

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
Département de Biologie Animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présentée en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : *Génétique*

N° d'ordre :
N° de série :

Intitulé :

***Étude statistique des cancers digestifs et leurs facteurs de
risque dans la région de Constantine***

Présenté et soutenu par : TEMOUCI Manel

Le 02/07/2018

HAMIDA khaoula

Jury d'évaluation :

Président : SATTA Dalila (Pr- Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Encadreur : ZIADA-BOUCHAR Hadia (MCB - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur : REZGOUNE Mohamed Larbi (MCA - Université des Frères Mentouri, Constantine1).

Année universitaire
2017 - 2018

*Nos remerciements les plus sincères
à Dieu le plus puissant de nous avoir
accordé des connaissances de la
science et de nous avoir aidé a réalisé
ce travail.*

Remerciement

*La première personne que nous tenons à remercier sincèrement est notre encadreur madame **Ziada-Bouchar Hadia** pour sa précieuse et honorable aide dans l'orientation et la direction de ce travail.*

*Nos remerciements s'adressent aussi à Madame Professeur **Satta Dalila** pour avoir accepté de présider le jury de notre soutenance.*

*Nous remercions infiniment Monsieur **Rezgoune Mohamed 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 également à nos enseignants du département de Biologie Animale et en particulier aux enseignants du parcours génétique moléculaire.

*Nos remerciements s'adressent aussi, à tous les travailleurs u service du «CAC» au CHU Ben Badis (le professeur **Filali** et le professeur **Lakhal**).*

Enfin, nous remercions toute personne qui a participé de près ou de loin pour l'accomplissement de ce modeste travail et a tous les patients cancéreux qu'Allah vous guérit.

Dédicace

Je dédie ce modeste mémoire :

*A ma très chère mère **Saida** et mon cher père **Abd Elmalek**, je vous le dois en grande partie. Vous m'avez toujours fait confiance, et n'avez cessé de me soutenir durant ces (longues) années studieuses. Vous qui m'avez fait aimer la science depuis mon plus jeune âge.*

*A mon grand père **Ghazali** et à ma grand mère **Zineb** votre soutien moral a été crucial durant ces années d'études. Vous êtes devenus ma deuxième famille et m'avez offert des moments de joie Inoubliable « **Que dieu vous garde pour nous** ».*

*A mes très chères sœurs **Wissem** et **Nihed** et mon frère **Zakaria**, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous, je vous souhaite une bonne continuation dans votre vie.*

A mes chers oncles et tantes, cousins et cousines pour leur soutien moral.

*Un grand merci à **Mlle Laouar Rania** pour son aide précieuse pour l'élaboration de ce modeste travail.*

A toutes les personnes que j'aime

Temouci Manel

Dédicace

Je tiens à Dédier ce mémoire :

A mes parents :

*A mon chère père **Hamid**, À ma chère mère **Rhifa**. Ceux qui ont veillé à mon éducation et m'a donné l'amour et le courage pour réussir durant toutes mes années d'étude.*

*A mes sœurs : **Nedjoua, Fatima et Kaouther**.*

*A mes frères : **Achour, Imad** et sa famille : **Manel, Jihen et Mouetaz**.*

*A ma cousine **Siham, Yamina et Rayene** ; Je vous remercie pour votre soutien, votre encouragement et votre affection.*

*A mon fiancé **Hichem** qui m'a donné le soutien et le courage.*

*A toute ma famille et mes amis **Hannen et Hadjer**.*

A toute ma promotion de la génétique.

Hamida khaoula

Liste des abréviations

APC :	Adénomateux Polyposis Coli
BER :	Base Excision Repair
BRAF :	B-Raf sérine/thréonine kinase
CCR :	Cancer Colorectal
CD :	Cancers Digestifs
CDK :	Cyclin Dependant kinase
CGDH :	Cancer Gastrique Diffus Hériditaire
CHC :	Carcinome Hépatocellulaire
CIMP :	CpG Island Methylator Phenotype
CIN :	Chromosomal instability
CSI :	Instability of chromosome structure
DCC :	Deleted in Colon Cancer
DNMT :	AND Méthyl-Transferases
EGFR :	Indépendante de la Fixation du ligand à son Récepteur
GIST :	Tumeurs Stromales Gastro-Intestinales
HGF :	Facteur de Croissance Hépatocytaire
HNPCC :	Hériditary Non Polyposis Coli Cancer
K-ras :	Kristen Rat sarcoma
KIT :	Receptor tyrosine Kinase
LOH :	Loss Of Héterozygosity
MCC :	Mutated in Colon Cancer
MET :	Mesenchymal Epithelial Transition
MICI :	Maladies Inflammatoires Chronique de l'Intestin
MMR :	Système de réparation des Mésappariement d'ADN
MSI :	Instability of microsatellite
MSI-H :	Microsatellite Instability- High
MTS1 :	Multiple TumorSuppressor 1
PAF :	Polypose Adénomateuse Familiale
Pjs :	Peutz-jeghers
PTEN :	Phosphatase and Tensinhomolog
RGO :	Reflux Gastro-Oesophagien
SAM :	S-AdenosylMéthionine
TNM :	T tumeur N ganglion M métastase
TP53 :	Gène de la protéine p53

Liste des figures

Figure 1 :	Anatomie général du tube digestif.....	3
2 :	La structure du gros intestin.....	4
3 :	Histologie du tube digestif.....	7
4 :	Phases du développement du cancer.....	8
5 :	La voie de l'instabilité chromosomique.....	16
6 :	Mécanisme de l'instabilité microsatellitaire.....	17
7 :	Mécanisme d'inactivation de la transcription.....	18
8 :	La palladine.....	25
9 :	La fréquence des cancers digestifs par rapport au nombre total des cancers.....	29
10 :	Répartition des patient un cancer digestif selon la localisation en 2016...	30
11 :	Répartition des patients selon les tranches d'age en 2016	32
12 :	Répartition des cancers chez les patients CD enregistrés en 2016 selon le sexe et la localisation.....	33
13 :	Répartition des cancers CD chez l'homme et chez les femmes en 2017 selon la localisation.....	33
14 :	Répartition des patients enregistrés selon le type de tumeur	34
15 :	Répartition des témoins selon le sexe.....	37
16 :	Répartition des cas hospitalisé selon le sexe.....	38
17 :	Répartition des malades selon la localisation.....	39
18 :	Répartition des deux sexes de patients CD selon la localisation.....	40
19 :	Répartition des malades selon le stade.....	41
20 :	Répartition de la population selon les antécédents familiaux de CD.....	42
21 :	Répartition des populations selon la consommation du tabac.....	43
22 :	Répartition des patients selon la consommation des boissons alcoolisées.....	44
23 :	Répartition des cas selon la pratique du sport.....	45
24 :	Répartition selon la consommation des viandes et ses dérivés.....	46
25 :	Répartition selon la consommation de fruit et de légume.....	47
26 :	Répartition selon la consommation de produits laitiers.....	48
27 :	Répartition selon la consommation du thé et l'huile d'olive.....	49

Liste des tableaux

Tableau 1 :	L'incidence régionale des cancers digestifs dans le monde de l'année 2012.....	9
2 :	Répartition des malades selon le sexe.....	29
3 :	Répartition des patients selon le sexe et la localisation	30
4 :	Répartition des patients avec un CD selon les tranches d'âges et le sexe.....	30
5 :	Répartition des cas admis au CAC du 1er janvier 2016 au 31 décembre 2017.....	31
6 :	Répartition des cancers CD chez les patients enregistrés en 2016 selon le sexe et la localisation.....	31
7 :	Répartition des sujets enregistrés en 2017 selon les tranches d'âge et le sexe.....	32
8 :	Répartition des sujets de référence selon le sexe.....	36
9 :	Répartition des malades selon le sexe.....	37
10 :	Répartition des sujets selon l'âge.....	37
11 :	Répartition des malades selon le stade.....	39
12 :	Répartition des patients selon la présence de métastase.....	40
13 :	Répartition des sujets selon la consommation du tabac.....	42
14 :	Répartition des sujets selon la consommation d'alcool.....	42
15 :	Répartition selon la pratique du sport.....	43
16 :	Répartition selon la consommation des viandes et ses dérivés.....	45
17 :	Répartition selon la consommation de fruit et de légume.....	46
18 :	Répartition selon la consommation de produits laitiers.....	47
19 :	Répartition selon la consommation d'huile d'olive.....	48
20 :	Répartition selon la consommation du thé vert.....	48

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction.....1

Partie bibliographique

Chapitre I : Généralité sur le CD

1.	Le système digestif.....	3
1.1	L'anatomie de l'appareil digestif.....	3
1.1.1	Les organes de tube digestifs.....	3
1.1.2	Les organes digestifs annexes.....	5
1.2	Physiologie des organes digestifs.....	5
1.3	Histologie.....	6
2.	Cancérologie digestive.....	7
2.1	Développement de tumeurs digestives.....	7
2.2	Epidémiologie des cancers digestifs.....	9
2.3	Les tumeurs de tube digestif.....	10
2.4	Facteurs de risque des cancers du tube digestif.....	12

Chapitre II : Génétique du CD

1.	Génétique de la cancérologie digestive.....	15
1.1	L'instabilité chromosomique.....	15
1.2	L'instabilité des microsatellites.....	16
1.3	Les mécanismes épigénétiques.....	17
2.	Génétique des cancers digestifs sporadiques.....	19
2.1	Proto-oncogènes.....	19
2.2	Gènes de suppresseurs de tumeur.....	20
3.	Prédispositions héréditaires dans les cancers digestifs.....	23
3.1	Formes familiales de cancer colorectal (CCR).....	23

Partie pratique

Patients et méthodes

I-	Patients.....	27
I-1	Recrutement.....	27
I-2	Critères d'inclusion et d'exclusion.....	27
II-	Méthodes.....	27
II-1	Questionnaire.....	28
II-2	Arbres généalogique.....	28
III-	Analyse des données.....	28

Résultats et discussion

I-	Etude rétrospective descriptive.....	29
I-1	Fréquence de cancers digestifs dans la région de Constantine.....	29
I-2	Répartition des CD selon le sexe.....	30
I-3	Répartition des patients selon l'âge.....	31

I-4	Les patients CD admis en Oncologie Médicale (2016-2017).....	31
	Discussion.....	35
II-	Etude transversale Cas-témoins.....	37
II-1	Répartition selon le sexe.....	37
II-2	Répartition selon les tranches d'âge.....	38
II-3	Répartition des patients CD selon les caractéristiques cliniques.....	39
	Répartition selon le site de la tumeur.....	39
	Répartition des patients CD selon la localisation et le sexe.....	39
	Répartition selon le stade de la tumeur.....	40
	Répartition selon la présence ou l'absence de métastase.....	41
	Antécédents familiaux de cancer digestif.....	42
	Arbres généalogique.....	43
	Les habitudes toxiques.....	45
	Répartition selon la pratique d'une activité physique.....	46
	Répartition selon le régime alimentaire.....	46
	Conclusion et perspectives	50
	Références bibliographiques	51
	Annexes	
	Résumés	

Introduction

Le cancer correspond à une prolifération désordonnée de cellules d'un tissu ou d'un organe. Il existe donc des mécanismes biologiques de contrôle et de régulation qui empêchent que cette prolifération normale ne soit excessive. Les cellules cancéreuses ne sont plus capables d'être soumises à ces contrôles normaux de la croissance cellulaire. Elles ont encore la capacité de migrer et d'envahir des tissus ou organes différents de celui d'origine (Cottet *et al*, 2004).

Les cancers digestifs (CD) sont parmi les cancers les plus fréquents dans le monde, ils représentent un problème majeur de santé publique mondial. Parmi les CD, le cancer colorectal, de l'estomac, de l'œsophage, du foie et, du pancréas représentent 36% de la mortalité par cancer.

En Afrique, les CD existent dans 20 à 30 % des cancers. En Algérie, ils représentent environ 25% des cancers chez l'homme et 17,5% des cancers chez la femme (Abid, 2016).

Ces types de cancers digestifs sont caractérisés par une instabilité génétique. 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. Dans la plupart des cancers digestifs sporadiques, d'autres mécanismes de mutation que l'instabilité des microsatellites ont pu cependant être décrits, et notamment l'inactivation de certains gènes par méthylation de *novo* et bi-allélique de leurs séquences promotrice (Ferron *et al*, 2005).

En effet, la responsabilité de l'environnement dans le développement de ces types de cancers est cruciale. Les études d'épidémiologie descriptive et les études expérimentales suggèrent que, les facteurs qui jouent un rôle important dans l'étiologie des cancers digestifs sont: l'alimentation, la consommation d'alcool et du tabac, le manque de l'exercice physique et l'obésité (Agag, 2012).

A' travers notre étude, nous avons visé les objectifs suivants :

- Evaluer les fréquences des cancers digestifs parmi tous les cancers dans la région de Constantine selon le registre global de cancer au CHUC.
- Calculer la fréquence d'atteinte de chaque type de cancer étudié par rapport aux cancers digestif et par rapport à tous les cancers.

- Identifier les facteurs de risque (génétiques et environnementaux) connus par leur implication aux CD.
- Comparer l'association de ces facteurs à la survenue de CD entre deux groupes : des patients CD et une population de référence résidant à Constantine (Banque).

Partie

Bibliographique

Chapitre I:

Généralités sur le CD

1. Le système digestif

L'appareil digestif est l'ensemble des organes qui assurent la transformation et l'extraction des molécules nécessaires au fonctionnement des cellules.

1.1 L'anatomie de l'appareil digestif

Il est constitué de deux grands groupes (Figure 1):

- **les organes du tube digestif** : la bouche, le pharynx, l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle, le gros intestin ou le colon, et l'anus.
- **les organes digestifs annexes** : les dents, la vésicule biliaire, les glandes salivaires, le pancréas, et le foie.

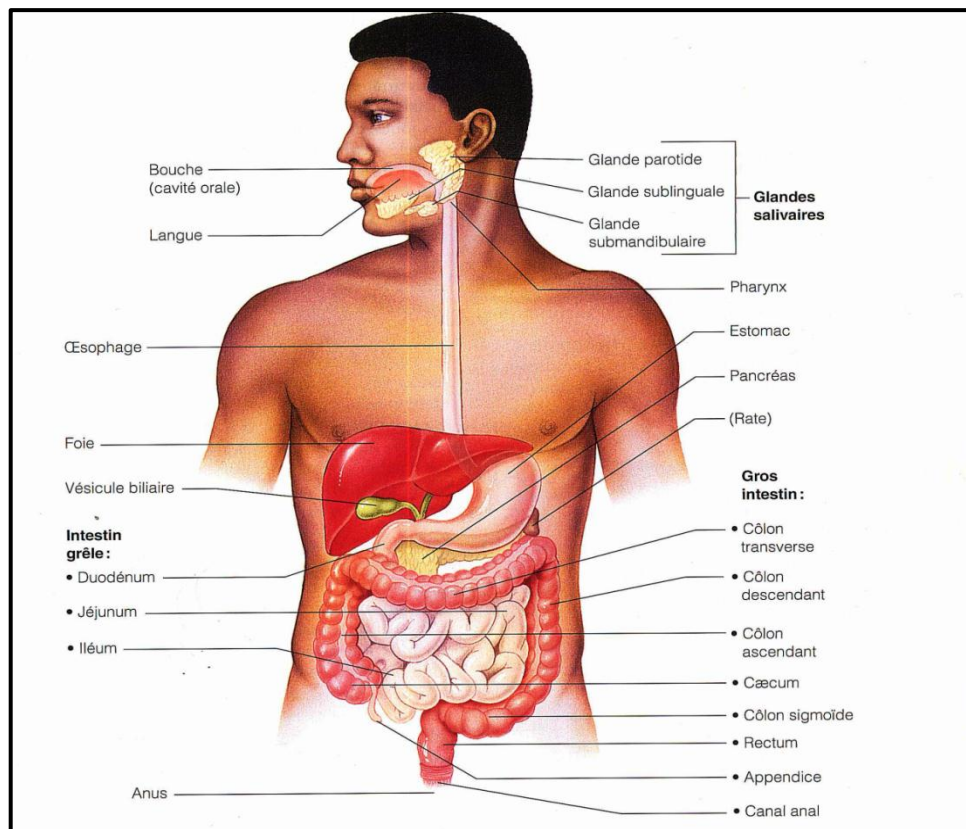


Figure 1 : Anatomie générale du tube digestif (Elaine, 2008).

1.1.1 Les organes du tube digestifs

Appelé également canal alimentaire, il s'ouvre sur l'environnement à ses deux extrémités en haut par la bouche et en bas par l'anus, a une longueur d'environ 9 m (Elaine, 2008). Il est constitué de :

La bouche

Est une cavité orale où la nourriture entre dans le tube digestif, elle s'ouvre en avant par l'orifice buccal, et communique en arrière avec le pharynx (Blogger, 2016).

Le pharynx

Est une structure musculaire en forme d'entonnoir à sommet vers le bas, c'est une conduite reliant la bouche et l'œsophage (Prygiel, 2012 ; Blogger, 2016).

L'œsophage

Il débute du pharynx et se termine au cardia, l'entrée de l'estomac (Blogger, 2016).

L'estomac

Fait suite à l'œsophage, est une vaste poche dilatée, en forme de J majuscule, avec une longueur d'environ 25 cm et un diamètre varie selon le volume de nourriture (Prygiel, 2012).

L'intestin grêle

L'intestin grêle est un tube qui serpente entre le muscle sphincter pylorique et la valve iléo-caecale où elle se lie avec le gros intestin, il comprend trois parties : le duodénum, le jéjunum l'iléon (Tortora et Derrick, 2007).

Le gros intestin

Le gros intestin s'étend de la valve iléo-caecal à l'anus, son diamètre est de 7 cm, il forme un cadre autour de l'intestin grêle, il a un rôle important dans l'absorption de l'eau. Il comprend plusieurs parties : le colon ascendant, le colon transverse, le colon descendant, le colon sigmoïde (Prygiel, 2012 ; Guenneuni, 2014) (Figure 2).

L'anus

L'anus renferme deux sphincters, externe et interne, en partie sous contrôlée. Il fonctionne comme des valves et s'ouvrent lors de la défécation.

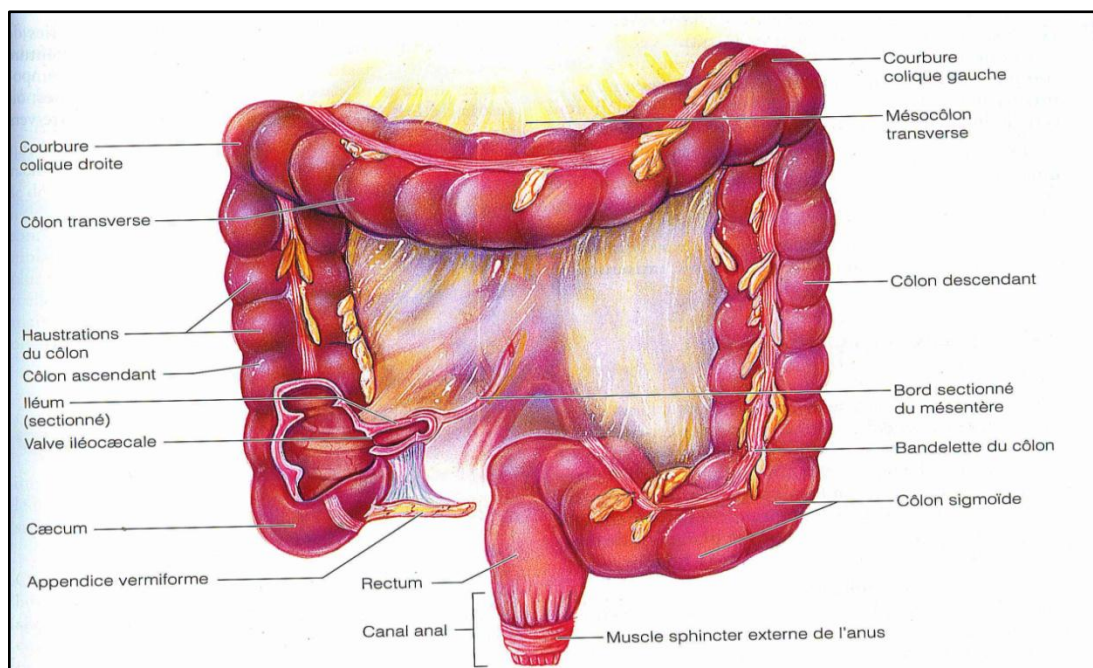


Figure 2 : La structure du gros intestin (Elaine, 2008).

1.1.2 Les organes digestifs annexes

Le foie

C'est la glande la plus grosse dans l'organisme, de couleur rouge brun, il est situé dans la partie supérieure droite de l'abdomen et sous le diaphragme, partiellement protégé par les côtes, il pèse 2,2 à 2,4 kg, son volume est entre 1500 et 1600 g chez l'homme, et il est plus petit chez la femme (Ciaccio et Gasting, 2015).

Le pancréas

C'est une glande molle, située derrière l'estomac, de couleur jaunâtre, d'environ 15cm de long, 5cm de large et 2 à 3 cm de diamètre, pèse d'environ 80 grammes (Prygiel, 2012).

La vésicule biliaire

Est une petite poche de couleur verte (Eliane, 2008), en forme de poire allongée, à une longueur de 7 à 8cm et de 3 cm de largeur, elle est attachée au foie à la limite du lobe caudé et du lobe hépatique (Ciaccio et Gasting, 2015).

1.2 Physiologie des organes digestifs

La plupart des nutriments sont présents dans l'alimentation sous une forme complexe, donc l'organisme ne peut pas les absorber directement, l'appareil digestif est responsable de la digestion de ces éléments de grande taille hydrophobes en molécules simple hydrophiles.

La bouche

Dans la bouche, les aliments sont décomposés et écrasés par les dents. Les glandes salivaires sécrètent de la salive qui permet la mastication et la déglutition de ces aliments qui vont être transformés en une substance, le bol alimentaire.

Le pharynx

Permet aux aliments et à l'air de rejoindre respectivement l'œsophage et la trachée (inhalation).

L'œsophage

Les aliments continuent d'être dégradés dans l'œsophage. Il permet ainsi la propulsion et la déglutition de la nourriture vers l'estomac.

L'estomac

Reçoit le bol alimentaire provenant de l'œsophage, puis le malaxé avec le suc gastrique, le bol se transforme en un liquide claire (le chyme) (Archam et *al*, 2010).

Le pancréas

Le pancréas comporte deux sortes de cellules qui fonctionnent indépendamment les unes des autres :

-La fonction exocrine : synthèse du suc pancréatique qui contient une série d'enzymes participant à la dégradation des aliments en aliments simples.

-La fonction endocrine : est impliquée dans la synthèse de l'hormone de l'insuline (Prygiel, 2012).

Le foie

Le foie sécrète une solution appelée la bile, cette sécrétion est ensuite stockée et concentrée dans la vésicule biliaire contenant des éléments (les sels biliaires et les phospholipides) qui réduisent physiquement les gros globules de graisse et dégradent de l'hémoglobine et de nombreux autres substances (Elaine, 2008 ; Prygiel, 2012).

La vésicule biliaire

La vésicule biliaire met en réserve de la bile et joue également un rôle au moment du passage du bol alimentaire dans le duodénum, sa contraction va permettre l'évacuation de la bile dans l'intestin, le rôle de la bile étant de permettre l'absorption des aliments et particulièrement celle des graisses (Schaffler et Menche, 2004).

L'intestin grêle

L'intestin grêle est responsable de la majorité d'absorption des nutriments grâce à des cellules absorbantes qui tapissent les villosités dans la surface intérieure de l'intestin (Tortora et Derrick, 2007).

Le gros intestin

C'est le site principal d'absorption de l'eau, du sel et des vitamines.

-Rôle moteur : participe à l'évacuation des fèces (selles semi-solides) vers le rectum.

-Rôle d'absorption : absorbe l'eau et les électrolytes.

-Rôle de dégradation : grâce à des bactéries capables de dégrader tous les résidus alimentaires non digérables par l'homme (Dee Unglaub, 2007).

Le contenu intestinal sera épaissi et éliminé par l'anus sous la forme de fèces après un stockage dans le rectum (Schaffler et Menche, 2004).

1.3 Histologie

Le tube digestif possède quatre couches fonctionnelles distinctes : la muqueuse, la sous muqueuse, la musculuse et la séreuse.

Ces couches diffèrent par leur composition en cellules (Figure 3), leur densité et leur abondance d'un organe à un autre selon ses propriétés fonctionnelles.

- La muqueuse comprend trois parties : un épithélium de revêtement, une couche de tissu conjonctif de soutien et une fine couche de muscle lisse « la musculaire muqueuse ».
- La sous muqueuse : représente une couche de tissu collagène qui est le soutien de la muqueuse et contient un gros vaisseau sanguin qui englobe des cellules lymphatiques et des nerfs.
- Musculeuse : constituée des cellules musculaires lisse disposées en couche circulaire interne et une couche longitudinale externe.
- Sérouse : constituée d'un tissu conjonctif lâche, elle forme le tissu de soutien des gros vaisseaux et des nerfs. Elles contiennent une grande quantité de tissu adipeux.

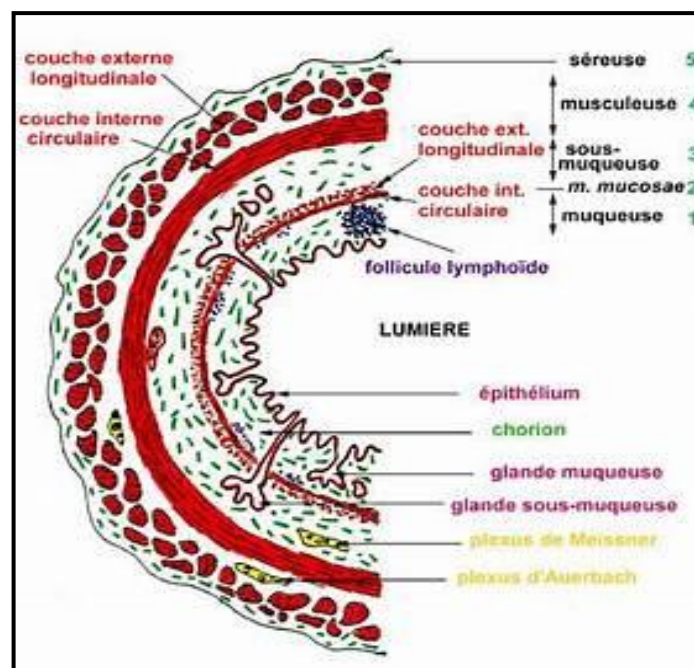


Figure 3 : Histologie du tube digestif (Wheater et al, 2001).

2. Cancérologie digestive :

2.1 Développement de tumeurs digestives

Le cancer correspond à la multiplication anarchique de certaines cellules normales de l'organisme, qui échappent aux mécanismes normaux de différenciation et de régulation de leur multiplication. En outre, ces cellules sont capables d'envahir le tissu normal avoisinant, en le détruisant, puis de migrer à distance pour former des métastases.

La cancérogénèse résulte d'une accumulation de plusieurs altérations génétiques irréversibles. Elle se déroule en trois phases :

- **L'initiation** : correspond à une lésion rapide et irréversible de l'ADN après exposition à un carcinogène (physique, chimique, viral, etc.).

- **La promotion** : correspond à une exposition prolongée, répétée ou continue, à une substance qui entretient et stabilise la lésion initiée.
- **La progression** : correspond à l'acquisition des propriétés de multiplication non contrôlée, l'acquisition de l'indépendance, la perte de la différenciation, l'invasion locale et métastatique (Heron, 2003).

Dans l'évolution on distingue :

- L'extension locale : au niveau des épithéliums, la cancérisation passe par différentes séquences pour passer de l'épithélium normal à un épithélium hyperplasique puis dysplasique qui aboutit au cancer in situ puis invasif (Figure 4).

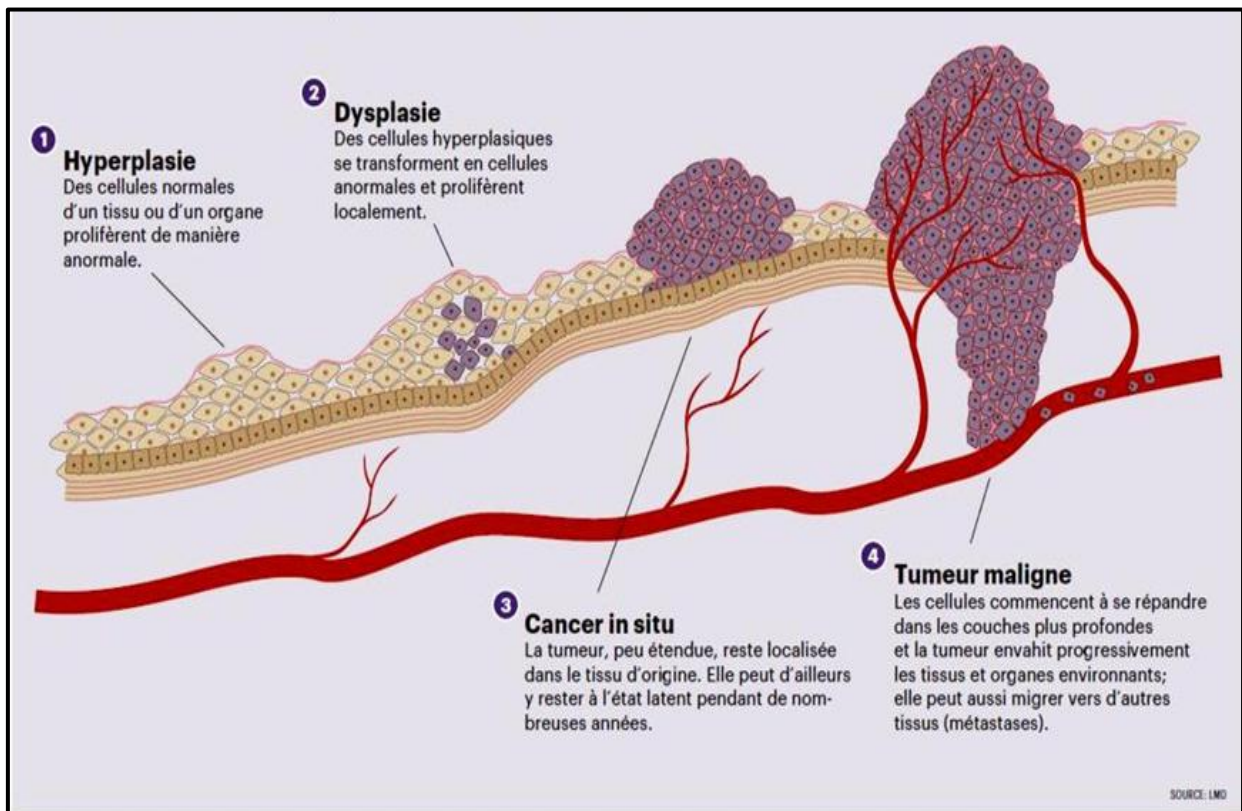


Figure 4: Phases du développement du cancer (Gordon, 2017).

Dans le stade *in situ*, les cellules cancéreuses restent encore confinées dans l'épithélium. Il se caractérise en théorie par une absence de risque métastatique. Dans le stade invasif, les cellules cancéreuses atteignent les tissus voisins du fait de la pression exercée par la population cellulaire croissante, des capacités des cellules tumorales à franchir les barrières cellulaires et des réactions de l'hôte. L'extension « à distance » : l'extension métastatique est la caractéristique essentielle de la malignité d'une tumeur. Les cellules cancéreuses peuvent à tout moment quitter la tumeur principale, ces départs étant possibles dès le début de la croissance tumorale.

Par voie lymphatique, les cellules doivent aborder les ganglions qui peuvent les éliminer ou les accepter. Par voie sanguine, les cellules doivent traverser l'adventice pour se fixer dans un tissu péri vasculaire, elles peuvent être détruites ou entreprendre un développement (Moerschel, 2010).

Les cancers digestifs constituent un grand problème dans le monde par leur fréquence et leur gravité (Cottet et *al*, 2004). Ce sont des cancers qui touchent les organes de tube digestif ou les organes annexes, sont des tumeurs malignes, d'origine multifactorielle (environnementaux, génétique....), sont des affections relativement fréquentes et de mauvais pronostic, en raison du retard de leur diagnostic.

2.2 Epidémiologie des cancers digestifs

Dans le monde :

Les cancers de tube digestif sont en augmentation de fréquence plusieurs années, les études épidémiologiques apportent des renseignements sur la fréquence de ces cancers et sur les facteurs d'environnement qui favorisent leur survenue (Allem, 2013). Les fortes incidences ont été rapportées dans les pays d'Asie d'Est et d'Europe alors qu'elles sont moins fréquentes en Afrique et en Amérique (Tableau1) (Ferlay et *al*, 2015).

Tableau 1 : L'incidence régionale des cancers digestifs dans le monde de l'année 2012 (Ferlay et *al*, 2015).

	Incidence	
	Hommes	Femmes
Est de l'Asie	83.7	40.6
Europe oriental	70.9	38.5
Europe occidental	65	39
Amérique du nord	51.1	34.4
Amérique du centre	25.9	22
Afrique	20	15.1

En Algérie, les cancers digestifs sont les plus fréquents après le cancer du poumon chez l'homme et les cancers génitaux chez la femme. En Chlef, l'échantillon comporte 388 cancers digestifs sur dix ans (1997–2006) dont 136 cas de cancer gastrique (Allem, 2013).

Les cancers digestifs représentent 25% environ des cancers chez l'homme et 17,5% des cancers chez la femme. En 2011, à Alger, le nombre de nouveaux cas était de 1061 pour une

population de plus de trois millions d'habitants, soit un taux d'incidence brut de 32,8/100.000 habitants. En 2014, à Annaba le nombre de nouveaux cancers digestif était de 229 cas pour une population de 649.745 habitant (Abid, 2016).

Classification clinique TNM

L'union internationale contre le cancer (UICC) a publié la 8^{ème} édition de la classification TNM des tumeurs malignes (tableau 3, Annexe 1).

C'est le système le plus utilisé pour la classification par stades cliniques de l'extension des cancers. L'objet de ce système est de faciliter les choix de traitement, l'évaluation des résultats et de fournir les informations sur les éléments de pronostic (Gospodarowic *et al*, 2018).

2.3 Les tumeurs de tube digestif

Les cancers digestifs peuvent se développer sur tout le tube digestif (Œsophage, estomac, intestin grêle, colon, rectum, anus) ainsi que dans les organes annexes connus comme le foie, le pancréas et les voies biliaires (Buecher *et al*, 2017).

Le cancer de l'œsophage

Le cancer de l'œsophage est une maladie dans laquelle des cellules cancéreuses se forment dans le tissu œsophagique. La majorité des cancers de l'œsophage sont des cancers épidermoïdes développés à partir de l'épithélium avec différenciation glandulaire (Daly-Schweitzer *et al*, 2003). Il est associé à un mauvais pronostic, sa sévérité est liée au diagnostic tardif, le plus souvent il résulte d'un cancer qui s'est métastasé (Gueye *et al*, 2017).

Le cancer de l'estomac :

Le cancer de l'estomac ou cancer gastrique est une tumeur maligne. Il se développe à partir d'une cellule de l'estomac initialement normale qui se transforme et se multiplie de façon anarchique à partir des structures histologique de l'estomac (tumeurs primitives) ou provenant d'autres organes (tumeurs secondaires) (Diallo, 2008).

Les cancers de l'estomac sont classés en fonction de leur répartition anatomique, on distingue trois types : tumeur du cardia, tumeur du corps (fundus), et tumeur de l'antre (distale) (El Hajj *et al*, 2003).

Une classification selon le type histologique : l'adénocarcinome est la forme la plus fréquente, présente chez plus de 90 % des patients, se développe à partir des cellules de la couche interne de l'estomac (la muqueuse).

Les autres tumeurs gastrique sont plus rares comprennent des tumeurs stromales, des tumeurs endocrines, des lymphomes et des sarcomes (Correa et *al*, 2013)

Le cancer colorectal

Le cancer colorectal (CCR) regroupe le cancer du colon et celui du rectum. Il se développe à partir des cellules de la muqueuse intestinale. La première étape dans le développement d'un CCR est l'apparition à la surface de l'épithélium du côlon ou du rectum, d'une hyperprolifération cellulaire. La prolifération cellulaire anormale tend à l'accumulation des cellules dans la muqueuse et aboutit à la formation d'un polype. Dans la majorité des cas, le CCR provient d'un polype adénomateux dégénéré.

Un adénome est une lésion néoplasique qui peut évoluer vers un cancer. Deux tiers de tous les carcinomes colerectaux sont localisés à l'intérieur du colon sigmoïde, un tiers environ est limité au **rectum** (Ligue suisse contre le cancer, 2015).

Le cancer du foie :

Le cancer du foie correspond à la formation d'une tumeur dans les tissus du foie. Il existe différents types de cancers du foie selon la nature des cellules cancéreuses. Certains se développent dans le foie ou tumeurs dites primaires, ou présente une métastase d'un autre cancer du sein, du poumon, du rein ou du côlon... dans ce cas elles sont appelées tumeurs secondaires. Parmi les cancers primaires du foie, on distingue :

- **Le carcinome hépatocellulaire (ou hépatocarcinome) CHC** : ce sont des tumeurs maligne intra hépatique qui représente 90% de tous les cas. Il se développe préférentiellement sur un foie cirrhotique à partir des hépatocytes, cellules majoritaires du foie.

Plus rarement, d'autres tumeurs peuvent se développer, comme :

Cholangiocarcinome : se développe à partir des cellules des voies biliaires.

L'angiosarcome : se développe à partir des cellules des vaisseaux sanguins intra-hépatiques.

L'hépatoblastome : ce sont des tumeurs de l'enfant, se développe à partir des cellules embryonnaires du foie (Mahcene et Boudiar, 2015).

Le cancer de la vésicule biliaire :

Le cancer de vésicule biliaire est le plus fréquent parmi les cancers de la voie biliaire, c'est une tumeur agressive, son incidence est variable en fonction de la région géographique (Abahssain et *al*, 2010). Les tumeurs de la vésicule sont primitives. Les extensions métastatiques à cet organe sont très rares ; elles proviennent le plus souvent d'un mélanome. Les métastases d'origine rénale sont exceptionnelles (Brasseur et *al*, 1999).

Le cancer du pancréas :

Un cancer apparaît lorsque des cellules du pancréas se développent et se multiplient de manière anarchique et incontrôlée jusqu'à former une tumeur maligne. La plupart des tumeurs se situent sur la tête du pancréas, partie de l'organe proche de l'intestin. Le cancer du pancréas non traité se propage aux organes voisins et aux vaisseaux sanguins. Un cancer qui se développe dans le pancréas se divise en deux grandes catégories:

- **les cancers du pancréas endocrine** (la partie qui produit l'insuline et d'autres hormones) sont appelés "îlots" ou "tumeurs pancréatiques neuroendocrines ou PNET" (Francis et *al*, 2017)
- **Les cancers du pancréas exocrine** (la partie qui fabrique les enzymes). Les cancers des îlots de Langerhans sont rares et se développent généralement lentement par rapport aux cancers pancréatiques exocrines. Les tumeurs des îlots pancréatiques libèrent souvent des hormones dans la circulation sanguine et sont en outre caractérisées par les hormones qu'elles produisent (insuline, glucagon, gastrine et autres hormones). Les cancers du pancréas exocrine (cancers exocrines) se développent à partir des cellules qui tapissent le système de canaux qui délivrent des enzymes à l'intestin grêle et sont communément appelés adénocarcinomes pancréatiques (Francis et *al*, 2017). Le cancer du pancréas correspond dans 90% des cas à un adénocarcinome exocrine (Pujol et *al*, 2012).

Le cancer de l'intestin grêle :

Les tumeurs cancéreuses de l'intestin grêle sont très rares. L'adénocarcinome est la forme la plus fréquente de tumeur de l'intestin grêle. Les adénocarcinomes se forment à partir des cellules glandulaires situées dans la paroi de l'intestin grêle (Elliot et *al*, 2000).

2.4. Facteurs de risque des cancers du tube digestif

1-Age et sexe : le cancer digestif est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes, avec une augmentation rapide de l'incidence après 60 ans, rarement chez les personnes les plus jeunes (Abid et Berkane, 2009).

2-Habitudes et mode de vie :**2-1- Régime alimentaire :**

De nombreuses études ont mis en évidence l'influence des facteurs nutritionnels sur le risque de développer un cancer digestif, la consommation excessive de viande rouge entraîne

un risque accru des cancers digestifs. 15% de cancer colorectal ou du pancréas sont dus à ces aliments et 55% le risque de cancer de l'œsophage alors qu'une alimentation équilibrée et diversifiée, privilégiant les fibres, les fruits et légumes peut réduire ce risque de cancer (Torre et al, 2015).

- **Sédentarité** : l'activité physique et la pratique du sport diminué le risque de cancers digestif.
- **Obésité** : une augmentation élevée de (IMC) un indice de masse corporelle est associé à un risque accru de cancer digestif (Basdevant, 2006).
- **Tabagisme** : C'est le facteur de risque cancéreux dans la cancérogénèse. le tabagisme est responsable de 22 % de la mortalité dans le monde, Il contient de nombreux agents mutagènes dont le benzopyrène , les nitrosamines, La dose quotidienne et la durée du tabagisme sont corrélés au risque de cancer (Agag, 2012)
- **Boissons alcoolisées** : la consommation d'alcool augmente le risque de cancer digestif

2-2 -Agents infectieux

- **Virus** : des infections hépatiques virales comme les hépatites B (Asie du Sud-Est, Afrique sub-Saharienne) et C (Japon, Europe ;États-Unis) (Jaen-luck et al, 2018)
- **Bactéries**: *Helicobacter pylori* est la seul bactérie capable de se multiplier dans les conditions d'acidité de l'estomac, transmise par la salive, infecte la tunique interne de l'estomac (muqueuse) et provoque une inflammation chronique qui évolue dans certains cas vers le cancer de l'estomac (De rouse, 2017).

3- Antécédents de maladies :

- **Diabète de type 2** : augmente le risque de développer une CCR indépendamment du fait que la personne soit en surpoids ou non (Beauchemin, 2011).
- **l'hémochromatose**: l'emmagasiner excessif de fer par le foie (Sia et al, 2017).
- **les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)** : la maladie de crohn et la colite ulcéreuse augmentent le risque d'avoir un cancer du côlon (Kuipers et al, 2015).
- **La maladie de reflux gastro-oesophagien (RGO)**, dans laquelle le contenu et l'acide de l'estomac remontent dans l'œsophage (Carmella et Marijane, 2018).
- **Un antécédent personnel de tumeur colorectale** (Kuipers et al, 2015).
- **Antécédents familiaux de cancer** : le risque de développer un cancer digestif est augmenté si un parent du premier degré présente un cancer digestif. Cela peut être dû

à des facteurs génétiques héréditaires ou des facteurs environnementaux communs.
(Samadder *et al*, 2016).

Chapitre II:

Génétique du CD

1- Génétique de la cancérologie digestive

Les altérations des gènes impliquées dans la carcinogenèse sont regroupées dans trois grands mécanismes: l'instabilité chromosomique, l'instabilité des microsatellites et les mécanismes épigénétiques (Karoui *et al*, 2007).

1.1.L'instabilité chromosomique

L'instabilité chromosomique est la voie la plus fréquente dans le CCR (80 % des tumeurs sporadiques). Elle correspond au phénotype *CIN* (*chromosomal instability*), ou aux cancers LOH pour *Loss Of Heterozygosity*. Elle entraîne des anomalies de nombre des chromosomes et des pertes alléliques fréquentes (Duval et Hamelin, 2003).

Plusieurs formes d'instabilités chromosomiques sont observées :

- L'amplification génique : est une augmentation du nombre de copies d'une région chromosomique. Il est prévalent dans certaines tumeurs digestifs et est associé à la surexpression du ou des gènes amplifiés (Donna et Albertson, 2006).
- Des altérations dans le nombre de chromosomes, Les systèmes des points de contrôle du cycle cellulaire ont évolué afin de permettre une ségrégation fidèle des chromosomes entre cellules filles. Lorsque ces points de contrôle sont défectueux, des erreurs numériques dans la répartition des chromosomes entre les deux cellules filles, appelées aneuploïdies, L'aneuploïdie résulte de l'instabilité chromosomique (CIN) par la perte persistante et le gain des chromosomes entiers peuvent apparaître. Ces aneuploïdies sont associées à de nombreuses maladies, comme le cancer .
- Des réarrangements chromosomiques se produisent par l'instabilité de la structure des chromosomes (CSI) en raison d'une réparation incorrecte des dommages à l'ADN (Thompson et Compton, 2011). Les segments les plus fréquemment perdus sont : les bras courts du chromosome 17, ceux du chromosomes ; les bras longs du chromosome 18 et chromosome 5 et ceux du chromosome 22 ; ces régions renferment des gènes majeurs tel que : *APC* (Adenomatous polyposis coli) en 5q ; *P53* en 17p ; *DCC* (Deleted in Colon Cancer), *SMAD2* et *SMAD4* (*SMA* and *MAD*-related protein 2, 4) en 18q ; *MCC* (Mutated in Colon Cancer) en 5q (Ferron *et al*, 2005).

Deux caractéristiques importantes des cellules cancéreuses sont un nombre anormal de chromosomes (aneuploïdie) et des réarrangements structurels à grande échelle des chromosomes (Thompson et Compton, 2011). Ces réarrangements ont pour conséquence une association d'altérations au niveau d'un gène : perte allélique et mutation ponctuelle

inactivatrice délétère au niveau de l'allèle conservé, se traduisant par une perte de la fonction de ce gène conduisant à un cancer (Figure 5).

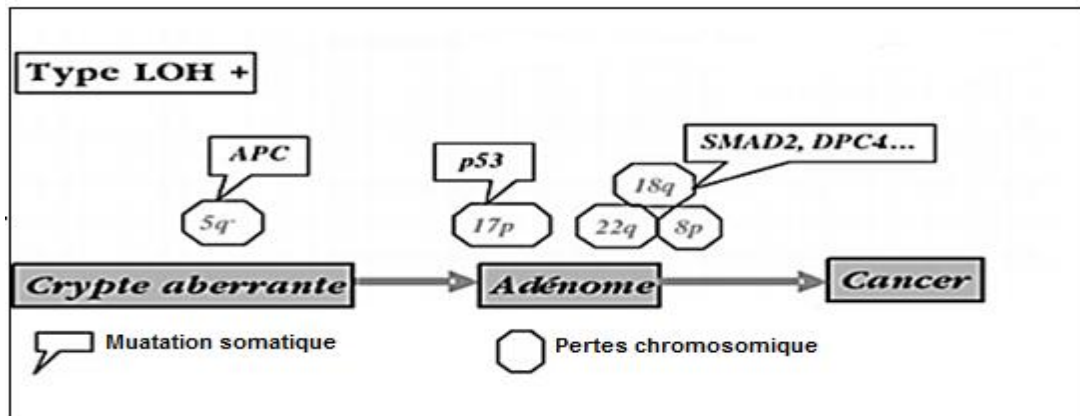


Figure 5: La voie de l'instabilité chromosomique. Inspiré d'après (Thompson et Compton, 2011)

1.2.L'instabilité des microsatellites

C'est la conséquence d'une défaillance du système de réparations des mésappariements de l'ADN qui surviennent principalement au cours de la réplication. Ce système, qui doit normalement assurer l'intégrité de l'ADN lors de la division cellulaire, est appelé système MMR.

L'inactivation de ce système empêchent la correction des erreurs de réplication, les séquences hautement répétées sont la cible de ces mutations, exactement les microsatellites (Boukamza, 2015) qui sont les répétitions de 1 à 4 nucléotides présentes en de nombreux exemplaires et réparties tout au long du génome humain. Ils sont généralement non codants, et n'ayant pas de pression de sélection particulière pour une conservation de taille, la plupart des microsatellites sont polymorphes et peuvent présenter un nombre de répétitions différent selon les individus ainsi qu'entre les deux allèles d'une même personne (Hamelin, 2005).

L'instabilité des microsatellites (MSI) est due à une anomalie d'un des gènes hMSH2, hMLH1, hPMS2, hMLH3, hMSH6 impliqués dans la réparation des mésappariements de bases de l'ADN. Les protéines codées par ces gènes assurent la réparation des mésappariements de bases de l'ADN survenus durant la réplication. En l'absence de fonctions de réparation efficaces, ces anomalies persistent et se transmettent lors de la réplication suivante conduisant à la fixation d'allèles de taille différente (Piard et al, 2002).

Il existe des mutations affectant des gènes, contenant des répétitions microsatellites codantes, classiquement altérés dans les cancers gastro-intestinaux ou endométriaux présentant un phénotype MSI-H (*microsatellite instability-high*).

L'instabilité des microsatellites (MSI) est un phénotype tumoral révélateur d'un défaut du système MMR, caractéristique des tumeurs HNPCC et de 15% des cancers colorectaux sporadiques. Les mutations germinales des gènes du système MMR sont la cause principale du syndrome de Lynch, alors que la méthylation du promoteur de MLH1 est le mécanisme dominant de l'inactivation du système MMR dans les tumeurs sporadiques (Mongiat-Artus et al, 2005) (Figure 6).

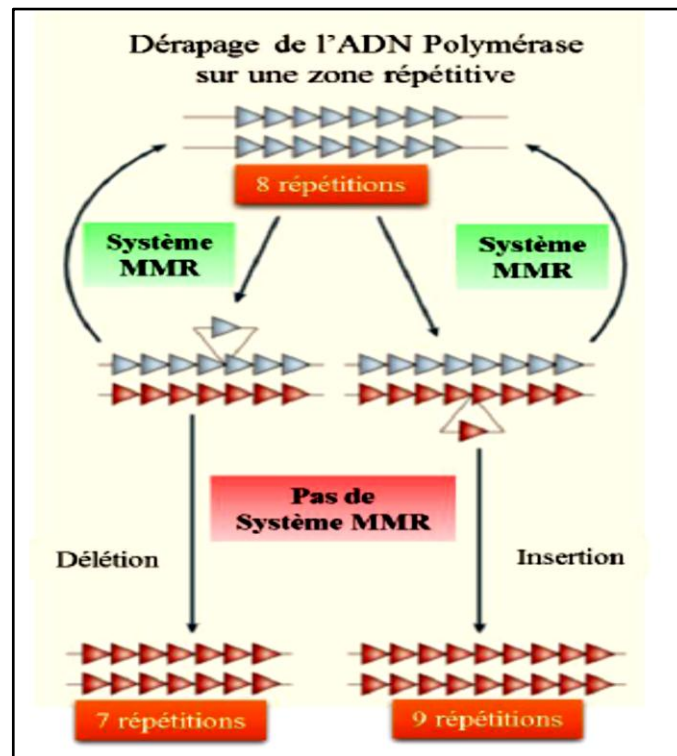


Figure 6 : Mécanismes de l'instabilité microsatellitaire. D'après (Umar et al, 2004)

L'ADN Polymérase dérape plus fréquemment au niveau de séquences répétées, créant temporairement des boucles d'insertions ou de délétions. Lors de la réplication suivante, en l'absence d'un système MMR efficace, il en résulte un raccourcissement ou une élongation de la séquence.

1.3. Les mécanismes épigénétiques :

La méthylation de l'ADN correspond à l'ajout d'un groupement méthyl-CH₃ sur le carbone 5 des résidus cytosines de l'ADN. Par ailleurs, le changement de profil de la méthylation de l'ADN a été reconnue comme un élément pathologique concerne 20 à 30 % des tumeurs sporadiques. Cette voie de carcinogénèse intéresse les tumeurs de phénotype CIMP (Barthes et al, 2016).

Au sein du génome, existent des régions riches en di nucléotides CpG, appelées îlots CpG. positionnées au niveau du promoteur du premier exon de plus de 60% des gènes humains.

Ces îlots sont répartis de façon non uniforme dans le génome, généralement déméthylés sauf dans les cellules cancéreuses. La présence des groupes méthyles sur les îlots CpG se traduit par une répression transcriptionnelle (Deltour *et al*, 2005) (Figure 7).

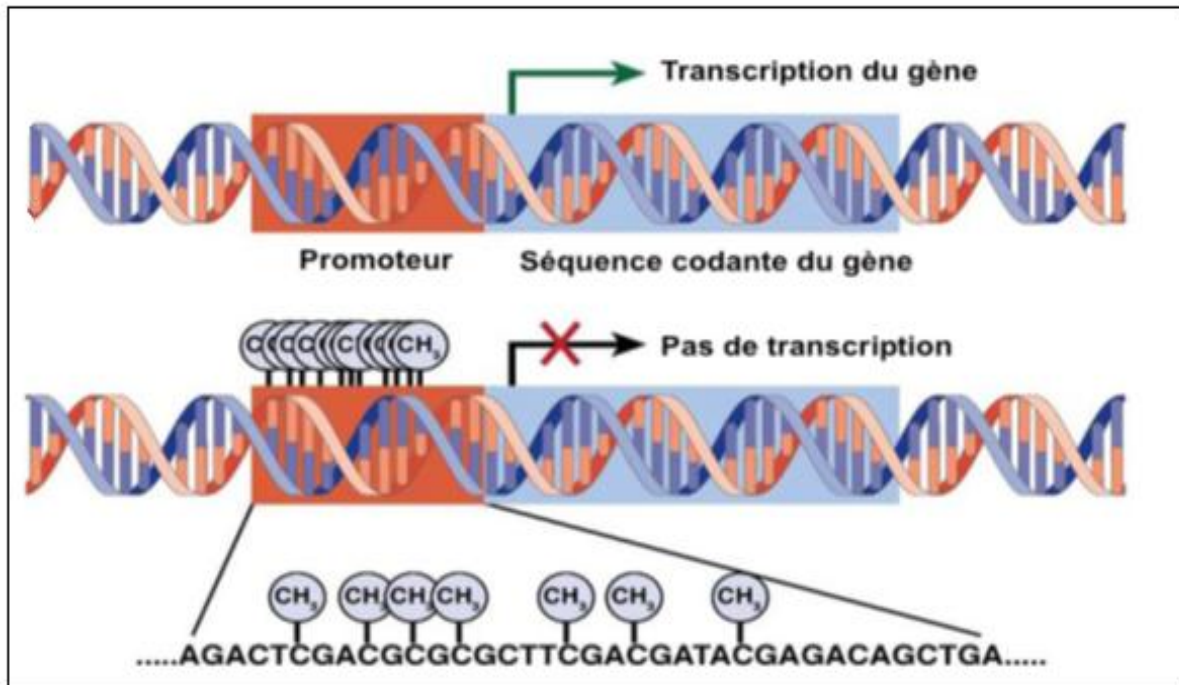


Figure 7: Mécanisme d'inactivation de la transcription. D'après (Leggett et White, 2010)

Cette modification chimique est assurée par des enzymes que sont les ADN méthyltransférases ou DNMT à partir d'un donneur de méthyl, la S-adénosyl-méthionine (SAM). Dans le CCR, le phénomène le plus fréquent est l'hyperméthylation des gènes suppresseurs de tumeur qui est responsable de l'apparition de phénotype CIMP (Torrisoni, 2003).

Les gènes touchés par ces anomalies, ou gènes cibles, sont nombreux : ce sont potentiellement tous les gènes qui contrôlent le cycle cellulaire, l'apoptose, la migration des cellules et tous les phénomènes de la cancérogenèse. Ils sont regroupés dans trois catégories : les oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeur et les gènes de maintien de l'intégrité du génome et de réparation de l'ADN.

Ces altérations peuvent être sporadiques touchant les cellules somatiques ou héréditaires transmissibles à la génération suivante si celles-ci affectent les cellules germinales.

2- Génétique des cancers digestifs sporadiques

2.1. Proto-oncogènes

Les proto-oncogènes ont une action positive sur la prolifération cellulaire. Ils deviennent hyper-actifs et leur modification (en oncogène) est dominante car il suffit qu'un des deux soit muté, Parmi les plus connus, on trouve les gènes *k-ras*, *KIT*.

➤ Le gène *K-RAS*

Le gène *KRAS* est un oncogène qui appartient à la famille des gènes *ras* comprenant les trois gènes: *HRAS*, *NRAS* et *KRAS*. Le gène *KRAS* (Kirsten Rat Sarcoma) est le plus fréquemment activé dans les cancers. Il est situé sur le bras court du chromosome 12 (12p11.12) (El Moutassim , 2009), code pour une protéine avec un poids moléculaire de 21 KDa située à l'intérieur de la membrane plasmique interne. La protéine K ras est une composante essentielle de la cascade de transduction des signaux extracellulaires provenant de récepteur membranaire, EGFR (Epidermalgrowth Factor Receptor), vers le noyau et conduisant à la régulation de la prolifération, de la survie, de la différenciation et de la migration cellulaire (Abdelmaksoud-Dammaket *al*, 2015).

La majorité des mutations ponctuelles qui touche ce gène sont des mutations non-sens entraînant une activation constitutive de la voie de signalisation dépendantes du récepteur EGFR (indépendante de la fixation du ligand à son récepteur), 90% des mutations sont détectées dans les codons 12 et 13 de l'exon 2 du gène *KRAS* (Lièvre, 2010). Les mutations du gène *KRAS* sont détectées dans 30-40 % des cas du cancer colorectal sporadique (Di fiore et Michel, 2009), du pancréas et des voies biliaires (Rey et *al.*, 2009)

➤ Le gène *KIT* :

Le gène *KIT* (Receptor Tyrosine Kinase) codant pour un proto-oncogène récepteur membranaire tyrosine kinase, localisé sur le chromosome 4q12, il est impliqué dans plusieurs cascades de signalisation intracellulaire qui mènent à la prolifération et à la migration cellulaire.

Des mutations activatrices ou gain de fonction de gènes *KIT* provoque l'apparition des tumeurs stromales gastro-intestinales (ou GIST) se développant dans la majorité des cas dans l'estomac et le grêle, plus rarement le rectum, le côlon, l'œsophage ou le mésentère, sont généralement sporadiques mais il existe rarement des formes familiales avec des mutations de *KIT*.

La plupart des mutations est localisée sur l'exon 11 et l'exon 9 de *KIT*, ces mutations sont de différents types par duplication ou des mutations ponctuelles, des substitutions, des délétions, des insertions ou une combinaison de ces altérations (Émile, 2013).

➤ **Le gène *BRAF***

Le gène *BRAF* code pour une sérine/thréonine kinase, Localisé sur le chromosome 7q34, est composé de 18 exons et code un peptide de 766 acides aminés (Boussebart, 2014).

La protéine *BRAF* a un rôle majeur de transduction du signal de la prolifération cellulaire, la survie, l'apoptose, et la différenciation (Lévy et Mitry, 2014).

Des mutations somatiques activatrices du gène BRAF sont détecté essentiellement sur l'exon 15, il s'agit mutations faux-sens ponctuelles de type transversion T>A résultant en la substitution d'une valine par un acide glutamique au niveau de la protéine, touche le domaine kinase, la mutation V600E était la plus fréquente entraînent une activation constitutive de l'activité kinase 500 fois supérieure à la protéine normal et induit une prolifération de la cellule

En retrouvant cette mutation dans 5 à 10% des tumeurs colorectal dans 59% des mélanomes, 11% des gliomes et 4% des adénocarcinomes pulmonaires et des carcinomes ovariens (Laurenty et al 2014).

➤ **Le gène *MET***

Le gène *MET* code pour un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase, dont le ligand est le facteur de croissance hépatocytaire (HGF), Le gène du récepteur *MET* est situé sur le bras long du chromosome 7 (7q31) et est constitué de 21 exons (Ruppert et al, 2011). Le proto-oncogène *MET* joue un rôle dans la prolifération cellulaire, la différenciation et dans la migration cellulaire.

L'amplification génomique ou la surexpression du récepteur *MET* entrainant une activation successive des voix de signalisation en aval du récepteur même en absence du ligand, ont été identifié ces mutation dans multiple cancer : des cancers du côlon, du sein ou de l'ovaire, des cancers bronchique, et dans le cancer de l'estomac (Kherrouche et al ,2015 ; Ruppert et al, 2011).

2.2. Gènes de suppresseurs de tumeur

Les gènes suppresseurs de tumeur ont une action négative sur la prolifération cellulaire. Les deux copies du gène doivent être modifiées pour qu'il perde sa fonction inhibitrice. Les gènes suppresseurs les plus impliqués dans les cancers digestifs sont *APC* (Adenomatous Polyposis Coli), *TP53* (gène de la protéine p53) (Ferron et al, 2005).

➤ **protéine 53 (*TP53*)**

Le gène suppresseur de tumeur *p53* localisé sur le chromosome 17p13, code pour une protéine de 393 acides aminés de poids moléculaire 53 KDa. Le facteur de transcription TP53 qui

contrôle l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose, est altéré dans plus de 50% des cancers, L'invalidation du gène codant la protéine TP53 est la conséquence d'une mutation ponctuelle faux sens dans le bras court du chromosome 17. Ces mutations touchent principalement les exons 5-8, points chauds de mutations, environ 30%, se situent dans six codons (résidus R175, G245, R248, R249, R273, R282) dont 25% sont des substitutions C:G > T:A.

La grande majorité des mutations du gène *p53* rencontrées dans les tumeurs sont des mutations somatiques acquises. Cependant chez les patients atteints du syndrome de Li-Fraumeni, la lignée Germinale est mutée. Les mutations dans le gène *p53* correspondent chacune à un cancer et se distinguent par leur emplacement dans la séquence de codage. Ces lésions sont impliquées dans différents cancers digestifs : du côlon, de la vessie, l'œsophage, de l'estomac, du foie ainsi que d'autres comme le cancer du sein, de la peau, et du poumon (Soussi et al, 2000).

➤ Le gène *PTEN*

Le Gène *PTEN* (phosphatase and tensin homolog) est localisé sur le chromosome 10q23 (Liaw, 1997), code pour une protéine impliquée dans le contrôle négative de la différenciation cellulaire (De Leener, 2017). Les mutations germinales dans le gène suppresseur de tumeur *PTEN* sont responsables du syndrome de Cowden, est une maladie héréditaire de transmission autosomique dominant caractérisée par des lésions cutanéomuqueuses et des hamartomes multiples du sein, de la thyroïde et du tube digestif.

La diminution ou la perte d'expression, provoquée notamment par des mutations invalidantes ou par la méthylation du promoteur, qui induit la prolifération anarchique de la cellule, cette mutation augmente la prédisposition du cancer de la thyroïde, cancer de l'endomètre, cancer du rein, de mélanome malin et de cancer colorectal (Caux et al, 2015).

➤ Le gène *P16INK4a*

Le locus MTS1 (multiple tumorsuppressor 1) localisé sur le chromosome 9p21, code pour deux transcrits (Soufir et Basset-Seguin, 2001) :

P16INK4a est un suppresseur de tumeur, impliqué dans le contrôle le cycle cellulaire par l'inhibition des CDK (kinases dépendantes des cyclines) et empêche la progression du cycle en aval de la transition G1/S, et le *P14ARF* qui inhibe également la progression de cycle cellulaire (Larsen, 1998).

Des altérations d'expression du gène *P16INK4a* sont détectées dans les cancers de l'estomac, du colon et du pancréas par des délétion homozygote (Gluckman et Coulombel.,1995, Ju Choi et al, 1998), par des mutations non sens, faux sens, ou par un hyperméthylation de l'exon 1 et l'exon 2 qui résulte une diminution de la concentration de la *P16INK4a* dans la

cellule , et par conséquent un dérèglement dans le contrôle du cycle cellulaire et donc le déclenchement de la division cellulaire (Ding et al, 2003).

➤ **Le gène *STK11***

Le gène *STK11* (aussi appelé *LKB1*), il code pour une sérine /thréonine kinase qui assure un rôle important dans la coordination entre polarité, prolifération et métabolisme cellulaires

Le suppresseur de tumeur *STK11* situé dans la région 19p13.3 (Gastineau et al, 2011), sa taille est de 23 kb, il est composé de 10 exons. La mutation dans ce gène prédispose au syndrome de Peutz-Jeghers (PJS), une maladie héréditaire autosomique dominante, caractérisée par la formation des polypes dans le tube digestif (De Leener, 2017).

Le syndrome de Peutz-Jeghers fait augmenter le risque de cancer colorectal ainsi que des cancers de l'estomac, du pancréas, de l'intestin grêle, de colon et du sein, et des voies biliaires (Gloria, 1999).

➤ **Le gène *DCC* :**

Le gène *DCC* (deleted in colorectal cancer) est localisé sur le chromosome 18q21. Il code pour une protéine de 1 447 acides aminés. Il s'agit d'une glycoprotéine transmembranaire appartenant à la superfamille des immunoglobulines. La protéine *DCC* est un récepteur de la nétrine (Libbey, 1998)

La protéine suppresseur de tumeur codée par ce gène est un récepteur à la netrine 1 et joue un rôle clé dans le guidage axonal lors du développement cérébral

Des mutations somatiques sont détectées dans les cancers coloractaux , du prostate , de pancréas, et de vésicule biliaire ,deux types de mutation sont identifiés :des délétions homozygotes et des délétions hétérozygotes du locus 18q incluent le gène *DCC* (Reale et al, 1994) , dans le cas de la perte d'hétérozygotie un allèle est perdu et l'autre est muté par des mutations faux sens ou des amplifications du locus ,mais Les chercheurs ne détectent pas encore des mutations germinales de *DCC* (O'Boyle, 2003).

➤ **Le gène *SMAD4* :**

Le gène *SMAD4* (Mothers against decapentaplegic homolog 4) est localisé sur le chromosome 18q21, code pour une protéine suppresseur de tumeur contient 552 acide aminé et pèse 60 KD, est une protéine cytoplasmique transloquée dans le noyau et induit la transcription de gènes inhibant le cycle cellulaire

Deux mécanismes majeurs sont responsables sur l'inactivation du gène : inactivation par délétion homozygote et par perte d'hétérozygotie (Yanling et al, 2014) ; cette inactivation cause à instabilité génétique et une diminution d'expression et de fonction des protéines qui régule négativement le cycle cellulaire.

Ces mutations impliquées dans les cancers : du pancréas, de la prostate, cancer colorectal, du foie, de l'œsophage, cancer de la vésicule biliaire, et dans le cancer gastrique (Zhao et al, 2018).

Les mutations constitutionnelles de gène *SMAD4* cause le syndrome de polypose juvénile héréditaire, se caractérise par la formation des polypes juvénile à transmission autosomique dominant, ce syndrome augmente le risque d'avoir un cancer de l'estomac, de côlon et dans une moindre mesure de l'intestin grêle (Boukir et al, 2016).

3- Prédispositions héréditaires dans les cancers digestifs

Les formes héréditaires de cancers sont très rares, Il est cependant essentiel de les reconnaître en raison du risque spontané très élevé de survenue d'un ou de plusieurs cancers chez les individus porteurs de la prédisposition génétique. Plusieurs syndromes de prédisposition héréditaire aux cancers sont identifiés en cancérologie digestive : syndrome de Lynch (ou HNPCC), polypose adénomateuse familiale, cancer gastrique de type diffus, cancers du pancréas.

Ces prédispositions héréditaires impliquent des altérations des gènes suppresseurs de tumeurs différents (Buecher, 2009).

3.1. Formes familiales de cancer colorectal (CCR)

➤ Le syndrome de lynch

Le syndrome de Lynch ou HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colon cancer) présente 5 % des cas atteints par cancer colorectal héréditaire est la forme la plus fréquente.

Il est une maladie génétique de transmission autosomique dominante, les gènes impliqués dans la cancérogenèse de ce syndrome sont les gènes de système de réparation des mésappariement de l'ADN (MMR), qui maintiennent l'intégrité de génome par la réparation des erreurs au cours de la réplication ; ce système est composé par quatre gène : *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* (Olschwang, 2004).

L'inactivation de ce système empêchent la correction des erreurs de réplication, les séquences hautement répété sont la cible de ces mutations, exactement les microsatellites qui sont répartie dans l'ensemble du génome avec un nombre variable de répétition (Boukamza., 2015).

Cette inactivation est due à une mutation constitutionnelle mono allélique d'un gène du système MMR, une autre mutation somatique de l'allèle sauvage du même gène suffit à inactivé le système ; cette mutation peut résulter d'une délétion, d'une mutation ponctuelle ou

d'une méthylation du promoteur du gène (Bodo, 2014) ; la mutation touche principalement les gènes 25% *MLH1* et 35% *MSH2*, plus rarement 2% *MSH6*, et exceptionnellement *PMS2*.

Les cancers MSI sporadiques touchent principalement le côlon, l'estomac et l'endomètre et ils sont de survenue plus tardive que les cancers MSI héréditaires (Bouguenouch, 2016).

➤ **Polypose adénomateuse familiale**

- **Le gène *APC***

La PAF (La polypose adénomateuse familiale) est une maladie génétique héréditaire de transmission autosomique dominante, une mutation constitutionnelle touche le gène *APC* (pennont, 2017), localisé au niveau de la région 5q21-q22, s'étend sur 300 Kb et contient 15 exon, codant pour une protéine *APC* suppresseur de tumeur, impliqué dans plusieurs processus. Les mutations du gène *APC* sont des mutations ponctuelle, des délétions courtes, ou des insertions (denis et Lustenberger,1995), se caractérisent par une instabilité chromosomique (laurent-puig et blons, 2001).

Chaque mutation est variable d'une famille à l'autre. Elle peut notamment être située au début, à la fin ou au milieu du gène *APC*, les cancers lié à la polypose adénomateuse familiale sont les cancers colorectal, les cancers de l'estomac, les cancers duodénaux, cancer du foie, cancer du pancréas, cancer de la vésicule biliaire. (denis et Lustenberger, 1995).

- **Gène *MYH* Forme rare**

Récemment, il a été mis en évidence une forme de polypose de même phénotype que la PAF atténuée mais d'origine génétique différente: liée à une mutation constitutionnelle bi allélique du gène *MYH* de transmission autosomique récessive (Buecher et al ,2011).

Le gène *MYH* est localisé sur le chromosome 1, code pour une protéine appartient au système de réparation de l'ADN BER (Base excision repair) qui maintient l'intégrité du notre génome lorsque celui-ci subit des dégâts secondaires à des lésions oxydatives (Decuyper, 2018).

De nombreuses mutations ont été identifiées. Elles sont de nature diverses : mutations ponctuelles de type « faux-sens » ou de type « non-sens », délétion et insertion d'un ou de plusieurs nucléotides responsables d'un décalage du cadre de lecture et de la genèse d'un codon stop prématuré, mutations d'épissage, ces lésions modifient l'expression d'autres gènes et particulièrement celle du gène *APC* et du gène *k-ras*.

Elle est associée à une augmentation importante du risque de cancer colorectal (Buecher, 2009).

➤ **Cancers gastriques familiaux**

Le syndrome familial CGDH (Cancer gastrique diffus héréditaire) de transmission autosomique dominante, causé par une mutation germinale du gène *CDH1*, localisé sur le bras long du chromosome 16 (16q 22.1), il a une séquence codante de 2,6 kB qui comprend 16 exons.

Le gène *CDH1* code pour E-cadhérine, protéine suppresseur de tumeur transmembranaire localisée préférentiellement au pôle baso-latéral des cellules épithéliales. C'est une molécule d'adhésion intercellulaire. Le gène *CDH1* est impliqué dans le contrôle de la morphogénèse intracellulaire et dans la prolifération cellulaire (Olschwang, 2005).

Plus de 70 mutations délétères de ce gène ont été identifiées, réparties sur l'ensemble de sa séquence codante. Elles correspondent majoritairement à des mutations non-sens, à des mutations d'épissage et à des délétions ou insertions d'un ou de quelques nucléotides responsables d'un décalage du cadre de lecture (Berx *et al*, 1998). L'allèle fonctionnel restant subit une mutation entraînant une inactivation somatique, le plus souvent par hyperméthylation de son promoteur dans les cancers sporadiques. Cette altération serait associée à une augmentation importante du risque de cancer gastrique et le cancer colorectal (Jolissaint *et al*, 2011).

➤ Cancers pancréatiques familiaux

On estime que 5 % à 10 % des adénocarcinomes pancréatiques ont une histoire familiale, le gène, nommé *palladin*, code une protéine qui participe à la perte de la polarité cellulaire, l'augmentation de la mobilité et l'envahissement des structures environnantes font partie intrinsèque du processus cancéreux (Figure 8).

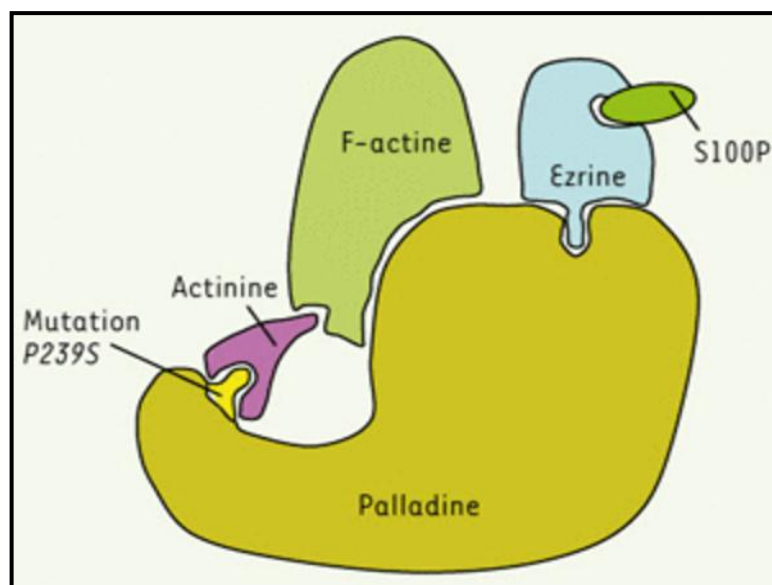


Figure 8 : La Palladine se lie à d'autres protéines, comme l'ezrine. Il a été démontré que certaines protéines (ezrine et protéine S100P) sont anormalement régulées dans le cancer du pancréas (Gilgenkrantz, 2007)

Une faible proportion des adénocarcinomes pancréatiques survient dans un contexte d'agrégation familiale évocatrice d'une prédisposition génétique.

Les formes syndromiques, qui correspondent à des affections héréditaires bien caractérisées à transmission autosomique dominante le plus souvent, dans lesquelles l'augmentation du risque de cancer du pancréas peut être associée à une augmentation du risque d'autres types tumoraux (Buecher et De Pauw, 2012).

Partie pratique

Patients et méthodes

1-Patients

1-1- Recrutement

Dans un premier temps, nous avons entrepris une étude rétrospective descriptive. Nous avons inclus les patients ayant un des cancers digestifs admis au CHU de Constantine à partir des services d'oncologie médicale et celui de l'épidémiologie. Le recensement des dossiers s'est effectué partir du 1^{er} janvier 2016 jusqu'au 31 décembre 2017 afin de dénombrer tous les malades et calculer la fréquence d'atteinte de chaque type de cancer sur le territoire Constantinois.

Ensuite, dans un deuxième temps, nous avons fait une étude transversale de type cas-témoins menée au niveau du service d'oncologie médicale sur une période de 10 jours (du 06 Mai au 15 Mai 2018) dont l'objectif était d'identifier les différents facteurs de risque (âge, sexe, habitudes de vie et antécédents familiaux) associés à cette famille de cancers.

1-2- Critères d'inclusion et d'exclusion

➤ Patients

- **Critères d'inclusion**

- Tous les patients atteints d'un cancer digestif confirmé histologiquement.
- Tous les patients atteints et admis et/ou en cours de traitement au service d'oncologie médicale (chimiothérapie).

- **Critères d'exclusion**

- Sujets refusant de participer à cette étude.

➤ Témoins

- **Les critères d'inclusion**

- Absence d'un cancer digestif
- Absence des antécédents tumoraux familiaux

- **Les critères d'exclusion**

- Sujets refusant de participer dans cette étude

2- Méthodes

Sur une période de 10 jours, nous avons colligé 30 cas atteints de cancers digestifs, hospitalisés au niveau du service d'oncologie médicale et 81 témoins des deux sexes.

2-1-Questionnaire

Un questionnaire (Annexe 2) comprenant toutes les données nécessaires pour notre enquête est établi pour la population d'étude. Un recueil des renseignements et des informations cliniques a été effectué au niveau du service concerné. Ces informations sont enregistrées à partir d'une consultation du dossier médical du patient, en plus d'un interrogatoire mené par nous-mêmes auprès de patient et de ses apparentés.

L'enquête concerne les habitudes alimentaires des patients avant la survenue du cancer. Elle porte sur la consommation de différentes variétés d'aliments considérés comme des facteurs protecteurs vis-à-vis les cancers digestifs ou des facteurs favorisant la survenue de ces cancers.

-L'enquête porte également sur certaines habitudes toxiques comme la consommation du tabac et de l'alcool qui sont également incriminés le développement des cancers.

L'évaluation de la consommation d'un tel ou tel aliment, chez un patient donné est faite sur le nombre de fois où ce produit a été consommé par semaine

La confidentialité des données a été respectée tout au long de notre étude.

2-2- Arbres généalogiques

L'enquête familiale a été effectuée au travers d'un interrogatoire du patient ayant d'antécédents familiaux.

Pour tous les malades, nous avons précisé l'âge, le sexe, les antécédents personnels et familiaux des cancers digestifs, de consanguinité, d'agrégation familiale d'autres cancers. Ainsi nous avons élaboré des arbres généalogiques les plus complets possible, présentant tous les membres de la famille atteints à partir de l'histoire familiale.

3. Analyse des données

Les données ont été traitées par le logiciel Excel en utilisant les paramètres statistiques descriptifs: calcul de la moyenne arithmétique, de l'écart type et les pourcentages. Certaines mesures épidémiologiques comme la fréquence absolue, la fréquence relative, le ratio, la proportion et l'indice ont été également utilisées pour évaluer et analyser nos résultats.

Résultats et discussion

I- Etude rétrospective descriptive

I-1- Fréquence de cancers digestifs dans la région de Constantine

Selon le registre de 2016 du service épidémiologie de CHU de Constantine, 259 cas de cancers digestifs (CD) ont été recensés sur un ensemble de 1334 cas de tumeurs, soit 19.41% des cancers. Les résultats obtenus sont représentés dans la figure 9.

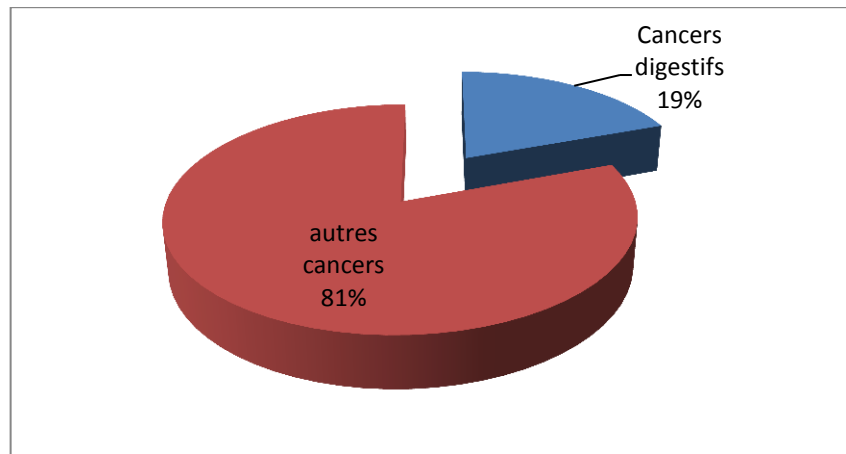


Figure9 : la fréquence des cancers digestifs par rapport au nombre total des cancers

I-2- Répartition des CD selon le sexe

La répartition des patients ayant un CD selon le sexe est présentée dans le tableau 2.

Tableau 2 : répartition des malades selon le sexe.

	Femmes	Hommes
Nombre	121	138
% CD	46.71%	53.28%
%NB total des cancers	9.07%	10.34%
Sexe- ratio	1.14	

Chez les hommes, les cancers digestifs présentent 53.28% et 46.71% chez les femmes, soit 10.34% et 9.07% de tous les cancers respectivement.

Répartition selon le sexe et la localisation de la tumeur :

La répartition des cancers digestifs selon leurs localisations est représentée dans (le tableau 3 Figure 10).

Tableau 3: répartition des patients selon le sexe et la localisation.

Type de cancer	Femme	Homme	Total	% des CD	%NB total des cancers
Œsophage	4	2	6	2.3%	0.44%
Estomac	24	33	57	22.00%	4.27%
grêle	4	3	7	2.7%	0.52%
colorectal	72	74	146	56.37%	10.94%
pancréas	8	12	20	7.72%	1.49%
Foie	2	8	10	3.86%	0.74%
Voies biliaires	7	6	13	5.01%	0.97%
Total	121	138	259		

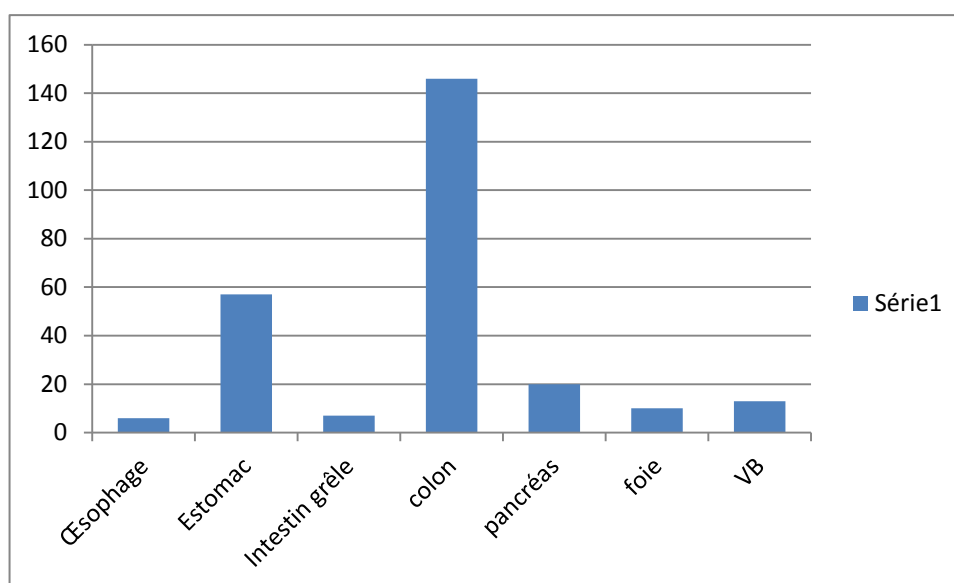


Figure 10 : Répartition des patients atteints d'un cancer digestif selon la localisation en 2016.

Le cancer colorectal présente le cancer digestif le plus dominant avec une fréquence de 56.37% des cancers digestifs et 10.94 % de l'ensemble des cancers, suivi par le cancer de l'estomac avec 22% des cancers digestifs et 4.27% de l'ensemble des cancers. Les cancers du foie, de l'œsophage, la vésicule biliaire et du grêle sont relativement rares.

I-3- Répartition des patients selon l'âge :

(Le tableau 4, Figure 11) montre la répartition des patients selon les tranches d'âge.

Tableau 4 : répartition des patients avec un CD selon les tranches d'âges et le sexe

] 20-30]] 30-40]] 40-50]] 50-60]] 60-70]] 70-80]	>80	total
Femme	8	11	25	28	26	19	4	121
Homme	7	9	24	38	27	31	2	138

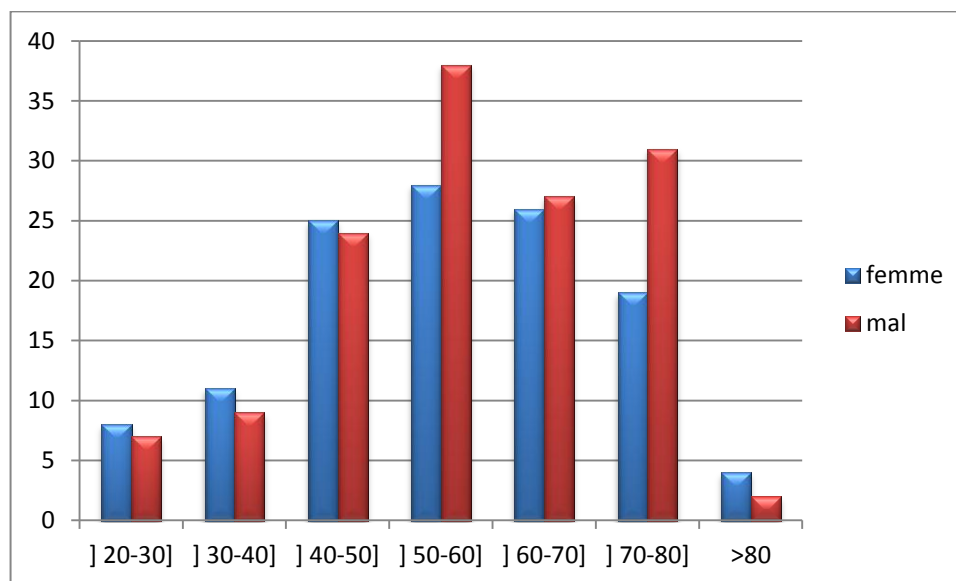


Figure 11 : répartition des patients selon les tranches d'âge en 2016.

Les résultats obtenus illustrent que l'âge moyen de la survenue du CD dans nos cas est de 57 ans avec les deux extrêmes entre 20 à 90ans. La plupart des patients appartiennent à la tranche d'âge] 50-60] ans dans les deux sexes, on observe que le taux de l'atteinte avant 40ans est faible par rapport aux tranches d'âge à partir de 50 ans.

I-4- Les patients CD admis en Oncologie Médicale (2016-2017):

Selon le registre d'admission du service d'Oncologie médicale de CHUC nous avons dénombré l'ensemble des cas ayant un cancer digestif. Ces patients ont obligatoirement bénéficié du traitement de la chimiothérapie entre janvier 2016 et décembre 2017.

Ont été registrée 388 cas de cancers digestifs sur un ensemble de 1371 cas de tumeur avec une proportion de 0,28 (28%).

En 2016, nous avons recensé 184 des patients atteints de CD soit 47.42% alors qu'en 2017, 204 sont atteints soit 52.57% malades avec un CD. Nous observons que la fréquence de la survenue a marqué une augmentation de 5% entre les deux années.

Tableau 5 : répartition des cas admis au CAC du 1er janvier 2016 au 31 décembre 2017.

	2016		2017		total	
	n	%	n	%	N	%
Hommes	103	55.97%	106	51.96%	209	46.13%
Femmes	81	44.02%	98	48.03%	179	53.86%
Total	184		204		388	
Le sexe ratio	1.27		1.08		1.16	

Nos résultats révèlent que parmi les 184 nouveaux cas admis en 2016, 103 sont des hommes (55.97%) et 81 des femmes (44.02%) ce qui montre une prédominance masculine avec un sexe- ratio de 1.27. En 2017, 204 nouveaux cas admis dont 106 hommes (51.96%) et 96 femmes (48.03%) ceci montre également une prédominance masculine avec un sexe- ratio de 1.08.

a- Répartition des sujets selon le sexe, la localisation, et les tranches d'âge

Tableau 6 : répartition des cancers CD chez les patients enregistrés en 2016 selon le sexe et la localisation

] 20-30]] 30-40]] 40-50]] 50-60]] 60-70]] 70-80]		>80		total	
	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F
Œsophage	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Estomac	1	0	0	0	1	5	7	1	9	5	5	4	1	0	24	15
Grêle	0	1	0	1	1	0	0	2	1	1	0	0	0	0	2	5
Colorectal	2	3	4	4	11	8	16	4	9	12	16	13	0	2	58	46
Foie	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	2	0	5	0
pancréas	0	0	0	0	1	0	1	5	4	3	4	1	0	0	10	9
VB	0	0	0	0	0	1	0	1	3	2	0	2	0	0	3	6
Total	3	4	4	5	15	14	24	13	27	23	27	20	3	2	103	81

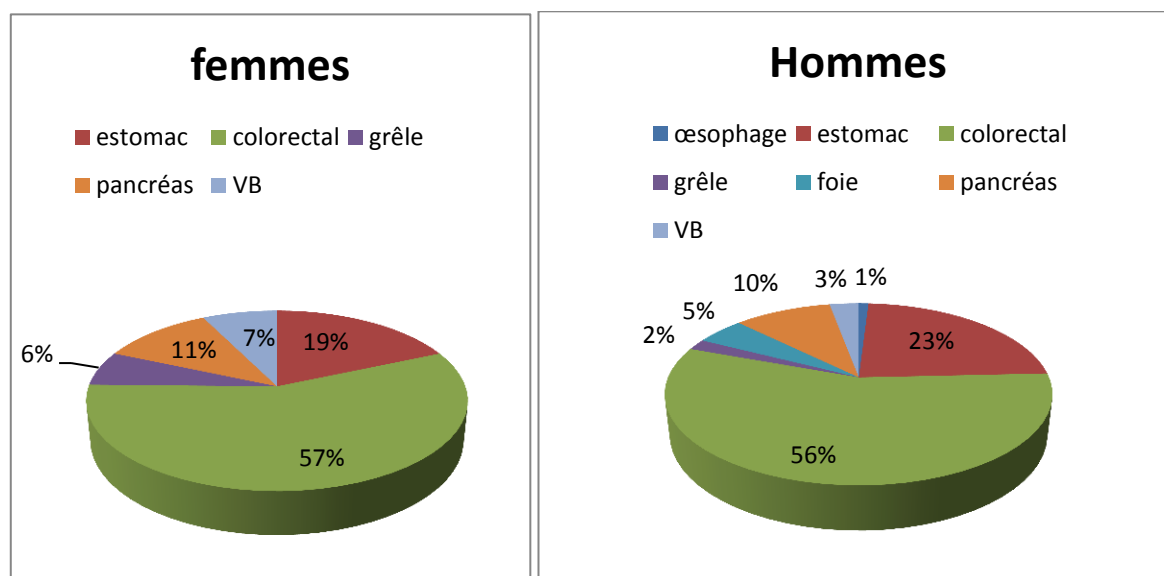


Figure 12: répartition des cancers chez les patients CD enregistrés en 2016 selon le sexe et la localisation

En 2017 :

Tableau 7 : répartition des sujets enregistrés en 2017 selon les tranches d'âge et le sexe.

] 20-30]] 30-40]] 40-50]] 50-60]] 60-70]] 70-80]		>80		total	
	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F
Œsophage	0	0	0	0	1	1	0	0	2	0	0	0	0	0	3	1
Estomac	0	3	2	2	4	1	7	1	7	8	4	2	2	0	26	17
Grêle	0	1	0	3	2	1	1	2	3	1	0	0	0	0	6	8
Colorectal	2	0	1	7	6	9	4	9	25	12	9	10	0	5	52	52
Foie	0	0	0	0	0	0	1	1	2	1	2	1	0	0	5	3
pancréas	0	0	0	0	0	2	4	4	6	4	0	2	1	1	11	13
VB	0	0	0	0	1	1	1	0	1	2	0	0	0	1	3	4
total	2	4	3	12	15	15	22	17	46	28	15	15	3	7	106	98

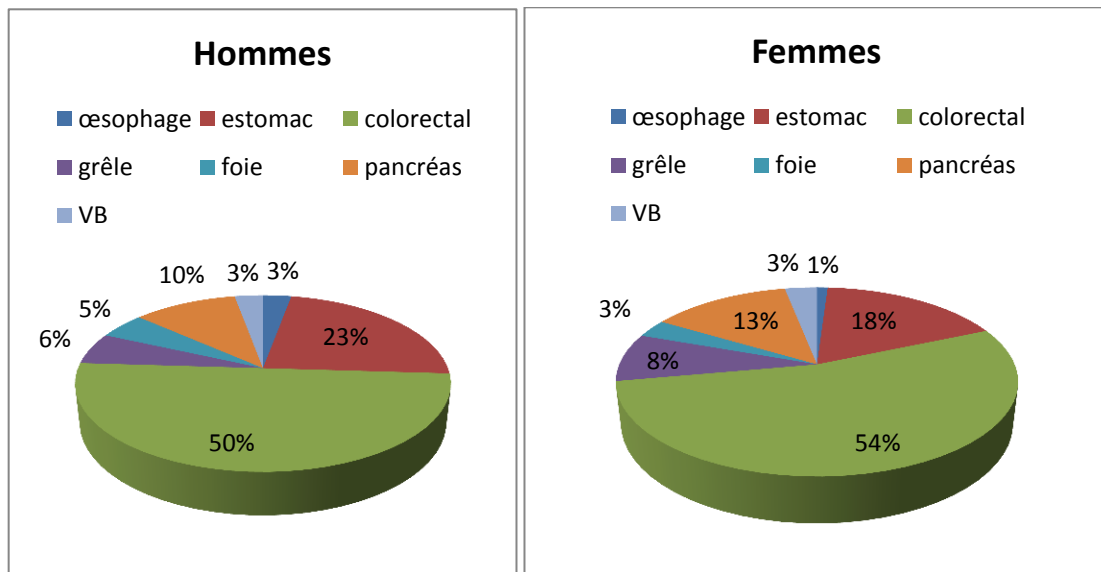


Figure 13: répartition des cancers CD chez l'homme et chez les femmes en 2017 selon la localisation.

Les tableaux 7, 8 et la figure 10 et 11, montrent que sur les deux années 2016 et 2017, le cancer colorectal vient en première position dans les cancers digestifs chez les deux sexes : hommes et femmes 56% et 57% respectivement en 2016 et 50% et 54% respectivement en 2017. Ceci est suivi par le cancer de l'estomac, du pancréas, de la vésicule biliaire, et de l'intestin grêle, les cancers du foie et de l'œsophage sont très rares ce qui concorde avec le fichier global des cancers recensés en service d'épidémiologie.

b-Répartition selon le type de tumeur

La figure 14 représente la répartition des patients enregistrés au service d'oncologie selon le type histologique de tumeur :

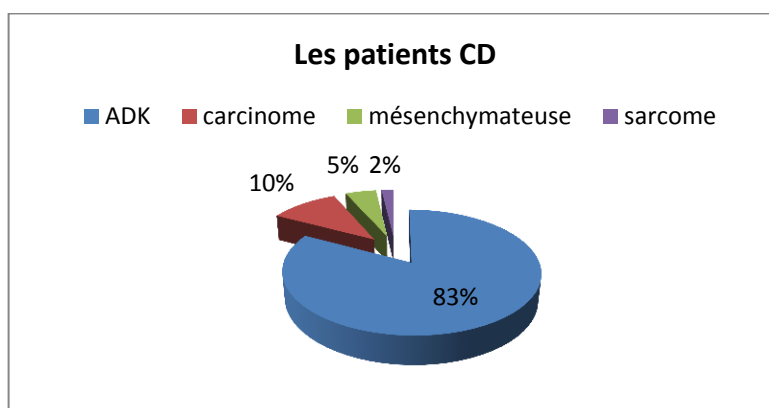


Figure 14 : répartition des patients enregistrés selon le type de tumeur.

Dans notre échantillon, on trouve que le type histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome qui est présent chez 313 patients, on observe ainsi que 156 patients présentent une métastase à distance.

Discussion

Nous avons observé à partir du registre global de service d'épidémiologie pour l'année 2016 que la fréquence relative des CD est de 0,19 (19%) par rapport à tous les cancers. Cependant, sur les deux ans 2016 et 2017 ont été enregistrés 388 cas de cancers digestifs en Oncologie médicale sur un ensemble de 1371 cas de tumeur ce qui a donné une proportion de 0,28 (28%). La fréquence de la survenue a marqué une augmentation de 5% entre les deux années 2016 et 2017. Nos résultats sont en accord avec l'Institut Roi Albert II en France, montrant que les CD représentent environ 20% de tous les cancers (De Cuyper, 2018). Une autre étude réalisée par le service d'épidémiologie de l'Institut National d'Oncologie à Rabat confirmant que le CD est en augmentation de 50 % en 17 ans, en moyenne d'une augmentation de 3% chaque année (Maamri.,2015).

Notre fréquence d'atteinte s'approche à celle reportée par Hamdi Cherif *et al.* (2014) (21%) entre les années 2006 et 2010. Cependant, une étude transversale à Bamako a montré que les cancers digestifs ne représentent que 7,4 % de tous les cancers (Diarra *et al.*, 2012).

Pour la localisation des tumeurs, nos résultats montrant que le cancer le plus fréquent est celui du colorectal, il est retrouvé dans plus de la moitié de tous les CD avec 53.0% et 47.4% chez les hommes et les femmes respectivement, Ceci est suivi par le cancer de l'estomac, du pancréas, de la vésicule biliaire, et de l'intestin grêle. Les cancers du foie et de l'œsophage sont très rares. Cette répartition est en accord avec l'étude épidémiologique de Abid et Berkan (2009) ; une étude rétrospective à Batna, montre que le cancer colorectal présente le taux le plus élevé (43,47 %) parmi des cancers digestifs. Le cancer gastrique se place en 2e rang (26,95 %) (Alloui-Lombarkia et Mihoubi, 2010). Contrairement à l'étude de Niger de 1992 à 2009 qui montre que le cancer le plus fréquent est le cancer de l'estomac (29.29 %), suivi par le cancer de colon (28.8%) (Soulaymani *et al.*, 2009).

En ce qui concerne la répartition des CD selon le sexe, nos résultats montrent une prédominance masculine, avec un sexe ratio 1,14. Ce résultat est en accord avec l'étude épidémiologique faite à Oran de 1996-2005 (Fouatih *et al.*, 2008) et celle de Sétif (Hamdi Cherif *et al.*, 2014) qui montrent un sexe- ratio de 1.1 et 1,44 respectivement. Cependant l'étude de Diarra *et al.* (2012) à Bamako, et celle au Niger de 1992 à 2009 (Soulaymani *et al.*, 2009), les médecins trouvent un sexe ratio de 1,5 et 1.62 respectivement voire à Madagascar 2.09 (Peghini *et al.*, 1997) en faveur des hommes pour l'atteinte par les CD.

Dans notre étude, les hommes sont légèrement plus touchés que les femmes par le cancer colorectal. Faivre *et al.* (1997), dans une étude allant de 1983 à 1987 en France, ont observé que 30 071 hommes et 19 951 femmes sont atteints de cancers digestifs et que le cancer colorectal était particulièrement fréquent, il touche 14 179 hommes et 12 228 femmes. Ces résultats est en accord avec une étude rétrospective réalisée au CHU de Brazzaville (Congo) de janvier 1992 à décembre 2001 qui montre que le sex ratio est de 1.5 (Peko *et al.*, 2004), Elles sont appuyés par de nombreuses enquêtes qui ont trouvé une prédominance masculine pour ce cancer (Rougier P, 2004 ; Hamdi Cherif *et al.*, 2014). Cependant dans d'autres études algériennes similaires à la notre, cette prédominance n'est pas confirmée statistiquement (Meddah *et al.*, 2009), Allem (2014) a trouvé que l'atteinte est voisine pour les deux sexes.

Par rapport à l'âge des patients, nous avons observé que la tranche d'âge la plus touchée par un CD est celle entre 60-70 ans chez les deux sexes. Ces résultats concordent avec l'étude épidémiologique à Oran où l'atteinte par CD est plus fréquente dans entre 60 et 80 ans (Fouatih *et al.*, 2008). En outre, la plupart des études ont prouvé que la survenue du cancer augmente avec l'âge similaires aux travaux de Viguier (2003), Rougier P.(2004) et Allem (2014) qui ont montré que l'atteinte par les CD est rare avant l'âge de 50 ans ; où il ne représente que 6 %, alors qu'elle est 15 fois plus élevé chez les adultes plus de 50 ans que chez ceux de 20 à 49 ans, ceci peut être dû à l'accumulation croissante, avec le temps, de facteurs cancérogènes et la réduction, avec l'âge, des défenses de l'organisme.

Notre résultat d'étude montre que L'adénocarcinome constitue le principal type histologique retrouvé chez les patients (83 % des cas), et 40.20 % des patients présentent une métastase à distance. Ces résultat est en accord avec une étude rétrospective réalisée au CHU de Brazzaville (Congo) de janvier 1992 à décembre 2001 qui montre que l'adénocarcinome présente la variété la plus fréquente avec 57% des cas (Peko *et al.*, 2004), Abid et Berkane (2009) confirme que pour l'ensemble des organes digestifs sur le plan histologique l'Adénocarcinome (ADK) est le type histologique prédominant, une autre étude rétrospective observationnelle étalée sur une période de 10ans (Janvier 2001-Janvier 2011) de l'ensemble des patients admis au CHU Hassan II de Fès (Maroc) pour prise en charge d'un cancer gastrique montrent que les formes métastatiques au moment du diagnostic dépassaient 50% (Mellouki *et al.*, 2014).

II- Etude transversale Cas-témoins

II-1- Répartition selon le sexe :

a- Les sujets témoins :

Les sujets témoins sont aux nombres de 81 (tableau8, figure 15), répartis-en :

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

Tableau 8 : répartition des sujets de référence selon le sexe.

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

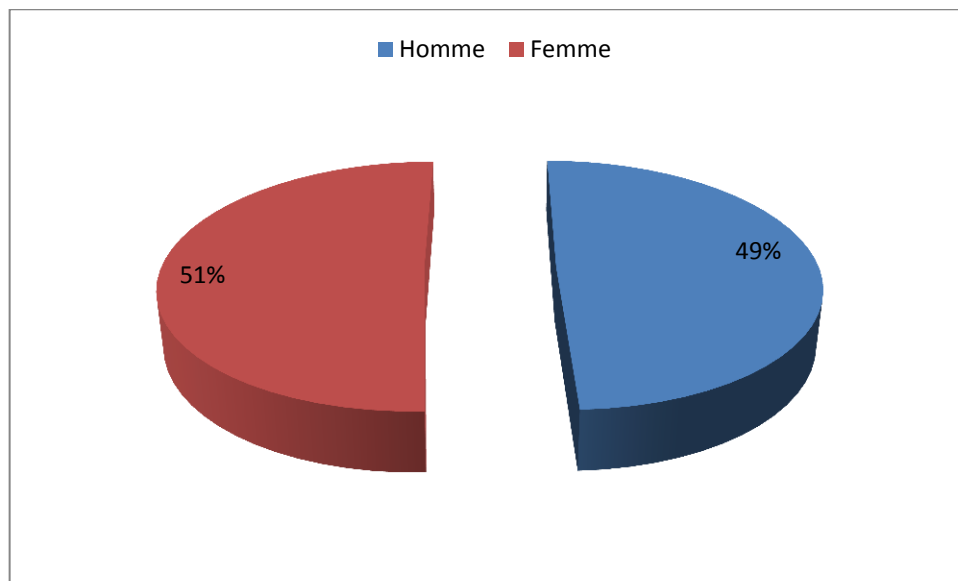


Figure 15 : répartition des témoins selon le sexe.

b- Les sujets malades

Les patients atteints de CD sont au nombre de 30, répartis en 17 femmes et 13 hommes 56.66% et 43.33% respectivement, les résultats sont représentés dans le tableau 9 et la figure 16.

Tableau 9 : répartition des malades selon le sexe.

Le sexe	femme	Homme
Le nombre	17	13
Le pourcentage%	56.66%	43.33%
total	30	
Sexe ratio H/F	0.76	

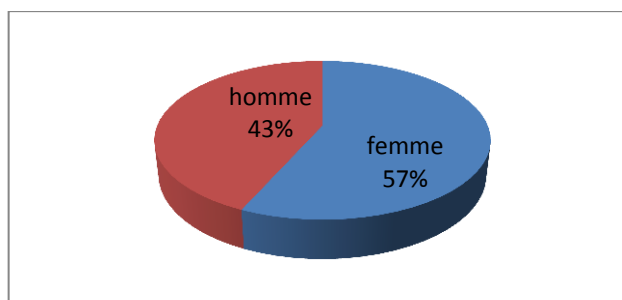


Figure 16: répartition des cas hospitalisé selon le sexe.

Notre étude montre que le nombre des femmes est plus élevé que celui des hommes chez les deux populations avec une sex-ratio de 0.76 chez les patients et 0.97 chez nos témoins. Contrairement de la majorité des études où on trouve une prédominance masculine. Le non concordance de nos résultats avec ces études peut être dû à la courte durée de notre stage. Cependant nos résultats concordent avec :

- Une étude épidémiologique des cancers en Afrique, a observé 353 000 nouveaux cas chez les femmes et 314 000 nouveaux cas chez les d'hommes (Pierre Aubry et Gaüzère, 2008).
- Une étude épidémiologique en Oran de 1996 à 2005, il a été trouvé 47.2% des cas sont des hommes et 52.8% des cas sont des femmes, avec un sexe- ratio 0.89 (Fouatih *et al*, 2008).
- En 2008, le Maroc a connu 27 600 nouveaux cas de cancers avec une légère prédominance féminine soit 54,35% (Maamri, 2015).

II-2- Répartitions selon les tranches d'âge :

Les patients sont classés en tranches d'âge de 15 ans (Tableau 10).

Tableau 10 : répartition des sujets selon l'âge.

L'âge (ans)] 20 ,35]] 35, 50]] 50, 65]] 65, 80]	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Malades CD	2	6.66%	12	40%	8	26.66%	8	26.66%
Témoins	14	17.28%	20	24.69%	28	34.57%	19	23.46%

Dans deux groupes, des cas CD et des témoins les moyennes d'âge s'approchent l'une de l'autre, elles sont respectivement 55,33 ans et de 52.12 ans.

Cependant la distribution selon les tranches d'âge différent, on observe que la plupart des patients appartient à la tranche entre 35 et 50 ans, alors que la plupart des témoins sont âgés entre]50-65] ans. Ce qui est similaire la moyenne d'âge des cancers digestifs qui était de 56.6 ans dans une étude épidémiologique transversale portant sur les patients hospitalisés dans la période de quelques mois en 2008(Diarra *et al*, 2012).

II-3- Répartition des patients CD selon les caractéristiques cliniques :

- **Répartition selon le site de la tumeur**

Sur les 30 patients inclus dans cette étude, seulement trois localisations de CD sont observées : tumeurs du colon-rectum, tumeurs du foie et tumeur de l'estomac (Figure 17).

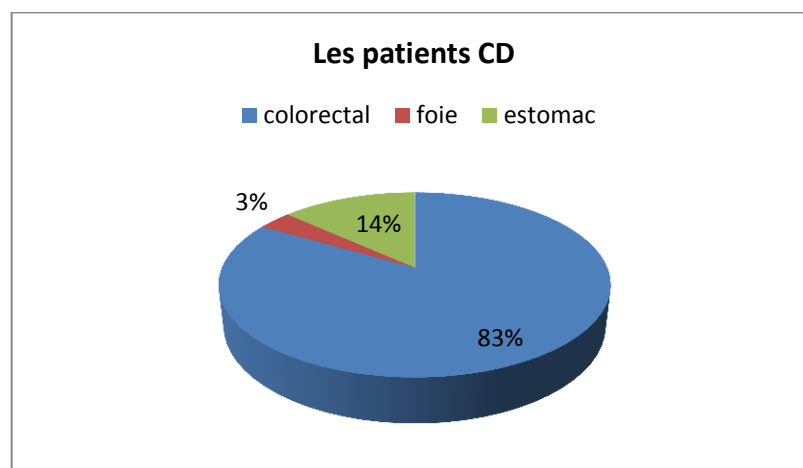


Figure 17: répartition des malades selon la localisation.

Le cancer colorectal est le plus fréquent avec 83.33% des cas, suivi par le cancer de l'estomac avec 13.33% des cas et le cancer du foie présente la fréquence la plus faible avec 3.33% des cas ce qui concorde avec : Abid et Berkan, (2009) montrant que les deux localisations principales de CD sont le cancer colorectal et le cancer de l'estomac.

Une étude épidémiologique française, montre que le cancer colorectal constitue le cancer le plus fréquent pour les deux sexes confondus, Il représente à lui seul 15 % de l'ensemble des cancers (Selke *et al*, 2003).

- **Répartition des patients CD selon la localisation et le sexe :**

Les résultats de la répartition selon le sexe et le site de la tumeur sont représentés dans la figure 18.

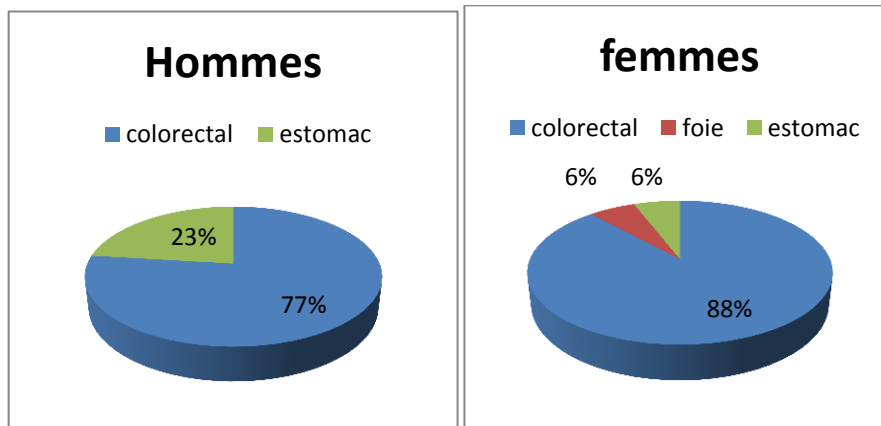


Figure 18 : répartition des deux sexes de patients CD selon la localisation

On observe dans notre échantillon que chez les femmes, les cancers existent en trois localisations : colorectale, hépatique et gastrique. Mais chez les hommes nous avons trouvé uniquement deux site d'atteinte par le cancer : colorectal et de l'estomac avec l'absence de cancer du foie.

- ✓ Nos résultats sont en accord avec l'étude épidémiologique à Constantine en 2014 montrent que la localisation digestive la plus fréquente est le cancer colorectal chez les hommes et les femmes (Zoughailech et Lakehal, 2017).
- ✓ une étude rétrospective réalisée au service d'oncologie de Marrakech durant la période entre 2003 et 2007 indique que le cancer colorectal constitue le premier cancer digestif chez la femme (Rida et Tahri, 2009).

- **Répartition selon le stade de la tumeur**

La distribution de nos patients selon les stades de la classification TNM est illustrée dans le tableau 11 et la figure19.

Tableau 11: répartition des malades selon le stade.

Stade	I	II	III	IV
Nombre	2	4	5	19
Pourcentage	6.66%	13.33%	16.66%	63.33%

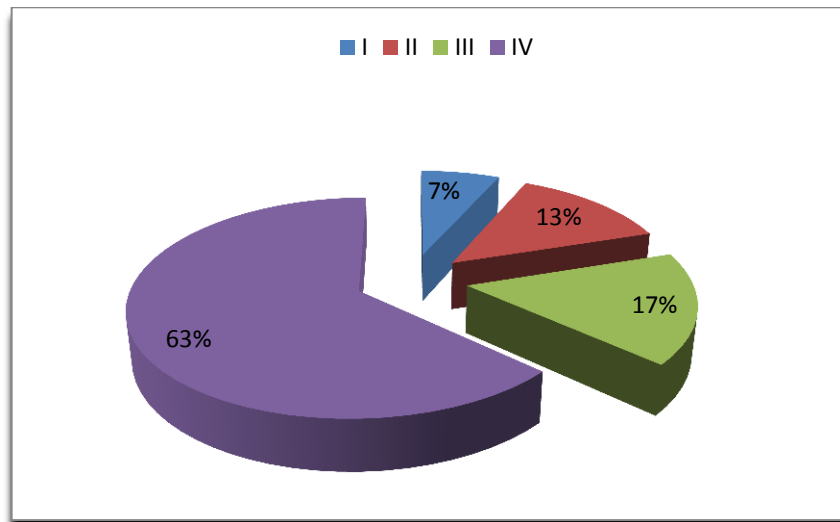


Figure 19 : répartition des malades selon le stade.

D’après cette classification, la population étudiée présente une prédominance du stade IV avec une fréquence de 63.33% suivi du stade III à 16.66%, la fréquence du stade II et I est de 13.33 % et 6.66%.

La majorité des cas sont diagnostiqués à un stade avancé similaire à ce qui était observé par l’étude rétrospective à Bamako ; qui a montré 94% des malades opérés pour cancer gastrique sont diagnostiqués au stade TNM III et IV(Togo et *al*, 2011).

Ces résultats s’expliquent par plusieurs causes :

- ✓ les patients arrivent aux centres cliniques à un stade tardif dû de l’absence de signes généraux de la maladie, par négligence, absence de douleur, manque de motivation, la peur du résultat, et une insuffisance d’informations.
- ✓ les malades qui ne respectent pas une surveillance régulière, augmente pour eux le risque de récurrence.

• **Répartition selon la présence ou l’absence de métastase :**

Tableau 12 : répartition des patients selon la présence de métastase

	oui	Non
Métastase	19	11
pourcentage	63.33%	36.66%

Notre étude montre, 63.33% de nos patients présentaient des métastases à distance, à cause de diagnostic tardif de la maladie et un développement rapide de certaines tumeurs malignes. Ce statut est retrouvé dans le travail de Ziada-Bouchar *et al*, (2016) à Constantine dans un groupe de malades CCR avec un syndrome de Lynch. Maamri *et al*, (2015) au Maroc confirmant que la prise en charge est généralement faite tardivement, car le diagnostic est souvent fait à un stade avancé de la maladie.

- **Antécédents familiaux de cancer digestif :**

Les antécédents familiaux correspondent à l'atteinte d'au moins un apparenté jusqu'à l'agrégation familiale par un CD ou d'autres tumeurs. Le résultat concernant la répartition de nos patients selon ce facteur de risque héréditaire est représenté dans la figure 20. Grâce à ces informations familiales on a pu établir des arbres généalogiques des patients appartenant à des familles à risque.

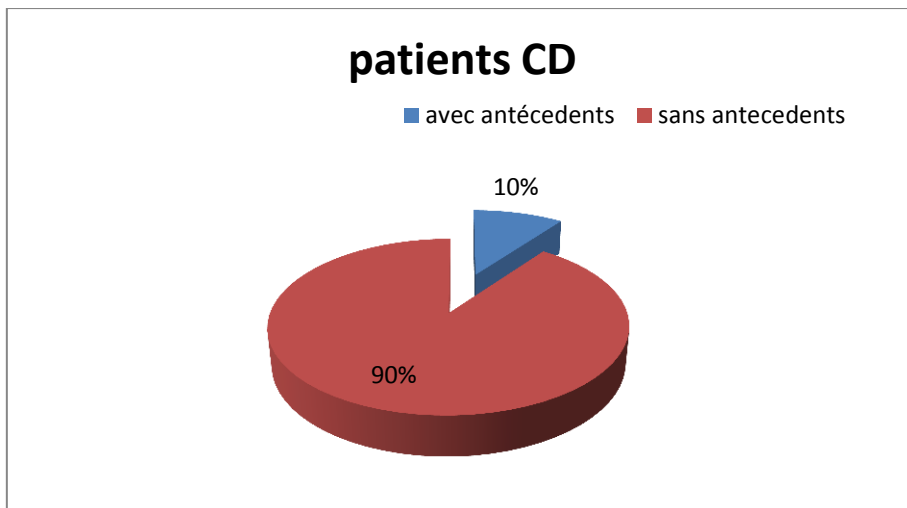
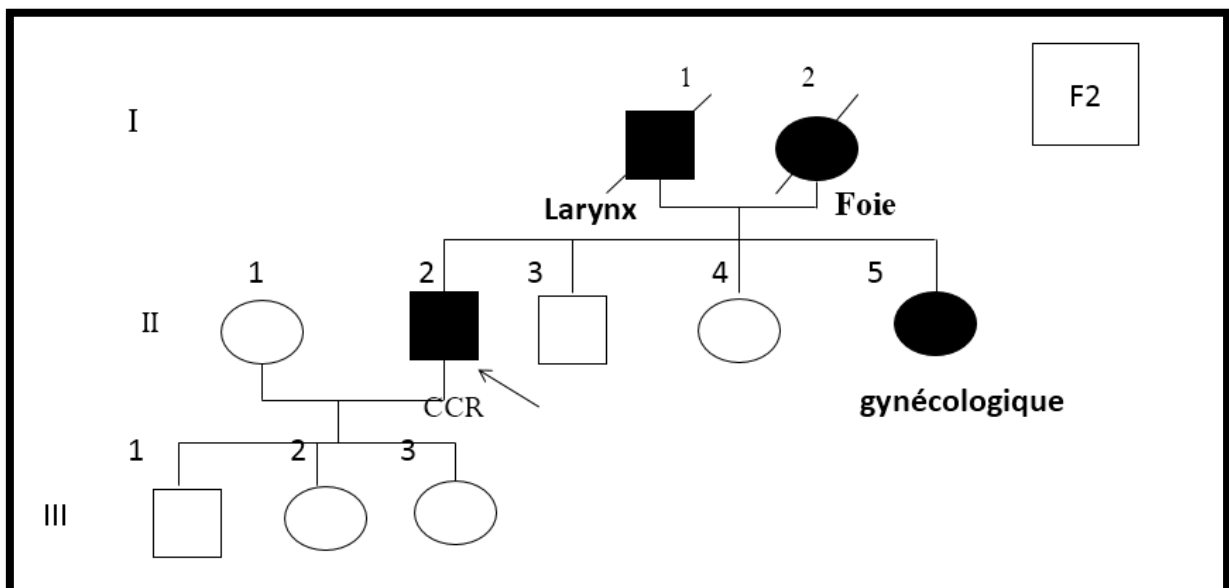
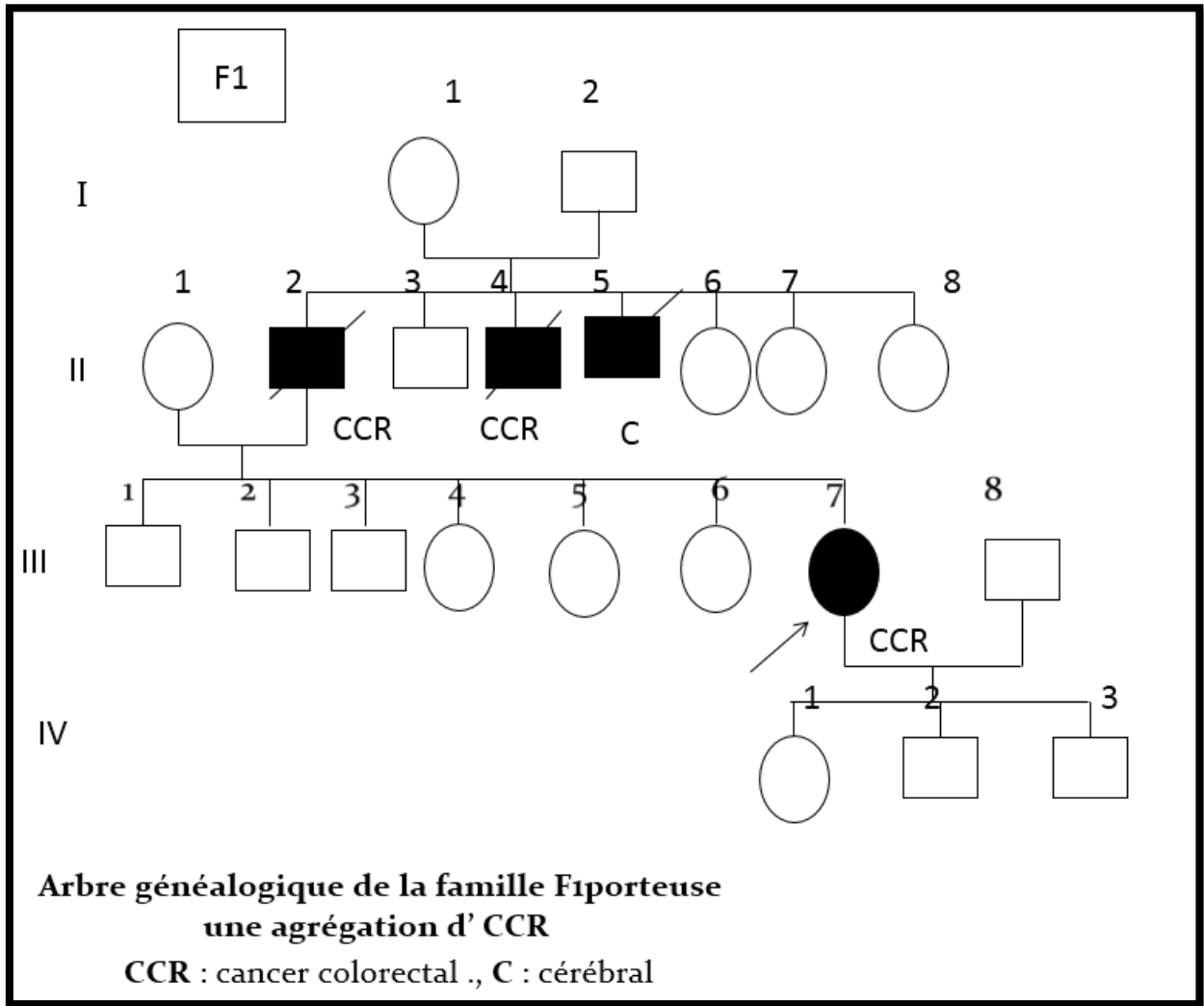
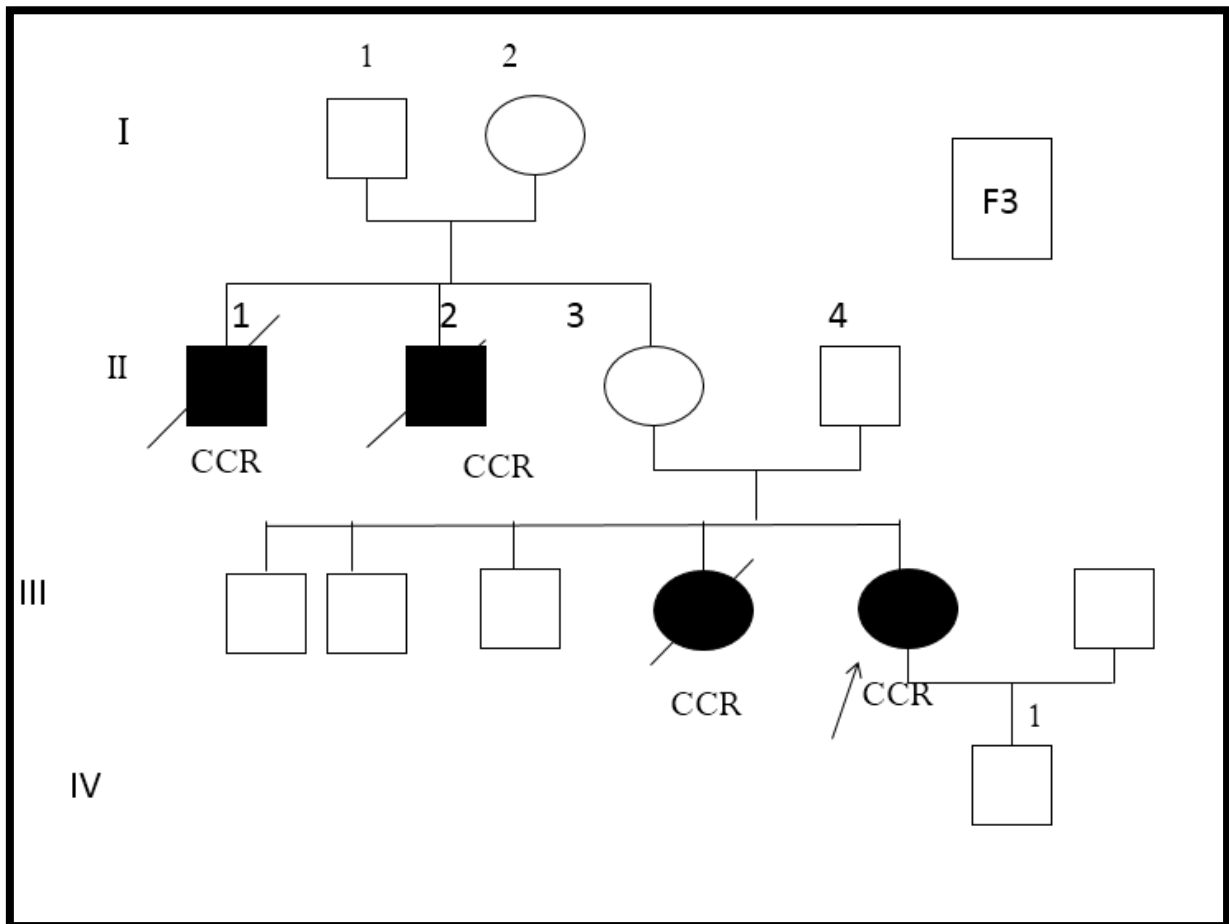


Figure 20 : répartition de la population selon les antécédents familiaux de CD.

Dans notre groupe de patients nous avons trouvé trois cas des patients possédant des antécédents familiaux des cancers digestifs soit 10%. Cette fréquence est faible par rapport aux cancers sporadiques et s'approche des résultats de nombreuses études comme :

- les recherches de l'Institut Roi Albert II en France, montrent de rares cas (moins de 5%), ces cancers sont favorisés par une prédisposition génétique héréditaire. (De Cuyper, 2018).
- des études épidémiologique confirmant que l'atteinte par certaines maladies héréditaires rares (PAF, Syndrome de Lynch) sont responsables que de 2 à 3 % des CCR. (Abid et Berkanr, 2009).





Nous observons trois familles ayant présenté des antécédents de cancers avec plusieurs membres atteints. Selon les arbres généalogiques de ces familles nous constatons que ces cancers se transmettent selon le mode autosomique dominant avec une pénétrance incomplète et le type de cancer le plus répandant est le CCR. Dans la famille F1, il est associé au cancer cérébral, il affecte trois autres membres dans la même fratrie. Cette famille semble répondre aux critères d'Amsterdam caractéristiques du syndrome de Lynch. La famille F2 présente plusieurs types de cancers digestifs associés à un cancer gynécologique répartis sur deux générations ce qui confirme le mode dominant. Il est très intéressant de dépister ces cancers de prédisposition héréditaire afin de déterminer précocement les personnes à risque pour une prise en charge efficace.

- **Les habitudes toxiques :**

Le résultat de la consommation d'alcool et le tabac est représentés ci-dessous :

- ❖ **Répartition selon la prise du tabac**

Les sujets interrogés sont répartis en fonction de : la prise du tabac : les fumeurs, les non-fumeurs (tableau 13, figure 21).

Tableau 13 : répartition des sujets selon la consommation du tabac.

	Fumeur		Non-fumeur	
	n	%	n	%
Patients	8	61.53	5	38.46
témoins	21	25.92	60	74.07

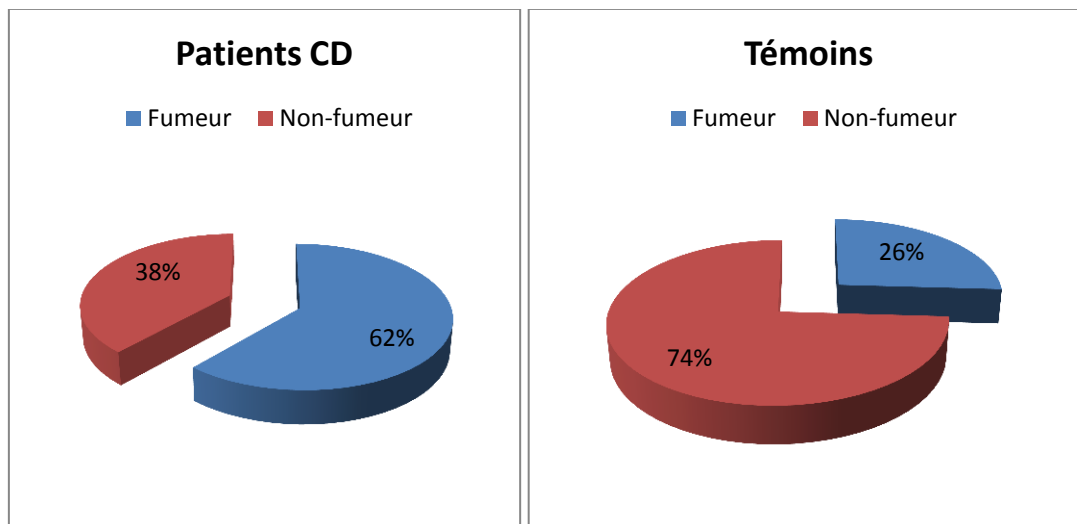


Figure 21 : répartition des populations selon la consommation du tabac.

Dans notre étude, le nombre de fumeurs parmi les malades ayant un CD est plus élevé que celui retrouvé parmi les témoins (62% contre 26%) cette différence semble être statistiquement significative, montrant ainsi l'effet néfaste du tabac. Ceci est en accord avec la plupart des études qui confirment que le risque des cancers digestifs 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). Dans le monde, le tabagisme est responsable de 22 % de la mortalité par le cancer (Agag, 2012).

- ❖ **Répartition selon les boissons alcoolisées**

Les résultats de la consommation de l'alcool dans les deux populations sont représentés dans le tableau 14, figure 22.

Tableau 14 : répartition des sujets selon la consommation d'alcool.

	oui		non	
	n	%	n	%
Cas CD	4	13.33	26	86.66
Témoins	8	8.65	74	91.35

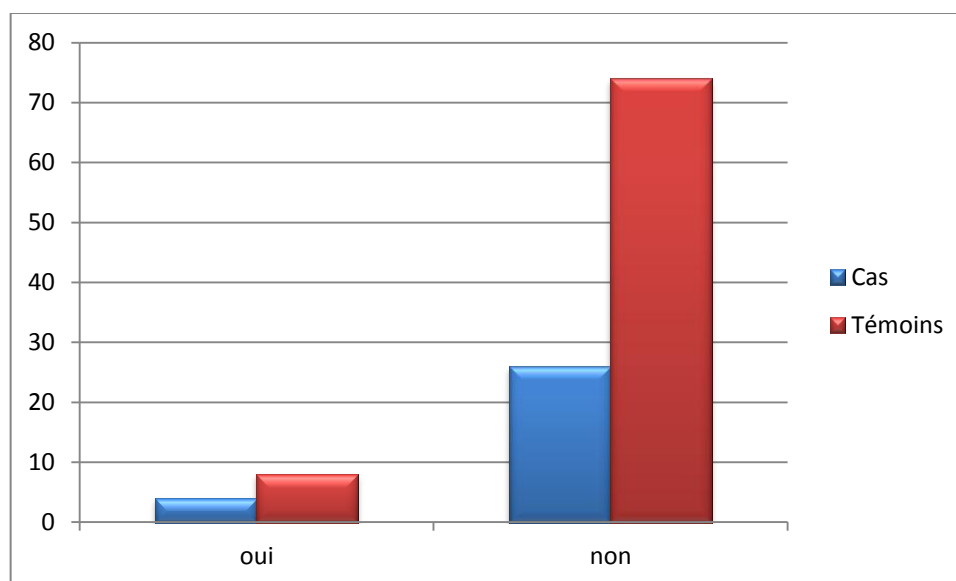


Figure 22 : répartition des patients selon la consommation des boissons alcoolisées.

En effet, Les pourcentages des consommateurs actuels d'alcool chez les patients CD et les témoins sont presque similaires. Bien que des enquêtes épidémiologiques récentes montrent une association positive entre les CD notamment le cancer colorectal et la consommation d'alcool (Cho et al., 2004; Fedirko et al., 2011; Moskal et al., 2007; Steinmetz et al., 2007).

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 la pratique d'une activité physique :**

Les résultats de la pratique physique sont présentés dans le tableau 16 et la figure 23.

Tableau 15: répartition selon la pratique du sport.

	Oui		Non	
	n	%	n	%
Malade de CD	9	30%	21	70%

Témoins	21	26%	60	74%
---------	----	-----	----	-----

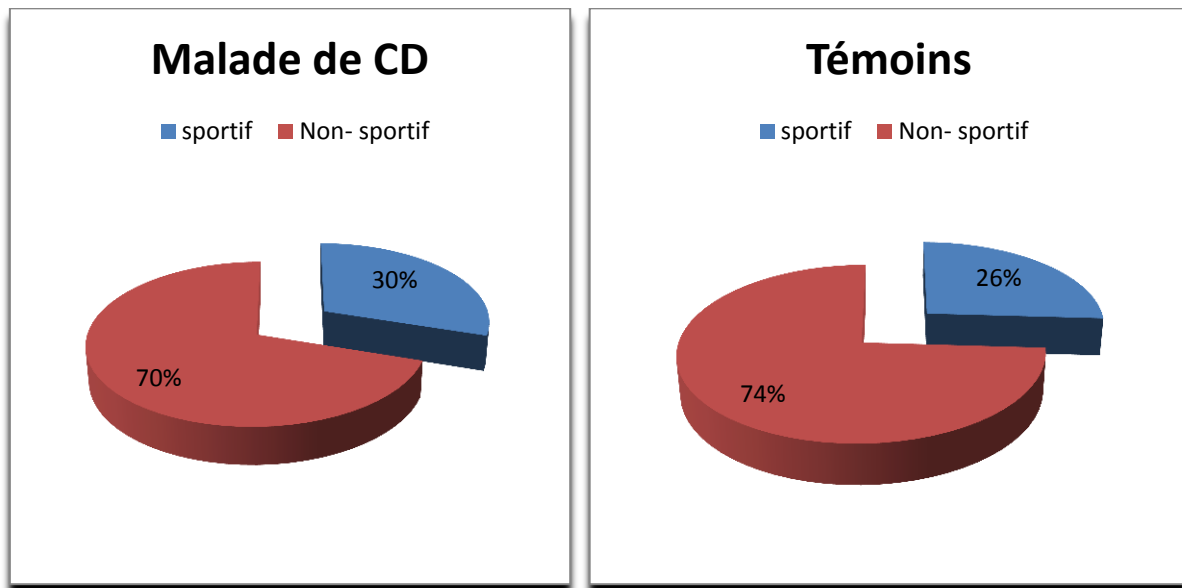


Figure 23 : répartition des cas selon la pratique du sport.

D'après notre étude, un quart seulement de la population (patients et témoins) pratique du sport, on ne note aucune différence entre les deux groupes vis-à-vis l'exercice physique ; ce qui néglige son association bénéfique pour la santé ni un rôle protecteur contre les cancers. Nos résultats ne rejoignent pas les travaux d'une Méta-analyse de 52 études réalisées montrant que les personnes physiquement actives avaient un risque 20% à 30% plus faible de cancer du côlon par rapport à des individus moins actifs. Il a été considéré 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). Ainsi, une activité physique suffisante et régulière est associée à une diminution du risque des cancers digestifs (Debeaumont et al, 2015).

❖ Répartition selon le régime alimentaire

- **consommation des viandes et ses dérivés :**

Nous avons interrogé notre population d'étude à propos de trois types de viande : viande rouge, viande blanche et le poisson, les résultats sont représentés dans le tableau 16 et la figure 24.

Tableau 16: répartition selon la consommation des viandes et ses dérivés.

		1 fois/semaine	2-4 fois/semaine	Plus de 5 fois/semaine
viande rouge	Patient	10	17	3
	Témoins	44	35	2
Viande blanche	Patient	9	16	3
	Témoins	13	62	6
poisson	Patient	27	3	0
	Témoins	72	9	0

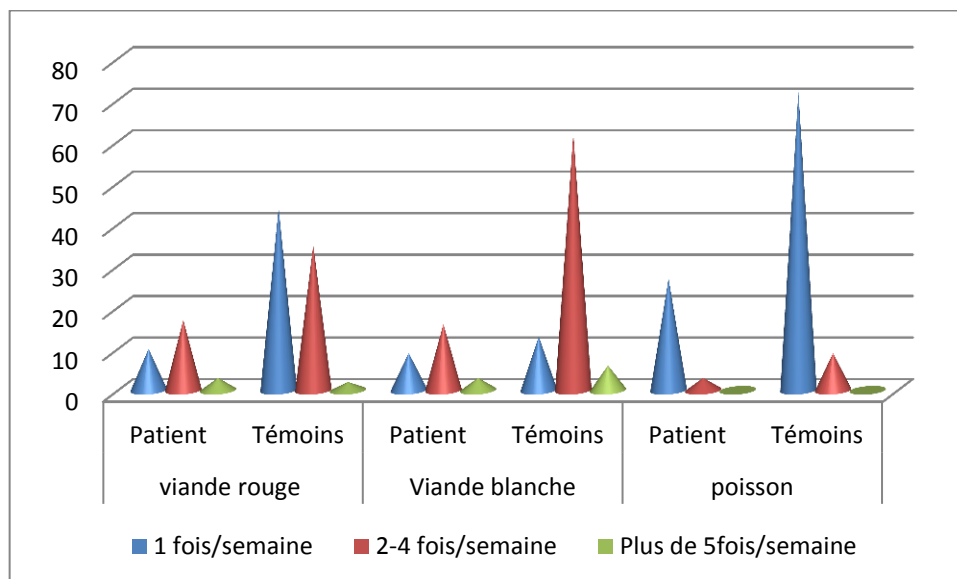


Figure 24 : répartition selon la consommation des viandes et ses dérivés.

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.

D'après nos résultats, la viande rouge a tendance d'être un facteur de risque pour le CD 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 CD en particulier le CCR.

- Une étude épidémiologique et méta-analyse mis en 2007, sur le lien entre alimentation et cancer. La viande rouge augmente le risque de cancers digestifs (Vano et al, 2009)

Viandes blanches : Nos résultats montrent que la consommation de la viande blanche est différente entre cancéreux et témoins, elle est fréquente dans le groupe de témoins mais ceci donne une information ambiguë vis-à-vis son effet sur le risque de CD. 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).

- Des études écologiques et internationales montrent que la consommation de viande blanche ou de poisson n'est pas associée à un risque élevé et peut réduire la survenue de cancers digestifs (Corpet, 1997).

Poissons : On observe que la consommation des poissons est moins fréquente chez les deux populations. D'après ces résultats, on constate l'absence de l'effet protecteur des poissons contre le CD prouvé par l'étude de Nayak *et al*. ainsi que Norat *et al* qui ont montré que ces aliments diminuent le risque du CD (Nayak *et al*, 2009; Norat *et al*, 2005). Une autre étude prospective Européenne sur le cancer et la nutrition montre que la consommation élevée de poisson semble diminuer le risque de cancers digestifs (Norat-Soto, 2007). 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

- **Consommation de légumes et de fruits :**

Les légumes et les fruits sont des aliments riches en fibre et en vitamine, les résultats de notre étude concernant la consommation de ces deux aliments sont représentés dans le tableau 17 et la figure 25.

Tableau 17: répartition selon la consommation de fruit et de légume.

		Rarement Jamais	1 à 2 fois/jr	3 fois ou plus /jr
Légumes	Malade de CD	3	18	9
	Témoins	15	45	21
Fruits	Malade de CD	3	20	7
	Témoin	18	47	16

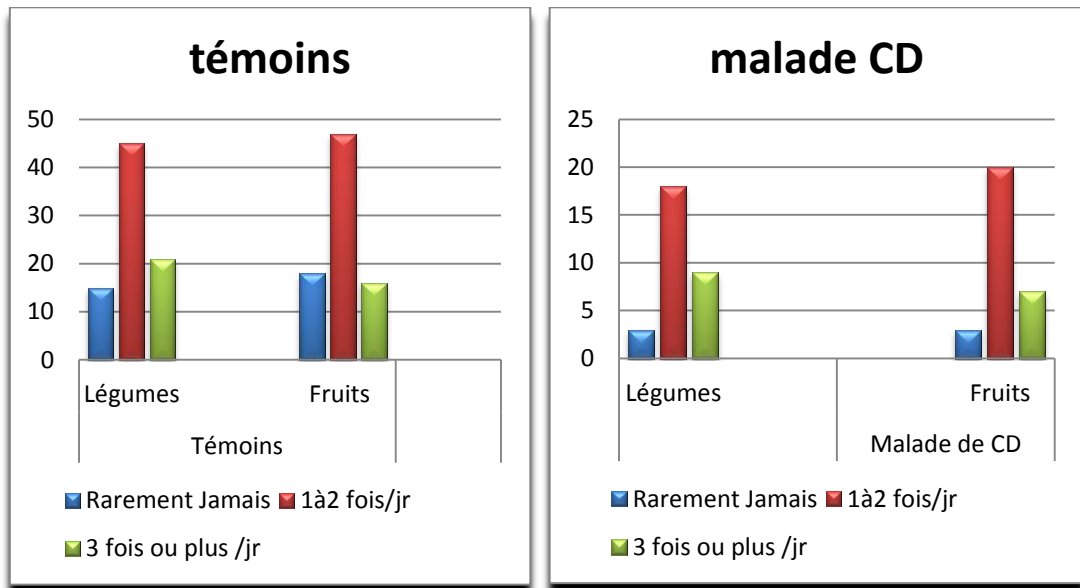


Figure 25 : répartition selon la consommation de fruit et de légume.

Le résultat de notre étude montre que la plupart des sujets malades et des témoins consomme les fruits et les légumes de façon quotidienne et similaire, on peut constater que les fruits et les légumes ne présentent aucune influence sur les tumeurs, leur rôle protecteur contre les cancers ne peut être confirmé.

- **Consommation de produits laitiers :**

Les produits laitiers sont riches en vitamines et en calcium, la répartition des malades selon la consommation de produits laitiers est mentionnée dans le tableau 18 et la figure 26.

Tableau 18 : répartition selon la consommation de produits laitiers.

	1fois par jour	2fois/jr	3fois ou plus /jr
Malade de CD	3	5	22
Témoins	12	11	58

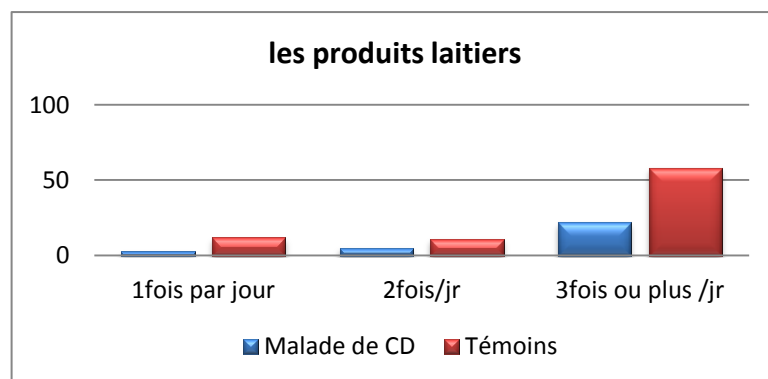


Figure 26 : répartition selon la consommation de produits laitiers.

Notre étude montre que la consommation quotidienne des produits laitiers est plus similaire chez les deux populations d'étude, Ces résultats sont moins informatives vis-à-vis l'effet protecteur de ces produits. Bien que une étude rétrospective à Batna montre que les produit laitiers et ses dérivés diminuent le risque d'un cancer digestif (Alloui-Lombarkia et Mihoubi,2010).

- **Matières d'origine végétale**

En ce qui concerne la consommation de l'huile d'olive et le thé vert, les résultats représentés dans le tableau 19 et le tableau 20 .

- ❖ **L'huile d'olive et le thé vert:**

Tableau 19 : répartition selon la consommation d'huile d'olive.

	Oui	Non
Malade de CD	21	9
Témoins	77	4

Tableau 20: répartition des sujets selon la consommation du thé vert.

	Oui	Non
Malade de CD	12	18
Témoins	48	33

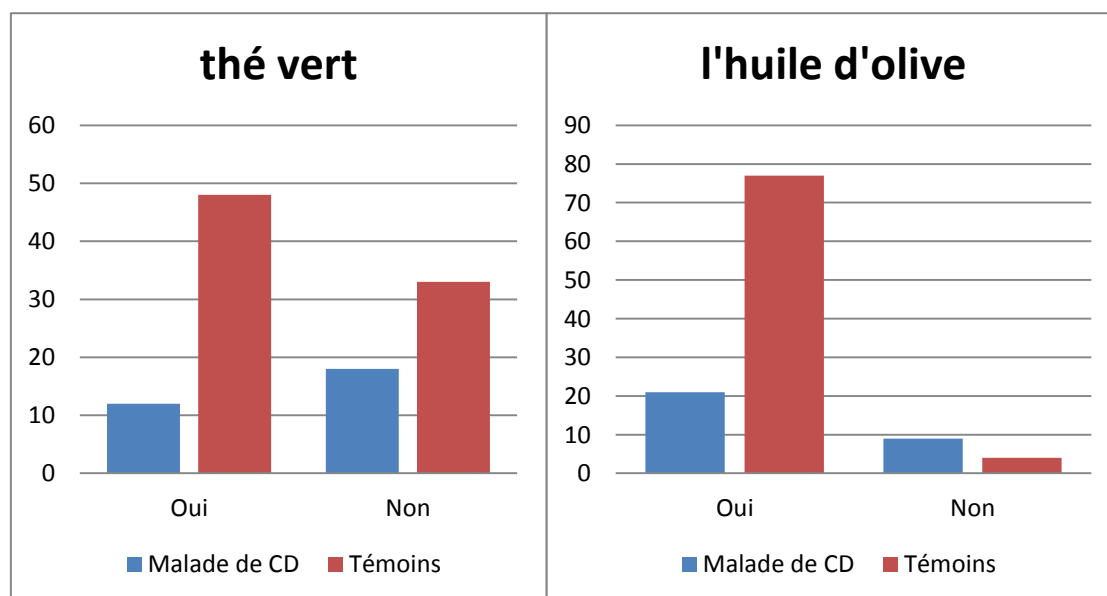


Figure 27: répartition selon la consommation du thé et l'huile d'olive.

Nos résultats montrant que la consommation de l'huile d'olive est plus élevée chez la population de référence que chez la population malade avec des pourcentages 95.06% et 70% respectivement.

- Une étude cas témoin réalisée entre janvier 1992 et juin 1996 dans 6 régions italiennes montre que l'huile d'olive a un effet protecteur sur les cancers digestifs, ainsi qu'un suivi d'un régime alimentaire riche en l'huile d'olive a parmi une diminution des risques de cancers digestifs (Braga *et al*, 2000).

Concernant le thé vert, Nos résultats montrant que la consommation du thé vert est plus fréquente chez les témoins que chez les malades avec 59.26% Vs 40% respectivement signifiant qu'il a peut-être un rôle protecteur contre la survenue du cancer digestif, nos résultats est en accord avec :

- une étude rétrospective entre le 1er janvier 2006 et le 31 décembre 2007 à Batna, montrent qu'il y a une relation significative entre la consommation de thé et la diminution du risque d'augmenté un cancer digestif (Alloui-Lombarkia et Mihoubi, 2010).

Conclusion et perspectives

Les cancers digestifs constituent un fardeau de santé publique par leur fréquence et leur gravité.

Dans notre contexte, sur les deux ans 2016 et 2017, le calcul de la fréquence de la survenue des CD a donné une proportion de 0,28 (28%). Cette fréquence a marqué une augmentation de 5% entre les deux années 2016 et 2017. Le cancer colorectal est classé au premier rang des cancers digestif, il représente plus de la moitié des autres cancers CD, suivi par le cancer de l'estomac. L'atteinte par ces cancers montre une prédominance masculine, avec un sexe ratio 1,14. La tranche d'âge la plus touchée par un CD est celle entre 60-70 ans chez les deux sexes.

Plusieurs études et travaux de recherche à travers le monde ont fait l'objet de connaître les facteurs de risque et les facteurs protecteurs de ces tumeurs.

A partir de nos résultats pour lesquels nous avons essayé de réunir le maximum d'informations sur les habitudes de vie de nos patients (30) et les comparer à celles de nos témoins afin de les exploiter sur le plan statistique et évaluer leur implication. Nous pouvons déduire que :

- Plusieurs facteurs apparents dans l'augmentation du risque d'un cancer digestif sont : l'Age, la présence d'antécédents familiaux, un régime riche en viandes rouges et, la prise du tabac.
- La consommation de l'huile d'olive et du thé vert semble avoir dans notre population d'étude une association avec la diminution du risque de la survenue par l'un des CD, alors que l'association de certains autres facteurs connus par leur effet protecteur des cancers digestifs comme la consommation de lait, de légumes, et la pratique de sport n'a pas été prouvée par notre étude.

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 (10 jours) est insuffisante.
- Les données recueillies concernant l'alimentation ne sont pas exactement informatives pourrait être due à la diversité des régimes alimentaires selon les régions de l'Algérie.

Cependant, il serait intéressant dans l'avenir d'appliquer des tests statistiques plus approfondi 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-

Abahssain, H., Afchain, P., Melas, N et *al.* (2010). Chimiothérapie dans le cancer de la vésicule biliaire Chemotherapy in gallbladder carcinoma. *La Presse Médicale*.39, 1238-1245.

Abdelmaksoud-Dammak, R., Saadallah –Kallel, A et *al.*(2015). Mutation du gène K-ras chez les patients du sud Tunisien atteint de cancer colorectal : Scientification clinique. *Jim*.22, 39-44.

Abid, L., Berkane, S. (2009).Epidémiologie des cancers digestifs.

Abid, A. (2016). Epidémiologie des cancers digestifs en Algérie. Hôpital Bologhine, Alger.

Afchain, P., Des guetz, G., Louvet, C et *al.* (2010). Le cancer de l'estomac en questions. France.

Agag, F. (2012).Epidémiologie des Cancers.

Alloui-Lombarkia, O., Mihoubi, A. (2010). Habitudes alimentaires et cancers digestifs dans la wilaya de Batna (Algérie). Étude cas – témoins. *Nutrition clinique et métabolisme* 24, 61-62.

Allem , R.(2013). Épidémiologie des cancers digestifs dans la région de Chlef (Algérie). *J. Afr. Cancer*. 6,22-26.

-B-

Barthes, N-P., Benoit Y-M., Janah S-H.(2016). Génétique et épigénétique. *Actualité Clinique*. 412, 20-27.

Basdevant, A. (2006). L'obésité : origines et conséquences d'une épidémie. *Science Médicales* 329, 562-569.

Beauchemin, N. (2011). The colorectal tumor microenvironment: the next decade. *Cancer Microenviron. Off. J. Int. Cancer Microenviron. Soc.* 4, 181–185.

Becker, L., Rigollet, M., Kasbarian, D., Ahmed Chaouch, K., Camilli, S., El Moutassim.(2014). La mutation du gène BRAF dans les leucémies à tricholeucocytes : un marqueur diagnostique de clonalité et une cible thérapeutique pour des patients réfractaires aux traitements classiques. *Biomnis biologie médicale spécialisé*.

Berx, G., Becker, k-f., Höfler, H., van Roy, F.(1998). Mutation of the human E-cadherin (CDH1) gene. *Human Mutation*. 12, 226 - 237.

- Benajah , D-A., Ibrahimi , A., Amarti et *al.*(2016). Syndrome de Lynch: à propos d'un cas et revue de la littérature, Pan Afr Med J.
- Bodo, S. (2014). Induction d'un Processus d'Instabilité des Microsatellites du Génome dans des Modèles Murin et Cellulaire : Intérêt Physiopathologique et Clinique. THÈSE DE DOCTORAT, L'Université Pierre et Marie Curie, paris.
- Boukamza, F.2015. Prédilection héréditaire au cancer colorectal à propos d'une famille marocaine. Thèse de doctorat, université sidi Mohammed ben Abdellah. Maroc .
- Blogger. 2016. Récap 'IDEE . Anatomie et physiologie digestive.
- Borie, C., Raphael, M., Hamelin, R., Duval, A.2004.Instabilité microsatellites.Medicine science. 20, 641-642.
- Braga, C., Vecchia, C., Franceschi, S., Negri, E et al.2000.Olive oil,other seasoning fats, and the risk of colorectal carcinoma.32, 448-453.
- Brasseur, P., Bissen, L., Dupont, H, Sukkarieh, F. (1999). Métastase de la vésicule biliaire secondaire a une tumeur rénale à cellules claires. Journal de radiologie. 80,739.
- Boukir, A., Azghari ,I .,El Kabous ,M., Errihani ,H.(2016). Les syndromes héréditairesprédisposant au cancer gastrique Hereditary syndromes associated with increased risk for gastric cancer . J. Afr. Hépatol. Gastroentérol 10, 66-69.
- Bouguenouch, L., Samri ,I., Belhassan ,KH., Sayel ,H., Abbassi, M., Bennis ,B., D-A., Ibrahimi , A., Amarti, A., KarimOuldin, K. (2016). Syndrome de Lynch: à propos d'un cas et revue de la littérature, Pan Afr Med J.
- Boussemart, L. (2014). Inhibiteurs de BRAF dans le traitement du cancer : Contribution à l'étude des mécanismes de résistance et des effets secondaires paradox. These de doctora, Université Paris XI, Paris.
- Buecher, B.(2009). Les formes héréditaires des cancers digestifs. Hopital Européen Georges Pompidon- Paris.
- 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.

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

Bodo, S. (2014). Induction d'un Processus d'Instabilité des Microsatellites du Génome dans des Modèles Murin et Cellulaire : Intérêt Physiopathologique et Clinique. Thèse de doctorat, L'Université Pierre et Marie Curie, paris.

-C-

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

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.

Carmella W., MarijaneL.(2018). Esophageal cancer

Castaing, D., Veilhan.LA.(2008). Anatomie du foie et des biliaires. *EMC.HEP Atologie*.7, 1-14

Caux, F., Coulet, C., Colas, L., Laroche, M., Longy, N., Sevenet. (2015). Maladie de Cowden et hypertrophie tissulaire unilatérales en rapport avec un mosaïcisme de type 1 du gène PTEN. *Science Direct* 142,425.

Ciacio, O., Casting, D. (2015). Le foie et les voies biliaires : Anatomie.

Corpet, P., Bulletin, M. (1997). Colorectal cancer con troversial rol of meat consumption. *John Libbey Eurotext*. 84, 899-911.

Correa, P. (2013). Gastric Cancer: Overview. *Gastroenterol Clin North Am* 42,211–217.

Cottet, V., Bouithon, K., Faivre J.2004.Prévention Primaire des cancer de tube digestif. *EMC-Chirurgie*1, 32-46.

-D-

Daly-schveitzer, N., Cabarrot, E., Guimbaud, R.(2003), 2 édition. *Cancérologie clinique*. Paris. Masson. P135.

De rouse, H. (2017). Les cancers d'origine infectieuse. *La lettre de l'institut pasteur*.

- Debeaumont, D., Ducrotte, P.(2015). Sport et pathologies digestives. *Acta Endox.*45, 274-279.
- De Cuyper, A. (2018).Les prédisposition héréditaire aux cancer digestif. Institut Roi Albert II, Cliniques Universitaires St-Luc, France.
- Dee unglaub, S.(2007).4 édition. Physiologie humaine une approche intégrée. France. Pearson éducation. 676.
- De Leener, A.(2017). Hérité du cancer du sein : place du médecin généraliste Congrès UCL de Médecine Générale, louvainmed. 136, 267-271.
- Deltour, S., Chopin, V., Leprince, D.(2005). Modifications épigénétiques et cancer. *M/S : médecine sciences.*21, 405–411.
- De rouse , H. (2017).Les cancers d'origine infectieuse. La lettre de l'institut pasteur.
- Denis, MG., Lustenberger, P.(1995). Polypose adénomateuse familiale et gène APC. *Médecine/sciences* : 11,443-446.
- Diarra, M., Konate, A., Traoré C-B., Souckho-Kaya,A., Diarra C-A, Doumbia- Samaké K., Sow, H., Diallo, G., Traoré H-A., Maiga MY .(2012). Epidémiologie des cancers digestifs en milieu hospitalier à Bamako. *Hegel* 2, 12-22.
- Diallo, K.(2008).Etude épidémiologique et anatomique des cancers de l'estomac : A propos de 55 cas. Thèse pour obtenir le grade de docteur en médecine. Université De Bamako. Mali.
- Ding D, Le X-P, Zhang Q-X, Du P.(2003).Methylation and mutation analysis of p16 gene in gastric cancer. *World J Gastroenterology* 9, 423–426.
- Diarra, M., Kanot, A., Kay, A., Diarra, C-A., Diallie, M.(2012). Epidémiologie des cancers digestifs en milieu Hospitalier à Bamako
- Di fiore, F., Michel , P.(2009). Rôle pronostique des mutations du gène KRAS dans le cancer colorectal. *Bulletin du Cancer* 96, 23-30.
- Donna, g., Albertson.(2006). Trends in genetics. *Science Direct.* 22, 447-455.
- Duffour, J.(2011). Le processus de cancérisation. *Nature médecine.*
- Duval A et Hamelin R.(2003).Réparation des erreurs de réplication, microsatellites et cancer.MSI-H cancers or the contribution of microsatellite instability to tumorigenesis *Med Sci* ,19, 97-107.

-E-

Elaine, N-M. (2008). 8 édition .Biologie humaine principe d'anatomie et de physiologie. France. Nouveaux Horizons. 497- 511.

El Hajj, N., Lammert ,N ., Barnes , R ., Meloni-Ehrig ,A. (2012).Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology . J GastrointestOncol3, 251–261.

Elliot, M., Livstone, MD., Staff , E., Sarasota FL.(2000). Cancer de l'intestin grêle.

El Mouatassim, S., Ouatassim, S., Uatassim, S., Quilichini, B., Millaret, A .(2009). Détection des mutations de l'oncogène KRAS chez les patients porteurs d'un cancer colorectal métastatique.

Émile, J-F. (2013).Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) À l'avant-garde des thérapies ciblées anti tumorales. Med Sci (Paris) 29 ,630–636.

-F-

Faiver, J., Grosclaude, P., Launoy, G *et al.*(1997). Les cancers digestifs en France.Gastroentérologie Clinique et Biologique 21, 174.

Fedirko, V., Tramacere, I., Bagnardi, V *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.

Ferlay , J., Mataram ,IS., Dikshit, R *et al.*(2014). Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in globocan 2012. International Journal of Cancer. 136, 359–386

Ferron , M., Praz ,F., Pocard , M .(2005). Génétique du cancer colorectal Annales de chirurgie.130, 602-607.

Foutih, Z-A., Midoun, N., Ammour, FMMOUR F., Lachouel, Mokhtari, L. (2008). The Cancer Registry of Oran Ten years of registration: 1996-2005

Francis , W., Nugent , MD., Keith, E., Stuart ,MD., jay, W.(2017). Pancreatic cancer.

-G-

Gastineau,S., Caldari, D.,Maurage , C.,Darviot ,E., Dabadie, A.(2011). Aspects diagnostiques et thérapeutiques de la polypose de Peutz-Jeghers chez l'enfant. Acta Endosc . 41,55-61.

Gilgenkrantz, S. (2007). Cancer Familial du pancréas et gène palladin. *Medicine science.* 23,232-234.

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.

Gloria, H., Hruban, H., Bansal, k., Bova, S., Tang, D et al .(1999). Germline and Somatic Mutations of the STK11/LKB1 Peutz-Jeghers Gene in Pancreatic and Biliary Cancers. *The American Journal of Pathology.* 154 , 1835-1840.

Gluckman , E., Coulombel ,L.(1995). L'inactivation du gène MES1(P16INKa, CDKN2) est une anomalie génétique commune à la majorité des leucémies aiguës lymphoblastiques de la ligne T. *Médecine/Sciences.* 12, 222-225.

Gordon, E .(2017). Trouver les clés des traitements des cancers devient un travail d'équipe. *Le matin.*

Gospodarowicz., Wittekind, C., Bierly, J.(2018). *TNM Classification des tumeurs malignes 8 ED.*

Guenneuni, N. (2014). *Cancer colorectal et utilité clinique des marqueurs biologiques. Thèse de doctorat, Université Mohammed V-Souissi.*

Gueye, MN., Diouf, D., Boye, A., Falla T., et al. (2017). *Costal métastasis revealing esophagéal squamous cell carcinoma.*

-H-

Hamdi Cherif, M., Bouharati, K., Kara, L., et al. (2017). *Les cancers en Algérie Données Épidémiologiques du Réseau National des Registres du Cancer ,2015.*

Hamelin, R. (2005). Instabilité des microsatellites et cancer du colon. *Hépto-Gastro.* 12, 641-642.

Heron, JF. (2003). *Histoire générale du cancer. Faculté de Médecine de Caen – France.*

Huxley, R.R., Ansary-Moghaddam, A., Clifton, P et al. (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-

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-

Jean-luck, R., Raimbourg ,J., Hiret, S.,Adhoute ,X., Senellart ,H .(2018). Epidémiologie du carcinoma hépatocellulaire: simple augmentation d'incidence ou future dram?. *Bulletin du cancer* 10.

Jolissaint ,L ., de Pauw, A., Buecher, B. (2016).Les formes héréditaires et familiales des cancers de l'estomac Hereditary and familial forms of gastric cancer.*Cancérologie* 3 , 101-107.

Ju Choi, S., Kie Kim, S., Kim, J., MyungKoh, C., Sun Park, Y.(1998). The p16INK4A Expression in Stomach Cancer, Colon Cancer and Hepatoma Cell Lines. *J Korean Cancer Assoc.* 30, 527-535.

-K-

Karoui, M., Brouquet, P., Radvanyi H., Penna, C.(2007). Carcinogénèse colorectale: 2. Mécanismes génétiques et épigénétiques de la progression tumorale et classification moléculaire des cancers. *Journal de Chirurgie.* 144, 97-104.

Kherrouche, Z., Monte, D., Werkmeister ,E et *al.*(2015). PEA3 transcription factors are downstream effectors of Met signaling involved in migration and invasiveness of Met-addicted tumor cells. *Mol Oncol* 9,1852-1867

Kuipers, EJ., Grady, WM., Watanabe, T., Leiberman, D.(2015). Colorectal cancer.*Nature reviews, Disease primers.*1, 230-234.

-L-

Larsen ,C-J. (1998). La protéine alternative p19ARF : un gène suppresseur de tumeur ; à part entière. *Bulletin du cancer.* 85,30.

Laurent-puig, P., Blons, H. (2001). Mutation du gène APC et instabilité chromosomique. *Médecine/sciences.*17, 954.

Laurenty, AP., Selves, J., Gyumbaud. (2014). Biomarqueurs des cancers colorectaux utiles en pratique clinique. Association française de formation médicale continue en Hépatogastroentérologie.

Lévy, P., Mitry, E. (2014). Cancer colorectal BRAF muté : nouvelles stratégies thérapeutiques. Hépatogastro & oncologie digestive 21.

Liaw, D., Debbie, J., Jing Li, M., Patricia, L et al. 1997. Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nature Genetics*. 16, 64–67.

Lièvre, A., Rouleau, E., Buecher, B., Mitry, E. (2010). Intérêt clinique des mutations de BRAF dans le cancer colorectal clinique significance of BRAF mutations in colorectal cancer. *Bulletin du cancer*. 97,1441-1452.

Libbey, J. (1998). Altérations génétiques du cancer colorectal : implications pronostiques. *Médecine thérapeutique* 4.

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

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

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.

-M-

Maamri, A. (2015). Données épidémiologiques sur le cancer dans le monde et au Maroc *Revue bibliographique*. 1: 20-29.

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* 1, 31–35.

Mellouki, I., Laazar, N., Benyachou, B., Aqodad, N., Ibrahimi, A. (2014). Epidémiologie du cancer gastrique: expérience d'un centre hospitalier marocain. *Pan Afr Med J* 17,42.

Moerchel, E. (2010). Généralités en cancérologie. Formation physiopathologie en ST25. 15-20

Mongiart-Artus, P., Miquel, C., Van der, A., Buhard, O. (2005). Analyse des mutations des gènes cibles de l'instabilité microsatellites. 15, 1286-1292.

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.

Murtaza, M., Menom, J., Muniandy, RK et al. (2016). Colorectal Cancer: Pathogenesis, Management and Prevention. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, 15, 94-100.

-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.

Norat-soto, T. (2007). Le rôle de la consommation de viandes et poissons dans l'étiologie du cancer du colon et du rectum. *Life science*.

-O-

O'Boyle, k. (2003). The Role of the Deleted Colon Cancer (*DCC*) Gene in Colorectal and Gastric Cancer. *Journal Cancer Investigation* 21, 484-485.

Olschwang, S. (2004). Syndrome de Lynch. Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins.

-P-

Parajuli, R., Bjerkaas, E., Tverdal, et al. (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.

Peghin., Rajaonarison, P., Pecarrere, J-L., Morin, R., JICHARD, J. (1997). Épidémiologie des cancers du tube digestif à Madagascar Apport de 14000 endoscopies effectuées au Centre Hospitalier de Soavinandriana à Antananarivo. *Médecine d'Afrique Noire.* 40, 518-521.

Peko, J-F., Ibari, J-R., Dangou, JM et al. (2004). Profil histo-épidémiologique de 375 cancers digestifs primitifs au CHU de Brazzaville. *Med Trop.* 64 168-170.

Pennont, S. (2017). Dépistage au cancer colorectal. Union Régional des Médecins Libéraux.

Piard, F., Martin, L., Chapusot, C., Ponnelle T. (2002). Nouveaux facteurs histopronostique du cancer colorectal, Gastro chimique et biologique. 26, 62-73.

Pierre Aubry, P., Gaüzère, B-A. (2018). Les cancers dans les pays en développement Actualités 2017. www.medecinetropicale.com

Prygiel, O. 2012. Anatomie, physiologie. Belgique. Céfal. 139-160.

Pujol, B., Napoléon., B, Palazza, L. (2012). Cancer du pancréas. Echo-endoscopie Digestive : 237_238.

-R-

Reale, M., Gang, Hu., Zafar., A, et al. (1994). Expression and Alternative Splicing of the Deleted in Colorectal Cancer (DCC) Gene in Normal and Malignant Tissues. *Cancer Res* 54,4493-4501.

Rida, HD., Tahri, A. (2009). Epidémiologie des cancers digestifs au CHU Mohamed VI de Marrakech 2003- 2007. thèse. Faculté de Médecine et de Pharmacie – Marrakech.

Rey, J-P., Hutter, P., Girardet, C et al. (2009). Recherche des mutations de Kras dans les cancers colorectaux. *caducées express* 11.

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

Ruppert, A-M., Beau-Faller, M., Belmont, L et al. (2011). Un regard simple sur la biologie du cancer bronchique : MET A simple view on lung cancer biology: The MET pathway. *Revue des Maladies Respiratoires* 28, 1241-1249.

-S-

Samadder, N.J., Smith, K.R., Hanson, H., Pimentel, R., Wong, J., Boucher, K., Akerley, W., Gilcrease, G., Ulrich, C.M., Burt, R.W., et al. (2016). Familial Risk in Patients With Carcinoma of Unknown Primary. *JAMA Oncol.* 2, 340–346.

Selke, B., Durand, I., Marissal, J-P., Chevalier, D., Lebrun, T. (2003). Coût du cancer colorectal en France en 1999. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 27, 22-27.

Soulaymani, A., Nouhou, H., Hami H., Salamatou, M. (2014). Les cancers digestifs au Niger. Fréquence relative sur étude rétrospective de 1992 a 2009. *European Scientific Journal.* 10, 339-349.

Soussi, T., Dehouche, k., Bérout, C. 2000. L'analyse des mutations du gène p53 dans les cancers humains : le lien entre l'épidémiologie et la carcinogenèse. *médecine/sciences* .16 1387-96.

Soufir, N., Basset-Seguin, N. (2001). Locus INK4a-ARF : rôle dans la prédisposition au mélanome familial et dans la cancérogénèse cutanée. *Bellutin du cancer.* 88, 1061-1067.

Schaffler, A., Mench, N. 2004. 2^e édition. Anatomie physiologie biologie. France. Maloine. P341

Sia D., Villaneuva A., Friedman SL., Liovet JM. (2017). Liver cancer cell of origin, Molecular class, and Effects on patients prognosis. *Gastroenterology* 152, 745-761.

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-

Togo, A., Diakité, I., Coulibaly, Y., Dambélé, T. (2011). Cancer gastrique au CHU aspects épidémiologique et diagnostique. *Journal africain du cancer*. 3, 227-231.

Thompson, S-L., Compton, D-A. (2011). Chromosomes and cancers cells. HS author Manuscripts. 19, 433-444.

Torre, LA., Bray, F., Rebecca, L. (2015). Global cancer statistique, 2012, *CA cancer j clin.* 65, 87-108.

Torrisani, J., Lopez, F. (2003). Méthylation de l'ADN et régulation épigénétique des cancers. *John Libbey*, 10.

Tortora, D., Derrick. 2007. 4^e éditions. Principe d'anatomie et de physiologie. Canada. De boek. 996.

Tsoi, K.K.F., Pau, C.Y.Y., Wu, W.K.K et al. (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.

-U-

Umar, A., Risinger, J.I., Hawk, E.T et al. (2004). Testing guidelines for hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Nat. Rev. Cancer* 4, 153-158.

-V-

Vano, A., Rodnignes, MJ., Schneider, SM. (2009). Lien épidémiologique entre comportement alimentaire et cancer: exemple du cancer colerctal. *John libbeyeuro text* 96, 647-58.

viguier, J., bourlier, P., karsenti, D., De calan, I et al. (2003). Cancer du côlon. *Gasto Enterol.* 18.

Vilar, E., and Gruber, S.B. (2010). Microsatellite instability in colorectal cancer-the stable evidence. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 7, 153–162.

Wheater, PR., Young, B., Heath, JW.(2001). *Histologie fonctionnelle*. 4° edition. 249-274.

-X-

Xu, B., Sun, J., Sun, Y et *al.* (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-

Yanling , M., Yan, F., Liu, et *al.* (2014). Deletion and down-regulation of SMAD4 gene in colorectal cancers in a Chinese population.*Chin J Cancer Res* 26 525–531.

-Z-

Zhao, M., Mishra , L., Deng ,C-X .(2018). The role of TGF- β /SMAD4 signaling in cancer. *Int J Biol Sci* 14,111-123.

Ziada-Bouchaar, H. (2016). Etude des gènes de prédisposition aux cancers colorectaux. Thèse de Doctorat . Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

Zoughailech, D., Lakhel . (2017). Rapport : Registre du cancer de population de la wilaya de Constantine Année 2014.

Annexes

Annexe 1 : Classification TNM des tumeurs malignes (Gospodarowic *et al*, 2018).

Les stades TNM

Tumeur	T0 Aucune évidence de tumeur primaire
	T1 : tumeur envahissant la sous muqueuse
	T2 : tumeur envahissant la musculéuse
	T3 : tumeur envahissant la sous séreuse ou les tissus péri coliques ou péri rectaux non péritonisée
	T4 :Tumeur envahissant directement d'autres organes ou d'autre structure.
Ganglion	N0 : Pas de métastase ganglionnaire régionale
	N1 : Métastase dans 1-2 ganglions lymphatiques régionaux
	N2 : Métastase dans 3-6 ganglions lymphatiques régionaux
	N3 : Métastase dans 7 ganglions lymphatiques régionaux ou plus
Métastase	M0 : pas de métastase à distance
	M1 : M1 Métastase à distance

Annexe 2 : Questionnaire

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:

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**

- **Aspect :** bourgeonnant infiltrant plan

- **Polypes Métastases synchrones :** Absentes présentes

Localisations :

B- Données histologiques :

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

- **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 :

Type de C de la mère :

Age de diagnostic.....

Age de diagnostic.....

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

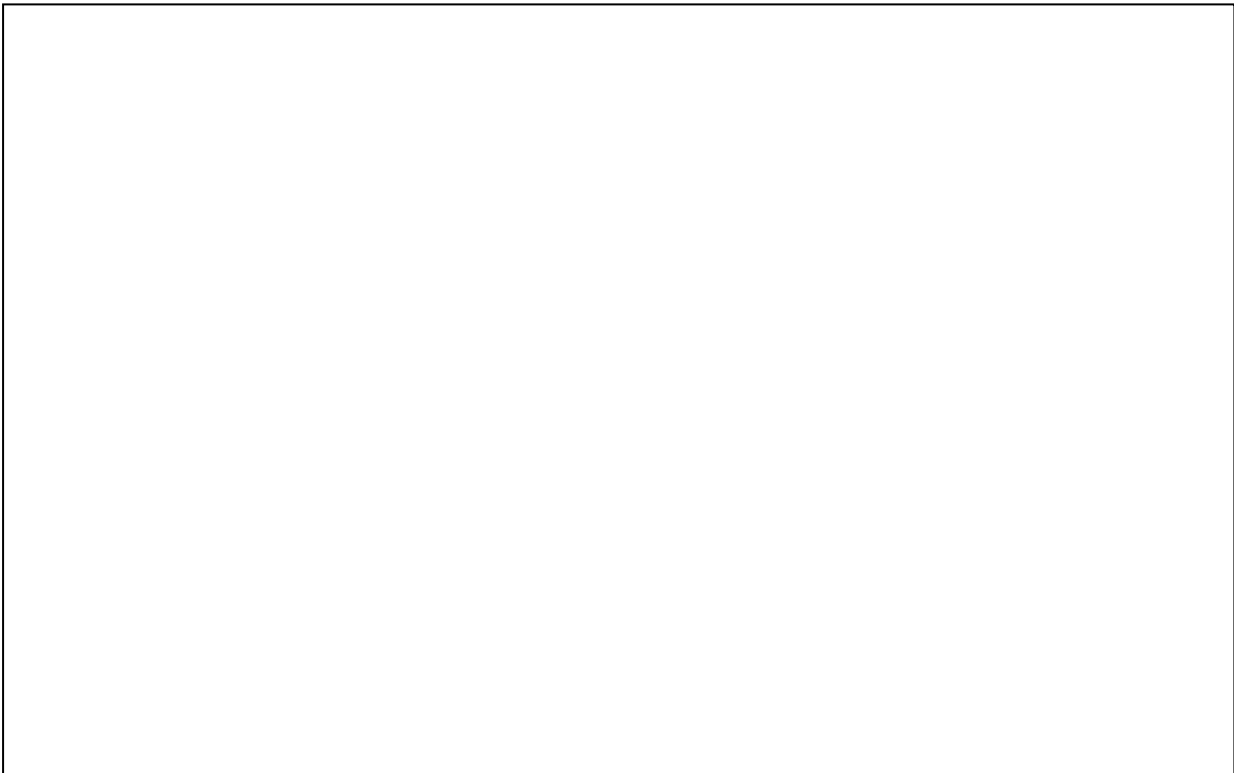
Type de C de la sœur :.....
Age de diagnostic.....

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 :.....

Résumés

Statistical study of digestive cancers and their risk factors in the Constantine region

Abstract

Digestive cancers (CD) represent the third most important localization of cancers in Africa. In Algeria, according to the cancer registries, they represent $\frac{1}{4}$ of the cancers.

The alterations of genes involved in carcinogenesis of DCs are characterized by genetic instability and epigenetic mechanisms. The target genes are potentially all the genes that control the cell cycle, apoptosis, differentiation and cell migration. These alterations can be hereditary or sporadic due to the interaction with other environmental factors (diet, smoking and sedentary lifestyle ...).

The objective of our work is to determine the frequency of the onset of CD and to evaluate the association of risk factors involved in their development in the Constantine region.

We conducted a retrospective descriptive study in which all patients with a CD admitted to Constantine University Hospital are included during the years 2016 and 2017. The second part of our work concerns a case-control cross-sectional study comprising 30 patients with one of the CDs admitted to CHUC's oncology department and 81 presumed sound witnesses reside in Constantine.

Through our retrospective study, the relative frequency of CD over the years 2016-2017 is 28% of all cancers. Colorectal cancer is present in more than half of these cancers followed by cancer of the stomach. Our results also show that a diet rich in red meats and tobacco intake are closely related to the risk of CD. While frequent consumption of olive oil and green tea would reduce the risk of damage by a CD.

However, it would be interesting to apply more in-depth statistics on a larger population of study populations. This would comfort the involvement of environmental factors alongside genetic ones in the etiology of DCs.

Keywords: CD, Risk Factors, CD Genetics.

دراسة إحصائية للسرطانات الهضمية وعوامل الخطر في منطقة قسنطينة

الملخص

يصنف سرطان الجهاز الهضمي كثالث أكثر أنواع السرطانات انتشارا في العالم حيث يمثل في الجزائر 1/4 من السرطانات. يحدث نتيجة عدة عوامل، منها وراثية كالخلل الوراثي، موت الخلايا المبرمجة، التمايز وهجرة الخلايا. بالإضافة إلى عوامل بيئية كالنظام الغذائي، التدخين، و نمط الحياة.

الهدف من هذه الدراسة هو تحديد العلاقة بين هذا المرض و العوامل المتدخلة في حدوثه في ولاية قسنطينة.

دراستنا لهذا الموضوع تمت وفق مرحلتين :

المرحلة الأولى، شملت دراسة حالة كافة المرضى المقيمين في مستشفى قسنطينة في السنتين 2016 و 2017

المرحلة الثانية، شملت دراسة حالة 30 شخص مريض، و 81 شخص سليم مقيم في قسنطينة.

يمثل سرطان الجهاز الهضمي 28 بالمئة من جميع أنواع السرطان في السنتين 2016 و 2017، حيث أن سرطان القولون يمثل أكثر من نصف هذه السرطانات يليه سرطان المعدة .

من ضمن الأسباب التي تزيد خطر الإصابة: نظام غذائي غني باللحوم الحمراء و التبغ، في حين أن استهلاك كمية كبيرة من زيت الزيتون والشاي الأخضر تقلل من خطر الإصابة.

مع ذلك سيكون من المثير للاهتمام تطبيق المزيد من الإحصائيات المتعمقة على عدد اكبر من مجموعات الدراسة.

الكلمات المفتاحية: سرطان الجهاز الهضمي، عوامل الخطر، وراثية السرطان الهضمي.

ETUDE STATISTIQUE DES CANCERS DIGESTIFS ET LEURS FACTEURS DE RISQUE DANS LA RÉGION DE CONSTANTINE

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique Moléculaire.

Les cancers digestifs (CD) représentent la 3ème localisation par ordre d'importance des cancers en Afrique. En Algérie, selon les registres du cancer, ils représentent $\frac{1}{4}$ des cancers.

Les altérations des gènes impliquées dans la carcinogenèse des CD sont caractérisées par l'instabilité génétique et les mécanismes épigénétiques. Les gènes cibles ce sont potentiellement tous les gènes qui contrôlent le cycle cellulaire, l'apoptose, la différenciation et la migration des cellules. Ces altérations peuvent être héréditaires ou sporadiques dues à l'interaction avec d'autres facteurs environnementaux (Régime alimentaire, la prise de tabac et la sédentarité...). L'objectif de notre travail est de déterminer la fréquence de la survenue des CD et d'évaluer l'association des facteurs de risque intervenant dans leur développement dans la région de Constantine.

Nous avons mené, une étude rétrospective descriptive dans laquelle sont inclus tous les patients ayant un CD admis au CHU de Constantine durant les années 2016 et 2017. La deuxième partie de notre travail porte sur une étude transversale de type cas-témoins comprenant 30 patients atteints d'un des CD admis au service d'oncologie de CHUC et 81 témoins présumés sains résident à Constantine.

A travers notre étude rétrospective, la fréquence relative des CD au cours des années 2016-2017 est de 28% de tous les cancers. Le cancer colorectal est présent dans plus de la moitié de ces cancers suivi par le cancer de l'estomac. Nos résultats montrent également qu'un régime alimentaire riche en viandes rouges et la prise de tabac sont étroitement liés au risque des CD. Alors qu'une consommation fréquente de l'huile d'olive et du thé vert diminueraient le risque d'atteinte par un CD. Cependant, il serait intéressant d'appliquer des statistiques plus approfondies sur un effectif plus élargi des populations d'étude. Cela permettrait de reconforter l'implication des facteurs environnementaux à côté de ceux génétique dans l'étiologie des CD.

Mots clefs : CD, facteurs de risques, génétique de CD.

Laboratoire de recherche : Laboratoire de Biologie moléculaire et cellulaire.

Jury d'évaluation :

Président : SATTA Dalila - Pr - Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

Encadreur : ZIADA-BOUCHAR Hadia - MCB - Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

Examineur : REZGOUNE Mohamed Larbi -MCA -Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

Date de soutenance : 01/07/2018