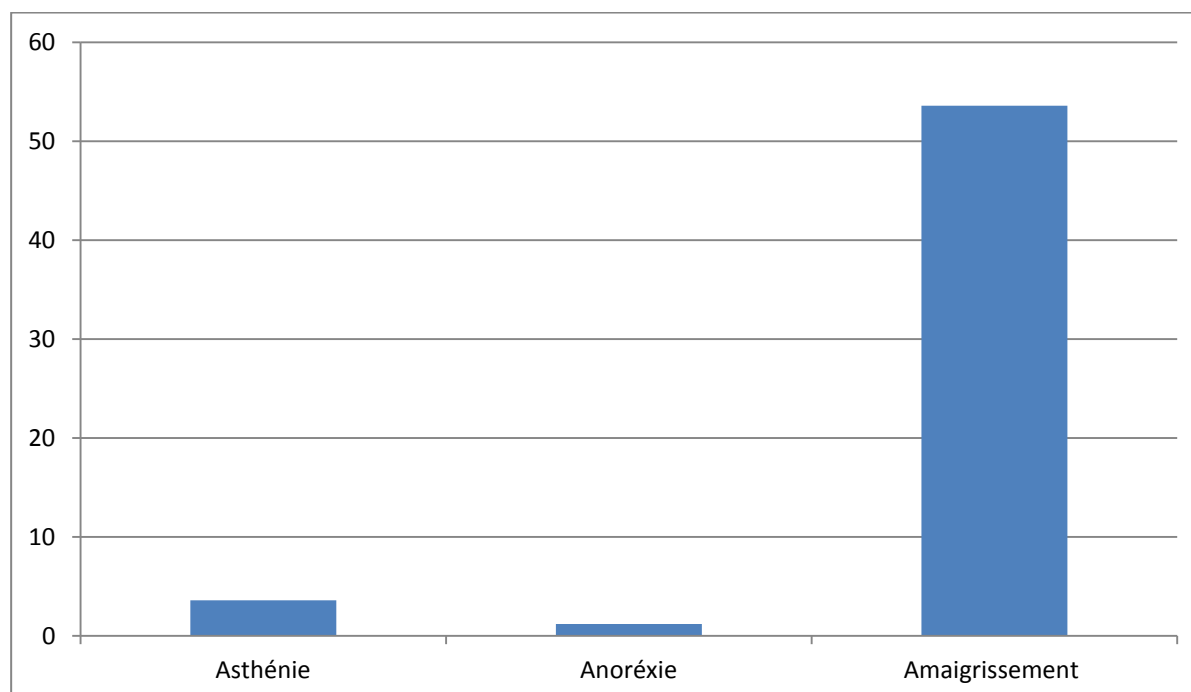


Figure n°. Répartition du cancer colorectal selon les signes généraux.

2.2.4- Répartition selon les signes fonctionnels révélateurs:

Les signes révélateurs varient en fonction du siège. Lorsque la tumeur se situe au niveau colique les symptômes sont d'évolution lente, marqués essentiellement par des douleurs

abdominales souvent passagères et localisées avec des crises d'aggravation progressive, des troubles du transit et des hémorragies digestives basses. Lorsque le cancer siège au niveau du rectum, la symptomatologie est plutôt précoce marquée surtout par des rectorragies, des troubles du transit, un syndrome rectal et sensation de plénitude rectale voire douleurs pelviennes ou périnéales

Les signes fonctionnels sont nombreux et peuvent être associés, les plus fréquents dans notre étude sont les rectorragies et les douleurs abdominales retrouvés respectivement dans 33,33% et 31% des cas. La constipation et l'alternance constipation/diarrhée sont également des symptômes qui signalent le développement du cancer colorectal.

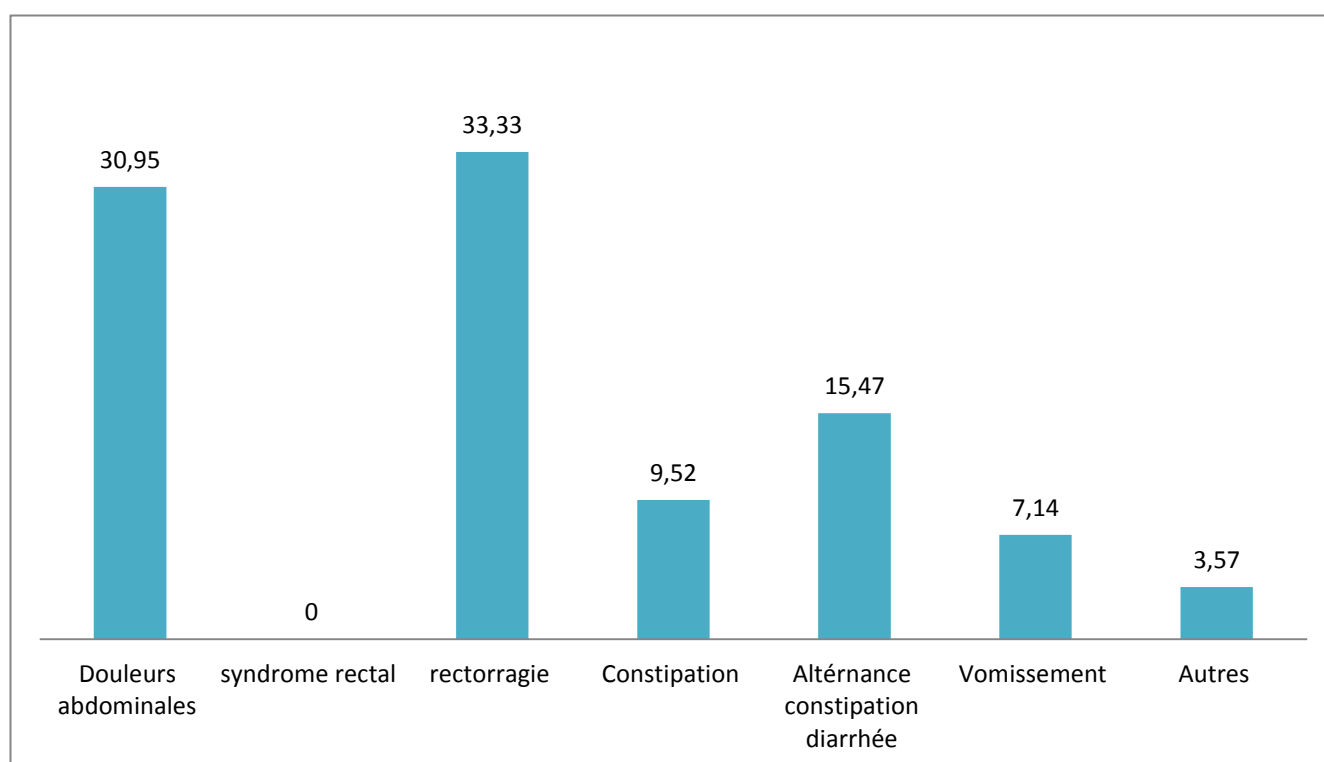


Figure n°. Répartition du cancer colorectal selon les signes fonctionnels

2.3- Répartition selon la clinique :

2.3.1- Répartition selon l'état général :

Dans notre étude, l'examen clinique à l'admission retrouve des patients en bon état général dans 62% des cas. Cependant 9,52% des patients sont en mauvais état général.

Partie pratique

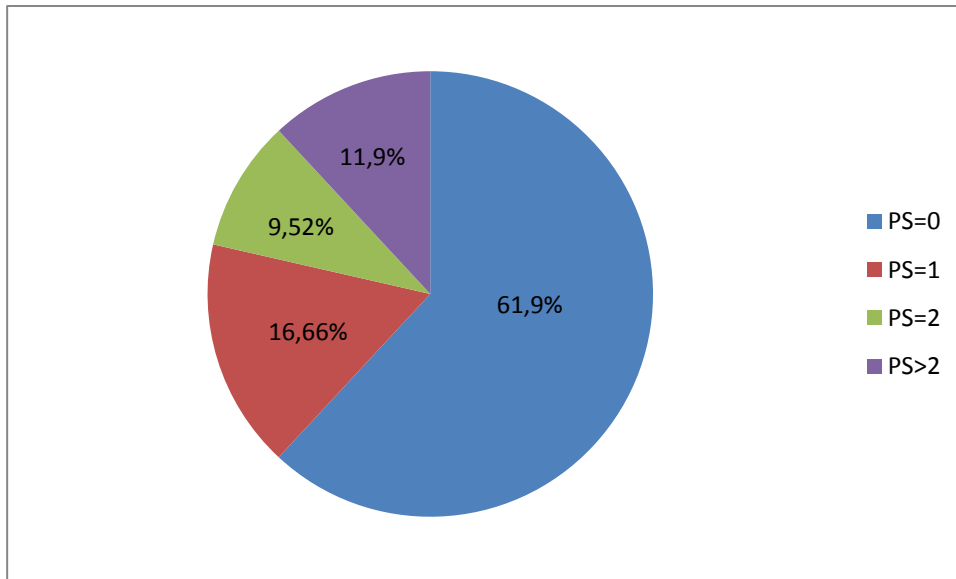
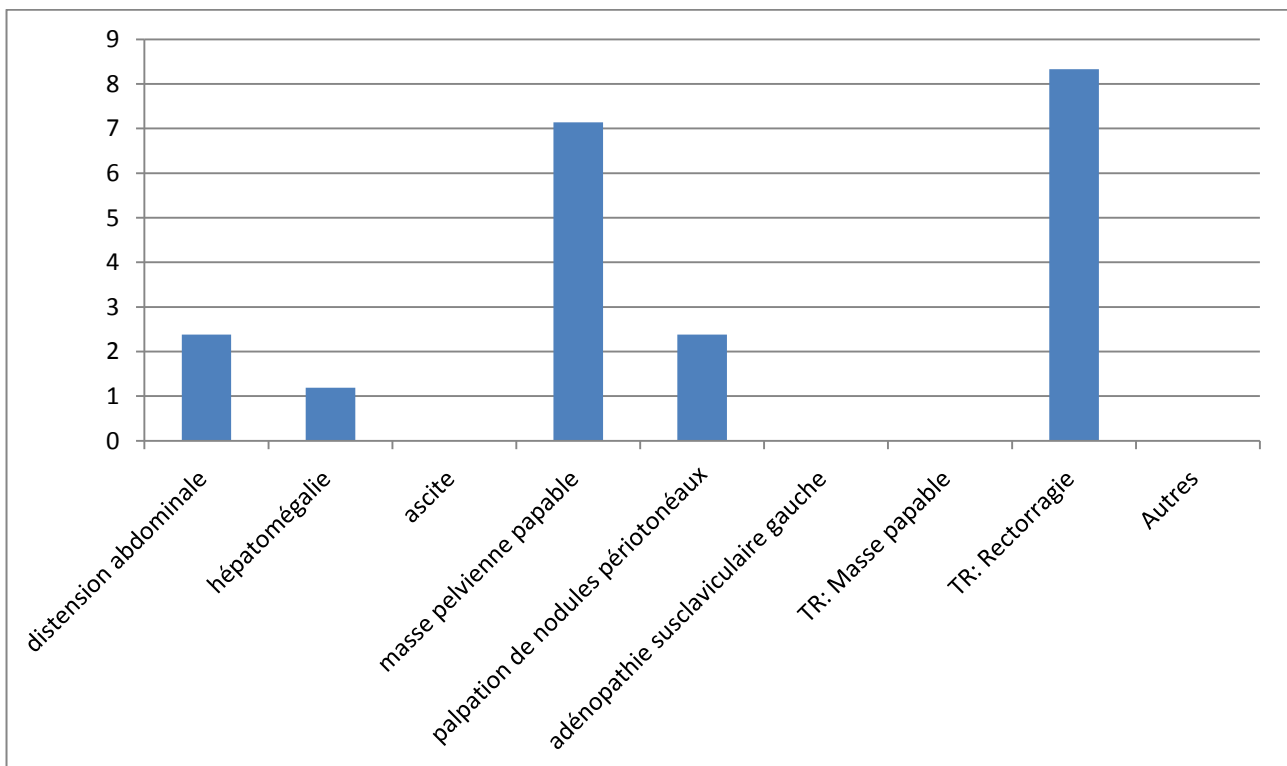


Figure n°. Répartition du cancer colorectal selon le Performans Status (PS).

2.3.2- Répartition selon examen physique :

Une masse pelvienne palpable est retrouvée chez 7 % des patients, suivie par la distension abdominale et les nodules péritonéaux palpables dans 2.38% des cas et en fin l'hépatomégalie dans 1.19 % des cas.



TR : toucher rectal

Figure n°. Répartition selon les résultats de l'examen physique.

2.4- Répartition selon les résultats du bilan biologique :

A l'examen biologique, l'anémie est vue dans un tiers des cas, elle serait expliquée par la présence d'une hémorragie digestif basse franche ou occulte. On trouve aussi des troubles ioniques chez 4,76% des patients.

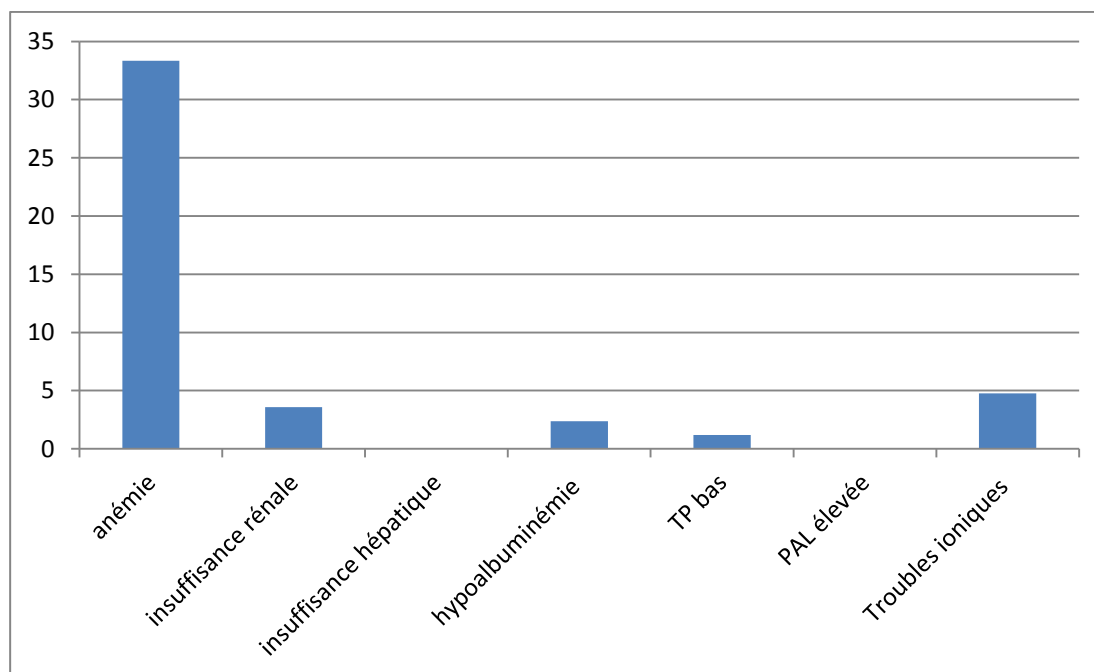


Figure n°. Répartition du cancer colorectal selon les résultats du bilan biologique

2.5- Répartition selon les marqueurs tumoraux :

Une augmentation des ACE est évocatrice d'une maladie évoluée ou métastatique.

Même si l'élévation du CA 19-9 a peu d'intérêt pratique, elle peut être un outil de dépistage précoce des récurrences.

Dans notre série une augmentation des ACE et des CA 19-9 est retrouvée respectivement dans 17.85% et 14.28% des cas.

Marqueurs tumoraux	Effectifs	Pourcentage
ACE et CA19 9 dans les normes	57	67.87%
ACE élevé	15	17.85%
CA19 9	12	14.28%

Partie pratique

Tableau n°. Répartition du cancer colorectal selon les marqueurs tumoraux.

2.6- Répartition selon les examens radiologiques pratiqués :

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien est l'examen le plus pratiqué (73,8%), suivi par l'IRM (28,57%). Aucun des patients n'a bénéficié de Tep scan.

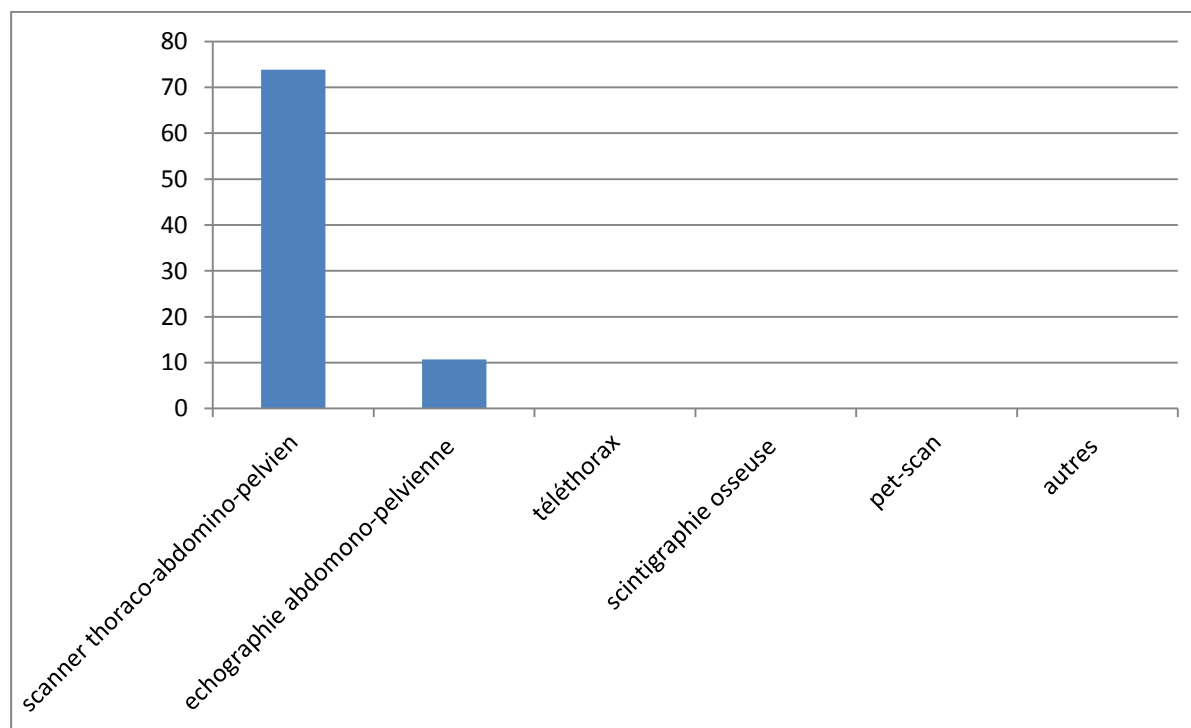


Figure n°. Répartition du cancer colorectal selon les examens radiologiques pratiqués

2.7- Répartition selon l'aspect endoscopique :

le premier outil de découverte du cancer colorectal est la coloscopie.

Dans notre série, les aspects endoscopiques les plus fréquemment observés sont le type infiltrant chez un patient sur deux (53,57%) et le type ulcéro-bourgeoisement dans 41,66% des cas. La forme sténosante est notée chez seulement 15,47% des cas.

Aspect endoscopique	Effectifs	Pourcentage
Bourgeoisement	4	4.76%
Infiltrant	45	53.57%
Ulcéro-bourgeoisement	35	41.66%

Tableau n°. Répartition du cancer colorectal selon l'aspect endoscopique

Sténose	Effectifs	Pourcentage
Présente	13	15.47%
Absente	71	84.52%

Tableau n°. Répartition du cancer colorectal en fonction de l'existence ou non de sténose

2.8- Répartition selon la localisation au niveau du colon :

Dans la littérature le processus tumoral colique se localise deux fois plus souvent à gauche qu'à droite.

Dans notre série, le rectum est le siège du cancer dans 41,66% des cas, suivi du colon gauche dans 34,71% des cas, et enfin le colon droit dans 23% des cas.

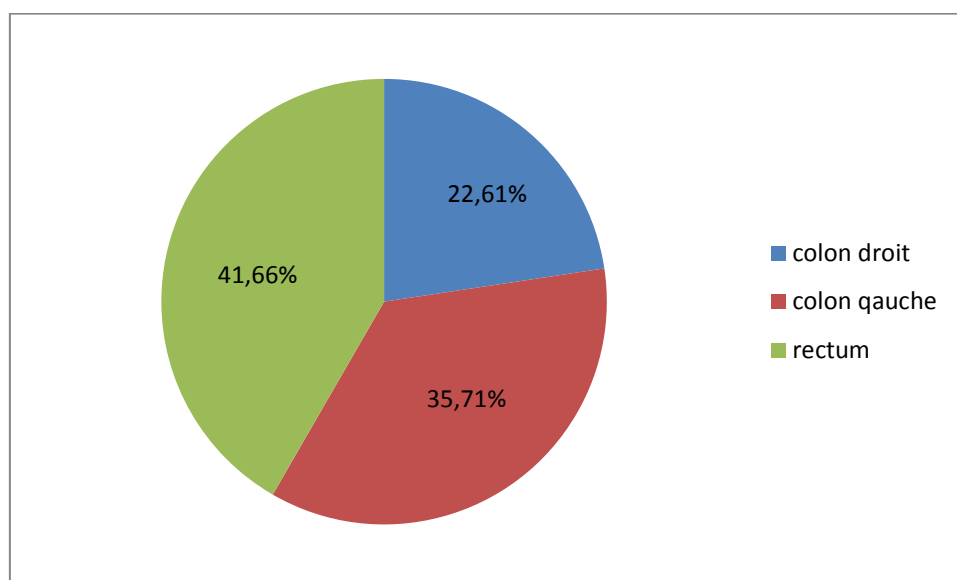


Figure n°. Répartition du cancer colorectal selon le siège tumoral.

2.9- Répartition selon le nombre des lésions tumorales recto-coliques :

Dans notre étude, la lésion tumorale est unique dans 59,52%, versus multiple dans 40,47% des cas.

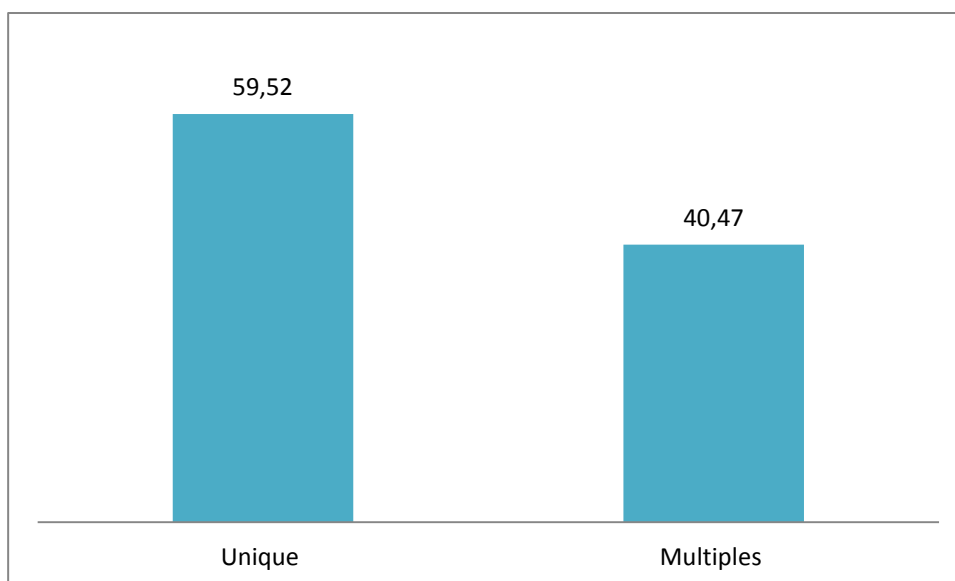


Figure n°. Répartition du cancer colorectal selon le nombre des lésions tumorales.

2.10- Répartition selon les modalités du diagnostic histologique

2.10.1- Répartition selon l'origine du prélèvement histologique :

Le diagnostic du cancer tel qu'il soit est avant tout histopathologique, en effet l'examen anatomopathologique d'un fragment tumoral permet de confirmer sa nature cancéreuse.

Ce fragment tumoral peut être issu de la tumeur primitive ou bien des métastases.

Dans notre étude le cancer colorectal est diagnostiqué sur une biopsie de la tumeur primitive c'est-à-dire biopsie du colon ou du rectum chez 84,52% des patients, et dans seulement 15,47% des cas le diagnostic s'est fait sur biopsie de la métastase.

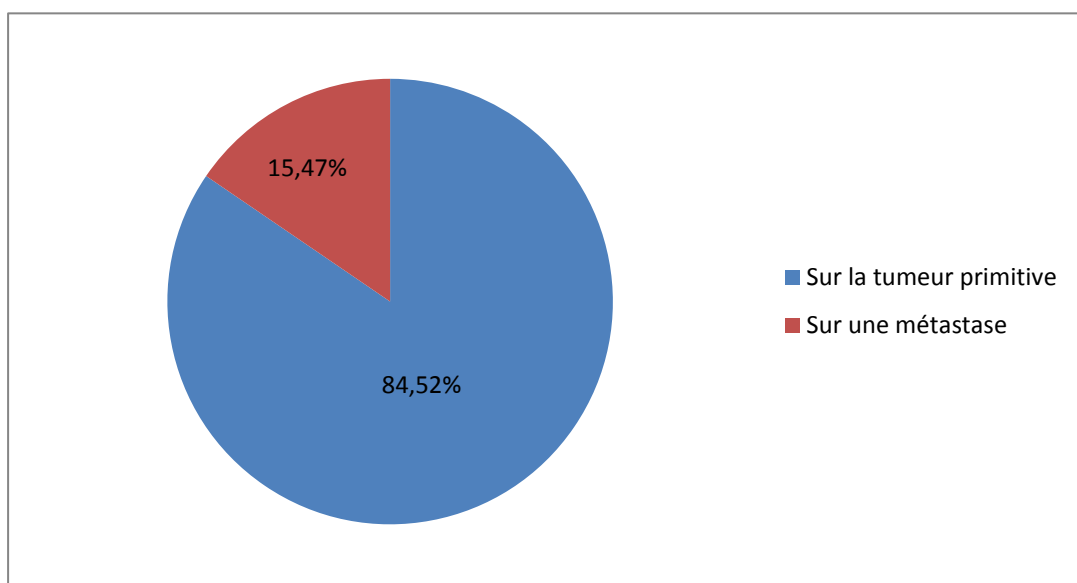


Figure n°. Répartition du cancer colorectal selon les sites du prélèvement histologique

2.10.2- Répartition selon le type histologique :

→ Du point de vue histologique l'adénocarcinomes est majoritairement retrouvées, cependant le carcinome épidermoïde n'est vu que rarement.

Dans notre série La majorité des patients présente un cancer colorectal de type adénocarcinome (83,33%). Le carcinome épidermoïde n'est observé que dans moins de 10% des cas.

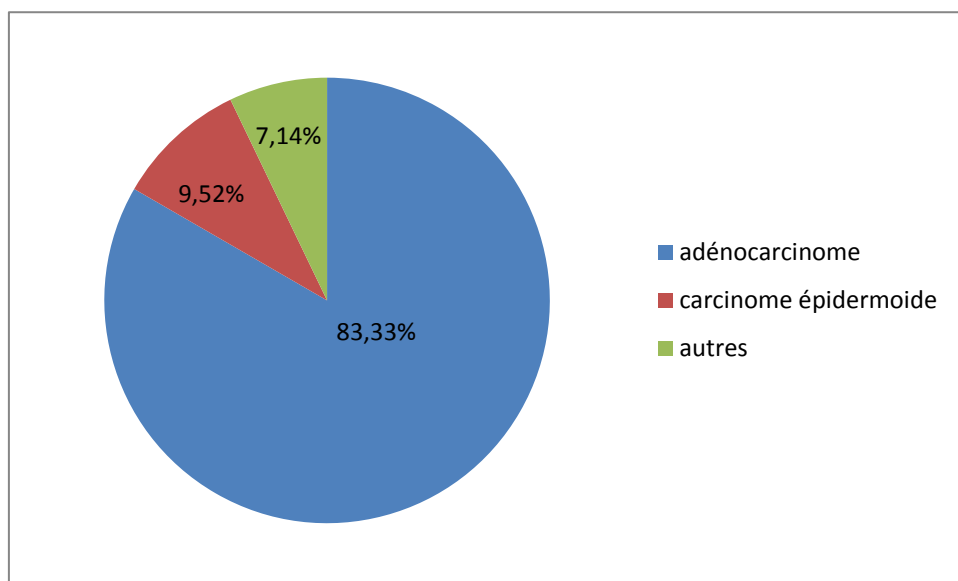


Figure n°. Répartition du cancer colorectal selon le type histologique.

□ L'adénocarcinome colorectal est bien différencié dans 62% des cas, moyennement différencié dans un tiers des cas, et enfin, peu différencié dans seulement 5 % des cas.

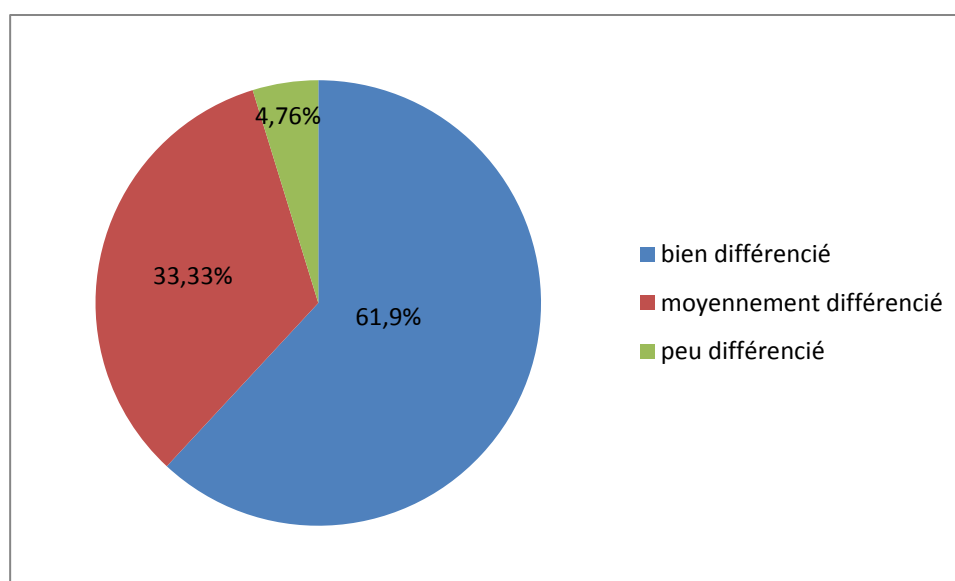


Figure n°. Répartition de l'adénocarcinome colorectal selon le degré de différenciation .

2.11- Répartition selon l'étude moléculaire (recherche des mutations Kras Nras Bref) :

La recherche des mutations des oncogènes KRAS, NRAS et BRAF a été faite par biologie moléculaire sur les blocs tumoraux des 33 patients présentant un cancer colorectal évolué. Dans 46.02% des cas aucune mutation n'est retrouvée. Dans 53.98% des cas une mutation de l'un de ces oncogènes est objectivée

Mutation	Effectifs : N=33	Pourcentage
Absence de mutation KRAS, NRAS et BRAF	15	46.02%
Présence d'une mutation du gène KRAS	13	39.39%
Présence d'une mutation du gène KRAS	4	12.12%
Présence d'une mutation du gène BRAF	1	3%

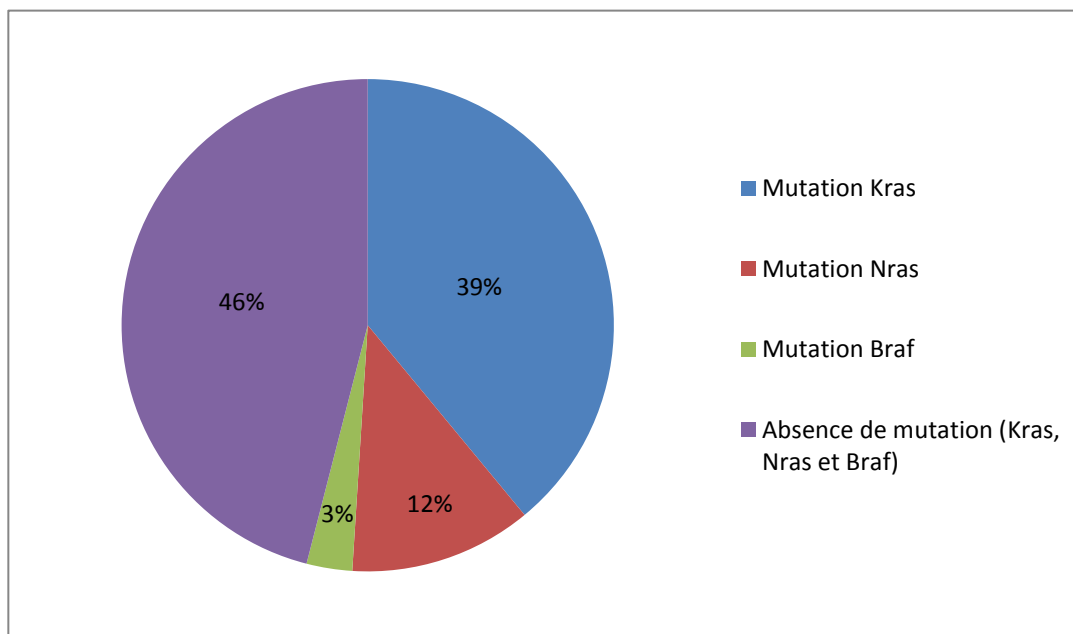
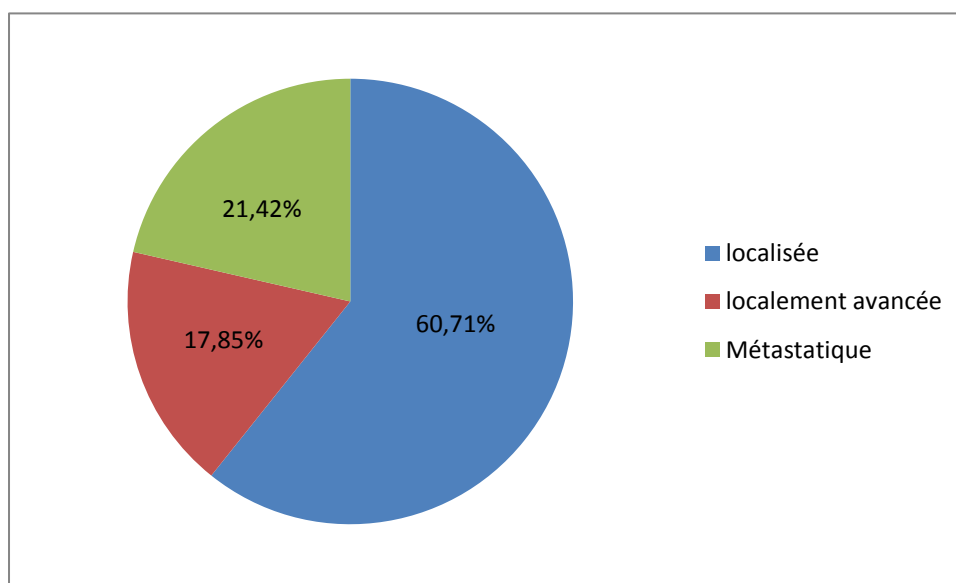


Figure n°. Répartition du cancer colorectal selon les mutations Kras Nras Braf.

2.12- Répartition selon l'extension tumorale :

Dans la littérature, 20 à 25% des cancer colorectaux sont d'emblés métastatiques.

Dans notre série, le cancer colorectal est le plus fréquemment localisé (60,71%). Il est à un stade localement avancé dans 17,85% des cas. Les métastases sont observées dans 21,42% des cas.



Partie pratique

Figure n°. Répartition du cancer colorectal selon l'extension tumorale.

2.13- Répartition selon le nombre et le siège des métastases :

Extension métastatique :

Selon les données de la littérature, les métastases du colorectal sont majoritairement hépatiques, et elles sont volontiers nombreuses au moment du diagnostic.

Les métastases uniques sont les plus fréquemment observées.

Les métastases intéressent le foie dans 13% des cas, puis le poumon dans 6% des cas.

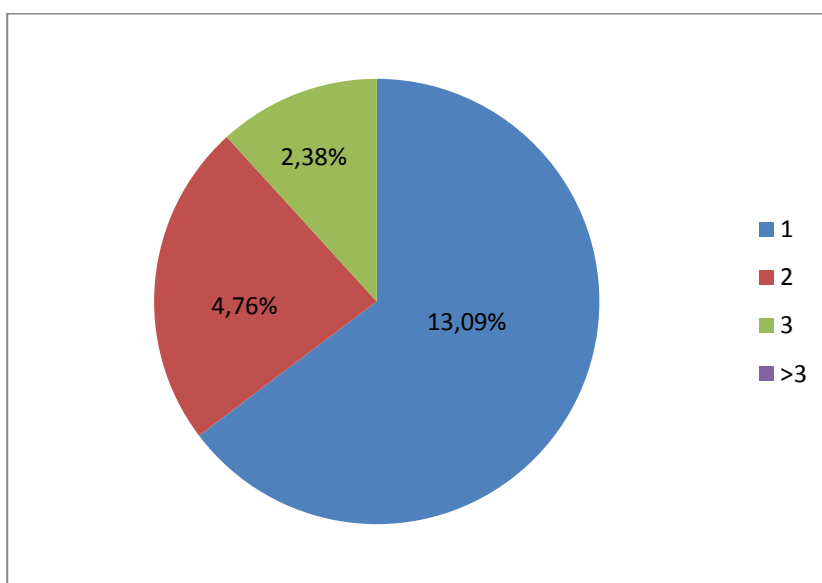


Figure n°. Répartition du cancer colorectal selon le nombre de métastases.

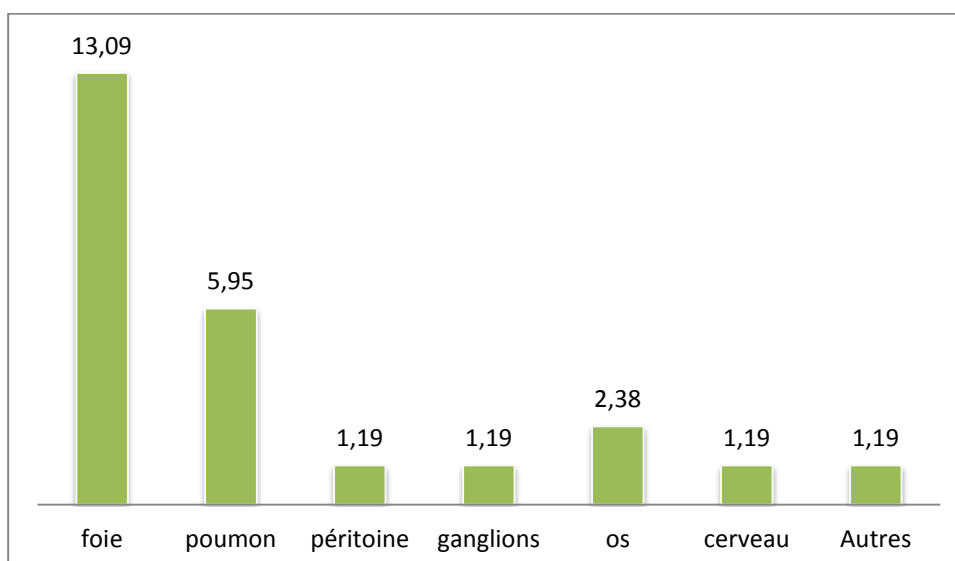


Figure n°. Répartition du cancer colorectal selon le siège des métastases.

Conclusion

A travers notre étude qui s'est portée sur 84 cas de cancer colorectal, nous avons essayé de couvrir le maximum d'éléments épidémiologique clinique, paraclinique, histologique et moléculaire du cancer colorectal. La moyenne d'âge des patients est plus jeune; le diabète est présent chez un quart des patients. Les antécédents familiaux de cancers colorectaux et extradigestifs sont retrouvés, cependant l'absence de platform d'oncogénétique clinique et moléculaire, ne nous a pas permis de rattacher ces antécédents à une forme héréditaire du cancer colorectal.

Le recherche d'antécédents familiaux et personnels de cancers, d'adénomes colorectaux et de tumeurs bénigne à travers un interrogatoire précis est la première étape qui permet la sélection des patients à orienter vers une consultation d'oncogénétique, cette dernière devrait faire partie du circuit de pris en charge des patients.

(القولون)سرطان القولون هو أحد أنواع السرطانات التي تبدأ في الأمعاء الغليظة . يطلق على سرطان القولون في بعض الأحيان سرطان قولوني مستقيمي ، حيث يجمع بين سرطان القولون . الهضمي و يعد هذا السرطان أكثر شيوعاً عند الرجال ، بالمقارنة مع . و سرطان المستقيم و يبدأ في المستقيم و بوجه عام ، يحدث سرطان القولون عندما تنشأ تغيرات . النساء كما أنه يؤثر بشكل كبير في البالغين الأكبر سناً لخلايا القولون السليمة حيث تستمر الخلايا في الانقسام حتى في حالة عدم (ADN)في الحمض النووي (طفرات) :تشمّل العوامل التي قد تزيد من خطر الإصابة بسرطان القولون .تتراكم الخلايا لتشكّل و ربما .الحاجة لخلايا جديدة الأمراض المعوية الإلتهابية ، المتلازمات الموروثة و السمنة و التدخين و إستهلاك الكحول و العلاج الإشعاعي في حالة الإصابة بسرطان القولون ، يوجد العديد من العلاجات المتاحة .للسرطان ، و نمط الحياة غير مستقر للمساعدة في السيطرة عليه ، و تشمل الجراحة و العلاج الإشعاعي و العلاجات الدوائية و العلاج الكيميائي و العلاج المناعي و العلاج الموجه

Résumé :

Le cancer du côlon est l'un des types de cancer qui commence dans le gros intestin (côlon). Le côlon est la dernière partie du système digestif. Le cancer du côlon est parfois appelé cancer colorectal, car il combine le cancer du côlon avec le cancer du rectum et commence dans le rectum. Ce cancer est un peu plus fréquent chez les hommes que chez les femmes, et il touche également les adultes plus âgés. En général, le cancer du côlon survient lorsque des changements (mutations) surviennent dans l'ADN (mutations) des cellules saines du côlon. Les cellules continuent de se diviser même lorsque de nouvelles cellules ne sont pas nécessaires. Les cellules s'accumulent pour former une tumeur. Les facteurs qui peuvent augmenter le risque de cancer du côlon comprennent : les maladies inflammatoires de l'intestin, les syndromes héréditaires, l'obésité et le tabagisme.

Consommation d'alcool, radiothérapie pour le cancer et mode de vie sédentaire. Dans le cas du cancer du côlon, de nombreux traitements sont disponibles pour aider à le contrôler, notamment la chirurgie, la radiothérapie, les pharmacothérapies, la chimiothérapie, l'immunothérapie et la thérapie ciblée.

Mots clés : cancer colorectale , facteur de risque , polypose .

Abstract :

Colon cancer is one of the types of cancer that begins in the large intestine (colon). The colon is the last part of the digestive system. Colon cancer is sometimes called colorectal cancer because it combines colon cancer with rectal cancer and starts in the rectum. This cancer is slightly more common in men than in women, and it also affects older adults. In general, colon cancer occurs when changes (mutations) occur in the DNA (mutations) of healthy colon cells. Cells continue to divide even when new cells are not needed. Cells accumulate to form a tumor. Factors that may increase the risk of colon cancer include: inflammatory bowel disease, hereditary syndromes, obesity and smoking.

Alcohol consumption, radiotherapy for cancer and sedentary lifestyle. In the case of colon cancer, many treatments are available to help control it, including surgery, radiation therapy, drug therapies, chemotherapy, immunotherapy, and targeted therapy.

Key words : Colorectal cancer , polyposis , risk factor

References:

References:

Arnold M, Ms sierra, M Laversanne, et al, (2016). Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2015-310912.

Amado R. G. , M. Wolf, M. Peeters et, (2008). Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer, *Journal of Clinical Oncology*, 26,1626–1634.

Aaltonen IA, PEltomaki P, Leach FS. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* 193, 812-816

AP de Ganz. (2005). Un moment propice à l'apprentissage pour les oncologues : les survivants du cancer, 10 millions d'habitants et en pleine croissance ! *J Clin Oncol*. 23,5458–60.

Antoni D, Bockel S, Deutsch E, Mornex F.(2016). Radiothérapie et thérapies ciblées/immunothérapie. *Cancer/Radiothérapie*20,434-41.

Barault L, Charon-Barra C, Jooste V et al.(2008). Hypermethylator phenotype in sporadic côlon cancer: study on a population-based series of 582 cases. *Cancer Res* ;68 ,8541-6.

Barrault L, Veyrier N, Joost V et al.(2008). Mutations in the RAS-MAPK, PI (3)K (phosphatidylinositol-3-OH kinase) signaling network correlate with poor survival in a population-based series of colon cancers. *Int J Cancer* ;122 ,2255-9.

Bardou M , AN Barkun, M. Martel. (2013). Obésité et cancer colorectal. *Intestin.* ; 62 , 933-947

Baumgart DC, Sandborn WJ.(2007). Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* ; 369 , 1641-57.

Blumenthal GM ,Dennis PA .(2008) .PTEN hamartoma tumor syndromes.*Eur J Hum Mol Genet* . Nov ; 16 ,1289-300.

Bird A.(2002). DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev*; 16 , 6–21.

Baumgart M, Dogan B, Rishniw M, et al.(2007). Culture independent analysis of ilealmucosa reveals a selective increase in invasive *Escherichia coli* of novel phylogeny relative to depletion

References:

of Clostridiales in Crohn's disease involving the ileum. *ISME J* 1,403-18.

Chanson P, Salenave S. (2007). L'acromégalie. Encyclopédie Orphanet grand public.

Curia, M. C., Catalano, T., and Aceto, G. M. (2020). MUTYH: Not just polyposis. *World J. Clin. Oncol.* 11, 428–449 .

Copija A, Waniczek D, Witkoś A, et al. (2007). Clinical significance and prognostic relevance of microsatellite instability in sporadic colorectal cancer patients. *Int J Mol Sci.*;18:107.

Chistele. M (2008). Les 5 fonctions vitales du corps humain: anatomo-physiopathologie; page: 269 France: Wolters Kluwer.

Cray L A, Han DC, Guab JL.(1994) . Integrin mediated signal transduction pathway. *Histok. Histopathol*1001-1009

Collignon N, Collignon-Brach J et Gland A. (1999). Intérêt de l'examen ophtalmologique dans la polypose adénomateuse familiale. *Bull Soc belge Ophtalmol*,274 , 11-16.

Colbert LH, TJ Hartman, N. Malila, et al. (2001). Activité physique en relation avec le cancer du côlon et du rectum dans une cohorte d'hommes fumeurs. *Épidémiologie du cancer et biomarqueurs de prévention.* ; 10 , 265-268 .

Chanson P, Salenave S. (2007). L'acromégalie. Encyclopédie Orphanet grand public .

Chao A , MJ Thun, CJ Connell, ML McCullough .(2005) . Consommation de viande et risque de cancer colorectal. *Journal de l'Association médicale américaine.* 293, 172-182 .

De La Coste A, Romagnolo B, Billuart P, et al.(1998). Somatic mutations of the bêta-catenin gene are frequent in mouse and human hepatocellular carcinomas. *Proc Natl AcadSci USA* ,95, 8847-51

Davies H, Bignell GR, Cox C, et al.(2002). Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* ;417:949–954

Denayer L, Peeters H, Sevenants L et al (2012). NRAS mutations in noonan syndrome, *Mol Syndrome.* 3,34-38

F. di Fiore, F. Blanchard, F. Charbonnier et al.(2007) .“Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy,” *British Journal of Cancer*, vol. 96, no. 8, pp. 1166–1169,.

References:

- Ferlay J , E. Steliarova-Foucher, J. Lortet-Tieulent,.(2013).** Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012 . *European Journal of Cancer.* ; 49(6) : 1374-1403
- Frezza EE , MS Wachtel, M.(2006).** Chiriva-Internati. Influence de l'obésité sur le risque de développer un cancer du côlon. *Intestin* ; 55(2) : 285-291 .
- Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, et al. (2012).** Consommation d'alcool et risque de cancer colorectal : une méta-analyse globale et dose-réponse des études publiées. *Anne Oncol.* 22 :1958–72.
- Favoriti P., G. Carbone, M. Greco, F. Pirozzi, et al . (2016).** Corcione. World wide burden of colorectal cancer: A review. *Up dates in surgery* ,68(1): 7-11.
- Friese M.A. (2013) .** TGF-bêta, le facteur de croissance transformant GFME Xu Y , Pasche B. TGF-beta signaling alterations and susceptibility to colorectal cancer . *Hum Mol Genet.* 2007; ; 16 (n° special 1) : :R14.-R20.
- Faure S.(2015).** Thérapies ciblées anticancéreuses (1/2). *Actualités Pharmaceutiques [Internet].*
- Gerhardsson de Verdier M. , U. Hagman, RK Peters, G. Steineck, E.(1997).** modes de cuisson et cancer colorectal : une étude cas-témoin à Stockholm. *Journal international du cancer* ; 49 : 520-525 .
- Griffiths , Anthony JF (2017).** An introduction to Genetic Analysis , 7 th edition U.S National library of Medicine , 01 Jan,web Avai lable here .
- Giovannucci, EB Rimm, MJ Stampfer.et al .(1994).** Une étude prospective sur le tabagisme et le risque d'adénome colorectal et de cancer colorectal chez les hommes américains. *Journal de l'Institut national du cancer.*; 86.
- Giovannucci E.(2004).** Les fumeurs devraient-ils être considérés comme un groupe à haut risque de cancer colorectal. *Maladie diges. et hépatique.* ; 36 : 643-645.
- Giovannucci. E. (2001).** Une revue mise à jour des preuves épidémiologiques selon lesquelles le tabagisme augmente le risque de cancer colorectal. *Épidémiologie du cancer et biomarqueurs de prévention*; 10 : 725-731.

References:

- Garcia-Galiano D, Borges BC, Allen SJ, Elias CF** (2019). « Signalisation PI3K dans les cellules réceptrices de la leptine : rôle dans la croissance et la reproduction » . Journal de neuroendocrinologie . 31.
- Grady WM, Carethers JM** .(2008) . Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. Gastroenterology 135: 1079-1099.
- Gabory A, Dandolo L.** épigénétique et développement : l’empreinte parentale. Medsci(paris) ;21 :390-5.
- Ganem NJ ,Storchova Z ,Pellman D.** (2007). Tetraploidy ,aneuloidy and cancer .curr .Opin.Genet .Dev .,17, 157-162.
- Gribovskaja-Rupp I , L. Kosinski, KA Ludwig.** (2011). Obésité et cancer colorectal. Cliniques de chirurgie du côlon et du rectum. ; 24 : 229-243 .
- Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al.**(2015). The consensus molecular subtypes of colorectal cancer.PLoS Nat Med;21:1350-6.
- George P.** (2011). P53 how crucial is its role in cancer. Int J Curr Pharm Res.;3: 19-25
- Henckel A, Robert Feil R.**(2008). Asymétrie des génomes parentaux : implications en pathologie. Med Sci (Paris) 24 : 747–52.
- Hollstein, M., Sidransky, D., Vogelstein, B., and Harris, C. C.** (1991). p53 mutations in human cancers. Science, 253,49-53. Bilint, E. E., and Vousden, K. H. (2001). Activation and activities of the p53 tumour suppressor protein. Br. J. Cancer, 85, 18 13-1 823.
- Howe JR, Sayed MG, Ahmed AF, et al.**(2004) The prevalence of MADH4 and BMPR1A mutations in juvenile polyposis and absence of BMPR2, BMPR1B, and ACVR1 mutations. J Med Genet 41 : 484–91.
- Hermanek P ,Gall FP.**(1986). colorectal carcinoma .pathology ,diagnosis ,surgical treatment Int. J colorectal Dis , 1:79-84.
- Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harriss C**(1991). P53 mutations in Humain Cancers. Science, 495-53.
- Hobert JA ,Eng C**(2009). :PTEN hamartoma tumor syndrome : An overview . Genet Med ; 11 :687-64.

References:

- Hallouët P, Eggers J, Malaquin-pavan E.**(2015). 87 - Chimiothérapie. In: éditeurs. Fiches de soins infirmiers (5ème édition) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; . p. 652-8.
- Jemal A , M. M. Center, C. DeSantis, E. M. Ward.**(2010). Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends .Cancer Epidemiology Prevention Biomarkers; 19 1893-1907.
- Jess T. , EV Jr. Loftus, FS Velayos**(2006). Risque de cancer de l'intestin dans les maladies inflammatoires de l'intestin : une étude basée sur la population du comté d'Olmsted, Minnesota. Gastroentérologie. ; 130 : 1039-1046 .
- Jung K-W , Y-J Won, H-J Kong .**(2015). Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2012. Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association . ; 47(2) : 127 .
- Jones PA, Baylin SB.** (2002). The fondamentale rôle of epigenetic events in cancer. Nat Rev Genet 28-415
- John M, Joe W. Gray, Peter M. Howley, Mark A. Israel, Graig B.** (2014). Thompson. The molecular Basis of cancer.835- 863.
- Peutz JLA.**(1921). On a very remarkable case of familial polyposis of the mucous membrane of the intestinal tract and nasopharynx accompanied by peculiar pigmentations of the skin and mucous membrane. Ned Tijdschr Geneesk; 10: 134-46.
- Kerlin P et philipps .**(1983). Absorption and secretion of electrolytes by the human colon In:colon structure and function, Bustos Fernandez L.al (New York Plenum), 14-44.
- Katayama Y, Kimura M, Konn M.**(1985). Cronkhite-Canada syndrome associated with a rectal cancer and adenomatous changes in colonic polyps. Am J Surg Pathol. ;9:65–71.
- Kastinos F, Syngal S.** (2001). Inherited Colorectal Cancer Syndromes. Cancer J ;17: 405-415.
- Korinek V, Barker N, Morin PJ, Et al.** (1997). Constitutive transcriptional activation by a béta-catenin-Tcf complex in APC colon carcinoma. Science 275:1784-7.

References:

- Kinzler KW et Vogelstein B.Lessons.**(1996). from hereditary colorectal cancer.Cell, 87:159-170.
- Lievre A et Laurent-Puig P .**(2005). Intérêt des facteurs biologiques dans la prise en charge du cancer colorectal.Hépatogastro, 12;169-179.
- Longnecker MP , MJ Orza, ME Adams, J. Vioque, TC Chalmers.**(1990). Une méta-analyse de la consommation de boissons alcoolisées en relation avec le risque de cancer colorectal. Causes et contrôle du cancer.; 1 : 59-68 .
- Lièvre A , J. B. Bechet, D. le Corre et al.,** (2006).“KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer,” Cancer Research, vol. 66, no. 8, pp. 3992–3995.
- LC Thygesen, K. Wu, M. Grønbaek, CS Fuchs, WC Willett, E. Giovannucci.**(2008). Consommation d'alcool et cancer colorectal : Une comparaison des approches pour inclure des mesures répétées de la consommation d'alcool. Épidémiologie (Cambridge, Mass.); 19(2) : 258-264 .
- Loftus EV Jr.** (2004). Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology ; 126 : 1504-17
- Lyod KM, Denis M .** (1936). Crohn's disease : a possible new syndrome with multiple system involvement .Ann intern Med 58:136-42.
- Liu Z. , T. Uesaka, H. Watanabe, N. Kato.**(2001). Un régime riche en graisses améliore la prolifération des cellules coliques et la carcinogénèse chez les rats en élevant la leptine sérique. Journal international d'oncologie; 19(5) : 1009-1014 .
- LH Colbert, TJ Hartman, N. Malila, PJ Limburg,**(2001). Activité physique en relation avec le cancer du côlon et du rectum dans une cohorte d'hommes fumeurs. Épidémiologie du cancer et biomarqueurs de prévention.; 10(3) : 265-268 .
- Laurent-Puig P .**(1995). La génétique du cancer colorectal : du polype au cancer.Tumeur colorectal N°10 progrès en hépatogastro Gastro-entérologie Doin45-61.
- Pilarski** (2019). Le syndrome de Birt-Hogg-Dubé Review.PTEN Hamman-Rich tumor syndrome a clinical overview. Cancers (basel). Jun 18;11.

References:

L. A. Torre, F. Bray, R. L. Siegel, J. Ferlay, J. Lortet-Tieulent, A. Jemal. (2015). Global cancer statistics, 2012 . CA: a Cancer Journal for.; Clinicians : 65(2), 87-108.

Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B.(1998). Genetic instabilities in human cancers. Nature.;396-643.

Liang JT, Chang KJ, Chen JC, Lee CC, Cheng YM, Hsu HC et al. (1999). Hypermethylation of the p16 gene in sporadic T3N0M0 stage colorectal cancers: Association with DNA replication error and shorter survival. Oncology 57:149- 156. 49.

Monceau G,Wangner M,Doat S,Bardier A,Bachet J-B(2014).Cancer du côlon:épidémiologie, diagnostic, bilan d'extension, traitement chirurgical et suivi .Eur J Cancer, 9:4-10.

Moussata D, Napoleon B, Parmentier B et al.(2005). Traitement endoscopique des patients présentant une polypose duodénale sévère dans le cadre de la polypose adénomateuse familiale.Gastroenterol Clin Biol, 29.

Mascaux C, Iannino N, Martin B, Paesmans M et al. (2005). The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. Br J Cancer 92:131–139.

Muller PA, Vousden KH.(2013). P53 mutations in cancer. Nat Cell Biol. 15(1): 2-8

Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Hu FB, Mayer RJ, et al.(2007) Association des habitudes alimentaires avec la récurrence du cancer et la survie chez les patients atteints d'un cancer du côlon de stade III. JAMA. ; 298 : 754–64.

Mao Y., S. Pan, SW Wen, KC Johnson,(2003). Groupe de recherche épidémiologique des Registres canadiens du cancer. Inactivité physique, apport énergétique, obésité et risque de cancer rectal au Canada . Journal international du cancer.; 105(6) : 831-837

Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, Chan AT, Chan JA, Colditz GA, et al. (2006). Activité physique et survie après diagnostic de cancer colorectal. J Clin Oncol. ; 24 : 3527–34.

References:

- Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Mayer RJ, et al.**(2006) Impact de l'activité physique sur la récurrence du cancer et la survie chez les patients atteints d'un cancer du côlon de stade III : résultats du CALGB 89803. *J Clin Oncol.* ; 24 :3535–41
- Newcomb PA , BE Storer, PM Marcus.**(1992). Le tabagisme en relation avec le risque de cancer du gros intestin chez les femmes. *Recherche contre le cancer.* ; 55(21) : 4906-4909 .
- Nelen ML, Padberg GW ,**(2016) .localiation of the gene for Coden ‘s disease to chromosome 10p22-23. *Nature Genetics*;13 :114-6.
- Nana K , yin C ,HANNAH O , Stephanie A ,John O ,Kana W ,Charles SF ,Eunyoung C** (2016) .*Revue internationale du cancer* 138 (9) , 2109-2117.
- Olschwang S.**(2002). les polyposes adénomateuse familialae Orphanzt.
- Paskett ED , KW Reeves, TE Rohan** et al. (2007). Association entre le tabagisme et le cancer colorectal dans la Women's Health Initiative. *Journal de l'Institut national du cancer.* 99(22) : 1729-1735.
- Planification FP.**(2005). Néoplasie après urétérosigmoïdostomieNN Baxter, JE Tepper, SB Durham, DA Rothenberger, BA Virnig. Risque accru de cancer du rectum après radiothérapie de la prostate : une étude basée sur la population. *Gastroentérologie*; 128(4) : 819-824 .
- Peltier J, O'Neill A, Schaffer DV.** (2007). "PI3K / Akt et CREB régulent la prolifération et la différenciation des progéniteurs hippocampiques neuronaux adultes". *Neurobiologie du développement* . 67 (10): 1348–61.
- Patel SG, Ahnen DJ.**(2012). Familial Colon Cancer Syndromes : an Update of a RapidlyEvolving Field. *CurrGastroenterol Rep*; 14: 428-438
- Paskett ED , KW Reeves, TE Rohan, MA Allison, CD Williams, CR Messina, JR Hunt.**(2007). Association entre le tabagisme et le cancer colorectal dans la Women's Health Initiative. *Journal de l'Institut national du cancer*; 99(22) : 1729-1735.
- Park DH, Kim HS, et al .,** (2008). Clinicopathologic characteristics and malignant potential of colorectal flat neoplasia compared with that of polypoid neoplasia. *Dis Colon Rectum*,51:43-9.
- Pebret F .** (2003). anatomie physiologie .Instituts de formation en soins infirmiers et professions médicales et paramédicales . ;315-324.

References:

Plazzer JP , Sijmons RH ,Woods MO , et al (2013).the InSiGHT database :utilizing 100 years of insights into Lynch syndrome . *Fam Cancer* ; 12 : 175-180.

Rafalski VA, Brunet A (2011). "Métabolisme énergétique dans le destin des cellules souches neurales adultes". *Progrès en Neurobiologie* . 93 (2): 182–203.

Rundhang JE, Fischer SM. (2014). Cellular and Molecular Mechanisms Of Tumor Promotion *Comprehensive Toxicology*. 311-333.

RetornazF,SeuxV,SourialN,BraudA-C,MonetteJ,BergmanH,etal.Comparison of the health and function alstatusbetweenolderinpatients withandwithoutcancer admitted to ageriatric/internalmedicineunit.*JGerontolABiolSciMedSci*.2007Aug;62:917–22.

Shrubsole MJ , H. Wu, RM Ness, Y. Shyr, WE Smalley, W. Zheng.(2008). Consommation d'alcool, tabagisme et risque de polypes adénomateux et hyperplasiques colorectaux. *Journal américain de. Epidémiologie* : 167(9), 1050-1058 .

Suh Y-A, Post SM, Elizondo-Fraire AC, Maccio DR, Jackson JG, El-Naggar AK, et al. (2011). Multiple stress signals activate mutant p53 in vivo. *Can Res*;71(23): 7168-75

Smith G., Bounds R., Wolf H., Steele R.J., Carey F.A., Wolf C.R.(2010). Activating K-ras mutations outwith ‘hotspot’ codons in sporadic colorectal tumours – implications for personalized cancer medicine, *Br J. Cancer*, 102, 693-703

Sporn MB, Roberts AB, Wakefield LM, Assoian RK.(1986). Transforming growth factorbeta: biological function and chemical structure. *Science*. Aug 1;233(4763):532-4

Sierra-Honigmann MR , AK Nath, C. Murakami, G. García-Cardena. (1998). Action biologique de la leptine en tant que facteur angiogénique. *La science* 281(5383) : 1683-1686

Samet JD, Horton KM, Fishman EK.(2009). Cronkhite-Canada syndrome: gastric involvement diagnosed by MDCT. *Case reports in Medicine* 2009;1-4.

Stevens A, Lowe J.(1992).Tube digestif: le grosintestin. *Histology*;10:170-172.

References:

- Sweetser S, Ahlquist DA, Osborn NK, et al.**(2011). Clinicopathologic features and treatment outcomes in Cronkhite-Canada syndrome: support for autoimmunity.
- Sweetser S, Ahlquist DA, Osborn NK, et al.** (2011). Clinicopathologic features and treatment outcomes in Cronkhite-Canada syndrome: support for autoimmunity .
- Seshadri D, Karagiorgos N, Hyser MJ. A**(2012).case of Cronkhite-Canada syndrome and a review of gastrointestinal polyposis syndromes. *Gastroenterol Hepatol (NY)*;8:197–201.
- Sachatello CR, Griffen WO Jr**(1975). Hereditary polypoid diseases of the gastrointestinal tract: a working classification. *Am J Surg*; 129 : 198–203. [Google Scholar]
- Sansal I, Sellers WR.**(1995). The biology and clinical relevance of the PTEN tumor suppressor pathway. *J Clin Oncol*, 22:2954-2963 .
- Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, et al.**(2003). Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *N Engl J Med* 348: 791–799.
- Slupska MM, Baikalov C, Luther WM, Chiang JH.** (1996). Cloning and sequencing a human homolog (hMYH) of the Escherichia coli mutY gene whose function is required for the repair of oxidative DNA damage. *Journal of Bacteriology*; 178 : 3885-92.
- SYhung. N, BOUROUINA.R** (2008). Manuel d’anatomie et de physiologie ; page 46 France: Wolters Kluwer.
- Schlesinger J.** (2001). Cell signaling by receptor tyrosine kinase. *Cell*..2011-225
- Saurin JC, Gutknecht C, Napoleon B et a.**(2004). Surveillance of duodenal adenomas in familial Adenomatous polyposis reveals high cumulative risk of advanced disease. *J Clin Oncol*;;22:493-498.
- Sierra-Honigmann MR , AK Nath, C. Murakami, G. García-Cardena, A.**(1998). Action biologique de la leptine en tant que facteur angiogénique. *La science*. 1998 ; 281(5383) : 1683-1686 .
- Sedkaoui C**(2015).Chimiothérapie et thérapies ciblées dans le cancer colorectal métastatique. Thèse doctorat en médecine, faculté de médecine TIZI OUZOU ,246 p.

References:

Schreibman IR, Baker M, Amos C, McGarrity TJ. (2005).

The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol* ;100 :476-90

Tollefson MK, DS Elliott, H. Zincke.(2010). Frank. Résultat à long terme de l'urétérosigmoïdostomie : une analyse des patients avec > 10 ans de suivi. *BJU. ; Internationaux* : 105(6), 860-863 .

Talbert M, Willoquet G, Gervais R.(2011). Guide pharmaco: étudiants et professionnels en soins infirmiers. Rueil-Malmaison: Lamarre .

Tautz D, (1989). Hypervariability of simple sequence as a general source for polymorphic DNA markers. *Nucleic Acids Res*;17: 6463-71

Trzeciaka L, Henniga E, Kolodziejcki J, Nowacki M, Ostrowski J.(2001). Mutations, methylation and expression of CDKN2a/p16 gene in bnj colorectal cancer and normal colonic mucosa. *Cancer Letters* ; 163:17-23.

Vilar E, Gruber SB. (2010). Microsatellite Instability In colorectal cancer-the stable évidence. *Nat Rev Clin Oncol*;7:153-162.

Viguier J, Bourlier P, Karsenti D, de Calan L et al.(2003). Cancer du côlon . *Gastro-entérologie*;9-068-A-10 : 18p.

Vanessa Cottet .(2021). .Inserm centre de recherche 1231 « Lipides Nutrition cancer », Université de Bourgogne-Franche-comté, CHU de Dijon , Réseau National alimentation cancer Recherche-Réseau NACRe;561-8.

WHO classification of tumours of the digestive system .4th edition. Ed Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, theise ND. IAPC Lyon 2010. P.73-147

Wheater PR, Burkitt, HG et Daniels .(1979). Histologie fonctionnelle ,manuel et atlas .MEDSI.Médecine et sciences internationales .paris, ; 198 p.

Willert K, Brown JD, Danenberg E, Duncan AW, Weissman IL, Reya T, Yates JR 3rd, Nusse R.(2003). Wnt Protéins are lipid-modifated and are can act as stem cell growth factord, *Nature* 423-484.

References:

- Wiencke JK, Zheng S, Lafuente A, Lafuente MJ, Grudzen C, Wrensch MR et al. (1999).** Aberrant methylation of p16INK4a in anatomic and gender-specific subtypes of sporadic colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*; 8:501-506. 50.
- Wei EK , E. Giovannucci, K. Wu, B. Rosner, CS Fuchs, WC Willett, GA Colditz. (2004).** nbComparaison des facteurs de risque des cancers du côlon et du rectum. *Revue Internationale de. Cancer*: 108(3), 433-442.
- Xu Y , Pasche B.(2007).** TGF-beta signaling alterations and susceptibility to colorectal cancer . *Hum Mol Genet*; ; 16 (n° special 1) : :R14.-R20
- Y. Mao, S. Pan, SW Wen, KC Johnson.(2003).** Groupe de recherche épidémiologique des Registres canadiens du cancer. Inactivité physique, apport énergétique, obésité et risque de cancer rectal au Canada .*Journal international du cancer.*; 105(6) : 831-837.
- Yahia L, keel L, Eng c. (2020).** The clinical spectrum of PTEN Mutations. *Annu Rev Med.*,71:103-116.
- Z. Liu, T. Uesaka, H. Watanabe, N. Kato. (2001).** Un régime riche en graisses améliore la prolifération des cellules coliques et la carcinogénèse chez les rats en élevant la leptine sérique. *Journal international d'oncologie.* 19: 1009-1014 .
- Zell JA, Ignatenko NA, Yerushalmi HF, Ziogas A, Besselsen DG, Gerner EW, et al. (2007).** Risque et réduction des risques impliquant l'apport d'arginine et la consommation de viande dans la tumorigénèse colorectale et la survie. *Journal international du cancer.* 120 : 459–68.
- .

Année universitaire : 2021-2022

Présenté par: Gherzouli Lina – Chouai Chourouk
Elimene – Zaouni Chaima

Profil épidémiologique et facteurs de risques ducancer colo-rectal

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique

Résumé :

Le cancer du côlon est l'un des types de cancer qui commence dans le gros intestin (côlon). Le côlon est la dernière partie du système digestif. Le cancer du côlon est parfois appelé cancer colorectal, car il combine le cancer du côlon avec le cancer du rectum et commence dans le rectum. Ce cancer est un peu plus fréquent chez les hommes que chez les femmes, et il touche également les adultes plus âgés. En général, le cancer du côlon survient lorsque des changements (mutations) surviennent dans l'ADN (mutations) des cellules saines du côlon. Les cellules continuent de se diviser même lorsque de nouvelles cellules ne sont pas nécessaires. Les cellules s'accumulent pour former une tumeur. Les facteurs qui peuvent augmenter le risque de cancer du côlon comprennent : les maladies inflammatoires de l'intestin, les syndromes héréditaires, l'obésité et le tabagisme.

Consommation d'alcool, radiothérapie pour le cancer et mode de vie sédentaire. Dans le cas du cancer du côlon, de nombreux traitements sont disponibles pour aider à le contrôler, notamment la chirurgie, la radiothérapie, les pharmacothérapies, la chimiothérapie, l'immunothérapie et la thérapie ciblée.

Mots clés : cancer colorectale , facteur de risque , polypose .

Laboratoires : CHU

Encadreur : *Dr Laouar Narriman Oncologie Médicale*

Examineur 1 : *Dr Zerrouk Dalal Oncologie Médicale CHU-Canstantine*

Examineur 2 : *Pr Satta Dalila Université Frères Mentouri, Constantine (1)*