



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

**Département :** Biologie Animale

**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 Moléculaire*

Intitulé :

---

***Étude statistique des facteurs de risque liés à la survenue  
du Cancer Colorectal dans la région de  
Constantine.***

---

**Présenté et soutenu par :** *CHENITI Minnet Allah Rayene*  
*DJEBLI Iméne*

**Le :** 15/06/2016

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury :** *Mme SATTI Dalila* (Pr - UFM Constantine).

**Rapporteur :** *Mme ZIADA-BOUCHAR Hadia* (MAA - UFM Constantine).

**Examineurs :** Mr REZGOUNE Mohamed Larbi (MAA – UFM Constantine).

***Année universitaire  
2015 - 2016***

# *Remerciement*

*Tout d'abord, nous  
remercions le bon Dieu de nous  
avoir donné santé et volonté pour  
terminer ce modeste travail*

*Nous désirons exprimer nos infinies gratitudees à notre promotrice, Madame **Ziada-Bouchaar Hadia** pour son encadrement et ses aides précieuses aussi qu'elle trouve ici l'expression de notre profond respect*

*A Professeur **Satta Dallila** responsable de la filière de Génétique pour son aide, son orientation, sa disponibilité et surtout d'avoir accepté de présider le jury.*

*A Monsieur **Rezgoun Mouhamed Larbi** pour son soutien, ses conseils, sa générosité pendant tout le parcours et surtout d'avoir accepté d'évaluer notre travail*

*Nos remerciements les plus sincères vont à nos enseignants du département : Biologie Animale et en particulier les enseignants du parcours génétique moléculaire*

*Nos remerciements s'adresse aussi, à tous les travailleurs de service du « CAC » au CHU Ben Badis (le professeur Filali, Docteur Chighouf, les docteurs résidents et les archivistes : Nadia, Hanane et d'autres ...)*

*Enfin nous remercions nos parents et tous ceux qui ont contribués de près ou de loin à l'élaboration de ce modeste travail.*

**Rayene et Imène**

# Dédicace

*Je dédie ce mémoire :*

*A mes parents :*

*A mon cher père : L'épaule solide, l'œil attentif compréhensif et la personne la plus digne de mon estime et de mon respect. À ma chère mère : le symbole de la tendresse ; tu m'as donné la vie, l'amour et le courage pour réussir. Aucun dédicace ne saurait exprimer mes sentiments et mon éternelle gratitude. « Que dieu vous préserve et vous procure santé et longue vie ».*

*A ma Grand-Mère : Nadra qui m'as donné l'amour la tendresse et le courage pour réussir. Je t'offre ce modeste travail pour te remercie pour tes sacrifices et l'affection dont tu m'as toujours entourée. « Que dieu te garde pour nous ».*

*A mes chers oncles : Ryad, Ahmed et Seif Eddine et leurs familles qui m'ont donné le soutien, l'aide et surtout pour les bons conseils pendant tout le parcours.*

*A ma sincère sœur : Nour El Imène Sourour. Et mon frère : El Housseine Chiheb Eddine pour l'amour le soutien et l'aide moral.*

*A ma Grand-Mère : Fedjria et toute ma famille*

*A mes proches amies et mes amis (es) de la promotion*

*A toutes les personnes que j'aime*

*Cheniti Minnet Allah Rayene*

# Dédicace

*Je tiens à dédier ce mémoire :*

*A ma très chère mère et à mon cher père, en témoignage et en gratitude de leurs dévouement, de leur soutien permanent durant toutes mes années d'étude, leurs sacrifices illimités, leur réconfort moral, eux qui ont consenti tant d'effort pour mon éducation, mon instruction et pour me voir atteindre ce but.*

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

*A ma chère sœur, son mari et mes chers frères*

*A mon mari qui a supporté mes sauts d'humeur*

*A toute ma famille et mes amis (es)*

*A toute ma promotion de la génétique (option 1 et 2)*

*A ceux qui ont cru en moi,*

*A ceux qui croient en moi,*

*A vous tous un grand merci*

**DJEBLI Imène**

# Sommaire

Liste des figures

Abréviation

Liste des figures

Liste des tableaux

**INTRODUCTION**

1

## **Partie Bibliographie**

### **Chapitre I : Généralité sur le CCR**

#### **I-1- Colon et le rectum**

2

I-1-1-Anatomie

2

I-1-2-Histologie

3

I-1-3-Fonction physiologique

4

#### **I-2-Cancer colorectal**

5

I-2-1-Définition

5

I-2-2-Histoire naturelle

5

I-2-3-Epidémiologie

6

I-2-4-Symptômes

7

I-2-5-Progression de la maladie

7

I-2-6-Stadification de la maladie

8

I-2-7-Dépistage

9

I-2-8-Diagnostic

9

I-2-9-Traitement

10

I-2-10-Conseil génétique

10

### **Chapitre II : Génétique de CCR**

#### **II-1-Mécanismes de la progression tumorale dans le CCR**

11

II-1-1-Instabilité chromosomique

11

II-1-2-Instabilité des microsatellites

12

II-1-3-Modification épigénétique

13

#### **II-3-Formes de CCR et la génétique**

14

II-3-1-Forme sporadique

14

II-3-2-Formes familiales

14

a-Formes polyposiques

15

b-Formes non polyposiques

17

### **Chapitre 3 : Ffactors de la survenue de CCR**

#### **III-1-Facteurs de risques**

21

a. Age et sexe

21

b. Habitudes toxiques

21

c. Viandes et ses dérivés

23

d. Obésité

24

e. Antécédents pathologiques

25

<b>III-2-Facteurs protecteurs</b>	27
a. Fibres alimentaires	27
b. Produits laitiers	28
c. Activité physique	29
d. Maladie de Parkinson	30
<b>III-3-Interaction gène-environnement</b>	30

## **Partie Pratique**

<b>I-Méthodologie</b>	31
<b>II-Résultats et discussion</b>	37
<b>CONCLUSION</b>	66
<b>Références bibliographiques</b>	67
<b>Webographie</b>	84
<b>Annexe</b>	
<b>Résumé</b>	
<b>Abstract</b>	
<b>ملخص</b>	

# *Abréviation*

<b>AKT</b>	AKR T cell lymphoma
<b>ADH</b>	Alcool Déshydrogénase
<b>ALDH</b>	Acétaldéhyde Déshydrogénase
<b>BAX</b>	Bcl2 associated X protein
<b>BER</b>	Base Excision Repair
<b>CCR</b>	Cancer Colorectal
<b>CIMP</b>	CpG Island Methylator Phenotype
<b>CIN</b>	Chromosomal instability
<b>CIRC</b>	Centre International de Recherche sur le Cancer
<b>CYP450</b>	Cytochrome P450
<b>DCC</b>	Deleted in Colon Cancer
<b>DNmt</b>	DNA methyl transferases
<b>DT1</b>	Diabète de type 1
<b>DT2</b>	Diabète de type 2
<b>EIF4E</b>	Eukaryotic Translation Initiation factor 4
<b>FRZ</b>	Frizzled
<b>GEF</b>	Guanine nucléotide Exchange Factor
<b>GSK3</b>	Glycogensynthase kinase 3
<b>HAT</b>	Histon Acétylase Tansferase
<b>HNPCC</b>	Hereditry Non Polyposis Colorectal Cancer.
<b>IDL</b>	Insertion Deletion Loops



<b>IGF</b>	Insulin Growth factor
<b>LOH</b>	Loss of Heterozygosity
<b>LRP</b>	Low-density lipoprotein related receptor protein
<b>MAP</b>	MUTYH associated polyposis
<b>MAPK</b>	Mitogen Activated Protein Kinase
<b>MCC</b>	Mutated in Colon Cancer
<b>MEK</b>	MAPK/ERK kinase
<b>MII</b>	maladie intestinale inflammatoire
<b>MLH1</b>	MutL Homolog 1
<b>MMR</b>	Miss Match Repair
<b>MSH2</b>	Mut S Homolog 2
<b>MSH6</b>	Mut S Homolog 6
<b>MSI</b>	Microsatellite instability
<b>mTOR</b>	mammalian target of rapamycin
<b>P53</b>	Protein 53
<b>PAF</b>	Polyposis Adénomateuse Familiale
<b>PI3K</b>	Phosphatidylinositol 3 Kinase
<b>PIP2</b>	Phosphatidylinositol 4,5 diphosphate
<b>PIP3</b>	Phosphatidylinositol 3, 4, 5 triphosphate
<b>PTEN</b>	Phosphatase and tensin homolog
<b>Ras</b>	Relative allele signal
<b>RER</b>	Replicative error
<b>SMAD</b>	SMA and MAD-related protein

<b>SOS</b>	Son Of Sevenless
<b>TCF</b>	T-cellfactor
<b>TGF<math>\alpha</math></b>	Transforming Growth Factor Alpha
<b>TGF<math>\beta</math></b>	Transforming Growth Factor Beta
<b>TNM</b>	Tumor Nodes Metastasis
<b>WNT</b>	Wingless-type MMTV integration site family member

# *Liste des figures*

Figure 1 :	L'anatomie du gros intestin.....	2
2 :	L'anatomie du rectum.....	3
3 :	L'histologie du côlon et du rectum.....	4
4 :	Le développement des adénomes.....	6
5 :	La progression d'un CCR.....	8
6 :	Les différents stades de l'évolution du CCR.....	9
7 :	La voie de l'instabilité chromosomique.....	12
8 :	La voie de l'instabilité des microsatellites.....	13
9 :	Mécanisme d'inactivation de la transcription.....	14
10 :	La Localisation du gène APC.....	19
11 :	Localisation du gène MUTYH.....	20
12 :	Mode d'action du système MMR chez l'Homme.....	22
13 :	Répartition des mutations des gènes MMR dans le syndrome de Lynch.....	23
14 :	Le logiciel « statistiques médicale et épidémiologiques ».....	36
15 :	Le logiciel «Chi-Square Calculator for 5 x 5 (or less) Contingency Table ».....	36
16 :	La répartition des nouveaux cas admis au CAC en 2015 selon le sexe.....	37
17 :	Répartition des témoins selon le sexe.....	38
18 :	La répartition des sujets présentant un CCR selon le sexe.....	39
19 :	La répartition des sujets selon l'âge.....	40
20 :	La répartition des sujets selon la sédentarité.....	41
21 :	La répartition des sujets selon la pratique du sport.....	42
22 :	La répartition des sujets selon l'IMC.....	43
23 :	La répartition des deux populations selon la consommation du tabac.....	44
24 :	La répartition des CCR fumeurs selon la localisation de tumeur.....	46
25 :	La répartition des sujets selon la consommation d'alcool.....	46
26 :	La répartition des CCR et des témoins selon la consommation des viandes et ses dérivés.....	48
27 :	La répartition des CCR et des témoins selon la consommation des fruits et légumes.....	50

28 :	La répartition des CCR et des Témoins selon la consommation des céréales.....	51
29 :	La répartition de la population selon la consommation des matières d'origine végétale.....	53
30 :	La répartition des CCR et témoins selon la consommation des produits laitiers.....	54
31 :	La répartition selon le caractère diabétique ou non.....	56
32 :	La répartition des CCR et témoins selon l'HTA.....	57
33 :	La répartition de la population selon les antécédents familiaux de CCR.....	58
34 :	La répartition des malades selon la localisation de tumeur.....	59
35 :	La répartition des malades selon la localisation de tumeur et le sexe.....	60
36 :	La répartition des malades selon le stade.....	61
37 :	La répartition des malades selon le sexe et la mutation ou non du K-ras....	62
38 :	La répartition des sujets mutés selon le codon touché.....	63
39 :	La répartition des malades selon la mutation ou non du P53.....	64

*Liste des  
tableaux*

Tableau 1 : Les gènes impliquant dans le syndrome de Lynch.....	20
2 : Tableau de contingence pour le calcul de l'odds ratio.....	34
3 : La répartition des nouveaux cas admis au CAC du 1er janvier au 31 décembre 2015 selon le sexe.....	37
4 : La répartition des sujets de référence selon le sexe.....	38
5 : La répartition des cas selon le sexe.....	38
6 : La répartition des sujets selon l'âge.....	39
7 : La répartition des sujets la sédentarité.....	41
8 : La répartition des sujets selon la pratique du sport.....	42
9 : La répartition des cas selon l'IMC.....	43
10 : La répartition des sujets selon la consommation du tabac.....	44
11 : La répartition des malades fumeurs selon la localisation de tumeur.....	45
12 : La répartition des sujets selon la consommation d'alcool.....	46
13 : La répartition selon la consommation des viandes et dérivés...	47
14 : La répartition des 2 populations selon la consommation des fruits et légumes.....	49
15 : La répartition des sujets traités selon la consommation des céréales.....	51
16 : La répartition des sujets selon la consommation de l'huile d'olive.....	52
17 : La répartition des sujets selon la consommation de thé vert.....	52
18 : La répartition des sujets traités selon la consommation des produits laitiers.....	54
19 : La répartition selon le caractère diabétique ou non.....	56
20 : La répartition des cas et témoins selon l'HTA.....	57
21 : La répartition de la population selon les antécédents familiaux de CCR.....	57

22 : La répartition des malades selon la localisation de tumeur et le sexe.....	59
23 : La répartition des malades selon le stade.....	61
24 : La répartition des malades selon le sexe et la mutation ou non du K-ras.....	62
25 : La classification des sujets mutés selon le codon touché et le stade de tumeur.....	63
26 : La répartition des malades selon la présence ou non d'une mutation du p53.....	64



# *Introduction*

### Introduction

Le cancer colorectal (CCR) se situe parmi les cancers digestifs les plus fréquents et les plus graves (w1). Dans le monde, il représente 13% de tous les cancers (Ferlay et al., 2013). En Algérie, les cancers digestifs présentent 20% - 25% de tous les cancers dont 50% ce sont des cancers colorectaux (Abid and Berkan, 2009). Ce type de cancer est plus fréquent chez l'homme que chez la femme et se déclare généralement après 50 ans (w2).

Le CCR touche les cellules qui tapissent l'intérieur du côlon et/ou du rectum (w2). C'est une tumeur maligne qui se développe sur la paroi intestinale, conduisant à la transformation de cellules épithéliales coliques normales en cellules adénomateuses et enfin en un carcinome glandulaire ou adénocarcinome. (Abid, 2011 ; Brooker, 2000).

Dans les CCR, on distingue les formes familiales et les formes sporadiques. Les formes familiales sont héréditaires et souvent liées à une prédisposition génétique contrairement aux cancers sporadiques qui seraient dus à une combinaison de facteurs aussi bien génétiques qu'environnementaux. L'existence d'une composante multigénique des CCR a été démontrée par différentes études depuis longtemps et aide désormais à mieux comprendre les déterminants génétiques de l'apparition du CCR et leur interaction avec les facteurs de risque environnementaux.

En effet, les facteurs environnementaux participeraient à la genèse du CCR dans une proportion de 50 à 80%. Parmi les plus connus par leur associations aux CCR , on note le mode de vie et l'alimentation mais aussi le tabagisme, la consommation d'alcool, la sédentarité et l'obésité (World Cancer ResearchFund and American Institute for Cancer Research, 2007).

A travers notre étude nous avons visé les objectifs suivants :

- Identifier les facteurs de risque (génétiques et environnementaux) connus par leur implication aux CCR.
- Déterminer d'autres nouveaux facteurs rarement étudiés et qui pourraient influencer le risque de CCR.
- Comparer l'association de ces facteurs à la survenue du cancer colorectal entre deux groupes : des patients CCR et une population de référence résidante à Constantine.

# *Partie théorique*

*Chapitre 01*  
*Généralités sur le*  
*CCR*

## I-1- côlon et le rectum

L'intestin fait partie de l'appareil digestif. Il est constitué de l'intestin grêle et du gros intestin, ce dernier est composé de deux parties : le côlon et le rectum (MD et al., 2001).

### I-1-1-Anatomie

Le côlon est en situation péritonéale sous mésentérique (Prudhomme, 2012). Il a la forme d'un « cadre » ou d'un « U » inversée, et il est étendu sur une longueur d'environ 1m 45 à 1m65 (Abid, 2011), avec un diamètre moyen de 4 cm (Aurières et al., 1999).

Chirurgicalement le côlon est subdivisé en 8 parties, comprenant dans deux territoires (Abid, 2011) (Figure 1) :

- le premier est le côlon droit contenant (Isly, 2011) (w3) :
  - Le caecum qui fait la fin de l'intestin grêle, c'est dans cette partie du côlon droit où se situe l'appendice.
  - Le côlon ascendant qui remonte jusqu'au niveau du foie et se termine par l'angle colique droit.
  - Le côlon transverse qui s'étend de l'angle colique droit à l'angle colique gauche mais ce territoire ne contient que les tiers droits du côlon transverse.
- le deuxième territoire est le côlon gauche contenant (Isly, 2011) (w3) :
  - Le tiers gauche du côlon transverse, qui se prolonge jusqu'à l'angle colique gauche.
  - Le côlon descendant qui descend de l'angle colique gauche jusqu'au niveau du bassin.
  - Le côlon ilialique qui se termine par le côlon sigmoïde.

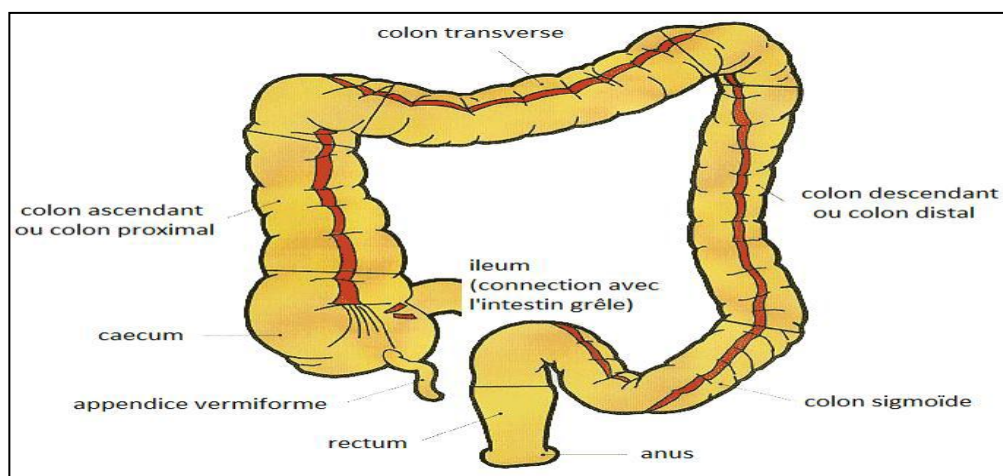


Figure 1.L'anatomie du gros intestin (w4).

Or le rectum qui est le segment terminal du tube digestif, est situé du colon sigmoïde et se termine par un orifice appelé anus, il est constitué par deux entités: le rectum pelvien qui occupe le petit bassin et le rectum périnéal qui occupe le périnée postérieur appelé canal anal. Il s'agit en fait de la zone sphinctérienne entourée de deux muscles sphincter interne et sphincter externe. Le rectum fait environ 15 cm de long (Haenszel and Correa, 1973) (w5).

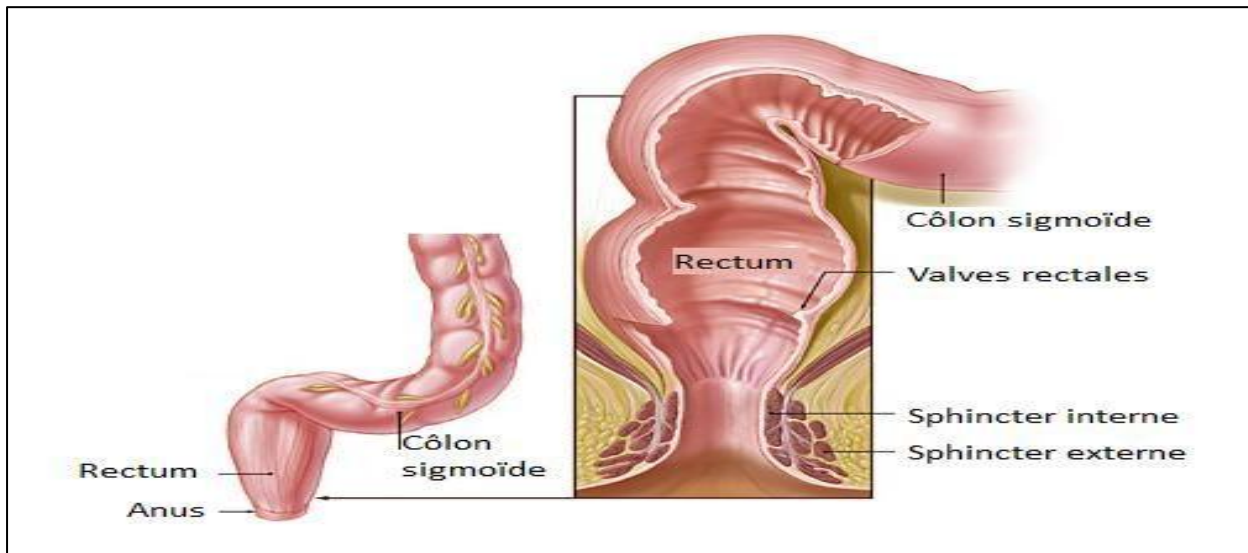


Figure 2. L'anatomie du rectum (w5).

### I-1-2-Histologie

Comme l'ensemble du tube digestif, le tissu colique se divise en une muqueuse, une sous muqueuse, une musculuse et une séreuse (Catala et al., 2007) (Figure3):

#### 1-la muqueuse

Comporte un épithélium de revêtement à majorité de cellules caliciformes qui s'invagine dans la muqueuse en cryptes de Lieberkühn (Catala et al., 2007).

#### 2-La sous muqueuse

Egalement appelée stroma ou chorion, contenant de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques, des fibres nerveuses et diverses cellules immunitaires (Weinberg, 2013).

#### 3-La musculuse

Circulaire et longitudinale (Crosnier et al., 2006), constituée de plusieurs couches de muscles, qui va avec le système nerveux entérique permettre l'évacuation du contenu du côlon vers le rectum (Weinberg, 2013).

#### 4-La séreuse :

Péritonéale entourant la surface libre du colon jusqu'aux zones d'accolement (Bouchet and Cuilleret, 1997), elle est constituée de tissu conjonctif lâche parsemé de fibroblastes et de collagène, ainsi que d'une quantité variable d'adipocyte (Lüllmann-Rauch, 2008).

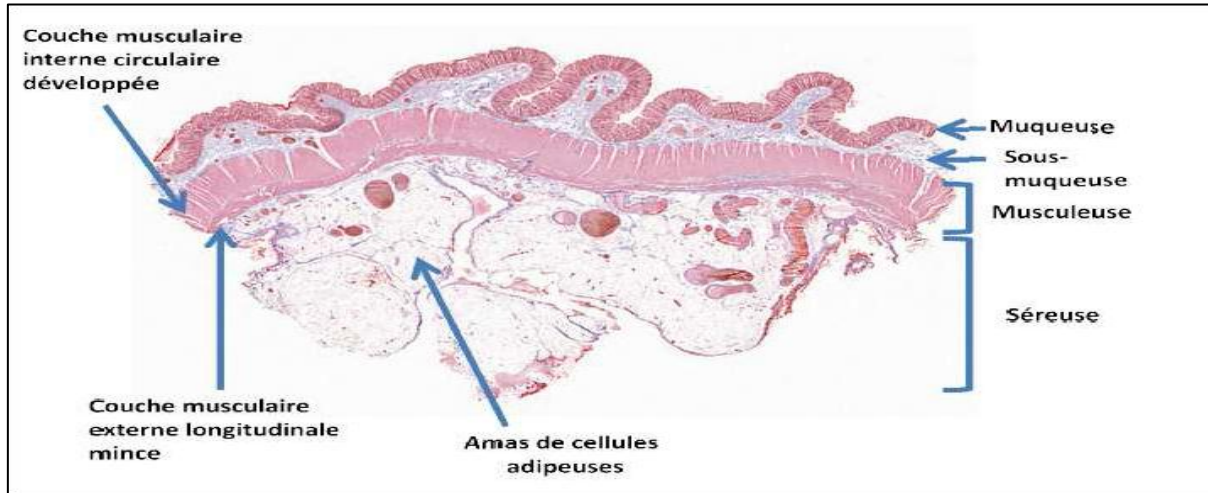


Figure 3. L'histologie du côlon et du rectum (w6).

#### I-1-3-Fonction physiologique

Concernant le côlon on distingue des fonctions différentes, en effet:

- Le siège d'une réabsorption hydro-électrolytique d'eau et des selles biliaires non absorbés par l'intestin grêle (Abid, 2011).
- Le stockage des matières comme résidus de la digestion et d'éliminer ces matières (Abid, 2011).
- Retirer l'eau pour hydrater l'organisme (w7).
- La flore bactérienne contenant dans le côlon synthétisant les vitamines B et K qui sont absorbées par le côlon et entreposées dans le foie, ainsi que cette flore produit des gaz par fermentation (w7).

Le rectum a un rôle uniquement de stockage des matières fécales, les selles, avant qu'elles soient évacuées par l'anus. Lorsque le rectum est plein, le besoin d'aller à la selle se fait sentir. C'est un phénomène réflexe. Ensuite, sous le contrôle de la volonté, le sphincter anal (muscle de l'anus) se relâche, permettant l'ouverture de l'anus et l'évacuation des selles (Senesse et al., 2005) (w8).

## I-2-Le Cancer Colorectal

Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), un cancer se caractérise par la prolifération rapide de cellules anormales qui peuvent essaimer dans d'autres organes, formant ce qu'on appelle des métastases (w9). Il existe différents types du cancer qui se développent aux dépens des tissus de revêtement de nombreux organes possédant des muqueuses comme : l'appareil génitale, l'appareil urinaire, l'estomac et l'intestin .... Parmi ces cancers Cancer colorectal ou le CCR (w10).

### I-2-1-Définition

Le cancer du côlon se réfère, comme son nom l'indique, à un cancer qui se développe dans la plus longue partie du gros intestin. Alors que le cancer du rectum se développe dans la dernière partie du gros intestin se terminant par l'anus (ESMO and Le Fonds Anticancer, 2014).

### I-2-2-Histoire naturelle

Dans 60 à 80% des cas, le CCR se développe à partir d'une lésion précancéreuse qui est l'adénome ou le polype adénomateux, il s'agit d'une hyperprolifération de la glande de Lieberkühn (Abid, 2011) qui est une glande tubuleuse située dans le chorion de la muqueuse formant à partir d'invagination du l'épithélium(Brooker, 2000).

Il existe trois sous types de l'adénome (w11):

- L'adénome tubuleux (75% des adénomes).
- L'adénome tubulo-villeux (20%).
- L'adénome villeux (5%).

Le risque de cancérisation des adénomes augmente avec (w11):

- Leur nombre (plus de trois).
- Leur taille (plus de un cm).
- Leur histologie (plus de 25% de contingent villeux).

Un adénome de taille supérieure à un cm présente 25% de risque de devenir cancéreux. Par exemple sur 1000 adénomes, 100 atteindront une taille supérieure à un cm et 25 d'entre eux deviendront des cancers, ceci dans un laps de temps de 10 à 20 ans (Etienne et Fondation ARC, 2012) (w11) (Figure4).



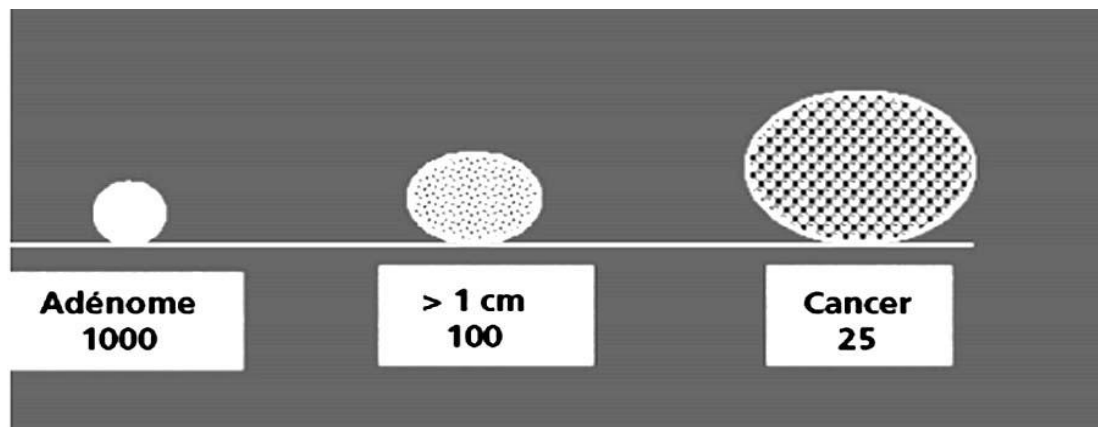


Figure 4. Le développement des adénomes (w12).

### I-2-3-Épidémiologie

#### -Au monde

Selon l'OMS, le cancer colorectal représente 13% de tous les cancers (Ferlay et al., 2013). On a estimé le nombre de nouveaux cas de cancers colorectaux à 1,4 millions en 2012 contre 1,2 millions en 2008, ce qui montre une relative augmentation de l'incidence des cancers colorectaux (Ferlay et al., 2013; IARC, 2012).

Pour cette même période, par sa fréquence le CCR est classé le troisième chez les hommes avec 746.000 nouveaux cas (10%) et le deuxième chez les femmes avec 614.000 nouveaux cas (9,2%) (IARC, 2012).

L'incidence des cancers colorectaux est la plus élevée pour les deux sexes, dans les régions d'Amérique du Nord (Etats-Unis et Canada), Australie, Nouvelle Zélande et plus récemment au Japon. L'incidence la plus faible se rencontre en Asie dans des pays comme l'Inde et la Thaïlande, en Amérique du Sud, en Afrique. Les pays d'Europe se situent à un niveau de risque intermédiaire. Les incidences les plus élevées se rencontrent au Luxembourg, en Irlande et au Danemark, et les plus basses dans les pays du sud comme la Grèce, L'Espagne, le Portugal et les pays de l'Europe de l'est (Center et al., 2009).

#### -En Algérie

Dans notre pays, les cancers digestifs présentent 20% - 25% de tous les cancers dont 50% ce sont des cancers colorectaux (Abid and Berkan, 2009).

L'incidence du CCR est en augmentation constante ces dernières années. En 2012 on a trouvé un taux de mortalité de 10%, ce qui le rapproche progressivement des chiffres occidentaux (Meddah et al, 2009). Il représente par sa fréquence, la troisième pathologie cancéreuse après celui du sein et du col utérin chez la femme, et après celui du poumon et de la vessie chez l'homme (Evrik et al., 2012).

En 2014 :

- Chez les hommes : 2687 nouveaux cas ont été signalé .Le taux brut d'incidence est de 13.5/100 000 et il est classé le deuxième après le cancer du poumon (Hamdi Cherif et al., 2015).
- Chez les femmes : 2245 nouveaux cas ont été enregistré, le taux brut d'incidence est 11.2/ 100 000 et il est classé en deuxième position après le cancer du sein (Hamdi Cherif et al., 2015).

#### **I-2-4-Symptômes**

Le cancer colorectal se développe lentement, raison pour laquelle il peut passer inaperçu pendant une période prolongée. Lorsque des signes apparaissent, c'est souvent par vagues, d'où une confusion possible avec des troubles plus courants et bénins (Hunt et al., 2013).

Les symptômes les plus fréquents sont : Une diarrhée et/ou constipation soudaines ou alternance des deux, un faux besoin d'aller à la selle, une perte de poids inexplicquée, du sang dans ou sur les selles qui les rend rouges ou noires, des douleurs abdominales inconnues et persistantes, des ballonnements, une perte d'appétit et d'énergie, une diminution soudaine de rendement (Hunt et al., 2013).

#### **I-2-5-Progression de la maladie**

En principe, la pathogénie du CCR se résume en (figure 5) :

- l'apparition d'un adénome qui est précédé par une hyperprolifération de l'épithélium colique qui tend à l'accumulation des cellules dans la muqueuse et aboutit à la formation d'un adénome.
- la transformation de l'adénome en adénocarcinome in situ qui se caractérise par le non franchissement de la lame basale, c'est le stade précoce de cancer où on trouve un petit adénome qui se croit par la suite à un adénome avancé.
- finalement la transformation en cancer invasif c'est le CCR.

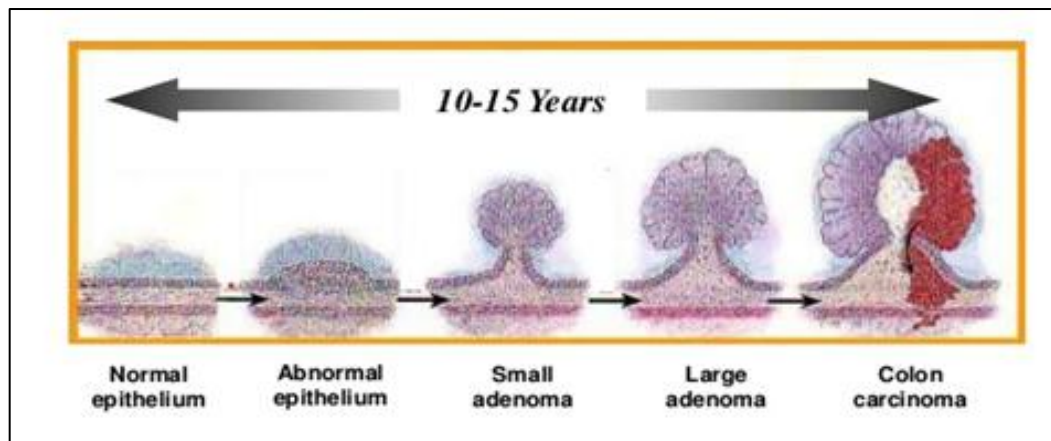


Figure 5. La progression d'un CCR (w13).

### I-2-6- Stadification de la maladie

Les trois critères – la taille et profondeur de la tumeur, atteinte ou non des ganglions lymphatiques et nombre de ganglions atteints, présence ou non de métastases – permettent de définir le stade du cancer selon la classification TNM « Tumor, Nodes, Metastasis » (w14) (annexe1).

Le stade des cancers colorectaux au moment du diagnostic est généralement exprimé par un chiffre romain allant de 0 à IV. La signification de ces cinq stades est expliquée ci-dessous (Hunt et al., 2013) (w14) (Figure 6) :

**Stade 0** : la tumeur est in situ, ce qui signifie qu'elle est très superficielle et qu'elle n'envahit pas la sous-muqueuse, que les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints et qu'il n'y a pas de métastase à distance.

**Stade I** : la tumeur envahit la deuxième couche (sous-muqueuse) ou la couche musculaire (muscleuse) de la paroi du côlon ou du rectum, les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints et il n'y a pas de métastase à distance.

**Stade II** : les cellules cancéreuses ont traversé plusieurs couches de la paroi du côlon ou du rectum, mais aucun ganglion n'est atteint et il n'y a pas de métastase.

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

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

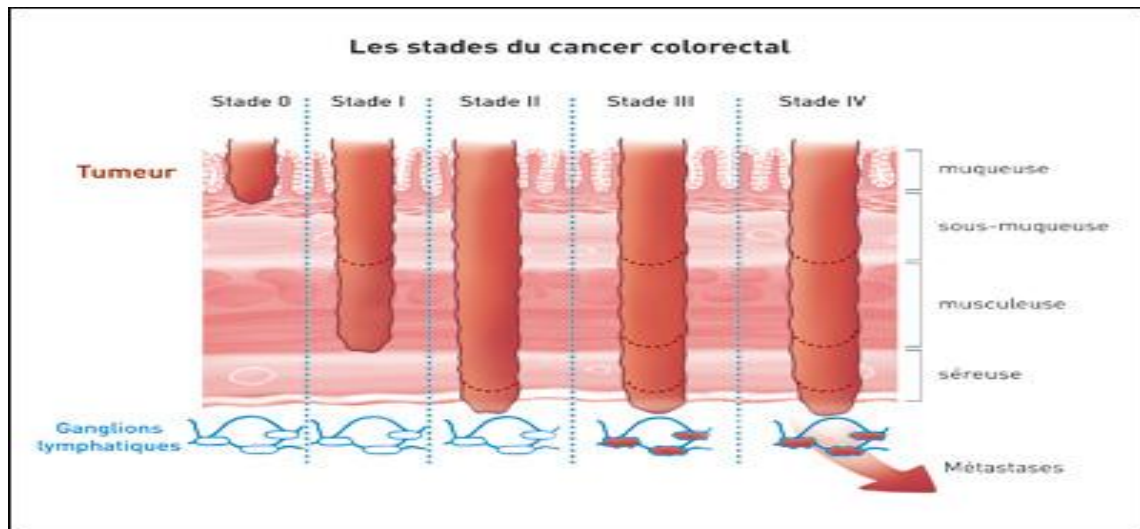


Figure 6. Les différents stades de l'évolution du CCR (w14).

### I-2-7-Dépistage

Le dépistage consiste à effectuer, en l'absence de symptômes, une série de tests afin de déterminer s'il y a présence d'une maladie donnée, à titre préventif et pour que la maladie soit décelée à un stade précoce.

Les cancers au début de leur évolution et les adénomes avancés sont habituellement asymptomatiques, mais ils sont souvent à l'origine d'un saignement occulte non visible à l'œil nu (Lopez et al., 2014). Il est maintenant bien établi, au niveau d'une population, que la recherche d'un saignement occulte dans les selles par le test de Hémocult II (Bigard, 2001), réalisée tous les deux ans, permettait de diminuer la mortalité par le cancer colorectal (Lopez et al., 2014).

### I-2-8- Diagnostic

Lorsqu'une personne présente des symptômes d'un CCR ou qu'une anomalie est détectée lors d'un examen médical (test de dépistage, coloscopie...) un certain nombre d'examens doivent être réalisés afin d'établir un diagnostic (w16).

Ce diagnostic a plusieurs objectifs:

- Confirmer la présence d'un cancer (w17).
- Identifier le type de cancer dont il s'agit (w16).
- Trouver l'emplacement où le cancer a pris naissance (w16).
- Déterminer l'étendue du cancer (w17).
- Elaborer un plan de traitement adapté (w16).

Généralement deux étapes sont nécessaires pour obtenir un diagnostic précis et complet : un bilan initial et un bilan d'extension (w16) (w17).

**I-2-9-Traitement**

Le traitement dépendra de l'état général de santé, ainsi que de type, et du stade du cancer. Pour le cancer colorectal, il pourrait comprendre une combinaison de l'endoscopie, chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie. Jusqu'à ici, nous avons abordé le cancer du côlon et le cancer du rectum comme un seul cancer, mais le traitement qui convient pour chacun diffère (Lanz and Ligue suisse contre le cancer, 2015).

**I-2-10-Conseil génétique**

Le conseil génétique commence par une analyse personnalisée et détaillée de l'histoire familiale. Il sert à confirmer le diagnostic de certaine forme de cancer. En plus il va permettre d'identifier une forme de prédisposition au cancer, on va donc pouvoir proposer au malade, appelé cas index, et une fois qu'on a identifié la mutation, proposer de chercher cette mutation chez tous ses apparentés qui le souhaitent afin d'identifier les gens au sein de la famille qui sont prédisposé c'est le diagnostic pré symptomatique des apparentés(Cordonnier, 2012).

Il ne faut pas oublier une prise en charge gynécologique pour les femmes de la famille car un des cancers lié à l'HNPCC (Hereditry Non Polyposis Colorectal Cancer) est le cancer de l'endomètre. Il faut un examen gynécologique annuel dès l'âge de 30 ans avec une mesure de l'épaisseur de l'endomètre par une échographie ainsi qu'une hystéroscopie (Cordonnier, 2012).

*Chapitre 02*  
*La génétique de*  
*CCR*

Le cancer est l'émergence d'un clone cellulaire qui prolifère, envahit et métastase malgré les différents niveaux de contrôle de l'organisme. Ceci n'est possible que par l'accumulation de nombreuses anomalies génétiques suivant différentes voies de cancérogénèse (Hunter, 1991; Oukal, 2009).

## II-1-Les mécanismes de la progression tumorale dans le CCR

La tumorigenèse colorectale suit un processus multi-étapes, selon la séquence adénome-cancer décrite par Fearon et Vogelstein (Fearon and Vogelstein, 1990). Des altérations génétiques successives conduisent de la muqueuse colique normale à l'adénome puis au cancer in situ et enfin au cancer invasif (Biogie et al, 2005).

Ces altérations sont sous-tendues par trois grands mécanismes aboutissant à trois principaux phénotypes tumoraux (Buecher et al, 2011 ; Kraoui et al, 2007):

-L'instabilité chromosomique : c'est une perte récurrente des segments chromosomiques : CIN (Chromosomal Instability) ou LOH+ (Loss Of Heterozygosity)

-L'instabilité des microsatellites : au niveau des nucléotides lié à un défaut de réparation de l'ADN : MSI (Microsatellite instability) ou RER (Replicative Error).

-Les modifications épigénétiques : c'est la méthylation : CIMP (CpG Island Methylator Phenotype).

Chaque voie peut aboutir au cancer en altérant plusieurs gènes différents.

### II-1-1-L'instabilité chromosomique

Dans la majorité des tumeurs colorectales 80% à 85%, il est observé un phénotype dit phénotype d'instabilité chromosomique CIN ou LOH+ (Biogie et al., 2005).

Ce phénotype est caractérisé par la présence de réarrangements avec des pertes récurrentes de segments chromosomiques concernant en particulier les bras courts du chromosome 17 (75%), celle du chromosome 8 et du chromosome 1 ; les bras longs du chromosome 18 (67%), chromosome 5 et celle du chromosome 22 ; ces régions renferment des gènes majeurs tel que : *APC* en 5q ; *P53* en 17p ; *DCC*, *SMAD2* et *SMAD4* en 18q ; *MCC* en 5q ( Laurent-Puig et al, 2005 ; Rougier et al, 2005 ; Biogie et al, 2005; Karoui et al, 2007).

La conséquence d'une association d'altérations au niveau d'un gène (perte allélique et mutation ponctuelle inactivatrice délétère au niveau de l'allèle conservé) est une perte de la fonction de ce gène conduisant à un cancer (Fearnhead et al, 2001) (Figure 7).

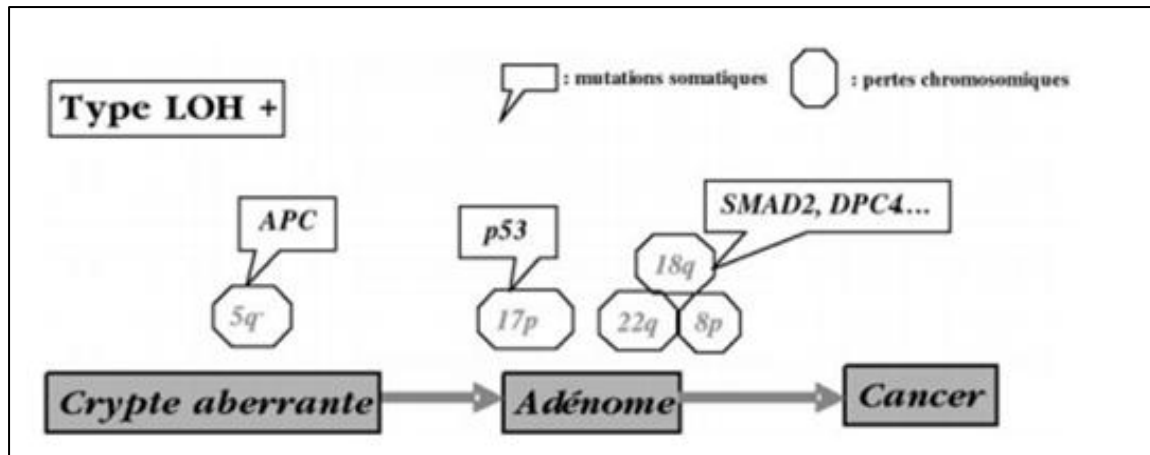


Figure 7. La voie de l'instabilité chromosomique. D'après (Lecomte et Laurent-Puig, 2008).

L'origine de cette instabilité chromosomique est encore mal connue mais il a été montré que des mutations sur le gène *APC* aboutissant à la formation du codon stop provoquant ainsi un défaut de ségrégation des chromosomes qui peuvent favoriser la CIN (karoui et al, 2007).

### II-1-2-L'instabilité des microsatellites

Dans le cancer colorectal du syndrome de lynch et environ 15% des cancers colorectaux sporadiques, il est observé un mécanisme aboutissant à un phénotype dit MSI ou RER (Leroy, 2004). Ces tumeurs sont diploïdes, elles ont un contenu en ADN normal n'ont pas des pertes chromosomiques (Laurent-Puig, 2013).

Ce type de cancer touche les microsatellites, qui sont des séquences d'ADN constituées de motifs de un à 5pb répétées en tandem. Ces séquences sont réparties sur l'ensemble du génome et font l'objet d'un polymorphisme inter-individuel selon les nombres variables de répétitions (Ellegren, 2004).

La plupart des microsatellites sont situés dans des régions non codantes de l'ADN et une mutation de ces séquences aura généralement peu de conséquences pour la cellule. Cependant, on estime qu'environ 20% des gènes humains possèdent des microsatellites dans leur région codante et sont potentiellement sujets à des mutations. Parmi eux, certains sont impliqués dans la régulation de la croissance cellulaire (comme le gène *TGF $\beta$ 2*), l'apoptose (comme le gène *BAX*) ou la réparation de l'ADN (Boland et al., 2008).

Cette instabilité résulte des erreurs de réplication, les erreurs au cours de la transcription, les erreurs au cours de la recombinaison, ainsi que les insertions d'éléments mobiles du type Alu chez les primates (Umar and Kunkel, 1996). Un mécanisme de réparation de l'ADN est capable de corriger et d'atténuer l'impact des mutations de cette MSI c'est le système de réparation des mésappariements MMR (Miss Match Repair) (Santi and Benkimoun, 2015).



Deux mécanismes distincts sont à l'origine d'une déficience de système MMR (Desselle et al., 2012) :

- D'une part la méthylation du promoteur des deux Allèles de *MLH1*.
- D'autre part les mutations germinales inactivatrices des gènes *MMR*.

Un défaut du système MMR aboutit à des altérations du nombre de répétitions nucléotidiques au sein d'un même tissu (Umar et al., 2004) (Figure 8).

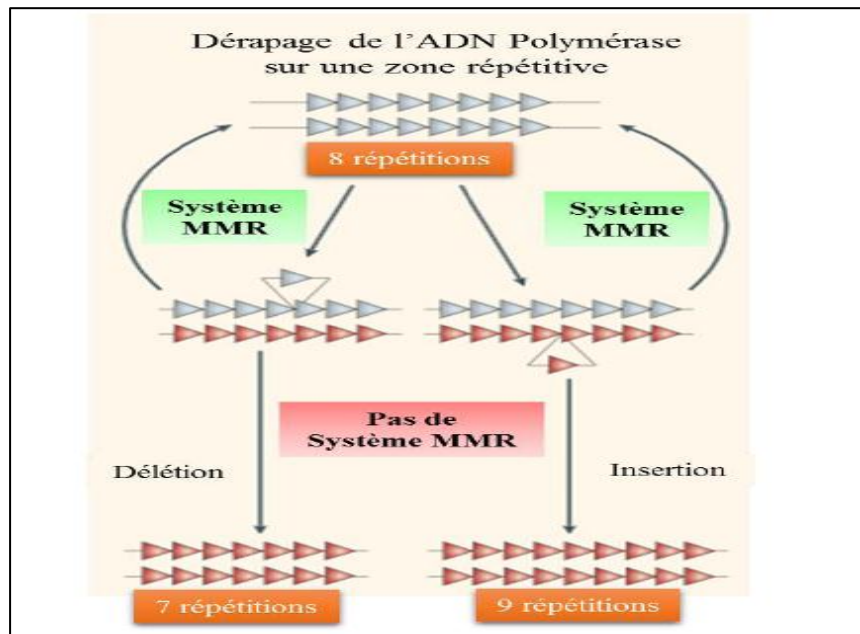


Figure 8. La voie de l'instabilité des microsatellites. D'après (Umar et al., 2004).

### II-1-3-La modification épigénétique

À côté des mécanismes d'instabilité génétique, plusieurs phénomènes épigénétiques semblent être impliqués dans une proportion importante dans la carcinogenèse des tumeurs colorectales, cette voie de carcinogenèse intéresse les tumeurs du phénotype CIMP (Duval and Hamelin, 2002).

Au sein du génome, existe des régions riches en di nucléotides CpG, appelées îlots CpG. Ils représentent 1-2% du génome et sont présents dans les régions 5' d'environ 40% des gènes (Laird, 2003).

Ces îlots sont retrouvés dans les promoteurs pour la moitié des gènes (en particulier les gènes suppresseur de tumeurs), normalement maintenues sous forme non méthylé (Duffour, 2012). Les îlots CpG peuvent inactiver un gène en empêchant sa transcription si leur cytosine est méthylé (Leprince et al, 2005) (Figure9).

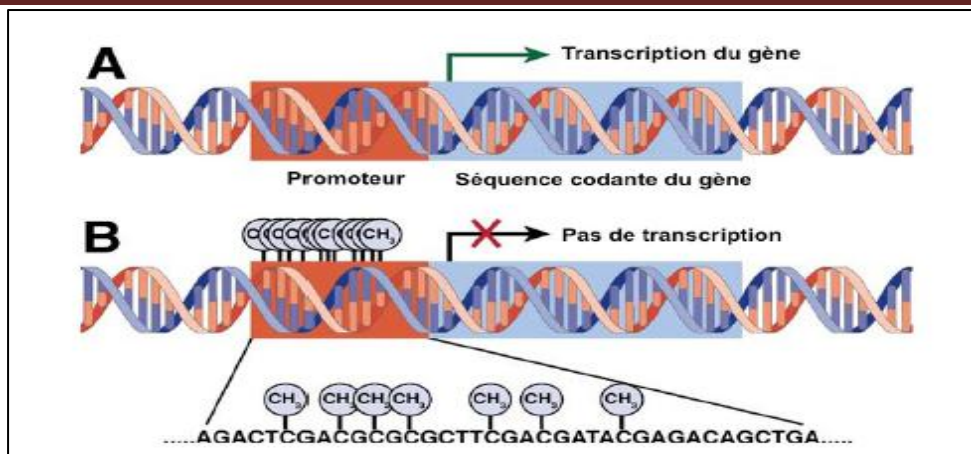


Figure 9. Mécanisme d'inactivation de la transcription. D'après (Leggett and Whitehall, 2010).

Dans le CCR ce phénomène est le plus fréquent et est responsable de l'apparition de phénotype CIMP (Noshok et al, 2009).

La méthylation aberrante des îlots CpG pourrait s'expliquer soit par une surexpression des DNmt ou d'une altération des facteurs protégeant normalement l'ADN de cette méthylation comme les HAT qui maintient l'ADN dans un état transcriptionnellement actif (Leprince et al, 2005).

Le mécanisme du phénotype CIMP n'est pas encore élucidé mais certains gènes semblent particulièrement sensibles pour le définir. En effet les gènes *MLH1*, *RUNX3*, *IGF2*, *CACNA1G*, *NEUROG1* et *SOCS1* ont été retrouvés méthylés sur leur promoteur en cas de phénotype CIMP et pourrait devenir le panel de gènes à étudier (Duval et al, 2002).

## II-2-Les formes de CCR et la génétique

Toutes ces voies précédentes, interviennent aussi bien dans les différentes formes d'instabilités rencontrées qui caractérisent ces CCR ainsi que dans les deux types de CCR : héréditaires que sporadiques.

### II-2-1-Les formes sporadiques

Les cancers du côlon sont sporadiques dans 95% des cas (Lambert, 2009). Le processus de cancérisation dans ce cas est encore différent, ces cancers résultent d'un nombre important de mutations exclusivement somatiques dans différents gènes impliqués dans le processus de cancérisation déjà cités et expliqués tel que le gène *K-ras* et *SMAD* (Besse, 2004; Sameer, 2013).

### II-2-2-Les formes familiales

Bien que les formes sporadiques soient majoritaires, Seuls 5% des CCR sont considérées comme étant dus à une mutation germinale (Lambert, 2009), ces formes héréditaires de

cancers colorectaux peuvent être regroupées en deux grandes entités : les formes polyposiques et les formes non polyposiques (Amiot, 2014).

### a- Les formes polyposiques

#### ❖ PAF

La PAF (Polypose Adénomateuse Familiale) est une maladie génétique qui touche environ un individu sur 10 000 et qui est responsable de 1% des CCR (Gallot, 2006). Elle se manifeste par la formation de plusieurs centaines de polypes (présence de 100 à 1000 polypes) (Fearon, 2011), au niveau du côlon chez au moins un membre de la famille (Galiatsatos and Foulkes, 2006). Dès l'adolescence, ces adénomes évoluent naturellement vers des adénocarcinomes avec un âge moyen d'apparition de 40 ans (Weitz et al., 2005).

Ce syndrome est autosomique dominant, due à une mutation germinale sur le gène *APC* (Jaspersen et al., 2010). L'inactivation de ce gène intervient dans 70 à 80 % des cancers sporadiques et dans 100 % des cas de cancers héréditaires de type PAF (Fearon, 2011).

L'*APC* est un gène suppresseur de tumeurs situé sur le locus 5q21 chez l'homme (Figure 10), organisé en 15 exons (Half et al., 2009) avec une séquence de 8532 paires de bases (Macrae et al., 2009).

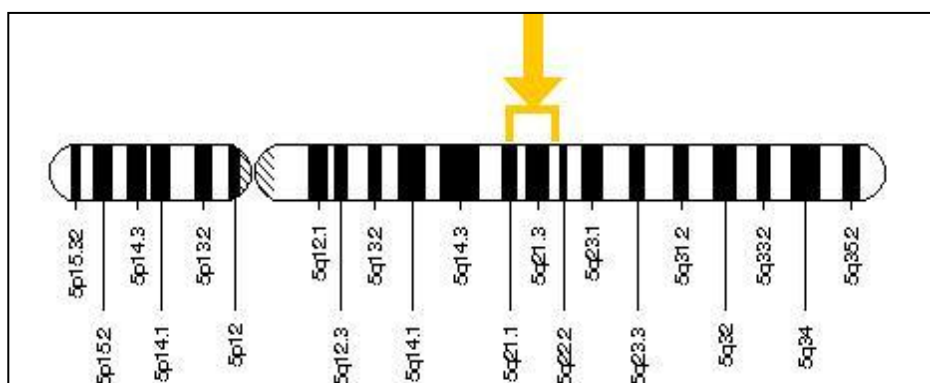


Figure 10. La Localisation du gène *APC* (w18).

Ce gène code pour une protéine de 300 KDa qui est impliquée dans de nombreuses voies moléculaires essentielles au bon fonctionnement de la cellule. Elle régule la  $\beta$ -caténine (Burgess et al., 2011) et contrôle l'activation de nombreux gènes dont certains interviennent dans la prolifération cellulaire, maintient l'intégrité du cytosquelette de la cellule et joue un rôle dans l'instabilité chromosomique (Rusan and Peifer, 2008).

Plus d'une centaine de mutations du gène *APC* ont été caractérisées, et la position de la mutation pourrait influencer la sévérité de la maladie dans les cas de PAF (Friedl et al., 2001).

La majorité des mutations identifiées induisent l'apparition prématurée d'un codon stop conduisant à la synthèse d'une protéine tronquée au niveau de la région C-terminale. La présence d'un phénotype atténué est liée à l'existence d'une mutation dans les 4 premiers exons entre les codons 1 à 163, dans la partie de l'exon 9 épissée de manière alternative et dans la partie distale de l'exon 15 entre les codons 1860 et 1987 (Fearon, 2011; Galiatsatos and Foulkes, 2006; Lynch and de la Chapelle, 2003).

### ❖ MAP

En 2002, Al-Tassan et son équipe rapportent le cas d'une famille anglaise N., présentant le même profil phénotypique et évolutif que les patients atteints d'une PAF mais le nombre de polypes ne dépasse pas 100 (Al-Tassan et al., 2002).

Les parents ne présentaient aucun antécédent de cancer, tout le gène *APC* fut séquencé sans retrouver de mutation congénitale, aucun argument pour une déficience du système MMR ne fut détecté (Al-Tassan et al., 2002 ; Venesio et al., 2012).

Cette nouvelle forme appelée MAP (MUTYH associated polyposis), qui est une affection à transmission autosomique récessive liée à une mutation germinale d'un gène appelé *MUTYH* (Cheadle and Sampson., 2007 ; Tsai-Wu et al., 2000).

La polypose associée à *MUTYH* est le plus souvent de type atténué : la majorité des patients porteurs de mutation bi-allélique de ce gène *MUTYH* ont un nombre de polypes colorectaux compris entre 15 et 100 (Ibosquet, 2012).

L'analyse de ce gène est indiquée chez les membres de la fratrie et chez les enfants majeurs de patients porteur de mutation bi-allélique de ce gène (Ibosquet, 2012). Ce gène *MUTYH* est localisé sur le chromosome 1 entre les bandes p34.3 et p32.1 (Ibosquet, 2012) (Figure 11), il s'agit d'un homologue du gène MutY d' E. Coli codant pour une protéine (Tsai-Wu, 2000), cette protéine est une ADN glycosylase du système de réparation par excision des bases qui est le BER (Base Excision Repair)(Galas and Miszczyk, 2016).

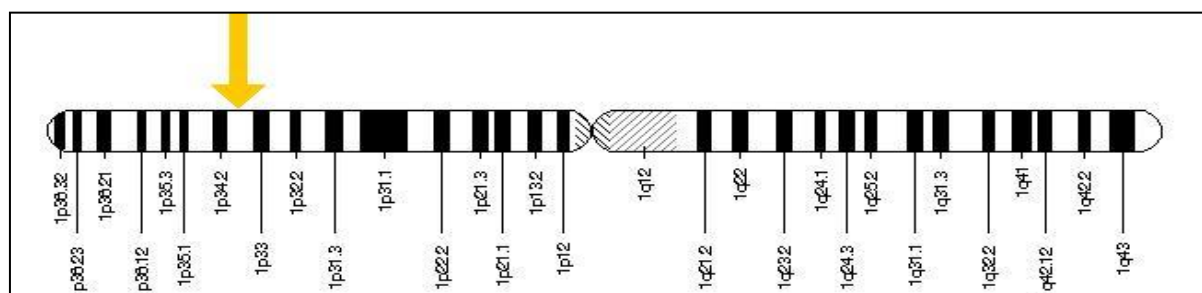


Figure 11. Localisation du gène *MUTYH*. D'après (Ibosquet, 2012)

Cette protéine joue un rôle majeur dans la réparation des lésions oxydatives de l'ADN, la plus fréquente : 8-oxoG qui peut être générée au cours du métabolisme cellulaire normale ou à la suite d'un stress oxydant environnemental, elle est hautement mutagène en raison de sa capacité à s'apparier de façon stable à une adénine lors de la réplication de l'ADN (mésappariement 8-oxoG : A). S'il n'est pas réparé, ce mésappariement conduit à des mutations de type transversion G : C → T : A (Ibosquet, 2012; Shibutani et al., 1991).

La protéine MUTYH intervient en excisant spécifiquement l'Adénine appariée de façon incorrecte à la 8-oxoG ou à la Guanine (Gu and Lu, 2001). L'absence d'activité de MUTYH va entraîner l'accumulation de transversion G : C → T : A sur le gène *APC* au niveau des séquences GAA qui va changer en codon stop (Ibosquet, 2012; Sampson et al., 2005).

### **b- Les formes non polyposiques**

Les formes non polyposiques sont dominées par le syndrome de lynch, il représenterait de 3 à 5% des patients atteints d'un cancer colorectal (Leujeune, 2012), avec une prévalence estimée entre 1/600 et 1/2000 dans la population générale (De la chapelle, 2005).

#### **❖ Les généralités sur le syndrome de lynch**

Le syndrome de lynch est la forme la plus fréquente des cancers colorectaux héréditaires, il s'agit souvent de familles dans lesquelles plusieurs personnes développent un CCR. Dans ces familles, le CCR survient le plus souvent à un âge précoce (avant 50 ans) que dans la population générale même si le CCR peut parfois se développer à un âge plus tardif (Davidson, 2007). Ainsi que la localisation de ces cancers est proximale : le côlon droit et transverse dans 70% des cas avec une prédominance dans le colon droit (Lynch et al, 2008 ; Rustgi, 2007).

Chez les patients du syndrome de lynch, la transition d'un polype bénin à une tumeur maligne se fait beaucoup plus vite que chez les patients ayant un cancer colorectal non héréditaire (Buecher and de Pauw, 2012).

Une description clinique et épidémiologique de familles atteintes de ce syndrome se fait selon les critères de nombre, d'âge et de parenté des patients porteurs de cancers colorectaux. Ces critères ont été retenus en 1991 à Amsterdam ce sont les critères d'Amsterdam I et ont été revus en 1999 qui sont les critères d'Amsterdam II (annexe 2) (Olschwang and Eisinger, 2010).

Environ la moitié des familles présentant un syndrome de Lynch ne répondent pas aux critères d'Amsterdam. La sensibilité pour les critères d'Amsterdam II a été évaluée à 72 %, et à 61 %

pour les critères d'Amsterdam I. En effet, les critères d'Amsterdam présentent des limites notamment dans les petites familles. De plus, ils ne prennent pas en compte une agrégation de cancers chez une même personne, à un âge jeune (Vasen et al, 2007).

Pour améliorer la sensibilité de détection des patients atteints d'un syndrome de Lynch parmi la population générale, les critères de Bethesda, ont été énoncés en 1997, puis révisés en 2004.

Ils correspondent à un ensemble de situations cliniques dans lesquelles la recherche d'une instabilité microsatellitaire est recommandée. Les critères de Bethesda (annexe3) permettent ainsi d'obtenir une sensibilité pouvant atteindre 94% (Umar et al, 2004).

### ❖ La génétique du syndrome de lynch

Le syndrome de Lynch est une affection génétique de transmission autosomique dominante résulte des mutations germinales touchant des gènes codant pour des protéines impliquant dans le système de réparation des mésappariement de bases de l'ADN c'est le système MMR et donc dans le contrôle de la fidélité de la réplication (Peltomäki and Vasen, 2004).

Le système MMR, particulièrement conservé au cours de l'évolution, cible des mésappariement de nucléotides, mais également les petites boucles d'insertion/délétion : IDL (Insertion Deletion Loops) qui résultent d'erreurs de réplication (Jiricny, 2016).

Le mécanisme du système MMR s'est déroulé comme la figure ci-dessous montrant

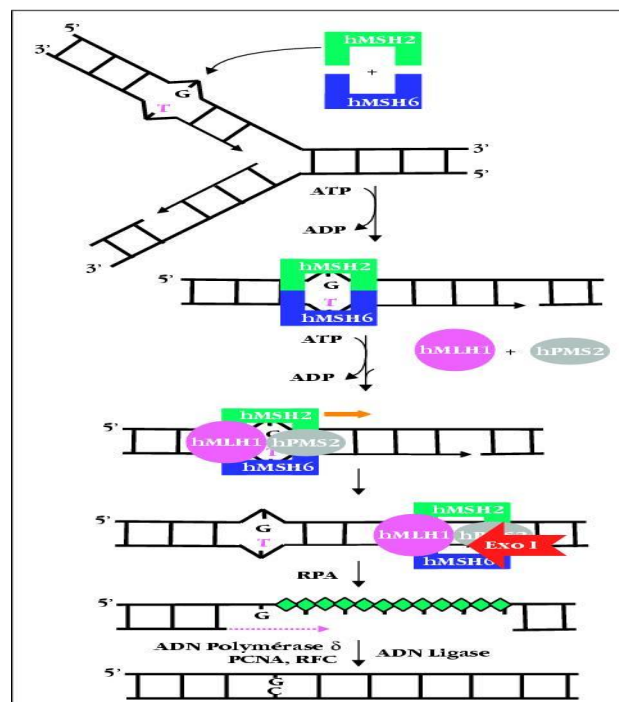
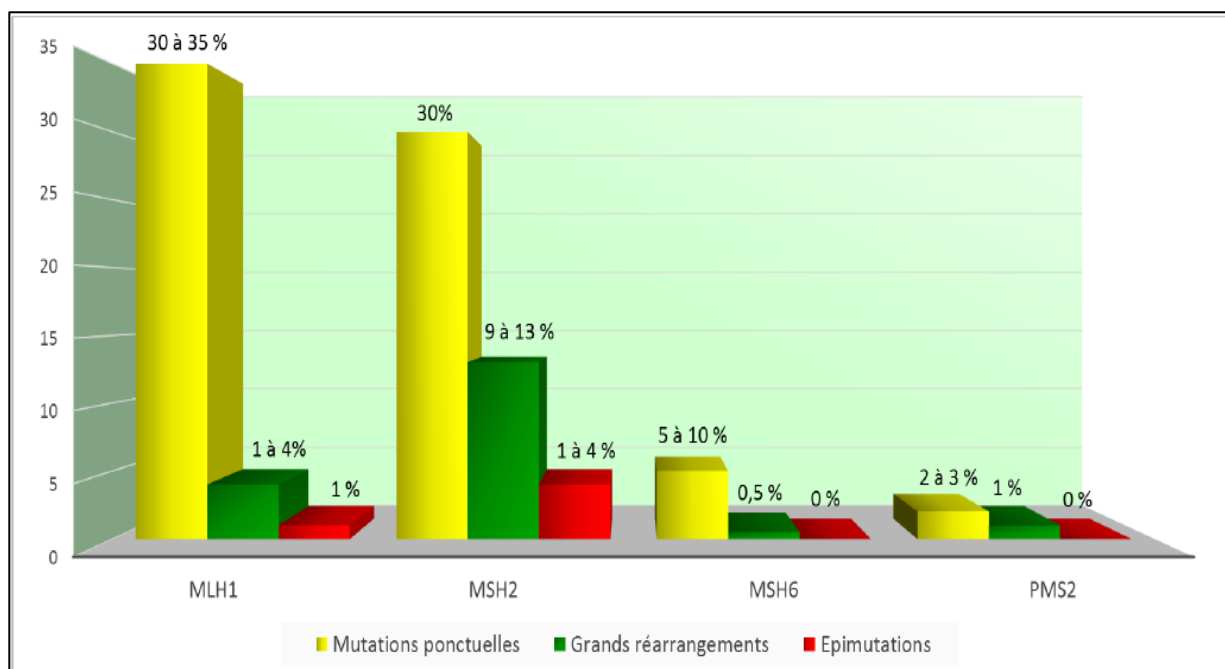


Figure12. Mode d'action du système MMR chez l'Homme. D'après (Pourquie, 2006).

Outre son rôle dans la réparation des erreurs d'appariements produits par la DNA polymérase au niveau des répétitions nucléotidiques lors de la réplication, le système MMR est également impliqué dans d'autres mécanismes. Par exemple, il prévient les recombinaisons homologues au cours de la mitose et de la méiose. Il est également impliqué dans la régulation du cycle cellulaire et le déclenchement des voies de transduction provoquant l'apoptose (Jiricny, 2006).

Les patients du groupe HNPCC ont une mutation constitutionnelle sur l'un des gènes *MMR* qui se traduit dans les cellules tumorales par un phénotype MSI+ (Leroy, 2004). Cependant la carcinogénèse de ces gènes ne débute qu'après une deuxième mutation acquise sur l'allèle normale hérité du parent non atteint, on obtient ainsi une inactivation biallélique. Cet événement conduira à l'absence du produit du gène *MMR* et à la non correction des mésappariement d'ADN c'est-à-dire un défaut de réparation. Alors la perte de ce système entraîne donc une accumulation de petites délétions ou insertions qui peuvent survenir au niveau du gène proto-oncogène ou suppresseur de tumeur (Goujon and Lecomote, 2009).

Les mutations identifiées dans ce syndrome sont principalement des mutations ponctuelles, suivies des réarrangements de grande taille et plus rarement d'épimutation, les différents types de mutation par gène sont représenté sur la figure suivante (Olschwang and Eisinger, 2010).



**Figure13. Répartition des mutations des gènes MMR dans le syndrome de Lynch. D'après (Olschwang and Eisinger, 2010).**

Les principaux gènes impliqués dans la survenue de syndrome HNPCC sont mentionnés ci-dessous :

**Tableau 1 : les gènes impliquant dans le syndrome de Lynch (Mathieu, 2012).**

<b>Gène</b>	<b>Localisation chromosomique</b>	<b>Nombre d'exon</b>	<b>Nombre des mutations (%)</b>
<i>MLH1</i>	3p21-23	19	39%
<i>MSH2</i>	2p21	16	38%
<i>MSH6</i>	2p16	10	9%
<i>MLH3</i>	14q24.3	12	2%
<i>PMS2</i>	7q22	15	2%
<i>PMS1</i>	2q31-33	13	1%

Dans certaines familles présentant un phénotype de syndrome de Lynch typique avec un phénotype MSI et une perte d'expression de MSH2, aucune mutation germinale n'est identifiée sur un des gènes du système MMR. Récemment, certains de ces cas ont été explicités par l'existence d'une délétion germinale du gène *EpCAM* (Ligtenberg et al., 2009). La délétion provoque une fusion des transcrits *EpCAM-MSH2* responsable de l'inactivation de la protéine et serait responsable d'environ 6% des SL (Niessen et al., 2009).



# *Chapitre 03*

## *Les facteurs de la survenue de CCR*

Le cancer colorectal est une maladie chronique multifactorielle, qui peut être modulé par un grand nombre de facteurs de risque. Les plus évoqués sont ceux liés à la génétique, à l'environnement et aux comportements individuels. Parmi ces derniers, on note le mode de vie et l'alimentation mais aussi le tabagisme, la consommation d'alcool, la sédentarité et l'obésité. Ces facteurs sont regroupés dans deux catégories : les facteurs de risque de CCR favorisant leur survenue et les facteurs protecteurs qui luttent contre le CCR

### **III-1-Facteurs de risque**

#### **a. Age et Sexe**

Le cancer colorectal sporadique est rare avant l'âge de 50 ans où il ne représente que 6 % (Rougier, 2004), tandis que les CCR familiaux sont plus précoces dont l'âge médian est de 44 ans (Vasen, 2000). L'incidence augmente ensuite rapidement avec l'âge, en effet la proportion des cas diagnostiqués double chaque décennie entre 40 et 70 ans dans les deux sexes puis il apparaît une légère prédominance masculine (Masson, 2003) avec un sex-ratio de 1,5 (Heresbachand Bulois, 2014). L'âge moyen du diagnostic est de 69,5 ans chez l'homme et 72,8 ans chez la femme (Masson, 2003).

#### **b. Habitudes toxiques**

- **Tabagisme**

Le tabagisme augmente modérément mais significativement la taille de l'adénome et le risque d'un cancer colorectal, surtout lorsqu'il est important et dure depuis longtemps (w19). Otani et ses collaborateurs ont noté une relation significative uniquement chez les hommes (Otani et al., 2003), mais certaines études ne retrouvent pas la relation significative entre le tabac et le CCR (Tsong et al., 2007).

Le colon et le rectum sont des organes exposés de façon indirecte aux produits de la dégradation du tabac. De nombreuses substances toxiques présentes dans la fumée de cigarette peuvent pénétrer dans l'organisme par la salive ou le sang, puis s'y propager et atteindre la muqueuse intestinale, où elles risquent d'endommager l'ADN cellulaire et provoquer la formation d'un cancer colique et/ou rectal (Botterrie et al., 2008).

Le polymorphisme de certains gènes codant pour des enzymes impliquées dans le métabolisme du tabac pourraient expliquer le risque plus élevé dans certaines familles (Faivre, 2001), on note la CYP450 (Cytochrome 450 qui est un enzyme responsable de la dégradation du tabac dans le foie).

Parmi les molécules toxiques susceptibles d'engendrer des cancers, il y a les hydrocarbures aromatiques polycycliques présents dans la fumée de cigarette (Rodgman et al., 2000), qui sont des puissants inducteurs du *CYP450 1A1* (un polymorphisme de *CYP450*), cette induction a lieu dans l'épithélium intestinal et dans le foie (Gueguen et al., 2006).

La relation entre le polymorphisme de *CYP1A1* et le cancer du colon est clairement établi (Watanabe, 1998).

Ainsi que la nicotine contenue dans la cigarette pourrait participer au développement du CCR et leur progression par la stimulation de la prolifération cellulaire et l'inhibition de l'apoptose des cellules T8 ainsi que la surexpression des gènes impliquant dans la voie PI3K/AKT tels que : *Akt* et *ERK* (Cucina et al., 2012).

- **Boissons alcoolisées**

La consommation d'alcool est un facteur de risque important pour de nombreux problèmes de santé, la catégorie de maladies les plus courantes et qui sont entièrement ou partiellement causées par cette consommation comprend les maladies infectieuses, le diabète, les maladies cardiovasculaires, et le cancer (Rehm, 2011).

Le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) classe la consommation d'alcool comme carcinogène pour l'homme (Baan et al., 2007; INCA, 2011), essentiellement : le cancer du pancréas, du cerveau, du cou, du sein, du foie et du cancer colorectal (w20).

La consommation d'alcool augmente le risque de cancer colorectal de 9% dès un verre par jour (ou 7 verres en une fois dans la semaine). Le risque dépend de la quantité totale d'alcool consommée et non du type d'alcool (INCA, 2013).

L'alcool semble intervenir dans une étape précoce de promotion du cancer et de la croissance de l'adénome. L'étude réalisée en Côte d'Or a mis en évidence une liaison spécifique de l'alcool avec le risque d'adénome de taille supérieure à 1cm (Boutron et al., 1995).

L'effet de l'alcool est modulé par des polymorphismes des gènes codant des enzymes du métabolisme de l'éthanol par exemple l'ADH (Alcool Déshydrogénase), l'ALDH (Aldéhyde Déshydrogénase) et le *CYP450 2E1* (Boffetta and Hashibe, 2006).

Le mécanisme de cancérigène dû à l'effet de l'alcool restait en cours de recherche (Boffetta and Hashibe, 2006), mais certains auteurs ont pu expliquer son mode d'action comme suit :

- L'alcool peut nuire à l'absorption de certains éléments nutritifs comme le folate qui peut aider à protéger contre certains types de cancers (Lieber, 2000).

- la transformation de l'alcool en acétaldéhyde est réalisée par l'enzyme ADH. L'acétaldéhyde est une molécule cancérigène très toxique, qui provoque des dégâts dans l'ensemble de l'organisme. Il est normalement éliminé par une autre enzyme qui est l'ALDH. Si cette molécule persiste, elle attaque les membranes cellulaires et cause des dommages indirects en inhibant le système enzymatique (w21).

### c. Viandes et ses dérivés

La viande est un aliment important pour la nutrition humaine, en particulier la fourniture de protéines de haute qualité, quelques micronutriments essentiels (en fer et en zinc) et la vitamine B12. D'autre part, une forte consommation de viande rouge et transformée est associée à un risque accru de maladies, en particulier le diabète de type II et le cancer colorectal (Ekmekcioglu et al., 2016).

Selon l'OMS, les viandes ont été regroupées en 4 catégories qui sont (Benkimoun, 2015) :

- La viande rouge fait référence à tous les types de viande issus des tissus musculaires de mammifères comprend le bœuf, le veau, le porc, la chèvre et l'agneau, qu'ils soient frais, hachés ou congelés.
- Les charcuteries ou viande transformée font référence à la viande qui a été transformée par salaison, maturation ou fermentation, la plupart contient du porc et du bœuf mais elles peuvent contenir d'autres viandes rouges des volailles, des abats ou des sous produits carnés comme le sang par exemple : jambon, corned-bœuf, de même que les viandes en conserve et les préparations et les sauces à base de viande.
- Les volailles incluent principalement le poulet et la dinde qu'ils soient frais, hachés ou congelés.
- Les poissons correspondent aux poissons frais, gras, en boîte, salés ou fumés.

Les études épidémiologiques descriptives montrent une forte corrélation entre l'incidence et la mortalité du CCR et la consommation de viandes rouges et charcuteries.

Les mécanismes à l'origine du lien entre le risque du cancer colorectal et la consommation de viande rouge ou de charcuterie ne sont pas encore complètement élucidés. Quatre mécanismes ont été mis en avant (w22) :

- la forte teneur en fer de ces aliments, la majeure partie n'est pas absorbée et se retrouve dans le côlon où des réactions chimiques peuvent se produire et créer des radicaux libres et des composés nitrosés ayant des effets cancérigènes se forment dans le système gastro-intestinal (Clavel-Chapelon and Boutron-Ruault, 2005) (w22).

Le fer de la viande oxyde les lipides de notre régime alimentaire formant des composés toxiques qui attaquent les cellules épithéliales du côlon et favorisent la carcinogénèse (Fréour, 2015).

- la plus forte teneur en graisses saturées de cet aliment augmenterait le risque de cancer colorectal (w22).
- Un autre mécanisme évoqué serait la formation des précurseurs de cancérogène sont les produits chimiques comme : l'hydrocarbure aromatique polycyclique et les amines aromatiques hétérocycliques (Benkimoun, 2015). Selon l'OMS ce mécanisme se fait pendant la cuisson de la viande à forte température ou avec la nourriture en contact directe avec une flamme ou une surface chaude, comme dans le barbecue ou la cuisson à la poêle (Thomas, 2015).
- Enfin, certains procédés de conservation des viandes transformées seraient également à l'origine de la formation de composés cancérogènes dans l'intestin (Benkimoun, 2015) (w4). Les nitrites et les nitrates sont ajoutés aux viandes transformées pour prolonger leur durée de conservation, ces substances peuvent réagir avec certains acides aminés des protéines pour former des substances potentiellement cancérogènes appelées composés N-nitroso. Ces composés peuvent être formés lors du processus de saumurage ou encore dans notre corps (plus spécifiquement dans l'estomac) à partir de nitrites présents dans les aliments (w23).

Néanmoins, ces quatre mécanismes précédents ont été également retrouvés dans les poissons et les volailles grillés, mais leur consommation est sans effet et n'augmente pas le risque de CCR (w22).

La volaille contient plus de graisses mono insaturées qui n'auraient pas cet effet néfaste, et le poisson contient certaines graisses insaturées, des acides gras de chaîne longue dont l'huile de poisson est riche, qui auraient un effet protecteur.

#### **d. Obésité**

L'obésité est un facteur du risque de CCR plus marqué chez l'homme que chez la femme (Heresbach and Bulois, 2014), ainsi que le risque de cancer colorectal a été augmenté de façon significative pour les patients avec une durée enregistrée de l'obésité de 4-8 ans (Peeters et al., 2015). En particulier l'indice de l'obésité abdominale est le facteur de risque le plus important pour le cancer du côlon que l'adiposité générale, au moins chez les femmes (Aleksandrova et al., 2013).

Les hommes obèses ont un risque plus élevé du cancer colorectal par rapport aux hommes de poids normal, mais l'association entre l'obésité et le cancer du rectum est plus faible que d'un cancer du côlon (Gribovskaja-Rupp et al., 2011). Selon les données épidémiologiques, l'obésité est associée à un risque accru de 30 à 70% du cancer du côlon chez l'homme (Bardou et al., 2013). Tandis qu'il y a une faible association entre l'obésité et le cancer du côlon chez les femmes par rapport aux hommes, et aucune association appréciable entre l'obésité et le cancer du rectum chez les femmes (Gribovskaja-Rupp et al., 2011).

Les mécanismes par lesquels l'obésité augmente le risque du cancer colique ne sont pas bien établis. Cependant la résistance à l'insuline liée à l'obésité permet une hyperinsulinémie, qui conduit à une élévation des taux sanguins de IGF-1 qui en se fixant sur les récepteurs coliques induit une hyperprolifération cellulaire et à une inhibition de l'apoptose (Bruce et al., 2000; Giovannucci, 1995) et la favorisation de la carcinogenèse colorectale (Ma et al., 2004).

L'importance de l'inflammation chronique dans la pathogenèse de l'obésité a été mise en évidence et elle peut présenter un mécanisme supplémentaire d'une liaison accrue entre l'adiposité et la carcinogenèse colorectale (Gunter and Leitzmann, 2006), mais le mécanisme sous-jacent reste incertain (Liu et al., 2012).

#### **e. Antécédents pathologiques**

- **Antécédents tumoraux**

- Antécédents personnels du cancer du sein, de l'ovaire ou de l'utérus

La société canadienne du cancer a montré qu'une femme ayant déjà été atteinte d'un cancer du sein, de l'ovaire ou de l'utérus présente un risque accru de CCR (Dukas et al., 2000).

- Antécédents personnels d'un CCR

Une personne atteinte de CCR a le risque d'avoir ultérieurement un deuxième cancer colorectal appelé cancer métachrone. Le risque du deuxième cancer est diversement apprécié, évalué entre 1,3 % et 5,3 % selon les études. Ce risque est d'autant plus élevé que l'âge au diagnostic du premier cancer était plus jeune. Le risque du deuxième cancer justifie une surveillance régulière par coloscopie (Flourié and al, 2003).

- Antécédents familiaux d'un CCR

Les antécédents familiaux de CCR et d'adénome augmentent le risque d'être atteint d'un CCR. Le risque de CCR est plus important chez les apparentés d'une personne atteinte d'un

cancer colique (x 2,42) que lorsqu'elle est atteinte d'un cancer rectal (x 1,89) (Flourié and al, 2003). La relation entre l'anamnèse familiale et l'augmentation du risque de CCR est comme suit (Dominic et al., 2009):

- ✓ Un seul parent du premier degré avec un CCR ou un adénome à ou après 60 ans, le risque est deux fois plus par rapport à la population générale.
- ✓ Un seul parent du premier degré avec un CCR ou un adénome avant 60 ans ou plusieurs parents du premier degré avec un CCR ou un adénome, le risque est quatre fois plus par rapport à la population générale.

- **Antécédents non tumoraux**

- **Diabète**

Le diabète (DT) sucré est une maladie chronique qui est classée en deux grandes catégories: le diabète de type 1 (DT1) et le diabète de type 2(DT2). Le DT2 constitue 90% de tous les diabétiques et il est un trouble endocrinien commun (Cannata et al., 2010). Cependant, dans le DT2, un dysfonctionnement des cellules de langerhans  $\beta$  entraîne la résistance à l'insuline par le corps qui ne peut pas l'utiliser. Cette molécule est ainsi accumulée conduit à un risque critique dans cette pathophysiologie (Yadav et al., 2011).

Le diabète de type 2 est associé à une augmentation modérée du risque du cancer colorectal (Peeters et al., 2015). Cela pourrait être expliqué par l'hyperinsulinémie mais également par un temps de transit intestinal plus long entraînant un plus grand temps d'exposition aux agents potentiellement cancérigènes pour la muqueuse intestinale (Larsson et al., 2005). Il a été également observé chez les patients diabétiques des concentrations, dans la lumière intestinale, d'acides biliaires importantes qui pourraient favoriser l'oncogenèse(Gariani et al., 2010).

L'hyperglycémie pourrait aussi favoriser la progression tumorale en raison de son activité métabolique intracellulaire et d'un transport membranaire du glucose plus important dans les cellules cancéreuses et d'une activité métabolique augmentée(Gariani et al., 2010).Ainsi que les études épidémiologiques montrent un risque accru du cancer colorectal et un risque encore plus élevé si les patients sont traités avec les sulfamides hypoglycémiantes ou de l'insuline (Berster and Göke, 2008).

- **Maladies inflammatoires**

La MII (maladie intestinale inflammatoire) est une maladie idiopathique chronique, inflammatoire qui affecte le côlon et d'autres parties du tractus gastro-intestinal. Elle peut aussi avoir des manifestations extra-intestinales (Andújar et al., 2011). En conséquence, une

modification de l'équilibre entre les médiateurs réglementaires et inflammatoires pourrait contribuer à une réponse inflammatoire inappropriée causée par un dysfonctionnement de l'intégrité microflore (Tomasello et al., 2014).

Les MII englobent une gamme de pathologies intestinales, parmi ces pathologies on a deux grandes entités cliniques :

- ✓ la maladie de Crohn
- ✓ La colite ulcéreuse

Le risque que la maladie de Crohn se transforme en cancer colorectal n'est pas aussi élevé que dans la colite ulcéreuse. Ce risque dépend des facteurs suivants:

- ✓ La durée d'évolution de la maladie : 10 ans après le diagnostic, pour la maladie de colite ulcéreuse, le risque augmente de 2% chaque année ; après 20 ans le risque se sera 8% et 18% après 30 ans(Lukas, 2010)
- ✓ L'étendue et de l'effet de la maladie : le cancer a tendance à se développer dans des régions où la maladie a provoqué une certaine rigidité et une perte de la fonction intestinale (w27).

## **III-2-Facteurs protecteurs**

### **a. Fibres alimentaires**

Les fibres alimentaires ou «aliments de lest» sont les parties comestibles d'une plante qui ne peuvent être digérées ou absorbées dans l'intestin grêle et parviennent intactes dans le gros intestin (w24).

Les fibres alimentaires se trouvent dans les fruits (poires, fraises, mûres, framboises, cassis et groseilles, oranges), les légumes (choux de Bruxelles, artichauts, oignons, ail, maïs, pois, haricots verts, brocolis), les légumes secs (lentilles, pois chiches, haricots) et les céréales complètes (son en flocons, céréales au son d'avoine, pains aux céréales complètes et céréales mélangées) (w24).

En plus de leur amélioration de la fonction intestinale, les fibres alimentaires réduisent le risque de maladies et de troubles tels que la diverticulose et les hémorroïdes et pourraient également avoir un effet protecteur contre le cancer du côlon (Loic, 2012).

Le rôle protecteur des fibres sur la cancérogenèse colorectale a été initialement proposé par l'observation d'une population africaine dans laquelle le cancer colorectal était peu répandu alors que la consommation de fibres y était élevée (Burkitt, 1969).



Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer l'effet protecteur des fibres dans les cancers colorectaux :

- Les fibres alimentaires, particulièrement les fibres insolubles, dont les céréales complètes et le pain complet sont riches, contribuent à prévenir la constipation en augmentant le poids des selles et en réduisant la durée du transit intestinal. Cet effet est renforcé si la consommation de fibres s'accompagne d'une augmentation de la quantité d'eau absorbée ce qui concourt à un moindre contact de ces substances mutagènes avec l'épithélium colique (w22).
- Les acides gras à chaîne courte, qui se forment lorsque les fibres fermentent sous l'effet des bactéries intestinales, constituent une source importante d'énergie pour les cellules du côlon et inhiberaient la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses de l'intestin (Camille, 2015).
- Les acides gras à chaîne courte diminuent le pH dans la flore intestinal rendant les acides biliaires insolubles et empêchant la formation des acides biliaires secondaires qui sont des acides biliaires formés par l'action des bactéries intestinales sur les acides biliaires synthétisés par le foie et ils sont capables de causer une croissance cellulaire accélérée au niveau de l'épithélium colorectal (Astorg et al., 2008) (w22).

Le mécanisme d'action des fibres sur la cancérogenèse colique peut être direct ou indirect, dont les effets directs des fibres sont (Friendenreich and Oreistein, 2008; Jacobs, 1986):

- L'augmentation de la masse et de la viscosité du contenu colique, entraînant une diminution de la concentration des substances cancérogènes ou promotrices présentes dans la lumière colique et de leur diffusion vers la paroi.
- Une réduction du temps de transit, entraînant une réduction de celui de la production de métabolites cancérogènes par les bactéries, ce qui diminue également leur contact avec la muqueuse.

Alors que leurs effets indirectes sont dus à leur fermentation, à travers les produits formés (acétate, propionate et butyrate, la diminution du pH colique et les modifications de la flore).

#### **b. Produits laitiers**

Le Programme National Nutrition Santé (PNNS) regroupe sous l'appellation « produits laitiers » le lait et les boissons à base de lait, les yaourts, les petits suisses, les fromages blancs et les fromages (frais, affinés...). Alors que les produits à base de lait riches en graisses (beurre, crème) ou en sucres (crèmes dessert ou glaces) ne sont pas inclus (INCA, 2015).

Le risque de CCR était inversement proportionné à l'apport en vitamine D et en Calcium alimentaire (Ishihara et al., 2008; Yin et al., 2009). Il diminue de l'ordre de 14 à 35% au sein de la population générale (Lappe et al., 2007; Wactawski-Wende et al., 2006), dont le risque de CCR chez les hommes variait de 14.3/100 000 dans le groupe à plus fort apport en Ca et Vit D à 38.9/100 000 dans le groupe à plus faible apport (Faivre, 2001).

Selon l'association canadienne du cancer colorectal, le calcium contribue à prévenir l'apparition de polypes bénins dans le colon (un des signes précurseurs de ce cancer) et ralentit leur croissance quand ils sont déjà formés (W25).

L'augmentation du taux de calcium pourrait diminuer le risque d'un CCR (Keum et al., 2014) soit par (w26):

- Freiner la prolifération, promouvoir la différenciation cellulaire terminale et permettre l'apoptose des cellules tumorales colorectales (Dehlavi et al., 2011).
- Réduire le taux de mutations du gène K-ras associés au colon (w26)
- Permettre la liaison des acides biliaires secondaires ou les acides gras ionisés en vue de maintenir leur capacité de modifier les cellules coliques (Dehlavi et al., 2011).

Plus la concentration de vit D est élevée dans le sang, plus le risque de cancer colorectal est faible (Lappe et al., 2007). Des études observationnelles ont montré qu'il existe un lien entre les concentrations élevées de 25 (OH) D et la réduction de 50% du risque de CCR (Briot, 2010; Jenab et al., 2010), par contre leur diminution permet la croissance des cellules du colon (Lamperchet and Lipkin, 2003). Ainsi il a été démontré que la Vitamine D pourrait améliorer la survie des patients déjà atteints d'un CCR, en ralentissant la croissance des cellules cancéreuses et la croissance des vaisseaux sanguins dans les tumeurs (Cho et al., 2004).

### **c. Activité physique**

Les personnes physiquement actives régulièrement avaient un risque 20% à 30% plus faible d'avoir un CCR par rapport à des individus moins actifs (Chao et al., 2004). Le risque pourrait être encore réduit à des niveaux encore plus élevés d'activité. Des niveaux modérés d'activité physique (par exemple, la marche rapide pendant 3-4 heures / semaine) sont associés à des avantages substantiels (Dowse et al., 1991).

Le mécanisme par lesquels l'activité physique réduit le risque de cancer colorectal n'est pas encore élucidé, mais pourrait impliquer en partie, les réductions des taux d'insuline et de

l'inflammation systémique (Dowse et al., 1991). Ainsi que l'activité physique de routine maintient un poids corporel sain en associant à un risque significativement plus faible de cancer colorectal (Chan and Giovannucci, 2010).

De plus, l'activité physique pourrait diminuer spécifiquement le risque de cancer du côlon via l'accélération du transit intestinal (INCA, 2012).

#### **d. Maladie de Parkinson**

Une étude récente a montré que la maladie de Parkinson est inversement associée au risque de CCR plus important chez les femmes que chez les hommes avec des OR = 0.64 et 0.8 respectivement mais le mécanisme reste incertain. Si les personnes parkinsoniens ont suivis un traitement anti- parkinsonien ou ils ont pris la dopamine, l'effet protecteur de la maladie se disparaîtra (Boursi et al., 2016).

### **III-3-Interactions gène-environnement**

Les facteurs génétiques (polymorphismes des gènes) semblent être déterminés dans la prédisposition de l'individu de développer un cancer sans influencer directement le risque, tandis que l'exposition aux facteurs environnementaux capable de déterminer quels individus ayant un risque de développer un CCR. Ces effets sont appelés interaction gène environnement (Hunter, 2005).

*Partie*  
*expérimentale*

## I- Schémas de l'étude

Notre étude a été effectuée au niveau du service CAC (Centre Anti Cancéreux) du CHU Ben Badis de Constantine et qui a deux aspects épidémiologiques :

- Profil rétrospectif, dont l'objectif était descriptif uniquement de dénombrer les patients ayant un cancer colique et/ou rectal admis au niveau de CHUC à partir du 1<sup>er</sup> janvier jusqu'au 31 décembre 2015.
- Etude transversale de type cas-témoins au service du CAC pendant 1 mois (21 Mars – 22 Avril 2016), elle consistait comparer les niveaux d'exposition de certains facteurs de risque dans deux groupes (cas et témoins) afin d'étudier leur association à la maladie (cancer colorectal).

Cette étude a porté sur deux groupes, l'un des malades et l'autre des témoins.

### I.1-Recrutement de la population d'étude

#### ➤ Patients

La population des cas est composée de deux sexes atteints d'un cancer colorectal âgés entre 20 ans et 80 ans, admis au CHUC au niveau du service d'Oncologie médicale.

- Les critères d'inclusion
  - Diagnostic confirmé histologiquement d'un cancer colique et/ou rectal.
  - âge supérieur à 20 ans.
  - Tous les patients admis au service atteint d'un cancer colorectal en cours de traitement (chimiothérapie) ou venus pour une consultation ou contrôle.
- Les critères d'exclusion
  - Sujets refusant de participer dans cette étude.

#### ➤ Témoins

La population des témoins (population de référence), est composée des deux sexes âgés à partir de 20 ans.

- Les critères d'inclusion
  - Absence d'un cancer colorectal ou autre cancer.
  - L'âge supérieur à 20 ans.

- L'absence d'un régime alimentaire spécifique pour une pathologie quelconque.
- Absence des antécédents tumoraux familiaux.
- Les critères d'exclusion
  - Sujets refusant de participer dans cette étude.

## I.2 Description de méthodologie

L'étude comprend 61 malades et 81 témoins des deux sexes, âgés à partir de 20 ans.

L'étude s'est déroulée comme suit :

- Interroger les patients à l'aide d'un questionnaire (annexe3).
- Revoir les dossiers des malades ayant un cancer colorectal.
- Elaborer une enquête génétique à partir d'un questionnaire basé sur les antécédents familiaux et personnels afin d'élaborer des arbres généalogiques détaillés sur 3 ou 4 générations si possible tout en présentant les membres atteints de la famille.

### I.2.1-Recueil des données

#### ➤ Paramètres individuels

Pour tous les patients et les témoins, nous avons précisé certains paramètres personnels tels que l'âge, le sexe, l'obésité et la sédentarité selon l'activité physique et la dépense énergétique: actifs ou non actifs.

#### ➤ Habitudes toxiques

L'enquête a porté sur la consommation du tabac par ses deux types (tabac à chiquer et/ou tabac à fumer) et l'alcool qui sont considérés comme facteurs de risques dans la survenue de la pathologie.

#### ➤ Régime Alimentaire

Nous avons établi une entrevue sur les habitudes alimentaires soit avec les patients (avant la survenue du cancer) ou avec les témoins. Les différentes variétés d'aliments sont connues pour être comme des facteurs protecteurs (poissons, fibres alimentaires, produits laitiers...) ou facteur de risque du CCR (viandes rouges, charcuteries, pâtes et céréales...). L'évaluation de la consommation d'un aliment est faite selon la quantité de ce produit consommé :

- La consommation est plus fréquente lorsque la consommation se fait plus de 3 fois par jour.

- La consommation est moyennement fréquent lorsque le patient a consommé cet aliment une à 2 fois par jour.
- La consommation est moins fréquent lorsque la consommation se fait d'une fois à trois fois / mois.
- La consommation est nulle quand la consommation est rare ou jamais.

➤ Paramètres de la maladie

Pour tous les malades de CCR, nous avons précisé certains paramètres concernant leur tumeur :

- Localisation de tumeur : les cancéreux sont classés selon la localisation colique, rectale ou colorectale (CCR), ainsi nous avons fait une comparaison concernant cette localisation pour les deux sexes. Enfin, une classification des cancéreux selon le cadre colique (droit, gauche ou transverse).
- Stade de tumeur : la population atteinte d'un CCR est classée selon les stades TNM de la tumeur qui sont notée de I à IV.
- Mutations des gènes impliqués dans le CCR : on note le gène k-ras et p53
  1. K-ras : la répartition pour ce paramètre est faite selon la présence de mutation ou non (pour les deux sexes), selon le codon touché (les plus souvent sont les codons 12 et 13), le type de mutation au niveau protéique et enfin, selon les stades TNM
  2. P53 : la répartition est faite selon la présence de mutation ou non et selon le codon touché.

➤ Antécédents pathologiques

Cette répartition est faite selon deux caractères :

- Antécédents personnel : ce sont les pathologies de la personne elle-même, on s'est basé sur la présence ou non du diabète et de l'hypertension (HTA).
- Antécédents familiaux : ça concerne les familles de nos malades, on s'est intéressé aux antécédents familiaux du CCR. Dans le cas d'agréations tumorales au sein de la famille, nous tenons à élaborer un arbre généalogique le plus possible complet sur trois générations ou plus.

## I.2.2 Etude statistiques

### a- Calcul de l'odds ratio

Pour calculer l'odds ratio nous avons établi un tableau de contingence, il est présenté sous forme de tableau croisé 2×2. Le statut malade/non malade des sujets de l'étude est présenté en colonne et le caractère exposé/non exposé en ligne.

**Tableau 2. Tableau de contingence pour le calcul de l'odds ratio**

	Cas (malades)	Témoins (non-malades)	Total
Présence du facteur présumé de risque de maladie (exposés)	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>a+b</b>
Absence du facteur présumé de risque de maladie (non-exposés)	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>c+d</b>
Total	<b>a+c</b>	<b>b+d</b>	<b>a+b+c+d</b>

Le calcul de l'odds ratio se fait par la formule suivante :

$$\text{OR} = \mathbf{a*d / b*c}$$

L'odds ratio représente une mesure d'association épidémiologique entre un facteur et une maladie, en particulier lorsque la maladie est rare parmi la population (Prévalence < 5%).

Dans ce cas l'odds ratio peut être une bonne approximation du risque relatif que donnerait une enquête de cohorte pour la population.

### b- Moyenne arithmétique

C'est le paramètre de tendance centrale, c'est l'un des mesures qui localisent le centre d'une distribution. La moyenne est utilisée pour caractériser complètement une série statistique, on calcule la moyenne comme suit :

$$\bar{X} = \frac{\sum n_i x_i}{N} \quad \text{si } N > 30$$

$n_i$  : la fréquence ;  $x_i$  : l'effectif

$$= \frac{\sum n_i x_i}{N-1} \quad \text{si } N \leq 30$$



**c- Ecart type**

Les valeurs d'une série statistique ont tendance à s'étaler plus ou moins autour de la moyenne ou de toute autre mesure de la tendance centrale (le mode ou la médiane). Cet étalement des valeurs caractérise la variabilité de la série.

Nous avons donc besoin, de paramètre de dispersion, qui vont permettre d'estimer dans quelle mesure les observations s'écartent de la tendance centrale tel que : l'écart type.

$$\delta = \sqrt{\frac{\sum (xi - \bar{X})^2}{N}} \quad N > 30$$

$$\delta = \sqrt{\frac{\sum (xi - \bar{X})^2}{N-1}} \quad N \leq 30$$

**d- Les intervalles de confiance (IC)**

Les intervalles de confiance ont été calculés par la méthode de Cornfield. L'approche estimative de l'analyse statistique vise à quantifier l'effet étudié et le degré de Certitude de cette estimation grâce à un intervalle de confiance, qui identifie généralement une fourchette de valeurs situées de part et d'autre de l'estimation et l'on peut être sûr à 95% de trouvé la valeur réelle. La notion d'un intervalle de confiance repose sur l'idée suivante : Si la même étude était réalisée sur un échantillon différent de patients, les résultats ne seraient pas identiques, mais Seraient proches du résultat véritable qui reste inconnu .l'intervalle de confiance estime cette variation due à l'échantillon.

**e- Choix de la "p value"**

Le seuil critique a priori est de 0.05 (risque) .Si la valeur de p calculée à posteriori est inférieure à ce seuil, la différence entre les paramètres est déclarée statistiquement significative pour apparemment arbitraire est nécessaire pour l'homogénéité de la présentation des résultats. L'usage a retenu de manière consensuelle l'ensemble des seuils (0.05, 0.01, 0.001) qui représentent des risques raisonnables pour prendre une décision. Le seuil 0.01 doit être choisi lorsqu'en complément d'une étude épidémiologique descriptive, on teste le lien entre deux variables sans que l'on puisse a priori argumenter quand il existe une relation logique entre ces variables.

Dans notre étude on a utilisé le logiciel « statistiques médicale et épidémiologiques » pour vérifier les odds ratio (figure14)

Statistiques médicales et épidémiologiques		
Outil de calcul médico-statistique permettant l'évaluation des indicateurs de risque et la liaison entre un facteur d'exposition et une maladie		
	Malades (Cas dans les enquêtes cas/témoins)	Non malades (Témoins dans les enquêtes cas/témoins)
Exposés	A <input type="text"/>	B <input type="text"/>
Non exposés	C <input type="text"/>	D <input type="text"/>

$\chi^2$  (Khi carré ou chi carré) : test de liaison permettant de vérifier s'il existe une relation entre le risque d'exposition et la maladie  
 Ecart-réduit (loi normale) : [interprétation](#)  
 Coefficient Q de Yule : [interprétation](#) (il mesure l'intensité de la liaison entre les deux variables (maladie/risque dû à l'exposition))  
 % Taux de la maladie chez les individus exposés =  $T(ex) = (A/A+B)$   
 % Taux de la maladie chez les individus non exposés =  $T(nex) = (C/C+D)$   
 % Taux de la maladie chez l'ensemble des individus étudiés =  $Tt = (A+C/A+B+C+D)$ . Selon l'enquête ce taux peut la prévalence ou l'incidence  
 % - Intervalle de confiance à 95 % pour le taux de la maladie chez l'ensemble des individus étudiés : borne inférieure  
 % - Intervalle de confiance à 95 % pour le taux de la maladie chez l'ensemble des individus étudiés : borne supérieure  
 % Taux d'exposition au facteur de risque étudié chez les individus malades =  $(A/A+C)$   
 % Taux d'exposition au facteur de risque étudié chez les individus non malades =  $(B/B+D)$   
 % Risque attribuable (RA) ou (en excès) : c'est la différence entre les taux de la maladie chez les individus exposés et non exposés =  $T(ex) - T(nex)$   
 Risque relatif (RR) = Le rapport des taux de la maladie chez les individus exposés et non exposés =  $T(ex)/T(nex) = (A/A+B)/(C/C+D)$   
 Odds Ratio (Rapport des cotes) =  $(A*D/B*C)$  : [interprétation](#)  
 - Intervalle de confiance pour Odds Ratio (Méthode Woolf) : borne inférieure  
 - Intervalle de confiance pour Odds Ratio (Méthode Woolf) : borne supérieure

Figure 14. Le logiciel « statistiques médicale et épidémiologiques » (w28)

On a calculé la p value par un autre logiciel (figure 15).

### Chi-Square Test Calculator

This is a chi-square calculator for a contingency table that has up to five rows and five columns (for alternative chi-square calculators, see the column to your right).

The first stage is to enter group and category names in the textboxes below - this calculator allows up to five groups and categories, but fewer is fine. Note: You can overwrite "Category 1", "Category 2", etc., and you can type in the empty textboxes.

[Click for an example](#)

Please enter group and category names.

Group and Category Names					
	Category 1	Category 2			
Group 1	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Group 2	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Please enter group and category names, above, then press Next.

[Next](#)

Figure 15. Le logiciel « Chi-Square Calculator for 5 x 5 (or less) Contingency Table » (w29)

## II- Résultats et discussion

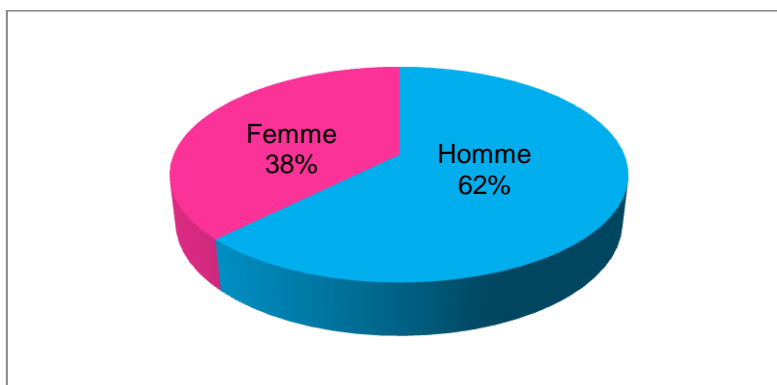
### II-1-Etude descriptive

Selon le registre d'admission du service d'oncologie médicale de CHUC nous avons dénombré l'ensemble des nouveaux cas ayant un cancer du colon et /ou du rectum durant toute l'année 2015.

Les résultats obtenus sont regroupés au tableau 3 et figure 16 :

**Tableau3. La répartition des nouveaux cas admis au CAC du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre. 2015 selon le sexe.**

	Homme	Femme
Le nombre	30	18
Le pourcentage (%)	62.5	37.5
Total	48	
Le sex-ratio (H/F)	1.67	



**Figure 16. La répartition des nouveaux cas admis au CAC en 2015 selon le sexe.**

Nos résultats révèlent 48 nouveaux cas admis en 2015 dont 30 hommes (62.5%) et 18 femmes (37.5%) ce qui montre une prédominance masculine avec un sex ratio de 1.67. Ces résultats concordent avec de nombreuses études soit celles réalisées en Algérie ou à travers le monde :

- Dans une étude en 2006 en Algérie, il a été montré qu'il existe, une prédominance masculine avec des proportions suivantes 53% chez les hommes Vs 47% chez les femmes avec un sex ratio de 1.30(Abid and Berkan, 2009).

- L'étude de l'ouest algérien pendant une période de 2000-2006 sur une population qui comprend 501 patients atteints d'un CCR, ses résultats sont 54,3% pour les hommes et 45,7% pour les femmes avec un sex-ratio de 1,2 (Meddah et al., 2009).

## II-2-Etude cas -témoins

- **Répartition des sujets selon le sexe**

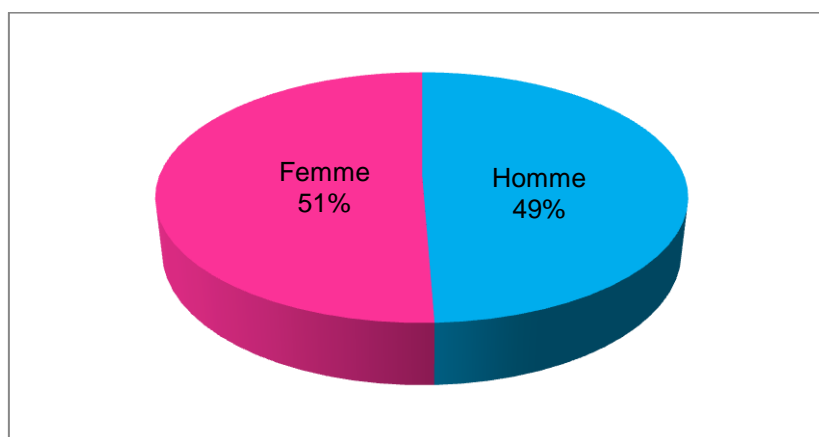
### a) Les sujets témoins

Les sujets témoins sont aux nombres de 81 (tableau4, figure17) répartis entre:

- 40 du sexe masculin soit 49.38%.
- 41 du sexe féminin soit 50.61%.

**Tableau4. La répartition des sujets de référence selon le sexe.**

Sexe	Homme	Femme
Le nombre	40	41
Le pourcentage (%)	49.38	50.61
Total	81	
Sex-ratio H/F	0.97	



**Figure17. Répartition des témoins selon le sexe.**

### b) Les sujets malades

Les sujets malades présentant un CCR sont au nombre de 61 (tableau5, figure 18) répartis entre :

- 30 de sexe masculin soit 49.18 %.
- 31 de sexe féminin soit 50.81 %.

**Tableau 5. Répartition des cas selon le sexe.**

Le sexe	Homme	Femme
Le nombre	30	31
Le pourcentage (%)	49.18	50.81
Sex-ratio H/F	0.69	

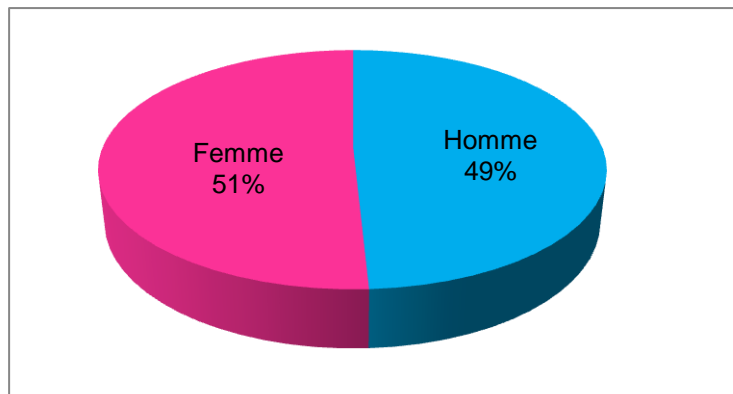


Figure18. La répartition des sujets présentant un CCR selon le sexe.

Notre étude a montré que le nombre des femmes est plus élevé que le nombre des hommes chez les deux populations avec un sex-ratio de 0.69 chez les atteints d'un cancer colorectal et 0.97 chez nos témoins.

Contrairement de la majorité des études transversales de type cas-témoins où on trouve une légère prédominance masculine.

La non concordance de nos résultats avec ces études peut être expliquée par :

- ✓ La période du stage coïncide avec l'admission majoritaire des femmes.
- ✓ Le nombre de population d'étude est limité en raison de la courte durée de notre stage.

Nos résultats est en accord (soit pour la prédominance ou la valeur de sexe ratio) avec une étude rétrospective marocaine réalisée au CHU de Rabat durant la période 2010-2011 montrant une prédominance féminine avec 50.75% des femmes et 49.24% des hommes. Le sexe ratio de cette étude est 0.97 (El Housse et al., 2015).

- **Répartition selon les tranches d'âge**

Ils sont classés en tranches d'âge de 15 ans. (Tableau 6, Figure 19)

Tableau 6. La répartition des sujets selon l'âge.

L'âge (ans)	] 20 ,35]		] 35, 50]		] 50, 65]		] 65, 80]	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Malade de CCR	5	8.20%	13	21.31%	30	49.18%	13	21.31%
Témoins	14	17.28%	20	24.69%	28	34.57%	19	23.46%

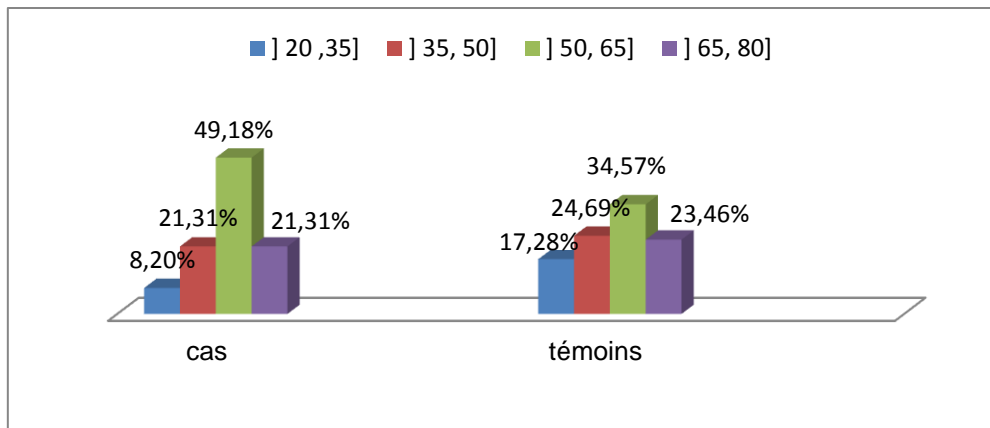


Figure 19. La répartition des sujets selon l'âge.

Ces deux groupes, les malades de CCR et les témoins sont parfaitement comparables car leurs moyennes d'âge sont respectivement de  $55,04 \pm 4.48$  ans et de  $52.12 \pm 4.48$  ans.

Dans notre étude, la répartition selon les tranches d'âge indique une similarité entre les 2 populations alors que la plupart des sujets étudiés sont âgés entre ]50-65] ans chez les cas que chez les témoins.

Presque la moitié (49.18%) des atteints d'un CCR sont classés entre ]50, 65]. Ce qui concorde avec :

- une étude réalisée montre que l'apparition d'un cancer colorectal commence à partir de 50 ans (Masson, 2003).
- une étude réalisée dans l'ouest algérien sur une population de 501 patients montrent que l'apparition d'un cancer colorectal augmente avec l'âge quel que soit le sexe et la tranche d'âge la plus touchée semble être 40-69ans (Meddah et al., 2009), ces résultats sont similaires aux nos résultats.

L'âge moyen de diagnostic dans notre étude est 55 ans avec une incertitude de 5 ans ce qui concorde avec une étude marocaine montrant que l'âge moyen des patients était de 53 ans (Rouibaa et al., 2013).

- **Répartition selon le style de vie**

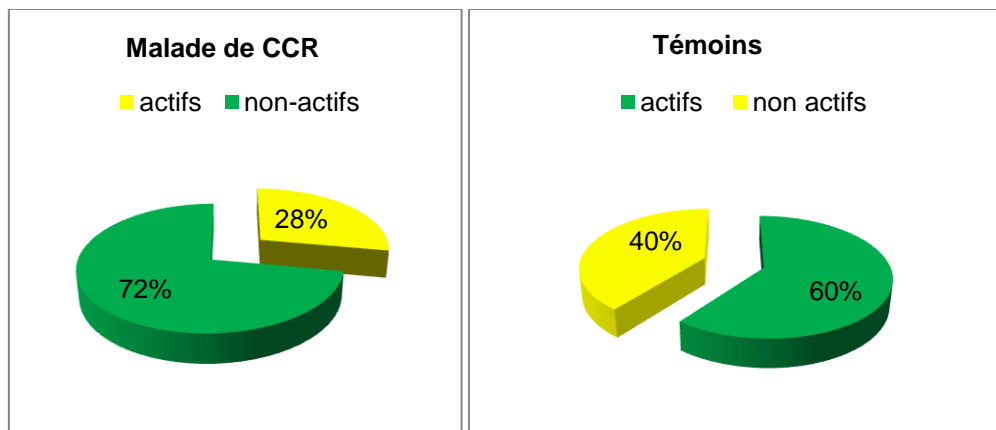
Cette répartition est basée sur le mode de vie en regroupant, la sédentarité, la pratique de l'activité sportive et leur IMC

- **a) Répartition selon la sédentarité**

Les deux populations étudiées sont répartis en deux catégories selon son état de l'activité (actifs ou non) et les résultats sont montrés ci-dessous (tableau7, figure20).

**Tableau7. La répartition des sujets la sédentarité.**

	Actifs	Non actifs
Malade de CCR	17	44
Témoins	49	32
OR	0.25	

**Figure20. La répartition des sujets selon la sédentarité**

La répartition de sujets selon leurs activités montrent que la sédentarité augmente le risque d'atteint d'un CCR et le résultat est fortement significatif ( $p=0.00014$ ). Notre étude est en accord avec :

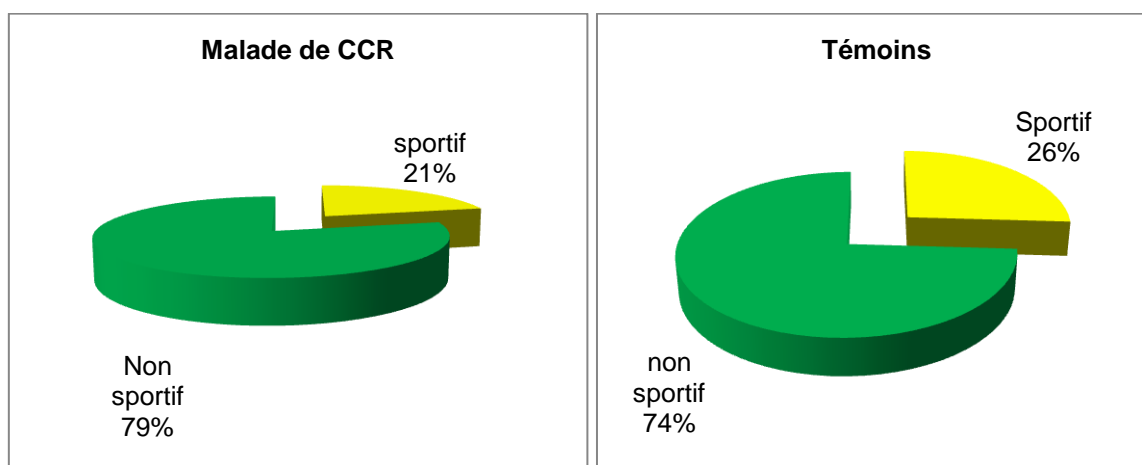
- Les études de Salz et coll en 2006 et Givonnuciet coll en 2006 qui ont montré que les gens actifs courent moins de risques d'avoir le cancer colorectal que les personnes inactives cela revient à leurs activités physique car une personne active fera régulièrement d'un exercice modéré (marche rapide) (w31) .
- L'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche) en 2008, dans son expertise collective « Activité physique: contextes et effets sur la santé » rapporte que l'activité physique diminuerait de 40 à 50% les risques de cancer du côlon. Cet effet protecteur n'est pas retrouvé pour le cancer du rectum (Herbaux, 2015).
- De nombreuses études l'ont démontré que l'activité prévient le développement du cancer colorectal. Selon une Méta analyse de samal et al en 2005, les personnes avec une intensité de marche forte ou modérée ont une réduction de 40 à 50 % du risque de développer un cancer du côlon quel que soit leur IMC (Bouillet and Descotes, 2014).
- Une méta-analyse de Guetz, Bouillet et al en 2013, montre l'effet bénéfique d'une activité physique de forte intensité (Bouillet and Descotes, 2014).

### b) selon la pratique de l'activité sportive

Les résultats obtenus de l'étude de cet aspect sont montrés par la suivante:

**Tableau8. La répartition des sujets selon la pratique du sport**

	Oui		Non	
	n	%	n	%
Malade de CCR	13	21%	48	79%
Témoins	21	26%	60	74%
OR	0.77			



**Figure21. La répartition des cas selon la pratique du sport**

D'après nos résultats, on observe que la proportion de la pratique sportive est faible chez le groupe de CCR que chez les témoins avec 21% Vs 26% respectivement avec un OR de 0.77. Mais notre résultat n'est pas significatif car la p value égale à 0.34. Alors la pratique du sport ne semblerait être considérée parmi les facteurs protecteurs dans notre étude.

Inversement à une Récente Méta-analyse de 52 études réalisées montre que les personnes physiquement actives avaient un risque 20% à 30% plus faible de cancer du côlon par rapport à des individus moins actif considérant que le risque pourrait être encore réduit à des niveaux encore plus élevés d'activité, même à des niveaux modérés d'activité sportive (Chan and Giovannucci, 2010).

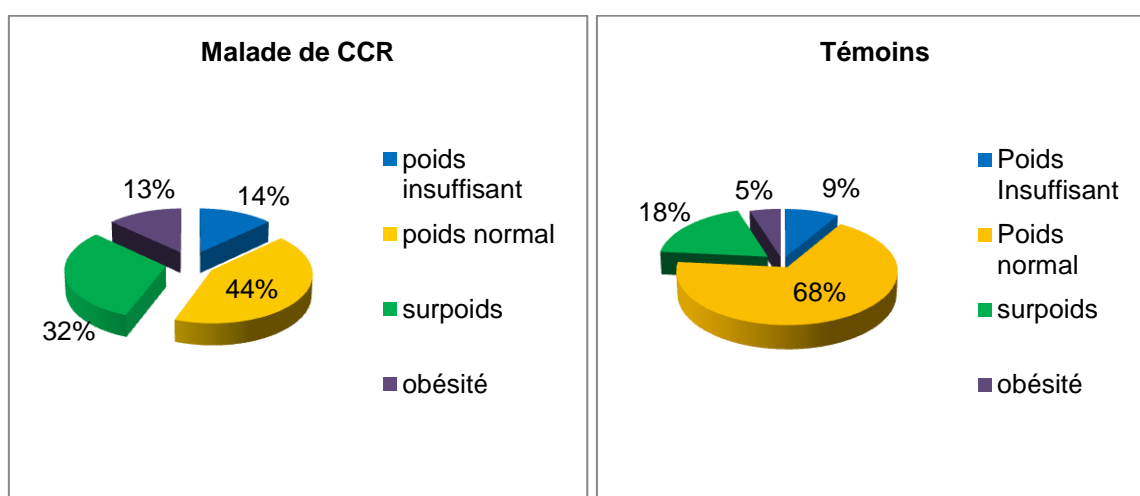
### c) Répartition Selon l'IMC

La subdivision de nos populations selon le caractère de l'IMC est regroupée dans le tableau 9 et la figure 22.



**Tableau 9. La répartition des cas selon l'IMC**

IMC	Poids insuffisant 16.5 à 18.5		Normal 18.5 à 25		Surpoids 25 à 35		Obésité > 35	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Malade de CCR	8	13.11%	26	42.62%	19	31.14%	8	13.11%
Témoins	7	8.64%	55	67.90%	15	18.51%	4	4.93%

**Figure 22. La répartition des sujets selon l'IMC**

Les études prospective de type cas-témoins ont toujours associé l'excès de poids (ou indice de masse corporelle IMC (kg / m<sup>2</sup>) avec un risque accru de cancer colorectal (Dai et al., 2007).

Les résultats de notre étude montrent qu'il y a 10% des sujets qui sont obèses par rapport aux témoins qui ne représentent que 5% mais ce résultat est statistiquement non significatif ( $p=0.174$ ). Inversement à plusieurs études :

- une méta-analyse de 56 études cas-témoins et de cohorte, dont ses résultats montrant que les personnes ayant un surpoids (IMC entre 27.5-29.5) ont un risque accru pour le CCR avec 24% et les personnes obèses (IMC plus de 30) ont un risque de 41%. (Chan and Giovannucci, 2010).
- L'étude réalisée par l'association américaine du CCR montre que le risque associé à un IMC élevé (supérieur à 30 kg / m<sup>2</sup>) était de 1,8 et 1,2 par rapport à un IMC inférieur 25 kg / m<sup>2</sup> (MartinezUseros and Garcia-Foncillas, 2016).
- Une étude récente effectuée aux Etats-Unis, révèle que deux tiers des cancéreux sont en surpoids (IMC est plus de 25) et la moitié de ces derniers sont obèses. Cette étude

montre une relation entre l'obésité et l'augmentation du risque de cancer colorectal (Bolmain and Waldman, 2016).

La non concordance de nos résultats avec la littérature revient peut être à :

- ✓ La période du stage qui coïncide avec l'admission majoritaire des patients ayant un poids normal de ceux qui sont obèses.
- **Répartition selon les habitudes toxiques**

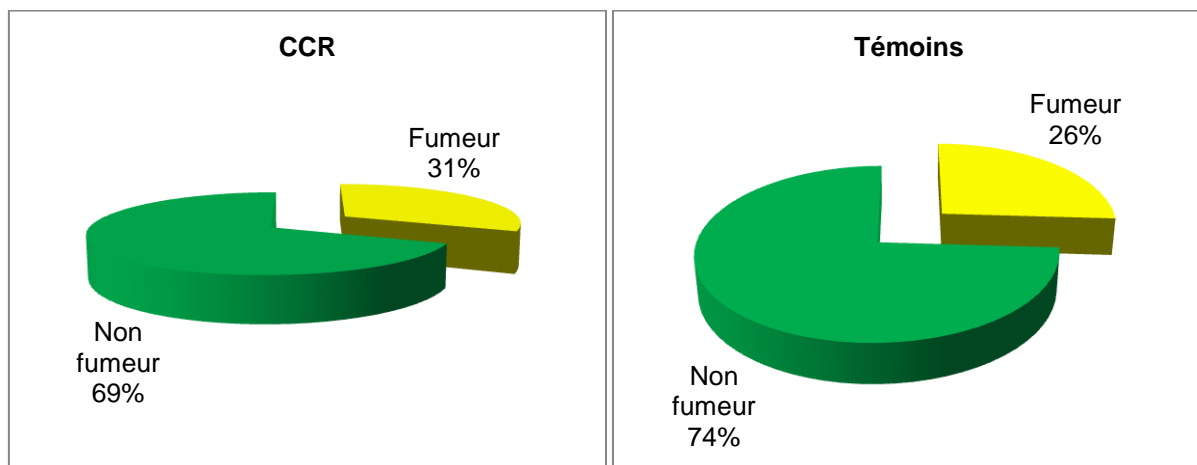
Cette répartition est basée sur les habitudes toxiques qui sont le tabac (par ces deux types) et l'alcool.

a) **Répartition selon le tabagisme**

Les sujets interrogés sont répartis en fonction de : la consommation du tabac : les fumeurs, les non fumeurs (tableau10, figure23).

**Tableau10. La répartition des sujets selon la consommation du tabac.**

	Fumeur		Non fumeur	
	n	%	n	%
CCR	19	31.14 %	42	51.85%
Témoins	21	25.92 %	60	74.07%
OR	1.29			



**Figure23. La répartition des populations selon la consommation du tabac.**

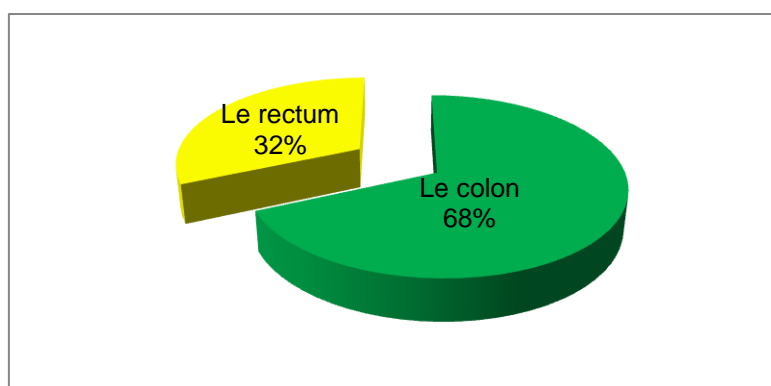
Le tabagisme pose un problème majeur de santé publique car il est responsable d'environ cinq millions de décès par an, dont le tiers, soit un million, survient dans les pays en voie de développement et la connaissance des effets néfastes du tabac était variable dont 88% sont des pathologies cancéreuses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

Dans notre étude, le nombre de fumeurs parmi les malades ayant un CCR est plus élevé que celui retrouvé parmi les témoins (une différence de 6 %) mais ces résultats ne sont pas significatifs ( $p=0.493$ ), ceci qui est ne concorde pas avec la plupart des études qui confirme que le risque du cancer colorectal augmente en fonction de la consommation de tabac (Huxley et al., 2009; Lüchtenborg et al., 2007; Tsoi et al., 2009) et que les fumeurs avaient 8% du risque accru du cancer colique par rapport à ceux qui n'ont jamais fumé (Parajuli et al., 2013). L'Odds ratio (OR) de notre étude est 1.29, en accord avec une méta-analyse incluant 36 études prospectives correspondant à 3 millions de sujets qui a montré que l'OR est compris entre 1,08 et 1,44 selon (Liang et al., 2009).

De multiples enquêtes (Terry et al., 2001) ont étudié l'effet du tabac dans le CCR en fonction de la localisation de la tumeur (colon et rectum) au sein du groupe fumeur. La répartition des fumeurs cancéreux dans notre échantillon montre que le colon est doublement plus touché par rapport au rectum (68% vs 32%) (Tableau 11). Nos résultats sont controversés à la littérature : Selon les résultats des chercheurs suédois (2001) qui ont suivi plus de 17 000 personnes sur une période allant jusqu'à 30 ans, les gros fumeurs ont trois fois plus de risque de développer un cancer du colon, et cinq fois plus pour un cancer du rectum que les personnes n'ayant jamais fumé (Terry et al., 2001).

**Tableau11. La répartition des malades fumeurs selon la localisation de tumeur**

CCR fumeurs	Le colon	Le rectum
Nombre	13	6
pourcentage	68%	32%



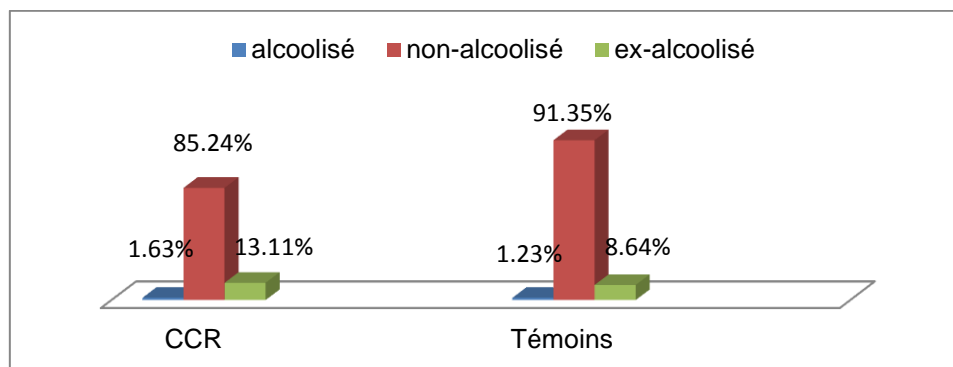
**Figure24. La répartition des CCR fumeurs selon la localisation de tumeur.**

### Répartition selon les boissons alcoolisées

Les résultats de la consommation de l'alcool dans les deux populations sont représentés dans le tableau12, figure25.

**Tableau12. La répartition des sujets selon la consommation d'alcool.**

	Oui		Non		ex	
	n	%	n	%	n	%
Cas	1	1.63%	52	85.24%	8	13.11%
Témoins	1	1.23%	74	91.35%	7	8.64%



**Figure 25. La répartition des sujets selon la consommation d'alcool**

L'alcool est un agent cancérigène connu qui peut être associée à un cancer colorectal (Troche et al., 2016).

En effet, Les pourcentages des consommateurs actuels d'alcool chez les patients CCR et les témoins sont presque similaires ( $p=0.803$ ), alors que les ex-alcoolisés dans la population malade sont plus nombreux que chez la population témoins avec des pourcentages : 13.11% Vs 8.64%. Ce qui concorde avec des enquêtes épidémiologiques récentes montrant une association positive entre le cancer colorectal et la consommation d'alcool (Cho et al., 2004; Fedirko et al., 2011; Moskal et al., 2007; Steinmetz et al., 2007).

L'association a été statistiquement significative ( $p= 0.037$ ), chez les personnes alcoolisés avec un OR= 1.42 ce qui montre que le risque est accru en accord avec une méta-analyse réalisée à partir de 27 études montrant l'association entre le cancer colorectal et les boissons alcoolisées (Benoit, 2004).

Les consommations du tabac et de l'alcool dans notre étude sont exclusivement masculines car le tabagisme et l'alcoolisme ont été considérés comme des comportements indésirables des personnes de la communauté surtout pour les femmes qui dénoncent leur implication.

- **Répartition selon le régime alimentaire**

Dans notre population d'étude, nous avons partagé le régime alimentaire en :

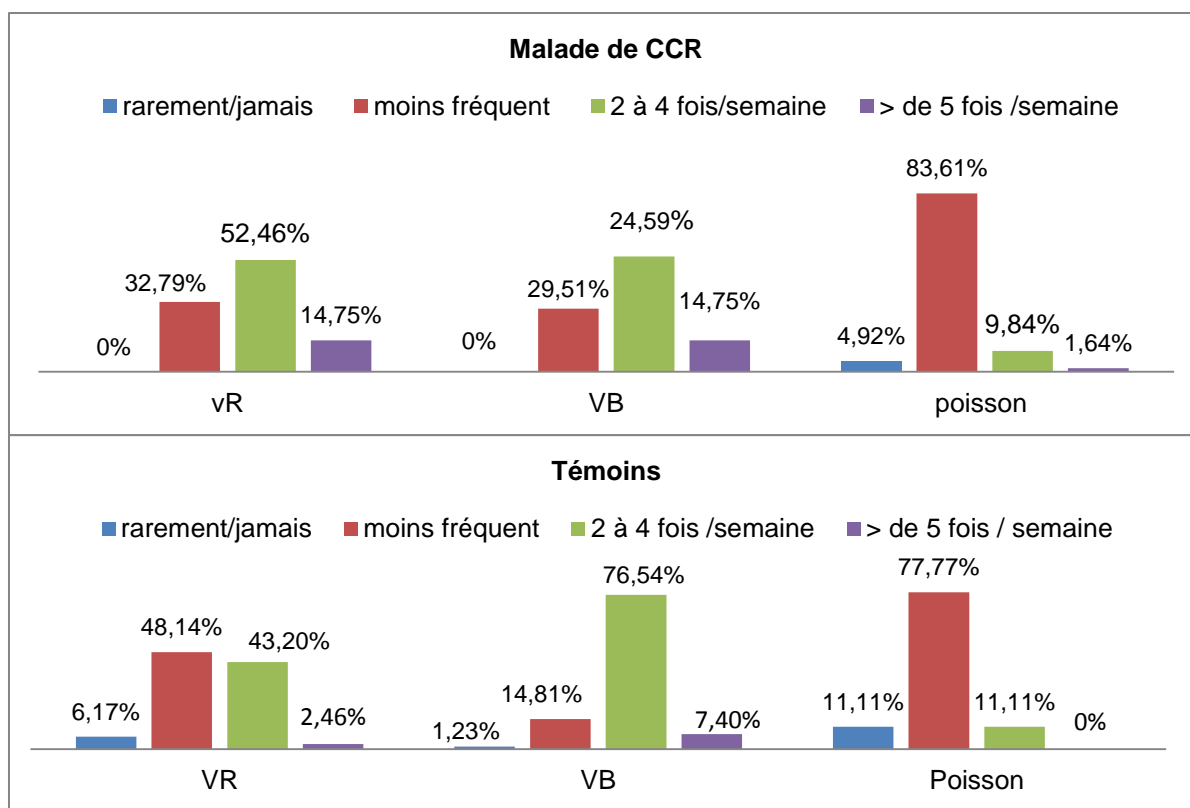
- Viandes et dérivés.
- Fruits et légumes, les céréales
- Produits laitiers et finalement les matières d'origine végétale.

a) **Viandes et dérivés**

La viande se divise en plusieurs catégories : les viandes rouges, les viandes blanches, les poissons. Les résultats de l'étude de ces catégories sont classés dans le tableau et la figure suivantes :

**Tableau 13. La répartition selon la consommation des viandes et dérivés.**

		Rarement jamais	Moins fréquent	2 à 4 fois /semaine	> 5 fois /semaine
Viande rouge	Malade de CCR	0	20	32	9
	Témoins	5	39	35	2
Viande blanche	Malade de CCR	0	18	33	9
	Témoins	1	12	62	6
poisson	Malade de CCR	3	51	6	1
	Témoins	9	63	9	0



**Figure 26. la répartition des CCR et des témoins selon la consommation des viandes et ses dérivés.**

### a.1) La viande rouge

La consommation quotidienne chez la population malade est plus fréquente par rapport à l'autre population avec 14.75% Vs 2.46% pour la viande rouge. On remarque que le nombre des malades qui mangent des quantités plus importantes de la viande rouge est plus élevé que celui des consommateurs sains. Dans notre groupe de CCR, la moitié d'entre eux ont une consommation fréquente de la viande rouge avec 52.46% par rapport à 43 % des témoins.

D'après nos résultats, la viande rouge a tendance d'être un facteur de risque pour le CCR ( $p= 0.00432$ ) ce qui concorde avec plusieurs études qui ont prouvé que la viande rouge et transformée riche en gras est associée à un risque accru de CCR (Bouvard et al., 2015). Par contre les charcuteries ne semblent avoir aucun effet sur la survenue de ce cancer dans étude, leur composition diffère de ceux des pays occidentaux qui est à la base du porc :

- l'étude EPIC soutient l'existence d'une forte corrélation entre la consommation de viandes et le risque du cancer colorectal, cette étude qui a étudié le rôle de la consommation de viandes et charcuteries dans l'étiologie du cancer colorectal montre que le risque de CCR est plus élevé d'un 1/3 chez les sujets qui consomment

régulièrement plus de viande et charcuterie par rapport à ceux qui en consomment moins (Norat et al., 2005).

- Ainsi le Centre International de recherche sur le Cancer (CIRC) a évalué les résultats de 800 études démontrant cette forte association de la consommation de ces deux aliments et le cancer colorectal (Bouvard et al., 2015 ; Johnson et al., 2013).

### **a.2) Les viandes blanches**

Nos résultats montrent que la consommation de la viande blanche est différente entre cancéreux et témoins mais les proportions de consommation s'approchent mais la différence est significative ( $p=0.0332$ ), ce qui donne une information ambiguë vis-à-vis son effet sur le risque de CCR. Ce qui peut être comparable avec une méta-analyse (16 Cas-témoins et 5 cohortes) qui a montré une association nulle de CCR et la consommation de la viande blanche (Xu et al., 2013).

### **a.3) Poissons**

On observe que la consommation des poissons est plus fréquente chez les deux populations d'études (83.61% des cas et 77.77% des témoins) avec une  $p=0.375$ . D'après ces résultats, on constate l'absence de l'effet protecteur des poissons contre le CCR prouvé par l'étude de Nayak et al. ainsi que Norat et al qui ont montré que ces aliments diminuent le risque du CCR (Nayak et al., 2009; Norat et al., 2005). Nos résultats obtenus concordent plutôt avec une étude en Inde montrant la non implication du poisson dans l'étiologie de CCR (Iswarya et al., 2016).

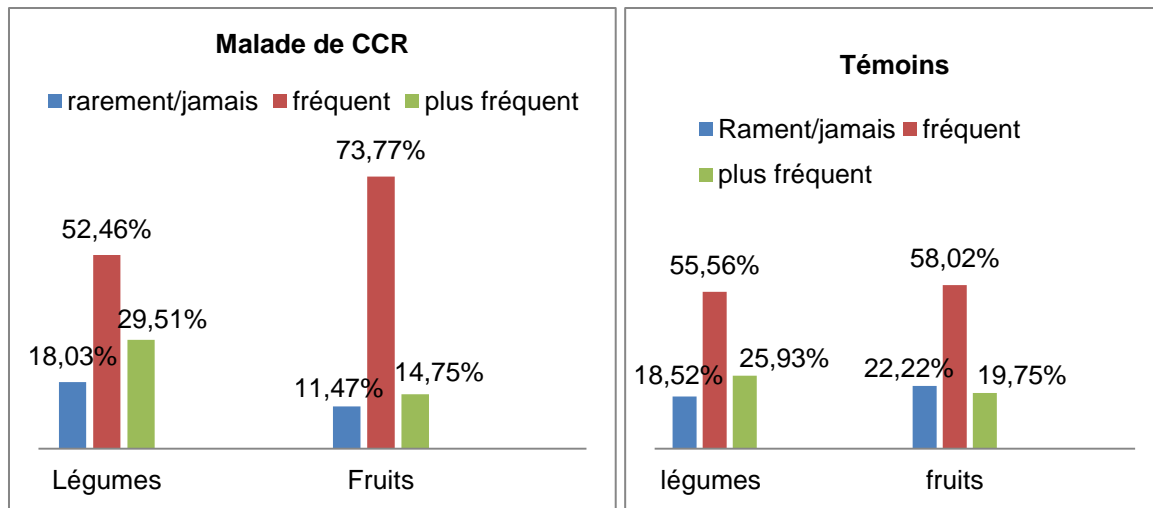
Cela revient peut être à la différence de : types des poissons consommés, leurs quantités consommées, la méthode de cuisson et le mode de préservation.

### **b) Fruits et légumes**

Les résultats obtenus sont démontrés dans e tableau 14, les figures 27.

**Tableau14. La répartition des 2 populations selon la consommation des fruits et légumes.**

		Rarement Jamais	1à2 fois/jr	3 fois ou plus /jr
Légumes	Malade de CCR	11	32	18
	Témoins	15	45	21
Fruits	Malade de CCR	7	45	9
	Témoin	18	47	16



**Figure 27. La répartition des CCR et des témoins selon la consommation des fruits et légumes.**

Paradoxalement une consommation quotidienne de fruits et des légumes était retrouvée plus fréquemment chez nos cas de CCR que chez les témoins avec des valeurs des  $p=0.128$  et  $p=0.891$  pour les fruits et légumes respectivement ce qui montre que les fruits ainsi que les légumes n'ont pas un rôle protecteur contre le cancer colorectal.

Nos résultats concernant les fruits ou les légumes paraissent en accord avec

- des résultats obtenus dans l'analyse conjointe de deux grandes études américaines : celle des infirmières NHS et celle des professionnels de la santé HPES (Michels et al., 2000). Des études dans les pays occidentaux montrent également la non implication de ces aliments (Koushik et al., 2007; Michels et al., 2000).
- une étude montrant un effet néfaste de légumes verts (Shibata et al., 1992), et d'autres études montrant que l'augmentation de CCR est parfois associé à la consommation des fibres de légumes (Fuchs et al., 1999; Voorrips et al., 2000) et d'autres études de cohorte n'ont pas trouvées l'effet protecteur des légumes et fruits sur l'incidence de CCR (Fuchs et al., 1999; Giovannucci et al., 2010; Pietinen et al., 1999).

Contrairement à d'autres études, comme l'étude européenne prospective multicentrique internationale EPIC «European Prospective Investigation into and Nutrition» a obtenu des résultats positifs (Gerber et al., 2002). Ces résultats ont aussi suggéré que les fibres alimentaires pouvaient jouer un rôle protecteur vis-à-vis du CCR (Fabre et al., 2000; Jänne and Mayer, 2000).

La non concordance des études de la littérature avec nos résultats pourrait être



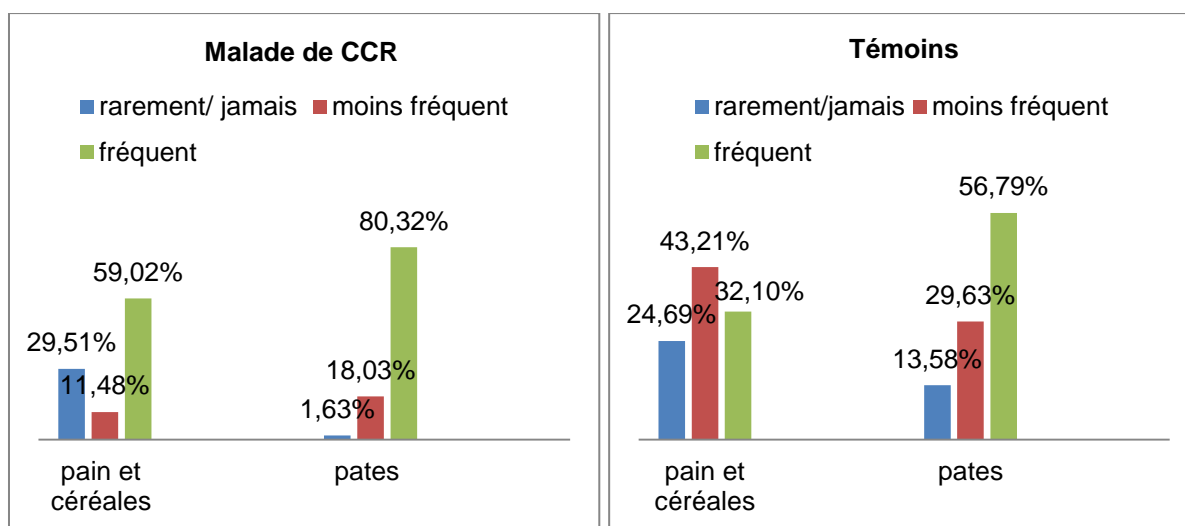
- ✓ le fait que notre population malade est d'un effectif limité en comparaison avec celui des études publiées.
- ✓ d'autre part que les malades n'ont pas donné des informations exactes en ce qui concerne leur alimentation qui ne suit pas un programme régulier.
- ✓ Les pesticides que les agriculteurs l'ont utilisés.
- ✓ L'exposition des fruits et des légumes à la lumière du soleil ou la lumière artificielle pendant une grande période permet la perte de leurs avantages.

### c) Céréales

La répartition des deux populations selon la consommation des céréales (pain et céréales ; pates) est illustrée dans le tableau 15 et les figures 28.

**Tableau 15. La répartition des sujets traités selon la consommation des céréales**

		Rarement Jamais	Moins fréquent	Fréquent
Pain et céréales	Malade de CCR	18	7	36
	Témoins	20	35	26
Pates	Malade de CCR	1	11	49
	Témoins	11	24	46



**Figure 28. La répartition des CCR et des Témoins selon la consommation des céréales**

Dans notre étude, la consommation du pain et céréales (de plus de 3 fois / semaine) est notée plus importante chez le groupes de CCR que celle chez les témoins. (59% Vs 32%). De même

que pour les pâtes (80.32% Vs 56.79%) ce qui nous a permis de conclure que les céréales, les pains ( $p=0.0001$ ) ou les pâtes ( $p=0.0048$ ) appartiendraient aux facteurs de risque de CCR dans notre population.

Ces résultats sont en accord avec plusieurs études :

- L'étude réalisée en Jordanie sur la consommation de grains entiers, les céréales raffinées et les pâtes montre que l'OR pour le développement de CCR parmi les cas de CCR consommateurs du pain de blé raffiné était de 3,1 par rapport aux témoins, ainsi que la consommation hebdomadaire de macaronnée était associée à la survenue de CCR avec OR de 2,4 (Tayyem et al., 2015)
- Aux Etats Unis (Borugian et al., 2002), ont fait apparaître une association positive entre la consommation des produits issus de céréales raffinées (Pâte, pain...) et le risque de CCR.

#### d) Matières d'origine végétale

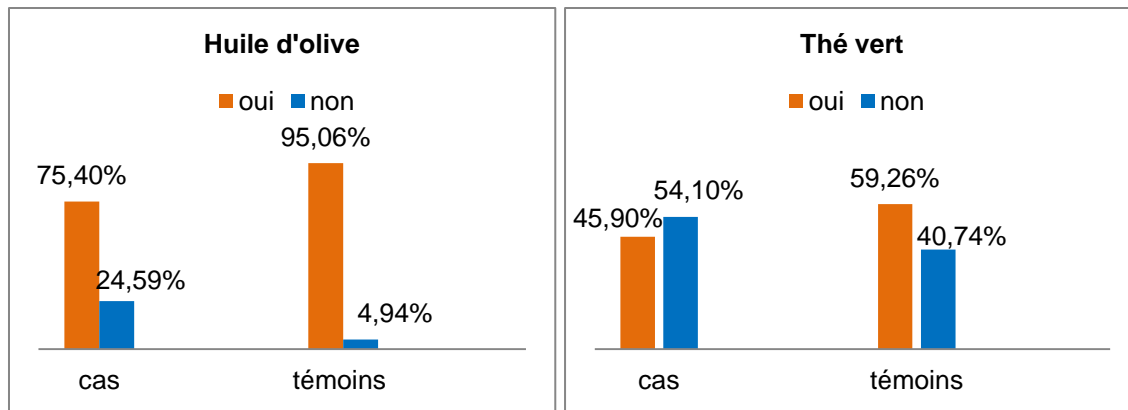
L'étude concerne l'huile d'olive et le thé vert, les résultats représentés ci-dessous :

**Tableau 16. La répartition des sujets selon la consommation de l'huile d'olive.**

	Oui	Non
Malade de CCR	46	15
Témoins	77	4
OR	0.159	

**Tableau 17. La répartition des sujets selon la consommation de Thé vert.**

	Oui	Non
Malade de CRR	28	32
Témoins	48	33
OR	0.601	



**Figure 29. La répartition de la population selon la consommation des matières d'origine végétale**

Nos résultats montrant que la consommation du thé vert est plus fréquente chez les témoins que chez les malades avec 59.26% Vs 45.90% respectivement mais la différence n'est pas significative ( $p=0.138$ ) qu'il a peut être un rôle protecteur contre la survenue du cancer colorectal.

Inversement à une étude montre que le thé est diminué le risque de CCR avec 23% (Zhong et al., 2001), confirmée par Green et al. Qui a montré que la consommation d'un verre de thé par semaine réduit le risque de CCR avec un OR égale à 0.37 (Green et al., 2014). Cependant, dans une méta-analyse prospective incluant plus de quarante études, a montré l'association entre la consommation de thé et le risque de cancer du sein, colorectal, du foie, de la prostate et le cancer de l'estomac (Yu et al., 2014 ; Boehm et al., 2009).

Concernant l'huile d'olive on remarque que la consommation est plus élevée chez la population de référence que chez la population malade avec des pourcentages 95.06% et 75.40% respectivement et un OR= 0.601 et une  $p= 0.0006$ .

Ces résultats en accord avec une étude sur une population méditerranéenne montrant un léger effet protecteur de l'huile d'olive contre le CCR avec un OR de 0.83 à 0.87 (Psaltopoulou et al., 2011) et une autre étude qui a montré que ce poly phénol peut induire des effets anti prolifératifs des cellules cancéreuses colorectales humaines (Notarnicola et al., 2011).

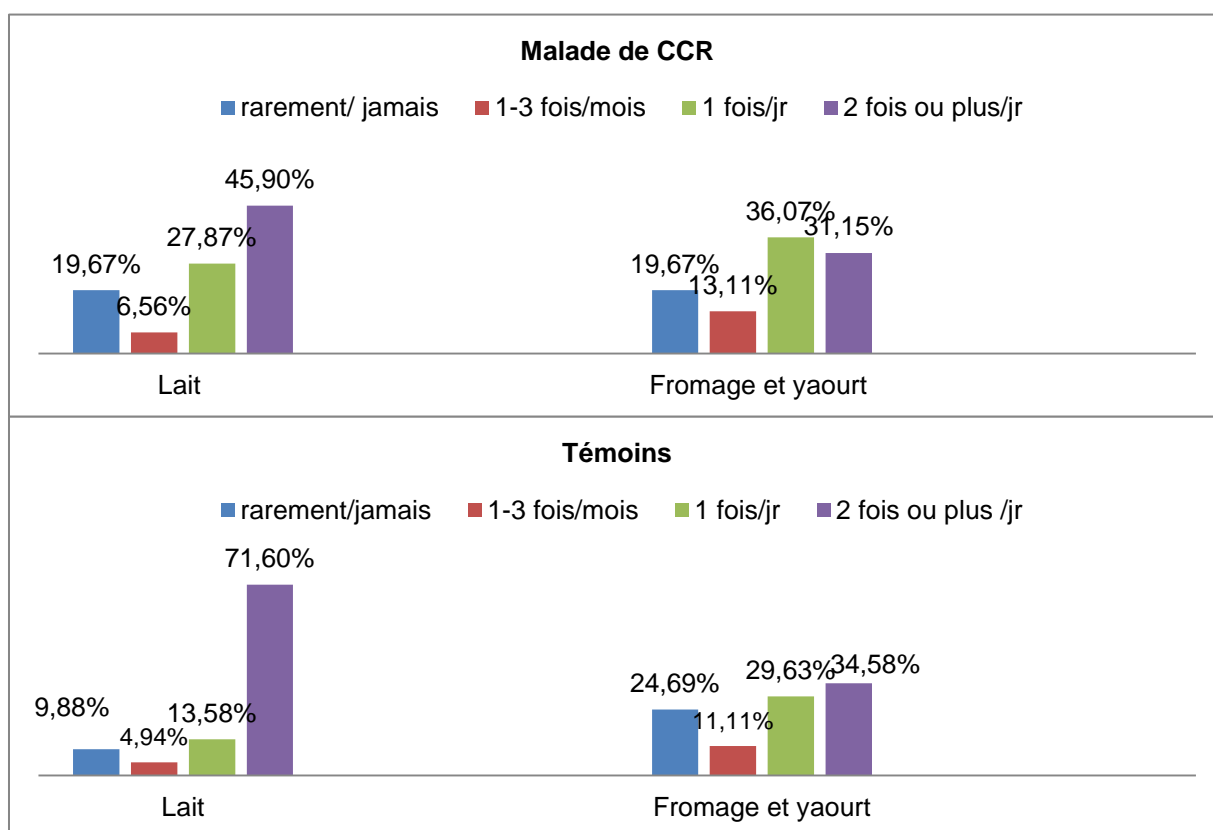
La non concordance de notre OR et l'OR de la littérature (soit pour le thé vert ou l'huile d'olive) pourrait être que la taille de notre échantillon est plus faible que dans les études de la littérature.

### e) Produits laitiers

Les résultats sont groupés dans le tableau 18 et la figure suivante.

**Tableau 18. La répartition des sujets traités selon la consommation des produits laitiers**

		Rarement Jamais	1-3 fois par mois	1 fois/jr	2 fois ou plus /jr
Lait	Malade de CCR	12	4	17	28
	Témoins	8	4	11	58
Fromage et yaourt	Malade de CCR	12	8	22	19
	Témoins	20	9	24	28



**Figure30. La répartition des CCR et témoins selon la consommation des produits laitiers**

La consommation de Calcium et vit D pourrait être reflétée par la consommation de produits laitiers. Nos résultats montre que la consommation du lait de 2 fois ou plus /jour est plus fréquente chez les deux groupes mais avec une augmentation chez les témoins (45.90% Vs 71.60 %), ce résultat ( $p=0.019$ ) est suffisant pour en retirer des conclusions tranchantes par rapport à son rôle probablement protecteur du cancer colorectal. Ce qui pourrait s'accorder avec plusieurs études :

- Cho et al (2004) concluent un effet protecteur du calcium dans les études prospectives. En effet, les consommateurs le plus de calcium ont une risque diminué de plus de 20% de cancer colorectal (B et al., 2008; Cho et al., 2004).
- Une méta-analyse publiée en 2004., montre que, chez les sujets qui absorbent plus de 1300 mg de calcium quotidiennement, le risque de cancer colorectal s'abaisse de 26 % par rapport à ceux dont l'apport journalier de calcium est inférieur à 500 mg(Wactawski-Wende et al., 2006).
- Selon l'étude européenne EPIC, des niveaux sanguins élevés de vitamine D sont associées à une réduction de 40% du risque de cancer colorectal(Jenab et al., 2010).
- Plusieurs études épidémiologique sont établi un lien direct entre la réduction du nombre de cancers coliques et la Vitamine D (réduction du risque relatif de 50%) (Grant and Garland, 2006; Spina et al., 2006).
- Une étude a été faite pour la confirmation du lien entre la consommation du lait et le risque de la survenue de CCR, les résultats montrant une association inverse entre les deux (Green et al., 2014).

Concernant les produits laitiers fermentés, on observe que leurs consommations journalières est plus grande chez les cas que les chez les témoins. Les proportions sont respectivement : 67% et 64% avec une valeur de p value égale à 0.783. Ces résultats nous dirigent à constater : l'absence de l'effet protecteur de ces produits fermentés ce qui en accord avec

- l'étude de Jean Wactawski-Wende et al, publiée en 2006, qui n'a pas trouvé d'effet de la supplémentation journalière de calcium et vitamine D3 sur l'incidence du cancer colorectal (Wactawski-Wende et al., 2006)
- plusieurs travaux scientifiques ont mis en évidence une association inverse entre la consommation des protuits laitiers fermentés en particulier Yaourt et le risque du CCR(Boutron-Ruault, 2007)
- **Répartition selon les antécédents pathologiques**

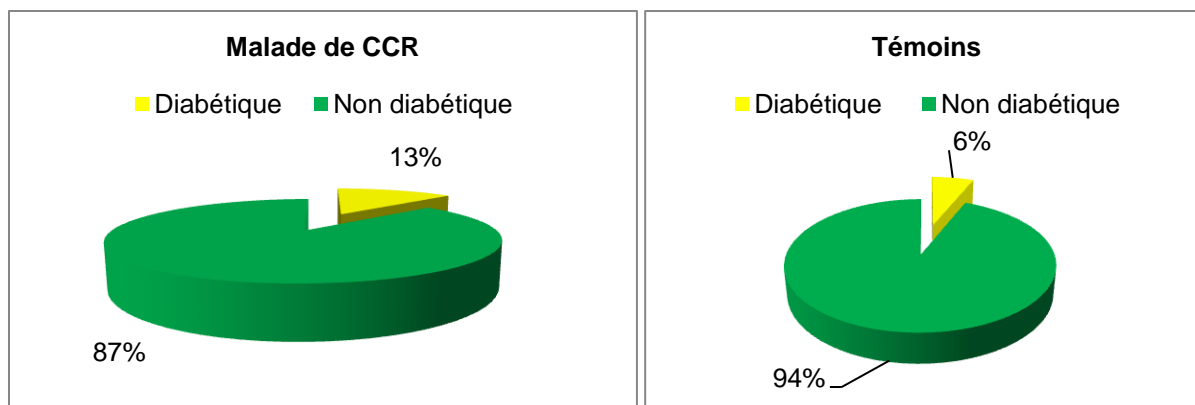
Cette partie est fractionnée en trois catégories : diabète, hypertension et antécédents familiaux d'un CCR.

#### a) **Diabète**

Les résultats sont observés dans le tableau et la figure

**Tableau 19. La répartition selon le caractère diabétique ou non**

	Diabétique		Non- diabétique	
	n	%	n	%
Malade de CCR	8	13.11%	53	86.89%
Témoins	5	6.17%	76	93.83%
OR	2.29			

**Figure 31. La répartition selon le caractère diabétique ou non**

Une relation entre le diabète et le cancer a clairement été démontrée. On observe en effet chez les patients diabétiques une augmentation de survenue de différents types de cancers, notamment pancréatique, hépatique et le cancer colorectal (Gariani et al., 2010).

Selon les résultats obtenus de la répartition suivant au caractère diabétique ou non, les personnes atteintes d'un CCR diabétiques représente 13% alors que les personnes saines diabétiques représentent uniquement 6% avec un OR égale à 2.29 mais avec  $p=0.155$ , ce qui montre que le diabète n'est pas considéré comme un facteur de risque dans notre étude.

Inversement avec les résultats obtenus dans plusieurs études:

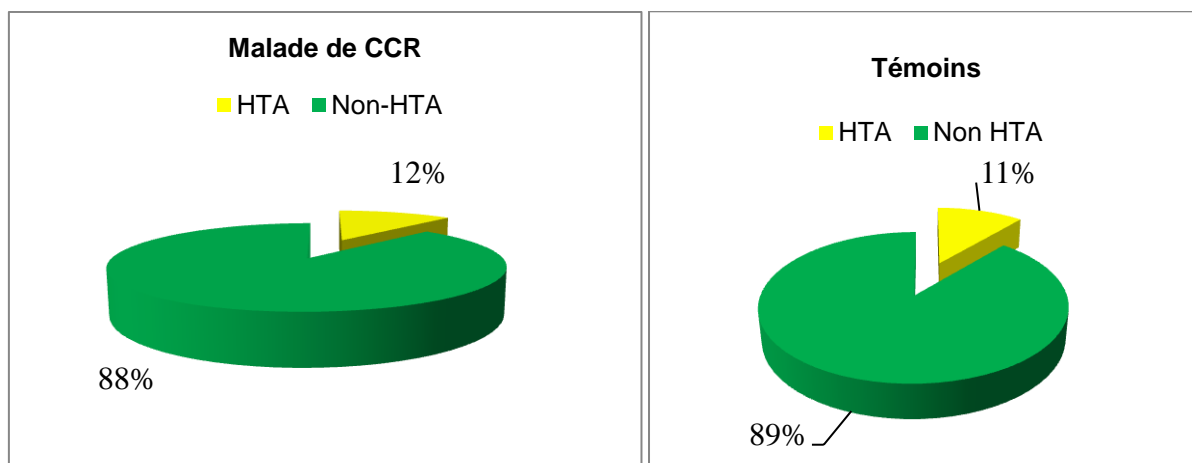
- Orsini et Wolk ont démontré à partir d'une méta-analyse de 15 études, y compris plus de 2,5 millions de patients que les personnes diabétiques ont 30% plus de risques de CCR comparativement aux non-diabétiques. (Chan and Giovannucci, 2010)
- La méta-analyse de 8 études finalement sélectionnées a montré que le risque de CCR est augmenté chez les personnes diabétiques par rapport aux non-diabétiques (Chan and Giovannucci, 2010).

### **b) Hypertension**

La répartition des deux populations selon la présence de l'HTA ou non est illustrée dans le tableau et la figure

**Tableau 20. La répartition des cas et témoins selon l'HTA.**

	HTA		Non-HTA	
	n	%	n	%
Malade de CCR	7	11.48%	54	88.52%
Témoins	9	11.11%	72	88.89%
OR	1.03			

**Figure 32. La répartition des CCR et témoins selon l'HTA.**

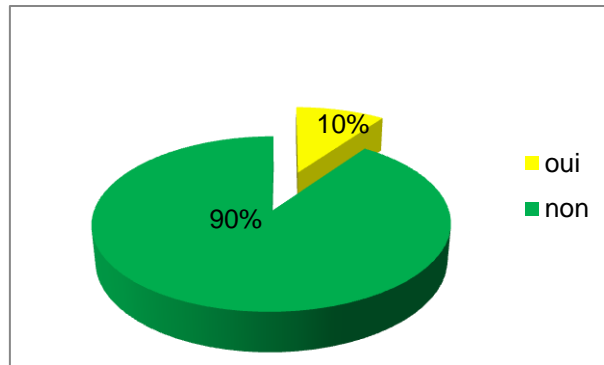
Notre étude montre qu'il n'y a aucune différence entre les deux populations d'étude ( $p=0.945$ ). Contrairement à certaines études qui ont montré que l'hypertension artérielle, l'un des composants du syndrome métabolique, est associée à un risque accru du cancer colorectal dans les régions européennes. Et dans une étude cas-témoins multicentrique en Italie et en Suisse, montre une relation entre le syndrome métabolique et le cancer colorectal chez l'homme (Radišauskas et al., 2016).

### c) Antécédents familiaux de CCR

Les résultats sont mentionnés dans le tableau 21 et la figure 33, grâce à ce caractère on a établi un arbre généalogique possédant ces antécédents familiaux (annexe4).

**Tableau 21. La répartition de la population selon les antécédents familiaux de CCR**

	Oui	Non
N	6	55
%	9.81%	90.16%



**Figure 33. La répartition de la population selon les antécédents familiaux de CCR**

Les cancers colorectaux sont sporadiques dans 80 % des cas, surviennent dans un contexte familial dans 15 % des cas et sont liés à une prédisposition génétique dans 5 % des cas (HAS, 2013).

Dans notre étude, les antécédents familiaux de cancer colorectaux chez nos patients sont retrouvés dans 10% des cas. Ce taux reste inférieur à celui rapporté dans la littérature qui estime la proportion des patients aux antécédents familiaux de cancer colorectal à 15% - 20% (viguier et al., 2003)

Selon l'Institut national de cancer, le risque d'être atteint de ce type de cancer est deux à deux fois et demie plus élevé lorsqu'un membre de la famille au premier degré (parent, frère, sœur ou enfant) a déjà eu un cancer colorectale (w32)

- **Répartition selon les caractéristiques cliniques de la tumeur**

Les tumeurs sont caractérisées par leur localisation et le stade de leur progression.

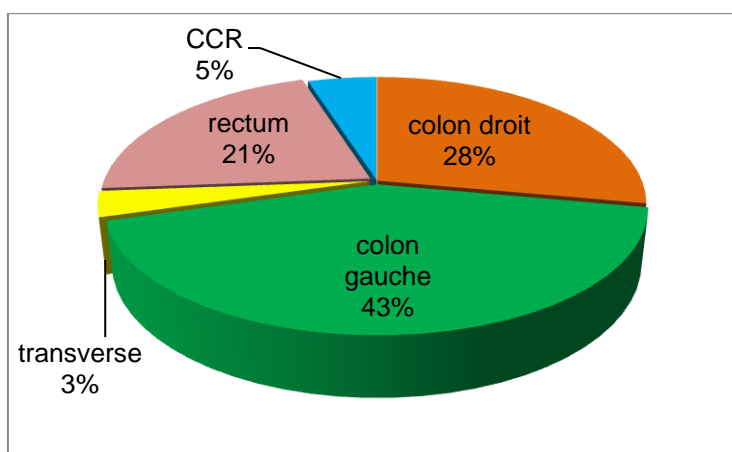
- a) **Répartition des patients selon la localisation de tumeur**

Le tableau 22, les figures 34 et 35, montrent la distribution des individus cancéreux selon la localisation de tumeur et le sexe.



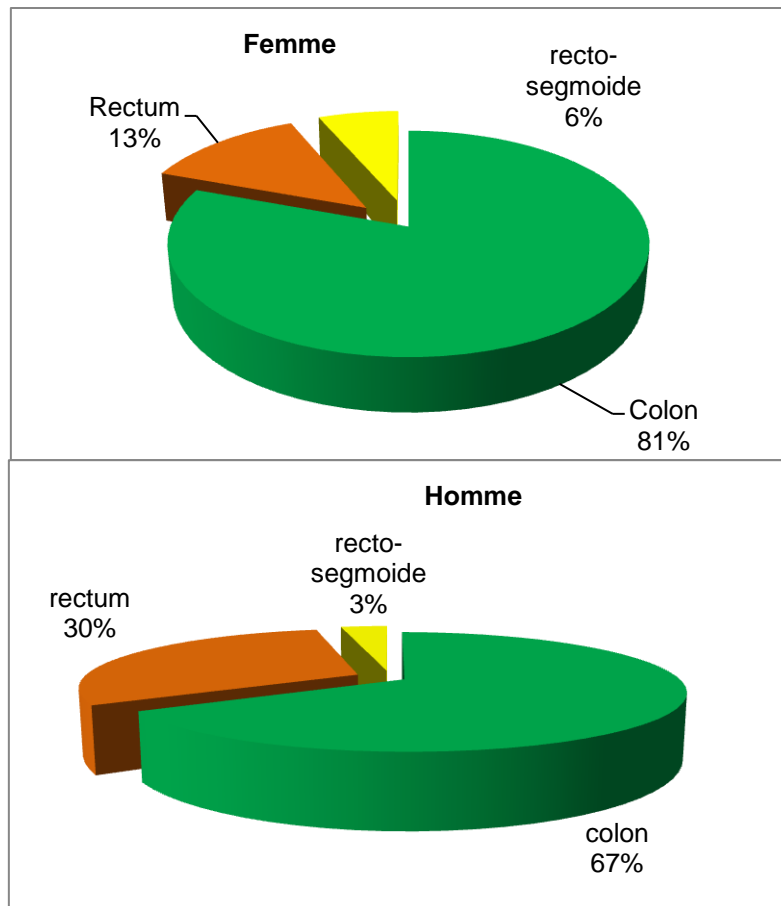
**Tableau 22. La répartition des malades selon la localisation de tumeur et le sexe.**

	Colon						Rectum		Recto-sigmoïde	
	Colon droit		Colon gauche		Transverse		n	%	n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Homme	11	18.03%	9	14.75%	0	0%	9	14.75%	1	1.64%
Femme	6	9.83%	17	27.87%	2	3.28%	4	6.56%	2	3.28%
total	17	28%	26	43%	2	3%	13	21%	3	5%

**Figure 34. La répartition des malades selon la localisation de tumeur.**

Dans notre étude, il en ressort que la localisation tumorale colique est légèrement prédominante. Elle a été retrouvée dans 74% des cas, contre 21% pour la localisation rectale et 5% recto-sigmoïdien le colon est le plus touché chez les hommes que chez les femmes. Ceci en accord avec plusieurs études :

- Selon l'Institut National Du Cancer, le pourcentage des malades atteints d'un cancer colique est 73% alors que ceux qui atteignent un cancer rectal est 27% (La ligue contre le cancer, 2009).
- selon l'Institut national du cancer, 40 500 nouveaux cas ont été diagnostiqués en 2011, dont les deux tiers sont localisés au côlon, Un peu moins d'un tiers au rectum (w34).
- selon les registres occidentaux, les résultats menés montrent que l'incidence du cancer du colon gauche est supérieure à celle du cancer colique droit (Fabre et al., 2000).



**Figure 35. La répartition des malades selon la localisation de tumeur et le sexe.**

Notre étude a montré que : 67% colon, 30% rectum chez les hommes et 81% colon, 13% rectum chez la femme. Ce qui est en accord avec une étude au Canada, selon l'Institut National de santé publique du QUÉBECTUT, montrant ces pourcentages suivants : 54% colon, 39% rectum chez les hommes et 62% colon, 29% rectum chez la femme (Perron and Ph, 2011).

Concernant la répartition des tumeurs dans le cadre colique, les tumeurs du colon gauche prédominent, avec un pourcentage de 43%, le colon droit au 2<sup>ème</sup> position avec 28%, suit ensuite le colon transverse par 3%. Nos résultats sont :

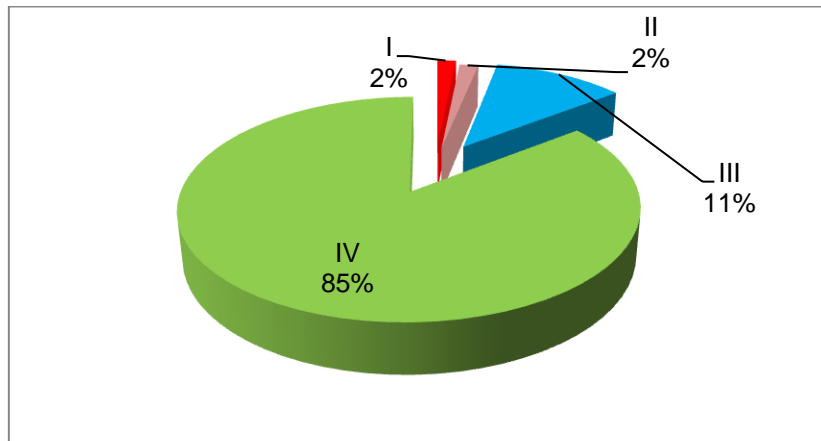
- contrairement au registre du cancer de l'Arizona montrant que les tumeurs du côté droit étaient plus fréquents chez les Américains blancs et africains (Jandova et al., 2015).
- Les habitants des îles et de l'Asie avaient une incidence plus élevée de tumeurs du côté gauche (Jandova et al., 2015) ce qui concorde avec nos résultats.

### b) Répartition des malades selon le stade de la tumeur

La distribution des cas selon le stade est illustrée dans le tableau ainsi que la figure

**Tableau 23. La répartition des malades selon le stade.**

Le stade	I	II	III	IV
Le nombre	0	1	7	53
%	0%	1.64%	11.48%	86.88%



**Figure 36. La répartition des malades selon le stade.**

La classification TNM a fait l'objet d'un consensus international, le stade doit donc être donné selon la classification pTNM, qui est à l'heure actuelle celle qui distingue cinq stades notés de I à IV (Abid, 2011).

Notre étude montre que Le stade IV est le plus fréquent parmi les stades de CCR avec 85%, le stade III en deuxième position avec 11% et le stade II ne présente que 2% alors que le 1<sup>er</sup> stade est trouvé avec 0%.

Le statut clinique de nos résultats ne concorde pas avec les études de littérature où ces derniers montrant que la somme des malades de stade III et IV est moins fréquente que celle du stade I et II (Chan et al., 2010; Mesli et al., 2016). Nos résultats pourraient être dus à plusieurs raisons :

- ✓ Les patients arrivent au service de santé à un stade tardif à défaut de : l'absence de signes généraux, la négligence, l'absence de douleur, le manque de motivation, la peur du résultat, une information insuffisante et le manque de temps.
- ✓ Puisque plus de 20% de nos cas atteints du cancer colorectal sont des patients âgés, Il existe des particularités propres cette tranche d'âge : le retard de diagnostic du fait des symptômes sous-estimés par le patient et son entourage et des facteurs de risque de morbidité.

- ✓ L'utilisation de certains médicaments qui favorisent la prolifération des cellules tumorales et accélère le phénomène de cancérogenèse.
- ✓ Les malades qui ne font pas une surveillance régulière, ceci augmente le risque des récidivés

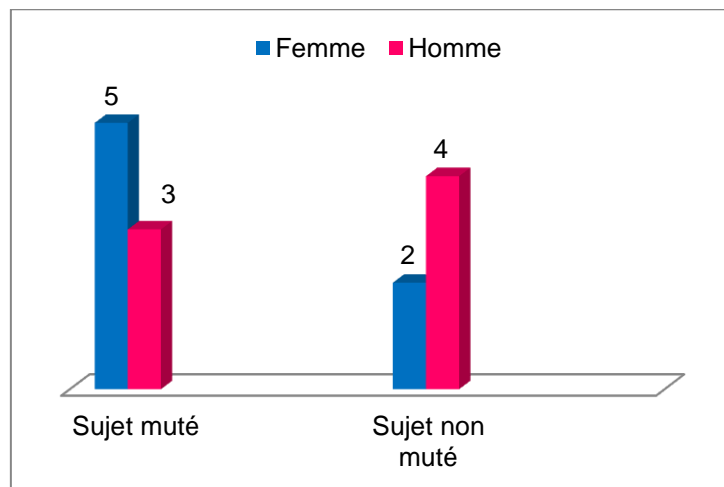
**c) Répartition selon la mutation du *K-ras***

Le gène *KRAS* est fréquemment muté (40 à 50 % des cas) la plupart des mutations se trouvent au niveau des codons 12 et 13 (40 %). Les autres mutations sont généralement observées au niveau des codons 61, 59, 117 et 146 (moins de 10 % des cas) (Laurenty et al., 2014).

L'analyse de ce gène a concerné 14 patients répartis entre hommes et femmes dont les résultats sont présentés dans le tableau 24, 25 et les figures 37, 38.

**Tableau 24. La répartition des malades selon le sexe et la mutation ou non du K-ras**

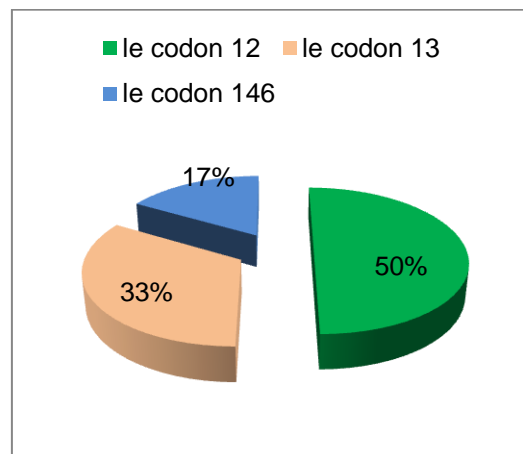
Le sujet	Sujet muté	Sujet non muté
Femme	5	3
Homme	2	4



**Figure 37. La répartition des malades selon le sexe et la mutation ou non du K-ras**

**Tableau 25. La classification des sujets mutés selon le codon touché et le stade de tumeur**

	Le codon touché	Type de mutation	Le stade de tumeur
1	12	G12V	IV
2	13	G13D	IV
3	12	G12D	IV
4	13	G13D	IV
5	146	Ala146Thr	IV
6	12	G12D	IV
7	12	G12C	IV
8	12	G12D	IV

**Figure 38 . La répartition des sujets mutés selon le codon touché**

Dans notre étude on a trouvée que la mutation de K-ras touche les femmes (71%) plus que les hommes (29%).

On trouve aussi que le pourcentage du condon 12 est de 50% . pour le codon 13 est de 33% alors que le condon 146 représente le pourcentage le plus faible 17%.

- notre étude concorde avec les autres études qui ont prouvées que la plupart des mutations (40 %) se trouvent dans l'exon 1 du gène *KRAS*, le plus souvent au niveau des codons 12 et 13. Et moins de 10 % des cas touche les codons 61 et 59 et codons 117 et 146 (Laurenty et al., 2014).

Notre étude montre que le pourcentage de mutation de G12D est 37.5% des cas alors que G13D est 25%, en accord avec une autre étude qui indique que les transitions de la glycine au acide aspartique du codon 12 (G12D) est 90% des cas alors que 30% seulement dans les codons 13 (G13D)(Zulhabri et al., 2012).

Concernant le codon 146 on a trouvé qu'un seul malade atteint d'un CCR présentant cette mutation (Ala146Thr). Alors qu'il existe une étude montrant que ces personnes mutées ont un phénotype similaire que les personnes ayant une mutation dans les codons hotspot (les codons 12 et 13) (Smith et al., 2010).

Cette panitumumab est indiquée dans les cancers coliques métastatiques (Heron, 2014) et comme nos résultats montrant que tous les malades sont au stade IV.

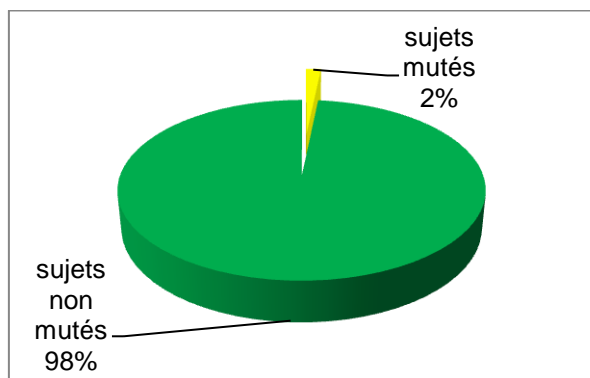
En effet la présence d'une mutation de k-ras est prédictive d'une absence de réponse au traitement en raison d'une activation continue de la voie de signalisation de l'EGFR (Amado et al., 2008).

#### d) Les mutations du gène P53

L'analyse génétique de ce gène a été effectuée pour tous les patients inclus dans notre étude dont les résultats sont mentionnés dans le tableau 26 et la figure 39.

**Tableau 26. La répartition des malades selon la présence ou non d'une mutation du p53**

	Le nombre	Le codon	Le pourcentage
Sujets muté	1	248	2%
Sujets non muté	60	/	98%



**Figure 39. La répartition des malades selon la mutation ou non du P53**

La perte de fonction de *p53* est un événement tardif dans la progression adénocarcinomes-carcinome(Hoff, 2005).

Nos résultats montrent que le pourcentage de la mutation du *p53* est 2% dans notre population contrairement à des études montrant que la perte de fonction de *p53* été identifié chez jusqu'à 60% des cancers du côlon(Hoff, 2005)

Cela pourrait être attribué aux :

- ✓ délai de notre stage (on a travaillé durant 1 seul mois)
- ✓ nombre limité de notre population

Le codon touché dans notre cas c'est le codon 248 ce qui est en accord avec une étude montrant que la plupart des mutations dans *p53* se produisent dans les exons 5-8 à " hotspot " codons 175, 245, 248, et 273(Colin et al., 2005).

les résultats d'une vaste analyse rétrospective des mutations *de p53* dans une tentative pour confirmer le rôle de *p53* comme un facteur pronostique et prédictive dans le cancer colorectal(Colin et al., 2005; Russo et al., 2005).

La présence de mutations du gène *p53* est également considérée comme prédictive de diminution de la sensibilité des cellules cancéreuses à la plupart des agents chimiothérapeutiques, en particulier fluorouracile (Piard et al., 2008).

*Conclusion*



### Conclusion

La détection des facteurs génétiques et environnementaux impliqués dans l'étiologie du cancer colorectal a fait l'objet de plusieurs études et travaux de recherche à travers le monde. L'intérêt majoritaire était de comprendre les mécanismes moléculaires de carcinogenèse colorectale ce qui permettrait d'une part d'évaluer davantage la prévention contre cette pathologie et d'autre part d'améliorer la prise en charge des sujets atteints.

Ce travail nous a permis de diriger une approche visant à la détermination des facteurs de risque et facteurs protecteurs susceptibles d'avoir un lien avec l'atteinte par le CCR.

Pour cela, nous avons essayé de couvrir le maximum d'éléments ayant une relation avec le cancer colorectal. D'après les résultats de notre étude qui comporte 61 cas de cancer colorectal et 81 témoins, Nous pouvons déduire que :

- Les différents facteurs impliqués dans la survenue d'un cancer colorectal sont : l'âge, la consommation d'alcool et celle du tabac à fumer, le surpoids et l'obésité, le diabète l'hypertension, des antécédents familiaux d'un CCR ainsi une alimentation riche en viandes rouges, charcuteries et une consommation élevée des céréales.
- Parmi les facteurs associés à une diminution de risque de CCR : une consommation élevée du lait, l'huile d'olive et du thé vert ainsi que la pratique régulière d'une activité sportive.

On ne peut pas retirer des conclusions définitives pour les raisons suivantes

- L'effectif de nos populations étudiées est limité.
- La durée de notre stage (1mois) est insuffisante.
- Les données recueillies concernant l'alimentation ne sont pas exactement des informatives pourrait être due à la diversité des régimes alimentaires selon les régions de l'Algérie.
- Le biais de confusion statistique qui présente certaines erreurs systématiques dans l'estimation de la mesure d'association entre le facteur étudié et la maladie. (dans notre cas c'est l'OR).

Cependant, il serait intéressant dans l'avenir d'appliquer des statistiques plus approfondies sur un effectif plus élargi des populations d'étude. Cela permettrait d'améliorer la compréhension et reconforter l'implication des facteurs environnementaux à côté de ceux génétiques dans l'étiologie des CCR.

*Références  
bibliographiques*

### -A-

Abid, L., and Berkan, S. (2009). Épidémiologie des cancers digestifs.

Abid, M. (2011). Cancer des colons.

Al-Tassan, N., Chmiel, N.H., Maynard, J., Fleming, N., Livingston, A.L., Williams, G.T., Hodges, A.K., Davies, D.R., David, S.S., Sampson, J.R., et al. (2002). Inherited variants of MYH associated with somatic G:C→T:A mutations in colorectal tumors. *Nat. Genet.* 30, 227–232

Aleksandrova, K., Nimptsch, K., and Pischon, T. (2013). Obesity and colorectal cancer. *Front. Biosci. Elite Ed.* 5, 61–77.

Amado, R.G., Wolf, M., Peeters, M., Van Cutsem, E., Siena, S., Freeman, D.J., Juan, T., Sikorski, R., Suggs, S., Radinsky, R., et al. (2008). Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 26, 1626–1634.

Amiot, A. (2014). Microbiote et cancer du côlon. *Côlon Rectum.* 8, 146–152.

Ancellin, R., Barrandon, E., Druesene-Pecollo, N., and al (2009). Nutrition et prévention des cancers: des connaissances scientifiques aux recommandations. Broch. Programme Natl. Nutr. Santé.

Andújar, I., Recio, M.C., Giner, R.M., Cienfuegos-Jovellanos, E., Laghi, S., Muguerza, B., and Ríos, J.L. (2011). Inhibition of ulcerative colitis in mice after oral administration of a polyphenol-enriched cocoa extract is mediated by the inhibition of STAT1 and STAT3 phosphorylation in colon cells. *J. Agric. Food Chem.* 59, 6474–6483.

Aparicio, T. (2007). Carcinogénese colique, données fondamentales EMC. *Gastroentérologie.* 9.

Astorg, P., Boutron-Ruault, M.-C., Andrieux, C., Astorg, P., Blachier, F., Blottière, H., Bonithon-Kopp, C., Boutron-Ruault, M.-C., Cassand, P., Chaumontet, C., et al. (2008). Fibres alimentaires et cancer colorectal. *Gastroentérologie Clin. Biol.* 26, 893–912.

Aurières, P., Aspar, J., and Aveline, L. (1999). Gastro-entérologie - Hépatologie (De Boeck Secundair).

### -B-

B, R.M., Véronique, C., and Nathalie, D. (2008). *Aliments fonctionnels (2nd)* (Lavoisier).

Baan, R., Straif, K., Grosse, Y., and al (2007). Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol.* 8, 292–293.

Bardou, M., Barkun, A.N., and Martel, M. (2013). Republished: obesity and colorectal cancer. *Postgrad. Med. J.* 89, 519–533.

Benkimoun, P. (2015). La viande rouge est « probablement » cancérigène. *Le Monde.fr.*

## Références bibliographiques

---

- Benoit, F. (2004). Les conduites d'alcoolisation: du repérage précoce au réseau de prise en charge (John Libbey Eurotext).
- Bernanose, D. (2015). CANCER COLORECTAL: Chaque cm de tour de taille en plus, c'est 6% de risque en plus – UEG Week 2015 | Santé blog.
- Berster, J.M., and Göke, B. (2008). Type 2 diabetes mellitus as risk factor for colorectal cancer. *Arch. Physiol. Biochem.* *114*, 84–98.
- Besse, B. (2004). Module 10 (DCEM - Epreuves Classantes Nationales): Cancérologie et oncohématologie (De Boeck Secundair).
- Bigard, M. (2001). Maladies du tube digestif (Masson).
- Biogie, V., Malka, D., Taieb, J., Pignon, J.-P., and Ducreux, M. (2005). cancer colorectal : altérations moléculaires pronostiques. *Gastroentérologie Clin. Biologie.* *28*, 21–32.
- Boehm, K., Borrelli, F., Ernst, E., Habacher, G., Hung, S.K., Milazzo, S., and Horneber, M. (2009). Green tea (*Camellia sinensis*) for the prevention of cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD005004.
- Boffetta, P., and Hashibe, M. (2006). Alcohol and cancer. *Lancet. Oncol.* *7*, 149–156.
- Boland, C., Koi, M., Chang, D., and Carthers, J. (2008). The biochemical basis of microsatellite instability and abnormal immunohistochemistry and clinical behavior in Lynch syndrome: from bench to bedside. *Fam. Cancer* *7*, 41–52.
- Bolmain, E.S., and Waldman, S.A. (2016). Does obesity promote the development of colorectal cancer? *Expert Rev. Anticancer. Ther.* *16*, 465–467.
- Borugian, M.J., Sheps, S.B., Whittemore, A.S., Wu, A.H., Potter, J.D., and Gallagher, R.P. (2002). Carbohydrates and colorectal cancer risk among Chinese in North America. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* *11*, 187–193.
- Bosman, F.T. (2009). Les biomarqueurs prédictifs dans le cancer colorectal. *Rev. Médicale Suisse* 1513–1518.
- Botterie, E., Iodice, S., Raimondi, S., Maisonneuve, P., and Lowenfels, A.B. (2008). Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology.* *134*, 95.
- Bouchet, A., and Cuilleret, J. (1997). Anatomie topographique descriptive fonctionnelle L'abdomen, la région rétro-péritonéale, le petit bassin, le périnée (Lyon: Elsevier Masson).
- Boulet, T., and Descotes, J.-M. (2014). L'ACTIVITÉ PHYSIQUE ET SPORTIVE POUR LUTTER CONTRE LE CANCER Comprendre et pouvoir de transmettre l'information (Neuilly sur saine: CAMI sport et cancer).
- Boursi, B., Mantani, R., Haynes, K., and Yang, Y.-X. (2016). Parkinson's disease and colorectal cancer risk-A nested case control study. *Cancer Epidemiol.* *43*, 9–14.
- Boutron, M.C., Faivre, J., Dop, M.C., Quipourt, V., and Senesse, P. (1995). Tobacco, alcohol, and colorectal tumors: a multistep process. *Am. J. Epidemiol.* *141*, 1038–1046.

## Références bibliographiques

---

Boutron-Ruault, M.C. (2007). : Probiotiques et cancer colorectal. *Nutrition clinique et métabolisme. Nutr. Clin. Métabolisme* 85–88.

Boutron-Ruault, M.C., Senesse, P., Meance, S., and al (2001). Energy intake, body mass index, physical activity, and the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Nutr. Cancer.* 39, 7.

Bouvard, V., Loomis, D., Guyton, K.Z., Grosse, Y., Ghissassi, F.E., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., Mattock, H., Straif, K., and International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group (2015). Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol.* 16, 1599–1600.

Briot, K. (2010). Correspondances en métabolismes hormones Diabètes et Nutrition, Vitamine D : effets osseux, musculaires et autres ... *Mise Au Point.* 17, 175–182.

Brooker, C. (2000). *Le corps humain: Étude, structure et fonction (De Boeck Supérieur).*

Bruce, W.R., Wolever, T.M.S., and Giacca, A. (2000). Mechanisms linking diet and colorectal cancer: the possible role of insulin resistance. *Nutr. Cancer* 37, 19–26.

Buecher, B., and de Pauw, A. (2012). Formes héréditaires des cancers colorectaux. *Rev. Médecine Interne* 33, 471–474.

Buecher, B., De Paw, A., Frenaux, P., and Rouleau, E. (2011). Instabilité des microsatellites et cancers colorectaux Microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Dig* 3, 200–2003.

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

Burkitt, D.P. (1969). Related disease, related cause? *Lancet Oncol* 2, 1229–1231.

### -C-

Camille (2015). les fibres dans le cadre d'un régime alimentaire sain. *CareVox.*

Cannata, D., Fierz, Y., Vijayakumar, A., and LeRoith, D. (2010). Type 2 diabetes and cancer: what is the connection? *Mt. Sinai J. Med* 77, 197–213.

Catala, M., andré, J.M., and Poirier, J. (2007). *histologie: organes, ststèmes et appareils.*

Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E (2009) Worldwide Variations in Colorectal Cancer. *CA: A. Cancer Journal for Clinicians* 59. 366-378.

Chan, A.T., and Giovannucci, E.L. (2010).Primary Prevention of Colorectal Cancer.*Gastroenterology* 138, 2029–2043.e10.

Chan, K.K., Dassanayake, B., Deen, R., Wickramarachchi, R.E., Kumarage, S.K., Samita, S., and Deen, K.I. (2010). Young patients with colorectal cancer have poor survival in the first twenty months after operation and predictable survival in the medium and long-term: analysis of survival and prognostic markers. *World J. Surg. Oncol.* 8, 82.

Chao, A., Connell, C.J., Jacobs, E.J., and al (2004). Amount, type, and timing of recreational physical activity in relation to colo, and rectal cancer in older adults: The cancer prevention study II nutrition cohort. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 13, 95.

## Références bibliographiques

---

Cheadle, J.P., and Sampson, J.R.(2007) MUTHY-associated polyposis-from defect in base excision repair to clinical genetic testing. *DNA repair (AMST)* 6: 274-279.

Cho, E., Smith-Warner, S.A., Spiegelman, D., and al (2004). Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J. Natl. Cancer. Inst.* 96, 22.

Clavel-Chapelon, F., and Boutron-Ruault, M.-C. (2005). Risque de cancer colorectal : la viande rouge en cause, le poisson protecteur. *J. Natl. Cancer Institute* 97, 3.

Colbert, L.H., Hartman, T.J., Malila, N., Limburg, P.J., Pietinen, P., Virtamo, J., Taylor, P.R., and Albanes, D. (2001).Physical activity in relation to cancer of the colon and rectum in a cohort of male smokers.*Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 10, 265–268.

Colin, A., Smith, G., Carey, F.A., Wolf, C.R., and Steele, R.J.C. (2005). COLORECTAL CANCER The prognostic significance of K-ras, p53, and APC mutations in colorectal carcinoma. *Group.bmj.com* 54, 1283–1286.

Cordonnier, E. (2012). Prédisposition au cancer du colon et au mélanome Formes monogéniques, implications médicales.

Crosnier, C., Stamatakis, D., and Lewis, J. (2006). Organizing cell renewal in the intestine: stem cells, signals and combinatorial control. *Nat Rev Genet* 7, 349–359.

Cucina, A., Dinicola, S., Coluccia, P., Proietti, S., D'Anselmi, F., Pasqualato, A., and Bizzarri, M. (2012). Nicotine stimulates proliferation and inhibits apoptosis in colon cancer cell lines through activation of survival pathways. *J. Surg. Res* 178, 233–241.

### -D-

Dai, Z., Xu, Y.-C., and Niu, L. (2007). Obesity and colorectal cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *World J. Gastroenterol* 13, 4199–4206.

Davidson, N.D. (2007) Genetic testing in colorectal cancer : who, when, how and why. *Keio J Med* 56, 14-20.

Davies, H., Bignell, J.B., Cox, C., and al (2002). Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*.

De la chapelle, A. (2005). The incidence of Lynch syndrome. *Fam Cancer* 4, 233–237.

Dehlavi, A., Nichita, C., Bertolini, A., Dorta, G., and Brondolo, V.K. (2011). Prévention du cancer colorectal. *Rev. Médicale Suisse* 1704–1709.

Desselle, F., Verset, G., Louis, E., and Van Daele, D. (2012). le syndrome de lynch et instabilité dans les microsatellites: revue de littérature. *Rev Med Liège* 67-12, 638-643.

Dominic, O.G., McGarrity, T., Dignan, M., and Lengerich, E.J. (2009). American College of Gastroenterology Guidelines for Colorectal Cancer Screening 2008. *Am. J. Gastroenterol* 104, 2626-2627-2629.

Dowse, G.K., Zimmet, P.Z., Gareeboo, H., George, K., Alberti, M.M., Tuomilehto, J., Finch, C.F., Chitson, P., and Tulsidas, H. (1991). Abdominal obesity and physical inactivity as risk factors for NIDDM and impaired glucose tolerance in Indian, Creole, and Chinese Mauritians. *Diabetes Care* 14, 271–282.

## Références bibliographiques

---

Duffour, J. (2012). Le processus de cancérisation.

Dukas, L., Willett, W.C., Colditz, G.A., and al (2000). Prospective study of bowel movement, laxative use, and risk of colorectal cancer among women. *Am. J. Epidemiol* 151, 958–964.

Duval, A., and Hamelin, R. (2002). Mutation at coding repeat sequences in mismatch repair-deficient human cancer : traveled a new concept of genes for instability. *Cancer Res* 9, 54.

### -E-

Ekmekcioglu, C., Wallne, P., Kundi, M., Weisz, U., Haas, W., and Hutter, H.-P. (2016). Red meat, diseases and healthy alternatives: A critical review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 0.

El Housse, H., Ajbara, W., Amsaguine, S., El amrani, N., Drissi, H., Ahallat, M., and Raddallah, D. (2015). Profils épidémiologique et anatomoclinique d'une population marocaine atteinte de cancer colorectal. *J. Afr. Cancer* 95–99.

Ellegren, H. (2004). Microsatellites: simple sequences with complex evolution. *Nat. Rev. Genet* 5, 435–445.

ESMO, and Le Fonds Anticancer (2014). *Cancer Colorectal Guide pour les Patients.*

Etienne, B., et Fondation, A. (2012). *CANCER COLORECTAL : RETIRER LES POLYPES RÉDUIT LE RISQUE DE CANCER MORTEL.* E-Santéfr.

Evrik, M., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Rebelo, M., and Parkin, D.M. (2012). Cancer Incidence and Mortality. *Int. Agency Res. Cancer* 1.

### -F-

Fabre, E., Spano, J.P., and Altan, D. (2000). Le cancer du côlon: mise en point. *Bull. Cancer (Paris)* 87, 5–20.

Faivre, J. (2001). *Épidémiologie et prévention du cancer colorectal* (Springer Science & Business Media).

Fearnhead, N.C, Britton, MP., and Bodmer, W.F. (2001). The ABC of APC. *Hum Mol Genetics* 10, 33.

Fearon, E.R. (2011). Molecular Genetics of Colorectal Cancer. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis* 6, 479–507.

Fearon, E.R., and Vogelstein, B. (1990). A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 61, 759–767.

Fedirko, V., Tramacere, I., Bagnardi, V., Rota, M., Scotti, L., Islami, F., Negri, E., Straif, K., Romieu, I., La Vecchia, C., et al. (2011). Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 22, 1958–1972.

## Références bibliographiques

---

Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E., Lortet-tienlent, J., and al (2013). Cancer incidence and mortality patterns in Europ: estimates for 40 countries in 2012. *Eur. J. Cancer* 49, 403.

Flood, A., Rastogi, T., Wirfalt, E., and al (2008). Diatery patterns as identified by factor analysis and colorectal cancer among middle-aged Americans. *Am. J. Clin. Nat* 88, 84.

Flourié, B., and al (2003). Cancers et MICI. *Gastroentérologie Clin. Biol* 27, 104–111.

Fréour, P. (2015). L'excès de viande rouge classé cancérrogène. *Le Figaro.fr*.

Friedl, W., Caspari, R., Sengteller, M., Uhlhaas, S., Lamberti, C., Jungck, M., Kadmon, M., Wolf, M., Fahnenstich, J., Gebert, J., et al. (2001). Can APC mutation analysis contribute to therapeutic decisions in familial adenomatous polyposis? Experience from 680 FAP families. *Gut* 48, 515–521.

Friendenreich, C.M., and Oreistein, M. (2008). Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *Nature* 132, 3456–3466.

Fuchs, C.S., Giovannucci, E.L., Colditz, G.A., Hunter, D.J., Stampfer, M.J., Rosner, B., Speizer, F.E., and Willett, W.C. (1999). Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N. Engl. J. Med.* 340, 169–176.

### -G-

Galas, A., and Miszczyk, J. (2016). Aberrations Involving Chromosome 1 as a Possible Predictor of Odds Ratio for Colon Cancer - Results from the Krakow Case-Control Study. *PLoS ONE* 11.

Galiatsatos, P., and Foulkes, W.D. (2006). Familial adenomatous polyposis. *Am. J. Gastroenterol.* 101, 385–398.

Gallot, D. (2006). Colectomies pour cancer des côlons descendant, iliaque et transverse par voie ouverte. *EMC - Tech. Chir. - Appar. Dig.* 1, 1–15.

Gariani, K., Tran, C., and Philippe, J. (2010). Diabète et cancer : une association pernicieuse.

Gauthier, J.M. (1999). Les protéines Smad et TGFβ : l'heure est à l'intégration.... *Medecine/sciences* 15, 1039–1041.

Gerber, M., Boutron-Ruault, M.C., Ruboli, E., Scalbert, A., and Siess, M.-H. (2002). Actualités en cancérologie : fruits, légumes et cancers. Une synthèse du réseau Nacre. *Bull. Cancer (Paris)* 89, 293–312.

Giovannucci, E. (1995). Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control* 6, 164–179.

Giovannucci, E., Harlan, D.M., Archer, M.C., Bergenstal, R.M., Gapstur, S.M., Habel, L.A., Pollak, M., Regensteiner, J.G., and Yee, D. (2010). Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 33, 1674–1685.

Goujon, G., and Lecomote, T. (2009). Le syndrome HNPCC/Lynch. *Lett. Hépatogastroentérologie* 12, 210–214.



## Références bibliographiques

---

Grant, W.B., and Garland, C.F. (2006). The association of solar ultraviolet B (UVB) with reducing risk of cancer: multifactorial ecologic analysis of geographic variation in age-adjusted cancer mortality rates. *Anticancer Res.* 26, 2687–2699.

Green, C.J., de Dauwe, P., Boyle, T., Tabatabaei, S.M., Fritschi, L., and Heyworth, J.S. (2014). Tea, Coffee, and Milk Consumption and Colorectal Cancer Risk. *J. Epidemiol.* 24, 146–153.

Gribovskaja-Rupp, I., Kosinski, L., and Ludwig, K.A. (2011). Obesity and colorectal cancer. *Clin. Colon Rectal Surg* 24, 229–243.

Gu, Y., and Lu, A.L. (2001). Differential DNA recognition and glycosylase activity of the native human MutY homolog (hMYH) and recombinant hMYH expressed in bacteria. *Nucleic Acids Res* 29, 74.

Gueguen, Y., Mouzat, K., Ferrari, L., and al (2006). Les cytochromes P450 : métabolisme des xénobiotiques, régulation et rôle en clinique. *Ann Biol. Clin* 64, 535–548.

Gunter, M.J., and Leitzmann, M.F. (2006). Obesity and colorectal cancer: epidemiology, mechanisms and candidate genes. *J. Nutr. Biochem* 17, 145–156.

### -H-

Haenszel, W., and Correa, P. (1973). Cancer of the large intestine: epidemiologic findings. *Dis. Colon Rectum* 16, 371–377.

Hajj Hussein, I.-A., Tohme, R., Barada, K., Mostafa, M.H., Freund, J.-N., Jurjus, R.A., Karam, W., and Jurjus, A. (2008). Inflammatory bowel disease in rats: bacterial and chemical interaction. *World J. Gastroenterol* 14, 4028–4039.

Hamdi Cherif M, Bidoli E, Birri S, Mahnane A, Zaidi Z, Boukharouba H, Moussaoui H, Kara L, Ayat A, Makhloufi K, et al. (2015). Cancer estimation of incidence and survival in Algeria 2014. *J. Cancer Res. Ther.* 3, 100–104.

Hamilton, S.R., Henson, D.E, Jass, J.R, Meera Khan, P., Lynch, H., Perucho, M., Smyrk, T., Sobin, L., Srivastava, S. (1997) A National Cancer Institute workshop on hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome : meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 89, 1758-1762.

Half, E., Bercovich, D., and Rozen, P. (2009). Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J. Rare Dis* 4, 22.

HAS (2013). Dépistage et prévention du cancer colorectal : Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS).

Heresbach ., and Bulois (2014). Risque de néoplasie colorectale, comorbidités et facteurs environnementaux. Faut-il revoir les recommandations de dépistage en 2014 ? 18.

Herbaux, M. (2015). Bienfaits de la pratique du vélo (et de l'activité physique en général).

Heron, J.F. (2014). Panitumumab ou Vectibix.

## Références bibliographiques

---

Hoff, P.M. (2005). Is There a Role for Routine p53 Testing in Colorectal Cancer? *J. Clin. Oncol.* 23, 7395–7396.

Howe, G., Aronson, K.J., Benito, E., and al (1997). The relationship between dietary fat intake and risk of colorectal cancer: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *Cancer Causes Control* 8, 28.

Hunt, R., Quigley, E., Zaigham, A., and al (2013). Prise en charge des symptômes gastro-intestinaux courants dans la communauté Perspective globale concernant les brûlures rétrosternales, la constipation, le ballonnement et la douleur/la gêne abdominales. *WGO Glob. Guidel. Common GI Symptoms* 2, 42.

Hunter, D.J. (2005). Gene-environment interactions in human diseases. *Natl. Rev. Cancer* 6, 98.

Hunter, T. (1991). Cooperation between oncogenes. *Cell* 64, 249–270.

Huxley, R.R., Ansary-Moghaddam, A., Clifton, P., Czernichow, S., Parr, C.L., and Woodward, M. (2009). The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. *Int. J. Cancer* 125, 171–180.

### -I-

IARC (2012). Dernières statistiques mondiales sur le cancer.

Ibosquet (2012). La polypose associée aux mutations bi-alléliques du gène MUTYH. *Inst. Natl. Cancer* 146.

Ikushima, H., and Miyazono, K. (2010). TGFbeta signalling: a complex web in cancer progression. *Nat. Rev. Cancer* 10, 415–424.

INCA (2011). Alcool et cancer.

INCA (2012). Fiche repère Activité physique et cancers.

INCA (2013). Référentiel de pratique pour la prévention et le dépistage du cancer colorectal.

INCA (2015). Alimentation - Réduire les risques de cancer.

Ishihara, J., Inoue, M., Iwasaki, M., and al (2008). Dietary calcium, vitamin D, and the risk of colorectal cancer. *Am. J. Clin. Nat* 88, 83.

Isly, H. (2011). LE COLON.

Iswarya, S.K., Premarajan, K.C., Kar, S.S., Kumar, S.S., and Kate, V. (2016). Risk factors for the development of colorectal carcinoma: A case control study from South India. *World J. Gastrointest. Oncol.* 8, 207–214.

### -J-

- Jacobs, L.R. (1986). Relationship between dietary fiber and cancer: metabolic, physiologic, and cellular mechanisms. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med. Soc. Exp. Biol. Med. N. Y. N* 183, 299–310.
- Janah, H., Elouazzani, H., Souhi, H., Naji-Amrani, H., Zegmout, A., Rhorfi, I.A., and Abid, A. (2014). Est-ce que le fumeur connaît les méfaits du tabac? *Pan Afr. Med. J.* 19.
- Jandova, J., Ohlson, E., Torres B S, M.R., DiGiovanni, R., Pandit, V., Elquza, E., and Nfonsam, V. (2015). Racial disparities and socioeconomic status in the incidence of colorectal cancer in Arizona. *Am. J. Surg.*
- Jasperson, K.W., Tuohy, T.M., Neklason, D.W., and Burt, R.W. (2010). Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 138, 2044–2058.
- Jänne, P.A., and Mayer, R.J. (2000). Chemoprevention of colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 342, 1960–1968.
- Jenab, M., Bueno-de-Mesquita, H.B., Ferrari, P., and al (2010). Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in european populations: A nested case-control study. *BMJ* 340.
- Jiricny, J. (2006) The multifaceted mismatch-repair system. *Nat. Rev. Molucular Cell Biol* 7, 335-346.
- Johnson, C.M., Wei, C., Ensor, J.E., Smolenski, D.J., Amos, C.I., Levin, B., and Berry, D.A. (2013). Meta-analyses of Colorectal Cancer Risk Factors. *Cancer Causes Control CCC* 24, 1207–1222.
- Jurjus, A., Eid, A., Al Kattar, S., Zeenny, M.N., Gerges-Geagea, A., Haydar, H., Hilal, A., Oueidat, D., Matar, M., Tawilah, J., et al. (2015). Inflammatory bowel disease, colorectal cancer and type 2 diabetes mellitus: The links. *BBA Clin* 5, 16–24.

### -K-

- Karoui, M., Tresallet, C., Brouquet, A., Penna, C., and Ravanyi, H. (2007). Carcinogénèse colorerctale : mécanismes génétiques et épigénétiques de la progression tumorale et classification moléculaire des cancers colorectaux. *144*, 97–105.
- Keum, N., Aune, D., Greenwood, D.C., Ju, W., and Giovannucci, E.L. (2014). Calcium intake and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *Int. J. Cancer* 135, 1940–1948.
- Kim, J.J., Shajib, M.S., Manocha, M.M., and Khan, W.I. (2012). Investigating intestinal inflammation in DSS-induced model of IBD. *J Vis Exp*.
- Koushik, A., Hunter, D.J., Spiegelman, D., Beeson, W.L., van den Brandt, P.A., Buring, J.E., Calle, E.E., Cho, E., Fraser, G.E., Freudenheim, J.L., et al. (2007). Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies. *J. Natl. Cancer Inst.* 99, 1471–1483.

### -L-

La ligue contre le cancer (2009). les cancers du colon et du rectum.

Laird, P.W. (2003). The power and the promise of DNA methylation marks. *Natl. Rev. Cancer* 3, 66.

Lambert, R. (2009). Épidémiologie du cancer colorectal (CCR). *Cancero Dig.* 1, 2–6.

Lamperchet, S.A., and Lipkin, M. (2003). Chemoprevention of colon cancer by calcium, vitamin D and folate: molecular mechanisms. *Natl. Rev. Cancer* 3, 601–614.

Lanz, S., and Ligue suisse contre le cancer (2015). Le cancer du colon et du rectum.

Lappe, J.M., Travers-Gustafson, D., Davies, K.M., Recker, R.R., and Heaney, R.P. (2007). Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am. J. Clin. Nutr* 85, 1586–1591.

Larsson, S.C., and Wolk, A. (2007). Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am. J. Clin. Nutr* 86, 556–565.

Laurent-Puig, P. (2013). Génétique et médecine personnalisée du cancer du côlon : dépistage de masse, approche familiale et pharmacogénétique. In *La Prévention Du Risque En Médecine : D'une Approche Populationnelle À Une Approche Personnalisée*, P. Corvol, ed. (Paris: Collège de France), p.

Laurent-Puig, P., Landi, B., and Lievre, A. (2005). Intérêt clinique de la détermination de l'instabilité microsatellitaire des cancers colorectaux. *Gastroentérologie Clin. Biologie* 29, 657–658.

Laurenty, A.-P., Selves, J., and Guimbaud, R. (2014). Biomarqueurs des cancers colorectaux utiles en pratique clinique.

Lecomte, T., and Laurent-Puig, P. (2008). Les cancers digestifs. In *Genetique*, pp. 24–43.

Leggett, B., and Whitehall, V.L. (2010). Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroentérologie* 138, 2088–2100.

Leprince, D., Deltour, S., and Chopin, V. (2005). Modifications épigénétiques et cancer. *Chopin Med.* 21, 11.

Leroy, K. (2004). TEST MMR POUR TUMEURS COLIQUES EN PRATIQUE COURANTE ?

Leujeune, S. (2012). Le diagnostic du syndrome de Lynch : la démarche en oncogénétique. *Génétique*.

Liang, P.S., Chen, T.-Y., and Giovannucci, E. (2009). Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cancer* 124, 2406–2415.

## Références bibliographiques

---

- Lichtenstein, P., Holm, N., Verkasalo, P.K., Iliadou, A., Kaprio, J., and Koskenvuo, M. (2000). Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *343*, 87–85.
- Lieber, C.S. (2000). Alcohol: its metabolism and interaction with nutrients. *Annu Rev Nut* 20, 395–430.
- Liève, A. (2010). Mutations du gène KRAS et réponse aux anticorps anti-EGFR dans les cancers colorectaux : ce qu'il faut retenir. *Lett. L'Hépatogastroentérologie* 13, 192–195.
- Liève, A., and Laurent-Puig, P. (2010). La voie de signalisation RAS/MAPK. *Cancérologie Deg* 12, 38–42.
- Ligtenberg, M.J.L., Kuiper, R.P., Chan, T.L., Goossens, M., Hebeda, K.M., Voorendt, M., Lee, T.Y.H., Bodmer, D., Hoenselaar, E., Hendriks-Cornelissen, S.J.B., et al. (2009). Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nat. Genet.* 41, 112–117.
- Liu, Z., Brooks, R.S., Ciappio, E.D., Kim, S.J., Crott, J.W., Bennett, G., Greenberg, A.S., and Mason, J.B. (2012). Diet-induced obesity elevates colonic TNF- $\alpha$  in mice and is accompanied by an activation of Wnt signaling: a mechanism for obesity-associated colorectal cancer. *J. Nutr. Biochem.* 23, 1207–1213.
- Loic (2012). Etude Nutrinet : Les français ne mangent pas assez de fibres. *Manger Cru*.
- Lopez, A., Manfredi, S., and Faivre, J. (2014). Le dépistage du cancer colorectal. *Oncologie* 16, 491–498.
- Lüchtenborg, M., White, K.K.L., Wilkens, L., Kolonel, L.N., and Le Marchand, L. (2007). Smoking and colorectal cancer: different effects by type of cigarettes? *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 16, 1341–1347.
- Lüllmann-Rauch, R. (2008). *Histologie (De Boeck Supérieur)*.
- Lukas, M. (2010). Inflammatory bowel disease as a risk factor for colorectal cancer. *Dig. Dis. Basel Switz.* 28, 619–624.
- Lynch, H.T., and de la Chapelle, A. (2003). Hereditary colorectal cancer. *N. Engl. J. Med* 348, 919–932.
- Lynch, H.T., Lynch, P.M., Lynch, J.F., and Attard, T. (2008) Hereditary colorectal cancer syndromes : molecular genetics, genetic counseling, diagnosis and management. *Fam Cancer* 7, 27-39.
- Lynch, H.T., Smyrk, T.C., Watson, P., Lanspa, S.J., Lynch, J.F., Lynch, P.M., Cavalieri, R.J., and Boland, C.R. (1993). Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology* 104, 1535–1549.

### -M-

Ma, J., Giovannucci, E., Pollak, M., Leavitt, A., Tao, Y., Gaziano, J.M., and Stampfer, M.J. (2004). A prospective study of plasma C-peptide and colorectal cancer risk in men. *J. Natl. Cancer Inst* 96, 546–553.

Macrae, F., du Sart, D., and Nasioulas, S. (2009). Familial adenomatous polyposis. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 23, 197–207.

Martínez, M.E., Giovannucci, E., Spiegelman, D., Hunter, D.J., Willett, W.C., and Colditz, G.A. (1997). Leisure-time physical activity, body size, and colon cancer in women. Nurses' Health Study Research Group. *J. Natl. Cancer Inst* 89, 948–955.

Martinez-Useros, J., and Garcia-Foncillas, J. (2016). Obesity and colorectal cancer: molecular features of adipose tissue. *J Transl Med* 14, 21.

Masson, E. (2003). Cancer du côlon.

Mathieu, M. (2012). L'oncogénétique.

Mattar, M.C., Lough, D., Pishvaian, M.J., and Charabaty, A. (2011). Current management of inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res* 4, 53–61.

MD, D.P.K., MD, J.M.D., MD, S.E.K., MD, B.L., and MD, J.E.T. (2001). *Gastrointestinal Oncology: Principles and Practice* (Philadelphia: LWW).

Meddah, D., Meddah, B., Tir rouil, A., Ghalek, M., and Sahraoui, T. (2009). Étude épidémiologique du cancer du côlon chez des patients de l'Ouest algérien. *J. Afr. Cancer I*, 31–35.

Meier, J., and Sturm, A. (2011). Current treatment of ulcerative colitis. *World J. Gastroenterol* 17, 3204–3212.

Mesli, S.N., Regagba, D., Tidjani, A., Benkhalfat, M., and Abi-Ayad, C. (2016). Analyse des facteurs histo-pronostiques du cancer du rectum non métastatique dans une série ouest Algérienne de 58 cas au CHU-Tlemcen. *Pan Afr. Mesical J.*

Michels, K.B., Edward Giovannucci, null, Joshipura, K.J., Rosner, B.A., Stampfer, M.J., Fuchs, C.S., Colditz, G.A., Speizer, F.E., and Willett, W.C. (2000). Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers. *J. Natl. Cancer Inst.* 92, 1740–1752.

Moskal, A., Norat, T., Ferrari, P., and Riboli, E. (2007). Alcohol intake and colorectal cancer risk: a dose-response meta-analysis of published cohort studies. *Int. J. Cancer* 120, 664–671.

### -N-

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

Niessen, R.C., Hofstra, R.M.W., Westers, H., Ligtenberg, M.J.L., Kooi, K., Jager, P.O.J., de Groote, M.L., Dijkhuizen, T., Olderode-Berends, M.J.W., Hollema, H., et al. (2009).

## Références bibliographiques

---

Germline hypermethylation of MLH1 and EPCAM deletions are a frequent cause of Lynch syndrome. *Genes. Chromosomes Cancer* 48, 737–744.

Norat, T., Bingham, S., Ferrari, P., Slimani, N., Jenab, M., Mazuir, M., Overvad, K., Olsen, A., Tjønneland, A., Clavel, F., et al. (2005). Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J. Natl. Cancer Inst.* 97, 906–916.

Noshok, N., Shimak, N., Irahara, N., and al (2009). Dntm 3 B expression might contribute to CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Clin. Cancer Res* 15, 71.

Notarnicola, M., Pisanti, S., Tutino, V., Bocale, D., Rotelli, M.T., Gentile, A., Memeo, V., Bifulco, M., Perri, E., and Caruso, M.G. (2011). Effects of olive oil polyphenols on fatty acid synthase gene expression and activity in human colorectal cancer cells. *Genes Nutr.* 6, 63–69.

### -O-

Olschwang, S., and Eisinger (2010). Analyse des gènes du MisMatch Repair dans le syndrome de Lynch MisMatch Repair genes and Lynch syndrome, recent updates. *Cancérologie Deg* 2, 104–110.

Otani, T., Iwasaki, M., Yamamoto, S., Sobue, T., Hanaoka, T., Inoue, M., and Tsugane, S. (2003). Public Health Center-based Prospective Study group : Alcohol consumption, smoking, and subsequent risk of colorectal cancer in middle-aged and elderly Japanese men and women: Japan Public Health Center-based prospective study. 12 500.

Oukal (2009). Les mécanismes de la cancérogénèse exemple du cancer Colorectal.

### -P-

Parajuli, R., Bjerkaas, E., Tverdal, A., Selmer, R., Le Marchand, L., Weiderpass, E., and Gram, I.T. (2013). The Increased Risk of Colon Cancer Due to Cigarette Smoking May Be Greater in Women than Men. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 22, 862–871.

Peeters, P.J.H.L., Bazelier, M.T., Leufkens, H.G.M., de Vries, F., and De Bruin, M.L. (2015). The risk of colorectal cancer in patients with type 2 diabetes: associations with treatment stage and obesity. *Diabetes Care* 38, 495–502.

Peltomäki, P., and Vasen, H. (2004). Mutations associated with HNPCC predisposition -- Update of ICG-HNPCC/INSiGHT mutation database. *Dis. Markers* 20, 269–276.

Perron, L.M.D., and Ph, D. (2011). L'incidence du cancer colorectal selon le sexe et le site anatomique. *Québec* 11, 2011.

Piard, F., Martin, L., Chapusot, C., Ponnelle, T., and Monges, G. (2008). Nouveaux facteurs histopronostiques du cancer colorectal. *Gastroentérologie Clin. Biologie* 26, 62–73.

Pietinen, P., Malila, N., Virtanen, M., Hartman, T.J., Tangrea, J.A., Albanes, D., and Virtamo, J. (1999). Diet and risk of colorectal cancer in a cohort of Finnish men. *Cancer Causes Control CCC* 10, 387–396.

Pino, M.S., and Chung, D.C. (2010). Chromosomal Instability Pathway in Colon Cancer. *Gastroentérologie* 138, 2059–2072.

## Références bibliographiques

---

Pourquie, P. (2006). La réparation de l'ADN, cible potentielle d'un développement thérapeutique en cancérologie (France).

Prior, I.A., and Hancock, J.F. (2012). Ras trafficking, localization and compartmentalized signalling. *Semin. Cell Dev. Biol* 23, 145–153.

Prudhomme, M. (2012). Anatomie de tube digestif.

Psaltopoulou, T., Kostis, R.I., Haidopoulos, D., Dimopoulos, M., and Panagiotakos, D.B. (2011). Olive oil intake is inversely related to cancer prevalence: a systematic review and a meta-analysis of 13800 patients and 23340 controls in 19 observational studies. *Lipids Health Dis.* 10, 127.

### -R-

Radišauskas, Kuzmickienė, Milinavičienė, and Everatt (2016). Hypertension, serum lipids and cancer risk: A review of epidemiological evidence. 92.

Rehm, J. (2011). The risks associated with alcohol use and alcoholism. *Alcohol Res. Health J. Natl. Inst. Alcohol Abuse Alcohol* 34, 135–143.

Robert, J.M. (2011). Signalisation cellulaire et cancer (France: Springer).

Rodgman, A., Smith, C.J., and Perfetti, T.A. (2000). The composition of cigarette smoke: a retrospective, with emphasis on polycyclic components. *Hum Exp Toxicol* 19, 573–595.

Rougier, P. (2004). Cancers du côlon et du rectum : mieux les dépister et mieux les traiter. *Révue Prat.* 133–142.

Rougier, P., Laurent-Puig, P., and Bouche, O. (2005). Nouveaux concepts en cancérologie digestive (France: Wolters Kluwer).

Rouibaa, F., Bakkar, M., Seddik, H., Addioui, T., Filali, F.Z., Akka, R., Desla, H., and Aourarh, A. (2013). Intérêt des prothèses métalliques expansives dans la prise en charge de l'occlusion tumorale colique: expérience d'un service hospitalier Marocain. *Pan Afr. Med. J.* 14.

Rusan, N.M., and Peifer, M. (2008). Original CIN: reviewing roles for APC in chromosome instability. *J. Cell Biol.* 181, 719–726.

Russo, A., Bazan, V., Iacopetta, B., and al (2005). Le Collaborative Study International Cancer TP53 colorectal sur la signification pronostique et prédictive de p53mutation.: Influence du site de la tumeur, le type de mutation, et le traitement adjuvant. *J. Clin. Oncol.* 23, 7518–7528.

Rustgi, A.K. (2007) The genetics of hereditary colon cancer. *Genes Dev* 21, 2525-2538.

### -S-

Sameer, A.S. (2013). Colorectal Cancer: Molecular Mutations and Polymorphisms. *Front. Oncol.* 3.



## Références bibliographiques

---

Sampson, J.R., Cheadle, P.J., Dolwani, S., and Jones, S. (2005). MutYH (MYH) and colorectal cancer. *Biochem Soc Trans* 33, 679–683.

Santi, P., and Benkimoun, P. (2015). Nobel de chimie : la réparation de l'ADN à l'honneur. *Le Monde.fr*.

Scaltriti, M., and Baselga, J. (2006). The epidermal growth factor receptor pathway: a model for targeted therapy. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res* 12, 5268–5272.

Senesse, P., Leichtnam Dugarin, L., Bécouarn, Y., Bey, P., Brusco, S., and al (2005). comprendre le cancer du rectum (France: SOR Savoir).

Shibata, A., Paganini-Hill, A., Ross, R.K., and Henderson, B.E. (1992). Intake of vegetables, fruits, beta-carotene, vitamin C and vitamin supplements and cancer incidence among the elderly: a prospective study. *Br. J. Cancer* 66, 673–679.

Shibutani, S., Takeshita, M., and Grollman, A.P. (1991). Insertion of specific bases during DNA synthesis past the oxidation-damaged base 8-oxodG. *Nature* 349, 4.

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

Soussi, T. (2000). Cycle cellulaire et apoptose : le gène supprimeur de tumeur p53. *Med.* 2000 16, 72.

Spina, C.S., Tangpricha, V., Uskokovic, M., Adorinic, L., Maehr, H., and Holick, M.F. (2006). Vitamin D and cancer. *Anticancer Res.* 26, 2515–2524.

Steinmetz, J., Spyckerelle, y, Guéguen, R., and Dupré, C. (2007). Le tabac et l'alcool augmentent le risque d'adénomes et de cancers colorectaux. *Presse Médicale* 36, 82.

### -T-

Tayyem, R.F., Bawadi, H.A., Shehadah, I., Agraib, L.M., Al-Awwad, N.J., Heath, D.D., and Bani-Hani, K.E. (2015). Consumption of Whole Grains, Refined Cereals, and Legumes and Its Association With Colorectal Cancer Among Jordanians. *Integr Cancer Ther.*

Terry, P., Ekblom, A., Lichtenstein, P., Feychting, M., and Wolk, A. (2001). Long-term tobacco smoking and colorectal cancer in a prospective cohort study. *Int. J. Cancer* 91, 585–587.

Thomas, martin (2015). OMS: la viande rouge “ probablement cancérogène.” *Répub. Seine Marne*.

Thoreson, R., and Cullen, J.J. (2007). Pathophysiology of inflammatory bowel disease: an overview. *Surg. Clin. North Am* 87, 575–585.

Thrift, A.P., Gong, J., Peters, U., Chang-Claude, J., Rudolph, A., Slattery, M.L., Chan, A.T., Locke, A.E., Kahali, B., Justice, A.E., et al. (2015). Mendelian Randomization Study of Body Mass Index and Colorectal Cancer Risk. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol* 24, 1024–1031.

## Références bibliographiques

---

Tomasello, G., Tralongo, P., Damiani, P., Sinagra, E., Di Trapani, B., Zeenny, M.N., Hussein, I.H., Jurjus, A., and Leone, A. (2014). Dismicrobism in inflammatory bowel disease and colorectal cancer: changes in response of colocytes. *World J. Gastroenterol* 20, 18121–18130.

Troche, J.R., Mayne, S.T., Freedman, N.D., Shebl, F.M., Guertin, K.A., Cross, A.J., and Abnet, C.C. (2016). Alcohol Consumption-Related Metabolites in Relation to Colorectal Cancer and Adenoma: Two Case-Control Studies Using Serum Biomarkers. *PLoS One* 11, e0150962.

Tsai-Wu, J.J., Su, H.T., Wu, Y.L., Hsu, S.M., Wu, C.H. (2000) Nuclear localization of the human mutY homologue hMYH. *J. Cell. Biochem.* 77, 77.

Tsoi, K.K.F., Pau, C.Y.Y., Wu, W.K.K., Chan, F.K.L., Griffiths, S., and Sung, J.J.Y. (2009). Cigarette smoking and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 7, 682-688-5.

Tsong, W.H., Koh, W.P., Wang, R., Sun, C.L., and Yu, M.C. (2007). Cigarettes and alcohol in relation to colorectal cancer: the Singapore Chinese Health Study. *Br J. Cancer* 96, 7.

### -U-

Umar, A., and Kunkel, T.A. (1996). DNA-replication fidelity, mismatch repair and genome instability in cancer cells. *Eur. J. Biochem. FEBS* 238, 297–307.

Umar, A., Boland, C.R, Terdiman, J.P, Syngal, S., de la Chapelle, A., Rüschoff, J., et al. (2004) Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 96, 261-268.

Unité cancer environnement (2016). Tabagisme et cancers.

### -V-

Vasen, H.F.A. (2000). Clinical Diagnosis and Management of Hereditary Colorectal Cancer Syndromes. *J. Clin. Oncol.* 18, 81s–92s.

Vasen, H.F., Mecklin, P.J., Khan, P.M and Lynch, H.T. (1991) The international collaborative Group on Hereditary Non - polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis colon Rectum* 34, 424-425.

Vasen, H.F., Möslin, G., Alonso, A., Bernstein, I., Bertario, L., Blanco, I., et al. (2007) Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med. Genet* 44, 353-362.

Vasen, H.F., Watson, P., Mecklin, P.J and Lynch, H.T. (1999) New clinical criteria for hereditary non polyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterologist* 116, 1453-1456.

Venesio, T., Balsamo, A., D'Agostino, V.G., and Ranzani, G.N. (2012). MUTYH-associated polyposis (MAP), the syndrome implicating base excision repair in inherited predisposition to colorectal tumors. *Front. Oncol.* 2.

viguier, J., bourlier, P., karsenti, D., De calan, I, and Danquechin Dorval, E. (2003). Cancer du côlon. *Gasto Enterol.* 18.

## Références bibliographiques

---

Voorrips, L.E., Goldbohm, R.A., van Poppel, G., Sturmans, F., Hermus, R.J., and van den Brandt, P.A. (2000). Vegetable and fruit consumption and risks of colon and rectal cancer in a prospective cohort study: The Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *Am. J. Epidemiol.* *152*, 1081–1092.

### -W-

Wactawski-Wende, J., Kotchen, J.M., Anderson, G.L., Assaf, A.R., Brunner, R.L., O'Sullivan, M.J., Margolis, K.L., Ockene, J.K., Phillips, L., Pottern, L., et al. (2006). Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* *354*, 684–696.

Watanabe, M. (1998). Polymorphic CYP genes and disease predisposition--what have the studies shown so far? *Toxicol. Lett* *102–103*, 167–171.

Weinberg, R. (2013). *The Biology of Cancer*, Second Edition (Garland Science).

Weitz, J., Koch, M., Debus, J., Höhler, T., Galle, P.R., and Büchler, M.W. (2005). Colorectal cancer. *Lancet Lond. Engl.* *365*, 153–165.

World Cancer Research Fund, and American Institute for Cancer Research (2007). *Food, Nutrition, Physical activity and the prevention of cancer: A global perspective.*

### -X-

Xu, B., Sun, J., Sun, Y., Huang, L., Tang, Y., and Yuan, Y. (2013). No evidence of decreased risk of colorectal adenomas with white meat, poultry, and fish intake: a meta-analysis of observational studies. *Ann. Epidemiol.* *23*, 215–222.

### -Y-

Yadav, H., Quijano, C., Kamaraju, A.K., Gavrilova, O., Malek, R., Chen, W., Zerfas, P., Zhigang, D., Wright, E.C., Stuelten, C., et al. (2011). Protection from obesity and diabetes by blockade of TGF- $\beta$ /Smad3 signaling. *Cell Metab* *14*, 67–79.

Yin, L., Grandi, N., Raum, E., and al (2009). Meta-analysis: Longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk. *aliment pharmacol ther* *30*, 25.

Yu, F., Jin, Z., Jiang, H., Xiang, C., Tang, J., Li, T., and He, J. (2014). Tea consumption and the risk of five major cancers: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMC Cancer* *14*, 197.

### -Z-

Zhong, L., Goldberg, M.S., Gao, Y.T., Hanley, J.A., Parent, M.E., and Jin, F. (2001). A population-based case-control study of lung cancer and green tea consumption among women living in Shanghai, China. *Epidemiol. Camb. Mass* *12*, 695–700.

Zulhabri, O., Rahman, J., Ismail, S., Isa, M.R., and Wan Zurinah, W.N. (2012). Predominance of G to A codon 12 mutation K-ras gene in Dukes' B colorectal cancer. *Singapore Med. J.* *53*, 26–31.

*Webographie*

## Webographie

---

(w1) OMS. Types de cancers : classification des cancers [en ligne]. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Types-de-cancers>. (Consulté le 25/05/2016).

(w2) La ligue contre le cancer. Tous les cancers, cancer du colon et du rectum [en ligne]. Disponible sur : <https://www.ligue-cancer.net/localisation/colon-rectum#sthash.ZLY8CcmK.dpuf>. (Consulté le 18/05/2016).

(w3) Colon [en ligne]. Disponible sur : [http://sante-guerir.notrefamille.com/v2/services-sante/article-sante.asp?id\\_guerir=1444](http://sante-guerir.notrefamille.com/v2/services-sante/article-sante.asp?id_guerir=1444). (Consulté juillet 2015).

(w4) Enseignement d'Histologie, PCEM1 et PCEM2, Dr Serge Nataf - le tube digestif [en ligne]. Disponible sur : <http://histoblog.viabloga.com/texts/le-tube-digestif>. (Consulté le : 09 /05/2016).

(w5) Futura-sciences. Rectum [en ligne]. Disponible sur : <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/dico/d/biologie-rectum-2835/>. (Consulté le 5/2/2016).

(w6) structure de la paroi du colon [en ligne]. Disponible sur : <http://www.histology.be/atlas/HSH/HisSpe/HS-Dig-Cln-001-0-b.htm>. (Consulté le 20/05/2016).

(w7) Hélène Girard. L'hygiène intestinale : 3ème pilier de la méthode. Disponible sur : <http://www.kousmine.fr/lhygiene-intestinale-3eme-pilier-de-la-methode/>. (Consulté le 7/2/2016).

(w8) Institut National du Cancer. Le rectum [en ligne]. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-rectum/Le-rectum>. (Consulté le 5/2/2016).

(w9) Journée mondiale du cancer, 4 février [en ligne]. Disponible sur : <http://www.un.org/fr/events/cancerday/>. (Consulté le : 09/05/2016).

(w10) le cancer de la vulve [en ligne]. Disponible sur : <http://combattrelecancer.e-monsite.com/pages/le-cancer-de-la-vulve.html>. (Consulté le 10/05/2016).

## Webographie

---

(w11) L'association pour le dépistage du cancer colorectal en Alsace. Le cancer colorectal [en ligne]. Disponible sur : [http://www.adeca68.fr/le\\_cancer\\_colorectal/histoire\\_naturelle/polypes\\_et\\_adenomes\\_colorectal\\_aux.178.html](http://www.adeca68.fr/le_cancer_colorectal/histoire_naturelle/polypes_et_adenomes_colorectal_aux.178.html). (Consulté le 12/03/2016).

(w12) Séquence adénome- cancer [en ligne]. Disponible sur : <http://campus.cerimes.fr/hepatogastroenterologie/enseignement/item148/site/html/images/fig9-2.jpg> . (Consulté le 06/02/2016).

(w13) La progression d'un CCR [en ligne]. Disponible sur: <http://image.slidesharecdn.com/crc101rats8-150818224323-lva1-app6891/95/colorectal-cancer-101-research-advocacy-training-webinar-10-638.jpg?cb=1440025459> . (Consulté le 16/05/2016).

(w14) Institut National Du Cancer. Stade du cancer colorectal [en ligne]. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Stades-du-cancer-colorectal>. (Consulté le 01/02/2016).

(w15) UCGT. La chirurgie colorectale [en ligne]. Disponible sur : [http://www.ucgt.fr/project/resources/img/type9/tnm\\_1.png](http://www.ucgt.fr/project/resources/img/type9/tnm_1.png). (Consulté le 12/02/2016).

(w16) L'Institut National Du Cancer. Diagnostic [en ligne]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Diagnostic>. (Consulté le 15/03/2016).

(w17) CHdC. Le cancer du colon et du rectum [en ligne]. Disponible sur: <http://www.onco-ghdc.be/itineraire-clinique/nos-services-detail/cancer-colon-rectum>. (Consulté le 25/05/2016).

(w18) Cancer: Molecular Biology [en ligne]. Disponible sur : <http://cancer2000.net/molecular%20biology/page2.htm>. (Consulté le 31/05/2016).

(W19) Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Les facteurs de risque à l'origine du cancer colorectal [en ligne]. Disponible sur <http://www.fondation-arc.org/Le-cancer-colorectal/les-facteurs-de-risque-a-l-origine-du-cancer-colorectal.html>. (Consulté le 12/04/2016).

## Webographie

---

(w20) Société Canadienne Du Cancer. L'alcool [en ligne]. Disponible sur : <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/what-is-a-risk-factor/alcohol/?region=on> . (consulté le 25/04/2016).

(w21) Le figaro. Un seul verre d'alcool augmente le risque de cancer [en ligne]. Disponible sur : <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2009/02/18/9432-seul-verre-dalcool-augmente-risque-cancer>. (Consulté le 20/04/2016).

(w22) Inserm. FIBRES, VIANDE ET POISSON : LE LIEN AVEC LE CANCER COLORECTAL [en ligne]. Disponible sur : <http://www.e3n.fr/index.php/principaux-resultats/cancer-colorectal/112-fibres-viande-et-poisson-le-lien-avec-le-cancer-colorectal>. (Consulté: Avril 2016).

(w23) Extension. Certaines viandes rouges causent le cancer [en ligne]. Disponible sur : <http://www.extenso.org/article/certaines-viandes-rouges-causent-le-cancer/>. (Consulté le 12/04/2016).

(w24) EUFIC. Les fibres: quel rôle dans le cadre d'un régime alimentaire sain? [en ligne]. Disponible sur : <http://www.eufic.org/article/fr/nutrition/fibres/artid/fibre-role-regime-alimentaire/>. (Consulté le 1/05/2016).

(w25) association canadienne du cancer colorectal. Saines habitudes de vie [en ligne]. Disponible sur : <http://www.colorectal-cancer.ca/fr/mode-vie-sain/mode-vie-sain/>. (Consulté mai 2016).

(w26) Savoir laitier. Cancer colorectal [en ligne]. Disponible sur : <https://www.savoirlaitier.ca/donnees-scientifiques/cancer/cancer-colorectal>. (Consulté le 30 Avril 2016).

(w27) Institut National Du Cancer. Les maladies inflammatoires [en ligne]. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Facteurs-de-risque/Maladies-inflammatoires>. (Consulté le 29/05/2016).

(w28) Aly abbara. Statistiques médicales et épidémiologiques Outil de calcul médico-statistique permettant l'évaluation des indicateurs de risque et la liaison entre un facteur d'exposition et une maladie [en ligne]. Disponible sur: [http://www.alyabbara.com/utilitaires/statistiques/khi\\_carre\\_rr\\_odds\\_ratio\\_ic.html#OR](http://www.alyabbara.com/utilitaires/statistiques/khi_carre_rr_odds_ratio_ic.html#OR)

## Webographie

---

(w29) <http://www.socscistatistics.com/tests/Default.aspx>

(w31) Association canadienne du cancer colorectal. Saines habitudes de vie [en ligne]. Disponible sur : <http://www.colorectal-cancer.ca/fr/mode-vie-sain/mode-vie-sain/>. (Consulté le 31/03/2016).

(w32) Institut national du cancer. Antécédents familiaux [en ligne]. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Facteurs-de-risque/Antecedents-familiaux>. (Consulté le 20/05/2016).

(w33) Doctissimo santé. Le cancer du colon en chiffres [en ligne]. Disponible sur : [http://www.doctissimo.fr/html/dossiers/cancer\\_colon/sa\\_5402\\_colon\\_chiffres.htm](http://www.doctissimo.fr/html/dossiers/cancer_colon/sa_5402_colon_chiffres.htm). (Consulté le 15/05/2016).



*Annexe*

## Annexe1

### Les stades TNM (w13)

Tumeur	T1 : envahit la muqueuse
	T2 : envahit la musculature
	T3 : envahit la graisse perirectale (meso)
	T4 : envahit un viscère de voisinage
Ganglion	N0 : pas de ganglions envahis
	N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions
	N2 : envahissement de 4 ganglions ou plus
Métastase	M0 : pas de métastase
	M1 : Métastase

### Correspondance stade TNM et I à IV (w13)

Stades	I	T1T2	N0	M0
	II	T3T4	N0	M0
	III	T1 à T4	N1 à N2	M0
	IV	T1 à T4	N0 à N2	M1

## Annexe 2

### Les critères d'Amsterdam établis par l'International Collaborative Group on HNPCC.

<b>Critères d'Amsterdam I (classique) (Vasen et al., 1991)</b>
<p>Pour répondre à ces critères, il faut une famille comportant au moins 3 parents atteints de CCR histologiquement prouvé (<u>critère de nombre</u>) et présentant tous les critères suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. L'un des parents atteints est apparenté au 1<sup>er</sup> degré avec les deux autres atteints (<u>critère d'apparenté</u>)</li><li>2. Au moins deux générations successives sont atteintes</li><li>3. Au moins un des diagnostics de CCR est porté avant l'âge de 50 ans (<u>critère d'âge</u>)</li><li>4. Une polype adénomateuse familiale doit être exclue</li></ol>
<b>Critères d'Amsterdam II (révisés) (Vasen et al., 1999)</b>
<p>Une famille comportant au moins 3 parents atteints d'un cancer histologiquement prouvé appartenant au spectre du syndrome HNPCC ou au cancer associé aux CCR, de l'estomac, des ovaires, de l'endomètre, de l'intestin grêle, de l'uretère ou des cavités rénales, du cerveau et de la peau. Et présentant :</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. L'un des parents atteints est apparenté au 1<sup>er</sup> degré avec les deux autres atteints.</li><li>2. Au moins deux générations successives sont atteintes.</li><li>3. Au moins un des CCR non polyposique, ou cancers associés doivent être détectés avant 50 ans.</li><li>4. Une polype adénomateuse familiale doit être exclue pour les CCR.</li></ol>

## Les critères de Bethesda impliquant dans le syndrome de Lynch

### Critères originaux de Bethesda (Hamilton et al., 1997)

1. Individus avec des cancers dans leur famille qui répondent aux critères d'Amsterdam
2. Individus avec deux tumeurs en relation avec HNPCC, incluant les CCR synchrones, métachrones ou les cancers extra-coliques associés (ovaire, endomètre, gastrique, intestin grêle, rein, uretère..)
3. Individus avec un CCR et un parent au 1<sup>er</sup> degré avec un CCR et/ou un Cancer extra-colique associés à HNPCC et/ou un adénome colorectal ; un des cancers diagnostiqué avant 50 ans et les adénomes avant 40 ans.
4. Individus avec un CCR ou de l'endomètre diagnostiqué avant 50 ans
5. Individus avec un CCR du coté droit avec une structure histopathologique indifférenciée diagnostiqué avant 50 ans
6. Individus avec un CCR avec un type cellulaire en bague à chaton diagnostiqué avant 50 ans
7. Individus avec un adénome diagnostiqué avant 40 ans

### Critères révisés de Bethesda (Umar et al., 2004)

1. Cancer colorectal diagnostiqué chez des patients de moins de 50 ans
2. Présences des tumeurs colorectales synchrones, métachrones ou d'autres tumeurs associées au HNPCC (ovaire, endomètre, gastrique, intestin grêle, rein, uretère, cerveau, pancréas...)
3. CCR avec une histologie MSI-Higt (présence de lymphocytes infiltrant la tumeur, réaction immunitaire identique à la maladie du Crohn, croissanc médullaire) diagnostiqué chez les patients de moins de 60 ans.
4. CCR diagnostiqué chez un ou plusieurs parents au 1<sup>er</sup> degré avec des tumeurs en relation avec HNPCC, avec un des cancers diagnostiqué avant 50 ans.
5. CCR diagnostiqué chez deux parents, ou plus, du 1<sup>er</sup> ou 2<sup>nd</sup> degré avec des tumeurs en relation avec HNPCC indifféremment de l'âge.

## Annexe 3

### Fiche de renseignements du patient

Année .....	N°de Dossier.....
Nom .....	Prénom:.....
Date et lieu de naissance .....	Age :.....
Etat civil.....	Nbre d'Enfants:.....
Adresse :.....	Tel.....
Origine ethnique:.....	Fonction :.....

### Caractéristiques cliniques au diagnostic:

Diagnostic de la maladie :.....	
Age au moment du diagnostic: .....	Année de diagnostic.....
Diabète : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Dyslipidémies : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
Maladies cardiovasculaires : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Type de maladie.....
Autres ATCD personnels.....	

### Analyses biologiques

CA19:9.....ACE..... Autres .....

#### Examens cliniques:

Endoscopie: .....

Echo/ Scanner :.....

#### Thérapie et traitements:

Chirurgie seule .....

Chirurgie + CT .....

CT seule :.....

Chirurgie +CT+ RT:.....

RT seule : .....

Durée du traitement.....

Nbre de cures:.....

### Caractéristiques tumorales

#### A- Données macroscopique :

- **Localisation tumorale** : rectum  colon sigmoïde  colon gauche   
colon transverse  colon droit

- **Aspect** : bourgeonnant  infiltrant  plan

- **Polypes synchrones** : Absents  présents

- **Métastases synchrones** : Absentes  présentes

**Localisations** :.....

#### B- Données histologiques :

- **Type d'adénocarcinomes** : bien  moyennement  peu différencié

- **Envahissement en profondeur** : Intra muqueux (Tis)

Limité à la sous muqueuse (T1)  Limité à la musculuse (T2)

Envahissement à la sous séreuse (T3)

Envahissement de séreuse ou à des organes de voisinage( T4)

- **Extension ganglionnaire :**  
Nombre de ganglions prélevés  Nombre de ganglions envahis
- **Stades pTNM :** .....

### Habitudes de vie personnelle :

#### Prise du tabac :

Non fumeur  Fumeur actuel  Ancien fumeur  date d'arrêt .....

#### Pratique d'une activité physique (sports, marche, vélo .....

Moins d'une heure/ semaine  1 à 3 heures /semaine  plus de 3 heures /semaine

#### Consommation d'alcool

Jamais  occasionnellement  2 à 3 fois /semaine  tous les jours

#### Régime alimentaire :

##### Consommation de viande rouge (bœuf, agneaux.....)

1 fois /semaine  2 à 4 fois /semaine  plus de 5 fois /semaine

##### Consommation de volailles et/ou de viande blanche (poulet, dinde, lapin .....

1 fois /semaine  2 à 4 fois /semaine  plus de 5 fois /semaine

##### Consommation de poisson :

1 fois /semaine  2 à 4 fois /semaine  plus de 5 fois /semaine

#### Mode de cuisson privilégié

Au four avec matière grasse  Au four sans matière grasse  grillades  vapeur

#### Consommation de légume :

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

#### Consommation de fruits :

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

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

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

Consommation de l'huile d'olive : Oui  non

Consommation de thé vert : Oui  non

**Antécédents tumoraux personnels:**

- ..... - .....  
- ..... - .....

**Antécédents familiaux :**

Type de cancer du Père : .....  
Age de diagnostic.....

Type de C de la mère :.....  
Age de diagnostic.....

Type de C du frère :.....  
Age de diagnostic.....

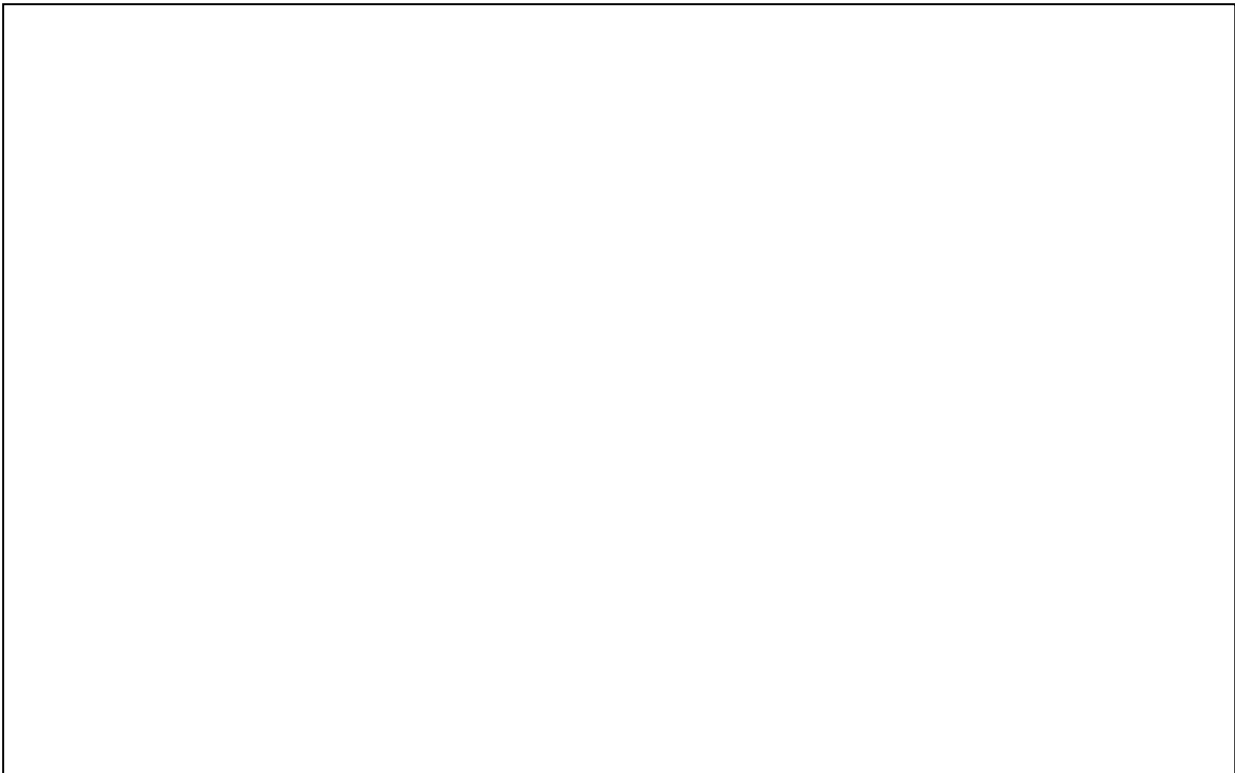
Type de C de la sœur :.....  
Age de diagnostic.....

**Collatéraux:**

**Parent 1:**.....  
Lien de parenté:.....  
Age de diagnostic.....  
Type de cancer .....

**Parent 2 :**.....  
Lien de parenté:.....  
Age de diagnostic.....  
Type de cancer.....

**Arbre généalogique :**

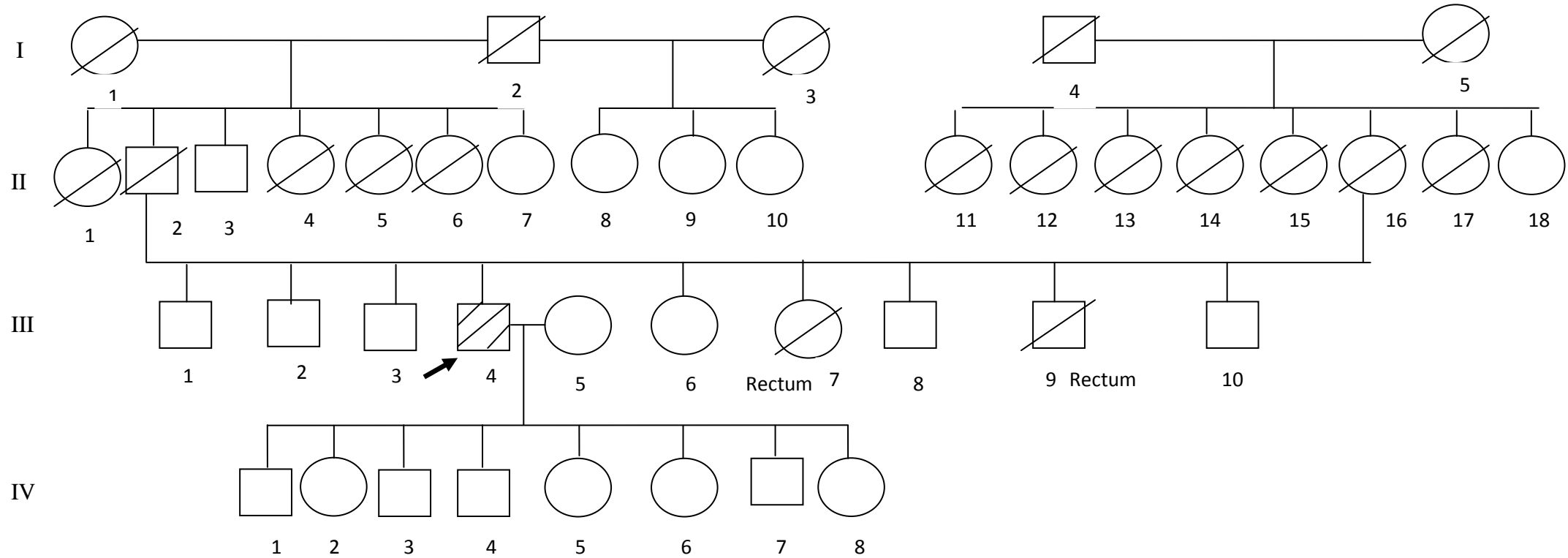


Nom de l'investigateur .....

Lieu d'investigation :.....

Date :.....

# Annexe 4



Arbre généalogique d'une famille présentant des antécédents familiaux d'un CCR



---

# Résumé

La fréquence du cancer colorectal est en croissance progressive dans notre population algérienne. En 2014, il a occupé le 2<sup>ème</sup> rang des cancers les plus répons chez les femmes ainsi que chez les hommes.

La genèse d'un CCR est caractérisée par une accumulation des anomalies génétiques dans les tumeurs bénignes générée par des facteurs héréditaires et/ou des facteurs environnementaux. Parmi ces derniers on note : le régime alimentaire, les habitudes toxiques et le mode de vie.

Vu que le CCR est un problème majeur de santé publique, il est donc essentiel d'étudier la relation entre les différents facteurs précédents et la survenue de cette maladie afin de mettre en œuvre une politique de prévention primaire.

Notre étude s'inscrit dans le cadre cas-témoin portant sur 61 sujets atteints d'un CCR et 81 sujets sains âgés entre 20 ans et 80 ans. Ce travail a pour objectif de rechercher l'association entre le CCR et les facteurs intervenant dans sa survenue dans la région de Constantine.

Nos résultats montrent qu'un régime alimentaire riche en viandes rouges, une consommation élevée des céréales, d'alcool et la prise du tabac, l'obésité, ainsi que le diabète et l'hypertension et des antécédents familiaux de cancers digestifs sont étroitement liés au risque colorectal. Alors qu'une consommation fréquente du lait, l'huile d'olive et du thé vert ainsi que la pratique régulière du sport diminueraient le risque d'atteinte par un CCR.

Cependant, il serait intéressant d'appliquer des statistiques plus approfondies sur un effectif plus élargi des populations d'étude. Cela permettrait de réconforter l'implication des facteurs environnementaux à côté de ceux génétique dans l'étiologie des CCR.

**Mots clés :** CCR, facteurs de risque, génétique de CCR, adénomes

---

# *Abstract*

The incidence of colorectal cancer is gradually increasing in our Algerian population. In 2014, it held the second rank of most prevalent cancers among women as well as men.

The genesis of CRC is characterized by accumulation of genetic anomalies in benign tumor generated by hereditary factors and environmental factors. Among these we note: diet, toxic habits and lifestyle.

Seeing that the CRC is a major public health problem; therefore, it is essential to study the relationship between the different previous factors and the occurrence of this disease in order to execute primary prevention policy.

Our study is a part of the case-witness setting on 61 sick people and 81 healthy elderly person aged between 20 and 80 years. This work aims at doing a research to establish the association between the CRC and the factors involved in their occurrence in the region of Constantine.

we note that while a diet rich in red, high consumption of cereals, alcohol and tobacco addiction, obesity, diabetes, hypertension and family history of digestive cancers are closely linked to colorectal risk the risk factors for this disease, high consumption of milk, olive oil, green tea, a diet rich in white meat and the regular practice of a sport activity decrease the risk of suffering from a CRC. However, it would be interesting to apply more detailed statistics on a broader study population size. This would comfort the involvement of environmental factors beside those genetics in the etiology of CCR.

**Key words:** CCR, Risk factors, genetics of CCR, adenoma

# ملخص

إن نسبة الإصابة بسرطان القولون و المستقيم تزداد تدريجيا لدى المجتمع الجزائري، حيث احتل في سنة 2014 المرتبة الثانية من بين أكثر أنواع السرطان المنتشرة لدى النساء كما لدى الرجال.

الأصل في هذا المرض يعود إما إلى تراكم خلل وراثي في الأورام الحميدة وإما إلى عوامل وراثية أو عوامل بيئية، من بين هذه الأخيرة نذكر: الحمية الغذائية العادات السامة و نمط العيش.

نظرا إلا أن سرطان القولون و المستقيم يعتبر مشكلة رئيسية في مجال الصحة العامة، و عليه يتوجب دراسة العلاقة المتواجدة بين حدوث هذا المرض و مختلف العوامل السابق ذكرها و ذلك لتنفيذ سياسة الوقاية الأولية.

دراستنا لهذا الموضوع تصنف في إطار دراسات الحالات و الشواهد، تشمل 61 شخص مريض مقابل 81 شخص سليم تتراوح أعمارهم بين 20 و 80 سنة. الهدف من هذه الدراسة هو القيام بعملية بحث لتحديد العلاقة بين هذا المرض و العوامل المتدخلة في حدوثه في منطقة قسنطينة.

من ضمن العوامل التي تزيد خطر الإصابة بهذا المرض نذكر: نظام غذائي غني باللحوم الحمراء، استهلاك كميات كبيرة من الحبوب و العجائن، إدمان الكحول و التبغ بالإضافة إلى السمنة، مرض السكري، ارتفاع ضغط الدم و التاريخ العائلي للإصابة بمرض سرطان الجهاز الهضمي.

في حين أن استهلاك كميات كبيرة من الحليب، زيت الزيتون و الشاي الأخضر، نظام غذائي غني باللحوم البيضاء و الممارسة المنتظمة للرياضة تقلل من خطر الإصابة بهذا المرض.

ومع ذلك ، سيكون من المثير للاهتمام بتطبيق إحصاءات ودراسات أكثر تفصيلا على حجم أوسع من مجتمع. وهذا من شأنه إشراك العوامل البيئية بجانب العوامل الوراثية في حدوث سرطان القولون .

**الكلمات المفتاحية :** سرطان القولون و المستقيم – العوامل المتدخلة في المرض

## *Etude statistique des facteurs de risque liés à la survenue du cancer colorectal dans la région de Constantine*

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique Moléculaire.

La fréquence du cancer colorectal est en croissance progressive dans notre population algérienne. En 2014, il a occupé le 2<sup>ème</sup> rang des cancers les plus répandus chez les femmes ainsi que chez les hommes.

La genèse d'un CCR est caractérisée par une accumulation des anomalies génétiques dans les tumeurs bénignes générée par des facteurs héréditaires et/ou des facteurs environnementaux. Parmi ces derniers on note : le régime alimentaire, les habitudes toxiques et le mode de vie.

Vu que le CCR est un problème majeur de santé publique, il est donc essentiel d'étudier la relation entre les différents facteurs précédents et la survenue de cette maladie afin de mettre en œuvre une politique de prévention primaire.

Notre étude s'inscrit dans le cadre cas-témoin portant sur 61 sujets atteints d'un CCR et 81 sujets sains âgés entre 20 ans et 80 ans. Ce travail a pour objectif de rechercher l'association entre le CCR et les facteurs intervenant dans sa survenue dans la région de Constantine.

Nos résultats montrent qu'un régime alimentaire riche en viandes rouges, une consommation élevée des céréales, d'alcool et la prise du tabac, l'obésité, ainsi que le diabète et l'hypertension et des antécédents familiaux de cancers digestifs sont étroitement liés au risque colorectal. Alors qu'une consommation fréquente du lait, l'huile d'olive et du thé vert ainsi que la pratique régulière du sport diminueraient le risque d'atteinte par un CCR.

Cependant, il serait intéressant d'appliquer des statistiques plus approfondies sur un effectif plus élargi des populations d'étude. Cela permettrait de réconforter l'implication des facteurs environnementaux à côté de ceux génétique dans l'étiologie des CCR.

**Mots clés :** CCR, facteurs de risque, génétique de CCR, adénomes.

**Laboratoire de recherche :** Biologie cellulaire et moléculaire

Jury d'évaluation :

<b>Président du jury :</b>	<i>Satta</i>	<i>Dalila</i>	(Professeur - UFM Constantine),
<b>Rapporteur :</b>	<i>Ziada-Bouchaar</i>	<i>Hadia</i>	(Maitre assistant - UFM Constantine),
<b>Examineur :</b>	<i>Rezgoune</i>	<i>Mohamed Larbi</i>	(Maitre assistant - UFM Constantine).

**Date de soutenance :** 15/06/2016