

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université des Frères Mentouri Constantine
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 présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

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

N° d'ordre :
N° de série :

Intitulé :

**Analyse cytologique, histologique et cytogénétique du cancer
colorectal dans la région d'Annaba**

Présenté et soutenu par : BENARFA Hafiza

Le 11/07/2019

Jury d'évaluation :

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

Encadreur : REZGOUN Mohamed Larbi (MC-A - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur : GHARZOULI Razika (MC-A - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire
2018 - 2019

Au Nom de Dieu, le Tout Miséricordieux,

Le Très Miséricordieux

*Nous remercions le tout puissant de nous avoir
honorés d'être parmi celles et ceux qui
entretiennent la flamme du savoir
Et de nous avoir donné le courage
et la force de travailler
Et continuer malgré les obstacles...*

*À toutes les personnes souffrant de cette terrible
maladie qu'est le Cancer, puisse Dieu leurs venir
en aide.*

*Et nous leur souhaitons qu'un jour la science
apporte un répit à leurs souffrances.*

Remerciements

Je suis agréable aujourd'hui de rendre hommage et d'exprimer mon Remerciement au dieu tout puissant de m'avoir donné la force et la volonté d'achever cet ouvrage.

*J'adresse toute ma gratitude et je vise mes remerciements à mon professeur **SATTA.D**, pour tout ce que vous avez légué ces années merci pour le savoir, pour la rigueur, et surtout pour m'avoir transmis votre passion pour la génétique et la recherche et accepte de présider notre jury.*

*Je voudrai remercier en premier lieu professeur Mme : **YASSI F** d'avoir accepté de diriger ce travail, pour ses encouragements, son assistance, sa disponibilité et ses avis éclairés tout au long de mon projet.*

*Je remercie Dr : **REZGOUNE. ML** pour l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail et être me suivre au Toure de l'année.*

*Je souhaité aussi adressé mon sincère remerciement aux Mme : **HAMARI. A** et biologiste de laboratoire de Biologies moléculaire et l'unité cytologique de consacrer du temps pour juger ce travail.*

*Je tiens à exprimer mes meilleures reconnaissances à Dr : **GHAZOUALI. R** qui a acceptée de siéger dans notre jury et d'évalue mon modeste travail de recherche.*

Je remercie également tous nos enseignants pour tout le savoir qu'ils ont pu nous transmettre durant ces années.

Dédicaces

Du plus profonde de mon cœur je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers :
À ma chère mère **CHAHRAZED** Tes conseils m'ont suivi et m'ont permis d'atteindre le but du chemin. Sois fier de moi aujourd'hui et vois à travers cet ouvrage mon amour sincère et ma profonde gratitude.

À ma chère mère **FIROUZE** Ma douce et tendre mère. Quoique je fasse, je ne pourrais te rendre ce que tu as fait pour moi. Si je suis arrivée là, c'est bien grâce à toi. Que dieu te donne longue vie et te protège.

À ma tendre sœur **CHAFIKA** La généreuse, au cœur d'or, je souhaite simplement que Dieu nous accorde une longue vie et une bonne santé pour que nous puissions cheminer ensemble sur la route du destin avec amour, sincérité, respect mutuel, solidarité, comme nous l'ont enseigné nos parents.

À ma chère tante **BENARFA ESMAHEN, DALILA** et mes cousines **CHAHRA**, ses filles et **BANI** J'ai beaucoup apprécié l'estime et l'amour fraternel que vous me porter, Que dieu vous préserve.

À mes oncles **HICHEM**, sa femme et ses enfants **AYA, KAWTAR, KECHROUD SALEH** et sa femme, **GUEDRI ABDEL SELEM** et **MENASERE FARIDE**. Que Dieu fasse que vous suiviez mes traces et que vous fassiez plus que moi, je vous aime.

À mes tantes **LATIFA** et **ZOHRA**, ses filles **LAMIA** et **SAMIRA**

À toute ma famille, mes cousins **ILYES, ABEDRAHIME, MOCHAREF** Vous étiez toujours à mes côtés que dieu vous garde pour moi.

Au **PR. Abdelkader ROUABAH** Que je remercie énormément pour son soutien moral, et ses précieux conseils, d'être à mes côtés que dieu lui donne une loine vie.
Et À tous mes amis.

Abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique
APC : Adenomatous Polyposis Coli
ARN : Acide ribonucléique
AT : Adénomes Tubuleux
ATV : Adénomes Tubulo-Villeux
AV : Adénomes villeux
BAX : BCL-2-associated X protein
Bcl-2: B-cell lymphoma 2
BER : Base Excision Repair
BRCA1 : Breast cancer-associated gene 1
CCR : Cancer colorectal
CDK : Kinase dépendante des cyclines
CIMP : CpG Island Methylator Phenotype
CIN : Chromosomal Instability
DCC : Deleted in colorectal carcinoma
DSBR : Double Strand Break Repair
EGF : Epidermal growth factor
EGFR : Epidermal growth factor receptor
ERK : Extracellular signal-regulated kinases
FAK : Focal adhesion kinase
FJP : Familial Juvenile Polyposis
HES : Hématoxiline-Éosine Safran
hMLH1 : Human Mutl-homolog 1
HNPCC : Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer
HR : Recombinaison Homologue
IL : Interleukine
JAK: Janus kinase
LEF : Lymphoid enhancer-binding factor 1
LOH : Loss of Heterozygoty (perte d'hétérozygotie)
MAP : MUTYH Associated Polyposis

Mb : Méga base

MEK : Mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase

MGMT : O-6-methylguanine-DNA- Methyltransferase

MMR : MisMatch Repair

MMR : Mismatch repair

MSI : Microsatellite instability

MSI-H : Microsatellite instable high

MSI-L : Microsatellite instable low

MUTYH : Muty homolog

NER : Nucleotide Excision Repair

NHEJ : Réparation par jointure non homologue

OMS : Organisation mondiale de la santé

PAF : Polypose Adénomateuse Familiale

PAFA : Polypose Adénomateuse Familiale Atténuée

PAM : Polypose associée à la mutation MUTYH

pb : Paire de base

PH : Polype hyperplasique

PI3K : Phosphatidylinositol 3 kinase

PTEN : Phosphatase and tensin homolog

RAS : Relative Allele Signal ou Relative Allele Strength

RB : Protéine du rétinoblastome

RCPG : Récepteurs couplés aux protéines G

RER : Replication ERror

siARN : Small interfering ARN

SNP : Single Nucleotide Polymorphism

TGF : Transforming growth factor

TNM : Tumor Node Metastasis

VEGF : Vascular endothelial growth factor

Table des matières

Introduction

Page 01

Revue de la littérature

I- Aspects clinco-biologiques des cancers colorectaux

1- Caractéristiques anatomiques et fonctionnelles du gros intestin	03
2- Histogenèse du cancer colorectal	04
2-1- Aspects macroscopiques	04
2-2- Aspects microscopiques	04
3- Épidémiologie des cancers du côlon	07
4- Étiologie	08
5- Signes cliniques	09
6- Extension locorégionale et à distance	10
6-1- Bilan d'extension	10
6-2- Synthèse des extensions et classifications	11
7- Traitement	13
8- Dépistage	14

II- Génétique des cancers colorectaux

1- Cancérogenèse colorectale	15
2- Classification moléculaire des CCR	17
2-1- Instabilité chromosomique et les tumeurs LOH /CIN	18
2-2- Instabilité microsatellitaire et les tumeurs MSI	20

Partie pratique

Patients et méthodes

1- Échantillonnage et type d'étude	21
2- Prélèvements	22
3- Étude cytologique CCR	23

Résultats

Résultats et discussion	30
--------------------------------------	----

Conclusion et perspectives	41
---	----

Références bibliographiques	43
--	----

Résumés

Liste des figures

Figure 01 : Anatomie macroscopique du gros intestin	03
02 : Adénocarcinome invasif	05
03 : Vue histo-pathologique de cellules cancéreuses du côlon	06
04 : Lésions précancéreuses - Adénome tubulaire.....	06
05 : Lésions précancéreuses - adénome vilieux colorectal	07
06 : Stadification TNM du cancer colorectal	13
07 : Aspects moléculaires de la cancérogenèse colorectal	16
08 : Les deux types moléculaires du cancer colorectal	20
09 : Photographie d'un échantillon (tumoral).....	21
10 : Démoulage des blocs de paraffine.....	25
11 : La préparation des lames.....	25
12 : Nombre de cas de Cancer de colon par année au cours de trois ans (2017-2019).....	31
13 : Répartition des patients selon le sexe de l'incidence des CCR à Annaba.....	32
14 : Nombre de cas de CCR selon le sexe par année au cours de trois ans (2017-2019).....	32
15 : Répartition des patients atteints de CCR en tranche d'âge.....	33
16 : Répartition des patients CCR selon le type de tumeur.....	35
17 : Lame tumorale déclarée	37

18 : Lame tumorale non déclarée	37
19 : Hémicolectomie droite comportant une tumeur de type adénocarcinome	38
20 : Caryotype de la patiente n°01	39
21 : Hémicolectomie gauche, congestifs et inflammatoires de malignité associés	40

Liste des tableaux

Tableau 01 : Risque héréditaire du cancer colorectal	08
02 : Classification TNM du cancer colorectal	12

Depuis plusieurs décennies, le cancer est un important problème de santé publique dans le monde. En terme d'incidence, outre les cancers traditionnellement liés à des infections (cancers du foie, de l'estomac et du col de l'utérus), sont venus s'ajouter des cancers les plus fréquemment diagnostiqués: du poumon (avec 1,8 million de cas, soit 13,0% du total), du sein (1,7 million de cas, ou 11,9% du total) et le cancer colorectal (1,4 million de cas, ou 9,7% du total) (**Bouvier, 2009**).

Chaque année dans le monde, près d'un million de personnes développent un cancer colorectal et environ 655 000 personnes décèdent des suites de ce cancer. Ces données en font la seconde cause de décès due au cancer dans le monde (**Bouvier, 2009**). Environ 15% des tumeurs colorectales se développent chez des personnes au terrain génétique favorable ou ayant eu une maladie inflammatoire des intestins. Les tumeurs se développant chez les personnes sans prédisposition sont dit sporadiques et représentent 85% des tumeurs colorectales. Les tumeurs peuvent être de deux types, MIN ou CIN et les différences génomiques qui existent entre ces deux types d'instabilités sont utilisées comme marqueurs prédictifs ou pronostics dans le diagnostic du cancer (**Piard et al., 2001**).

L'épithélium intestinal est composé de cellules capables de proliférer de manière rapide et perpétuelle. Ainsi, l'épithélium est en constant renouvellement. Selon le modèle des cellules souches cancéreuses, les tumeurs malignes seraient issues d'une petite population de cellules cancéreuses capables d'auto-renouvellement et de pluri-potentialité et capables de l'initiation et du maintien de la croissance tumorale (**Boman et Wicha, 2008**).

Environ trois-quarts des Cancers Colo-Rectaux (CCR) sont sporadiques et surviennent dans la population dite « à risque moyen », c'est-à-dire chez les individus sans antécédent personnel ou familial au premier degré de cancer ou de polype(s) adénomateux colorectal(aux). Les CCR sporadiques s'opposent aux cancers colorectaux « héréditaires » ou « familiaux » qui surviennent principalement dans le cadre de deux affections rares, à transmission autosomique dominante : la polypose adénomateuse familiale et le syndrome de Lynch ou HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer), pourvoyeuses respectivement de 1% et de 3 à 5% de l'ensemble des cancers colorectaux et associées à un niveau de risque de cancer colorectal considérable. Contrairement aux CCR familiaux, affections mendéliennes monogéniques classiques transmises sur le mode autosomique dominant, la genèse des CCR sporadiques est méconnue et implique à la fois des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux et nutritionnels. Ces derniers interviendraient avec le fond génétique des individus, notamment avec des gènes de susceptibilité mineure, dont les allèles variants de faible pénétrance agissent de manière cumulative et constituent la base de la prédisposition génétique (**Olschwang et Eisinger, 2005**).

Les objectifs de notre travail de recherche sont :

- Faire une recherche bibliographique sur le sujet et rédiger un document de synthèse sur ces pathologies cancéreuses complexes en mettant l'accent sur l'épidémiologie, l'étiologie ainsi que sur les mécanismes moléculaires de l'oncogenèse colorectale. L'apport de la cytogénétique et de la biologie moléculaire dans la prise en charge du CCR sera richement illustré.
- Identifier, grâce à une étude statistique effectuée au niveau du service de cytologie-histologie CHU - Annaba, le lien entre les différents paramètres histo-pathologiques et d'en ressortir, potentiellement, des facteurs de risques anatomopathologiques prédisposant au CCR ainsi que de nouvelles stratégies de dépistages, diagnostics, et traitements.
- Effectuer une enquête descriptive dans le but de d'identifier certains facteurs de risque impliqués dans l'apparition de ce cancer.
- Faire le tour les diverses techniques cytologiques et histologiques, utilisées pour le diagnostic et la prise en charge des CCR au niveau du service de cytologie-histologie CHU - Annaba.
- Utiliser, au niveau du même service, les techniques de cytogénétique classique pour la recherche d'anomalies chromosomiques associées aux CCR.

**REVUE DE LA
LITTÉRATURE**

I- Aspects clinco-biologiques des cancers colorectaux :

1- Caractéristiques anatomiques et fonctionnelles du gros intestin :

Le côlon est situé dans le prolongement de l'intestin grêle dans la cavité abdominale et en avant des anses grêles. Son diamètre moyen est de 4 cm pour une longueur de 1,5 mètre (Faucheron, 2005). Il est divisé en plusieurs parties :

- Le cæcum fait la jonction avec la fin de l'intestin grêle. C'est dans cette partie du côlon droit que se situe l'appendice,
- Le côlon droit, ou côlon ascendant, remonte jusqu'au niveau du foie et se termine par l'angle colique droit.
- Le côlon transverse s'étend de l'angle colique droit à l'angle colique gauche.
- Le côlon descendant, ou côlon gauche, descend de l'angle gauche jusqu'au niveau du bassin et se termine par le côlon sigmoïde.
- Le rectum fait environ 13 cm de long et constitue la partie terminale du gros intestin.
- L'anus est le point de sortie du gros intestin. Il est formé d'un sphincter anal interne à motricité involontaire et un anneau externe à motricité volontaire (Figure 01).

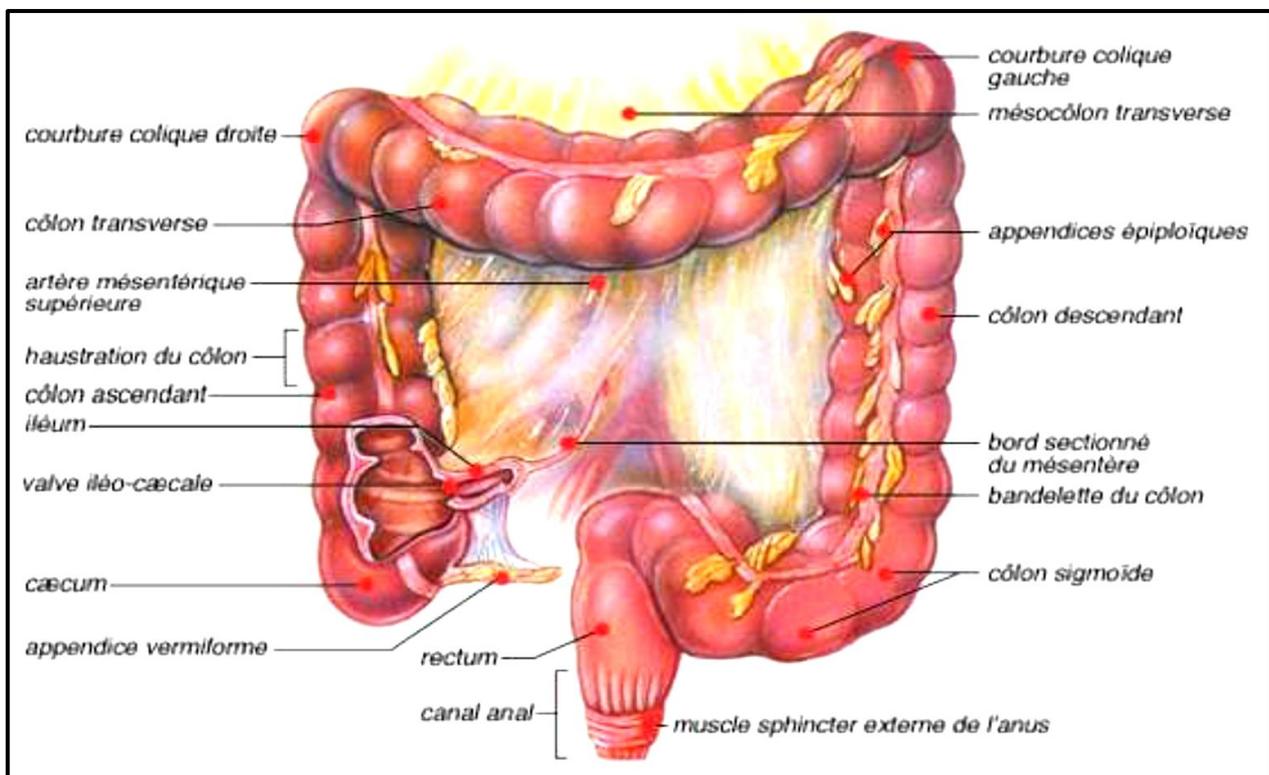


Figure 01 : Anatomie macroscopique du gros intestin (Marieb et Hoehn, 2014).

Le rôle du côlon est de concentrer les matières fécales par réabsorption de l'eau et des sels. Il n'intervient pas ou très peu dans la fonction de digestion, qui est effectuée par l'estomac, le duodénum, l'iléon et le jéjunum. Le côlon contient une flore bactérienne importante qui synthétise des vitamines et produit des gaz par fermentation. Le côlon est animé de contractions qui font progresser les matières et les acheminent dans l'ampoule rectale. Les parois du rectum se distendent par l'arrivée des matières. Le réflexe de défécation entraîne le relâchement des deux sphincters, ainsi qu'une augmentation des contractions du côlon et du rectum (**Faivre et Manfredi, 2015**).

2- Histogenèse du cancer colorectal :

La majorité des cancers dérivent d'adénomes, après des étapes de dysplasie de degré croissant, de modérée à sévère, au sein de laquelle s'associent des anomalies architecturales de l'épithélium des glandes (stratification, plissement, bourgeonnement), des anomalies cellulaires nucléaires (anisonucléose, hyperchromasie, anomalies des mitoses et de leur siège) et cytoplasmiques (perte de la mucosécrétion). Puis survient une effraction de la membrane basale des glandes, aboutissant à l'invasion du chorion muqueux. Le foyer d'adénocarcinome, d'abord superficiel et intra-muqueux, s'étend et atteint la musculaire muqueuse qu'il dissocie, puis envahit l'axe des adénomes pédiculés et la sous-muqueuse des adénomes sessiles. Le terme d'adénocarcinome invasif est réservé, pour les adénocarcinomes coliques, aux lésions dépassant la musculaire muqueuse (**Piard et al., 2001**).

2-1- Aspects macroscopiques :

La forme végétante, exophytique, irrégulière et friable, est saillante dans la lumière colique et souvent ulcérée en surface. Cet aspect est fréquent dans le côlon droit, et entraîne rarement une sténose. La forme infiltrante est dure, rétractant la paroi colique, à l'origine d'une sténose qui réalise le cancer " en virole " plus fréquent dans le côlon gauche. La forme ulcéreuse pure est rare, et souvent associée aux formes précédentes (**Bouvier et al., 2002**).

2-2- Aspects microscopiques :

Les adénocarcinomes représentent 94% des cancers colorectaux. Le grade histologique de malignité défini par le degré de différenciation est un facteur prédictif aussi bien de l'envahissement locorégional, que de la dissémination métastatique (**Bouvier et al., 2002**).

Les tumeurs bien différenciées ont une structure glandulaire, avec une sécrétion conservée ou diminuée, et un stroma fibrovasculaire en quantité équilibrée avec la prolifération épithéliale. Les tumeurs moyennement différenciées comportent des tubes glandulaires irréguliers, riches en mitose, et des massifs cellulaires pleins (**Bouvier et al., 2002**) (**figure 02**).

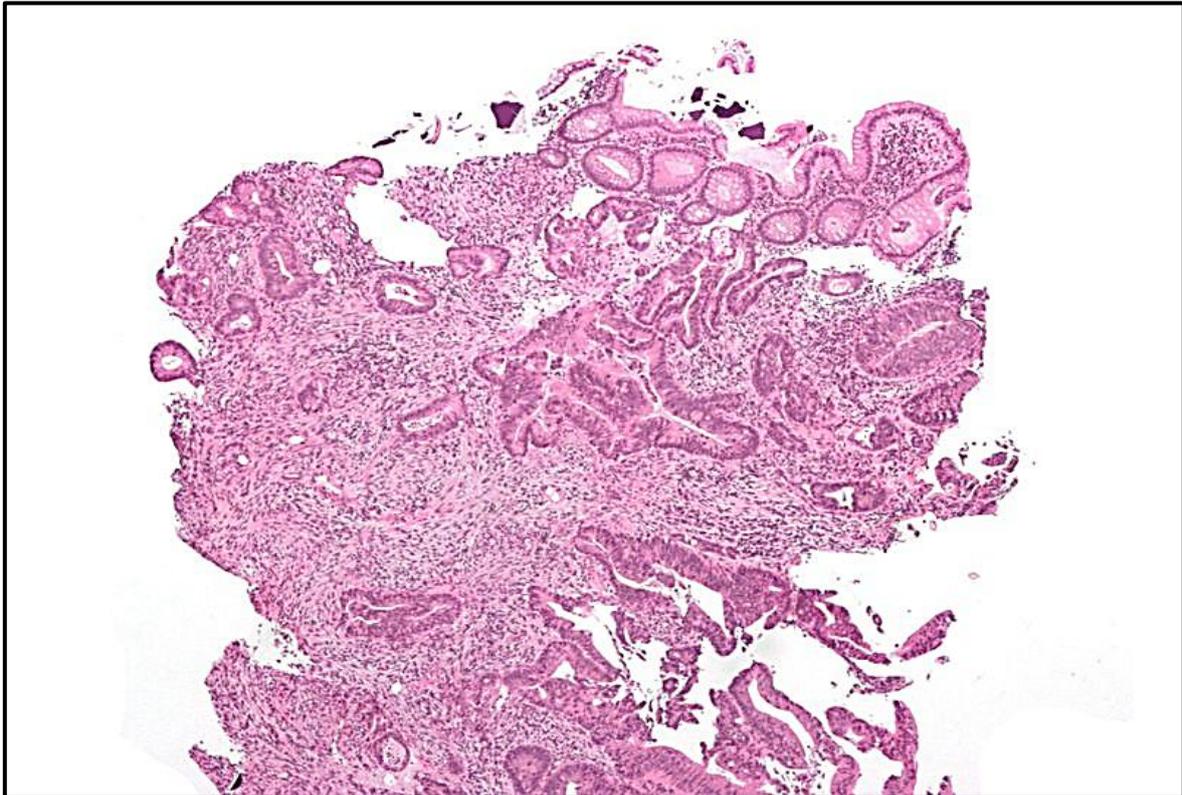


Figure 02 : Adénocarcinome invasif (HE, x40) (**Geboes et Jouret, 1999**).
Les cellules cancéreuses sont visibles (en bleu) au centre et en bas à droite de l'image
(à comparer aux cellules normales visibles en haut à droite).

Les tumeurs peu ou indifférenciées n'ont que de rares structures glandulaires. L'adénocarcinome colloïde ou mucineux représente 17% des tumeurs, et se caractérise par de larges plages de mucus parsemées de cellules tumorales indépendantes (**figure 03**). Les rares (4%) adénocarcinomes en bague à chatons font suspecter un cancer gastrique associé (**figure 04**). Les carcinomes épidermoïdes du côlon sont exceptionnels (0,1% des cancers coliques) et sont parfois mixtes (épidermoïdes et glandulaires) (**figure 05**). Les lymphomes malins non hodgkiniens sont rares (2% des tumeurs coliques). Les léiomyosarcomes affectent plus souvent le rectum que le côlon. Les tumeurs carcinoïdes coliques représentent moins de 10% des tumeurs carcinoïdes du tube digestif (**Bouvier et al., 2002**).

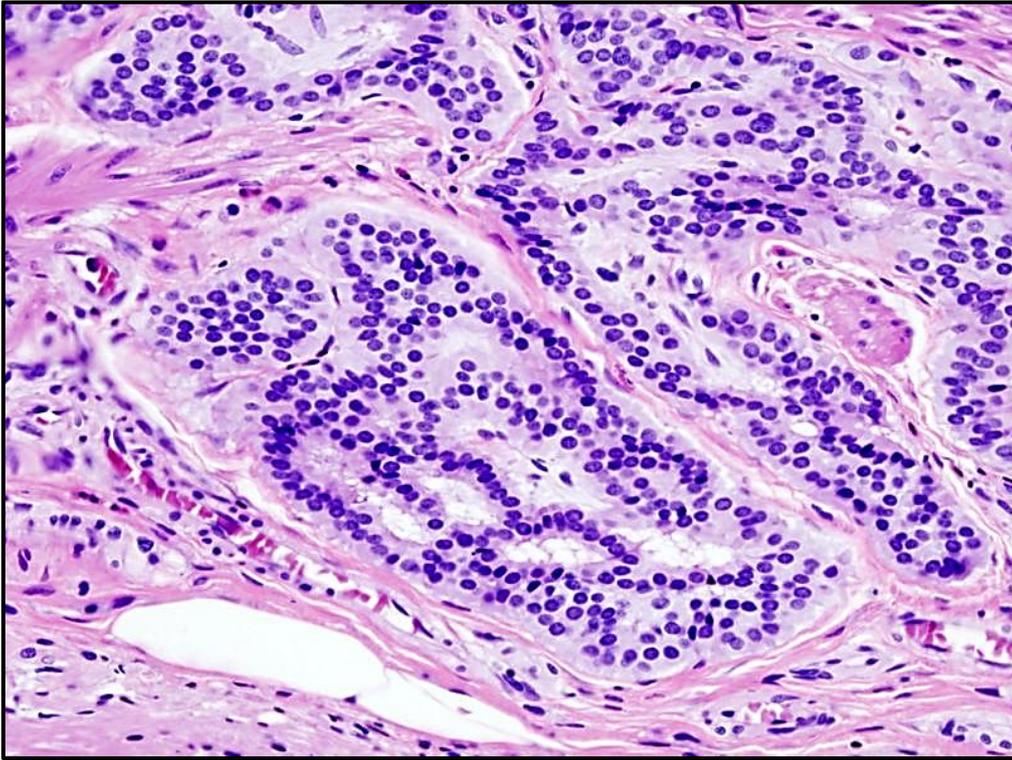


Figure 03 : Vue histo-pathologique de cellules cancéreuses du côlon (HE, x40) (Geboes et Jouret, 1999).



Figure 04 : Lésions précancéreuses (HE, x40) (Geboes et Jouret, 1999). Adénome tubulaire (à gauche de l'image), un type de polype du côlon et un précurseur du cancer colorectal (la muqueuse colorectale normale est visible à droite).

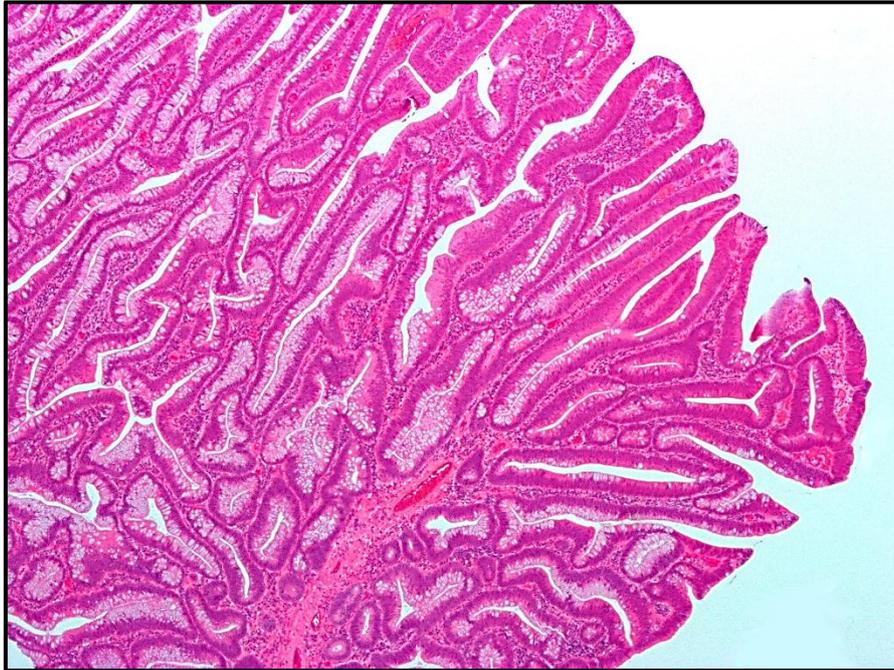


Figure 05 : Lésions précancéreuses - adénome vilieux colorectal (HE, x40).
(Geboes et Jouret, 1999).

3- Épidémiologie des cancers du côlon :

L'incidence du cancer colorectal est très variable en fonction des régions du monde. En effet, elle varie d'un facteur 1 à 30 entre les régions à faible risque comme les régions rurales d'Afrique, les pays d'Amérique du Sud, la Chine, l'Inde et les régions à haut risque représentées par l'Australie, les pays d'Amérique du Nord (plus particulièrement la côte Ouest des États-Unis) et la plupart des pays d'Europe occidentale. Les pays d'Europe du Nord et de l'Est sont des régions à risque intermédiaire. En France en 2005, 37413 nouveaux cas de cancers colorectaux ont été recensés, soit une incidence standardisée sur l'âge et pour 100000 habitants estimée à 37,7 chez les hommes et à 24,5 chez les femmes. Ceci représente environ 15% de l'ensemble des cancers diagnostiqués chaque année, soit le troisième cancer le plus fréquent pour les deux sexes confondus, après le cancer de la prostate et celui du sein. Malgré l'amélioration du dépistage et du pronostic, la survie globale des sujets atteints de CCR est voisine de 50%. Ainsi pour l'année 2005, la France dénombre 16865 décès, ce qui correspond à un peu moins de la moitié du nombre de cas incidents, et place le cancer colorectal au deuxième rang de la mortalité par cancer pour les deux sexes confondus, après le cancer du poumon (Faivre, 2001; Bouvier, 2009).

4- Étiologie :

- **L'âge :** rares avant cinquante ans, les cancers colorectaux deviennent assez fréquents vers 65 ans (Cottet *et al.*, 2004).
- **L'hérédité :** le risque d'avoir un cancer colorectal est plus élevé si un proche a (eu) un cancer colorectal. Le risque est d'autant plus fort qu'il y a plus de gens atteints dans la famille, que ce(s) cas sont proche(s) (père, mère, frère, sœur), et que ce(s) cas sont jeunes. On a identifié des familles à très haut risque, où les membres ont une mutation spécifique qui les prédispose à ce cancer. Ces familles ne représentent cependant que 5% des cancers colorectaux (Olschwang et Eisinger, 2005) (tableau I).

Tableau I : Risque héréditaire du cancer colorectal (Olschwang et Eisinger, 2005).

Risque très élevé	Risque relatif
Polypose adénomateuse familial	100
Syndrome HNPCC	100
Risque élevé	Risque relatif
Rectocolite supérieure à 10 ans d'évolution.	> 10
Antécédent de cancer colique.	> 10
Adénome villositaire ou supérieur à 1 cm.	3.6
Adénomes multiples.	6.6
Cancer colique chez un parent au premier degré.	2 à 5
Risque moyen	Risque relatif
Antécédents de cancer de l'ovaire, de l'endomètre, du	1,7 à 2,4
Cancer colique chez un apparenté.	1.4
Âge > 50 ans.	1.2
Adénome colique chez un apparenté au premier degré	1.4

- **Les infections bactérienne :** la bactérie *Fusobacterium nucleatum* inhiberait l'action des cellules immunitaires, ce qui pourrait faciliter la cancérogenèse (Cottet *et al.*, 2004).
- **Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) :** notamment la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse : après une vingtaine d'années, le risque d'avoir un cancer est d'environ un sur trois si tout le côlon est atteint (Cottet *et al.*, 2004).
- **L'alimentation :** les facteurs associés à un sur risque de survenue d'un cancer du côlon dans les études épidémiologiques ou de cohortes sont principalement un apport calorique important mais également le surpoids et la faible activité physique. Le jeûne diminue la quantité d'IGF-1 circulante alors qu'à l'inverse un régime riche en graisse, en protéine ou en calcium ou zinc l'augmente modérément (Cottet *et al.*, 2004).

Un niveau élevé d'IGF-1 circulant est associé à une augmentation du risque de cancer du côlon mais pas du rectum. De nombreuses données contradictoires ont été obtenues concernant les facteurs carcinogènes alimentaires.

Parmi ceux-ci, il faut différencier ceux qui sont carcinogènes ou à l'inverse protecteur contre la carcinogénèse. La consommation de fruits et de végétaux est reconnue comme facteur protecteur pour la survenue de nombreux cancers. Plusieurs études cas-témoin ont montré que la consommation de fruits et de légumes ainsi que de fibres était associée à une diminution du risque de cancer colique, cependant cet effet n'est pas retrouvé dans la plupart des études de cohortes et études d'intervention. Des données précliniques et épidémiologiques suggèrent un effet protecteur de la consommation de calcium, de vitamine D et de folate pour la survenue de cancer colorectal (**Cottet *et al.*, 2004**).

- **Le mode de vie :** il joue aussi un rôle important, comme indiqué ci-dessous dans le paragraphe « prévention ». En effet, nul ne peut changer son âge ou son hérédité, mais il est possible de cesser de fumer, de boire moins d'alcool, de manger moins de charcuterie et plus de fruits et légumes, et de faire plus de sport. En France, on évalue à 6 000 à 8 000 le nombre de cancers colorectaux qui pourraient être évités chaque année en réduisant la consommation de produits carnés cancérigènes (charcuterie en premier lieu, viande rouge dans une moindre mesure) (**Cottet *et al.*, 2004**).

5- Signes cliniques :

Les principaux signes cliniques au diagnostic peuvent se résumer à des douleurs, des rectorragies (présentes dans 70% des cas dans le cancer du rectum), des glaires ou sécrétions muco-purulentes, des troubles du transit : diarrhée ou constipation ou alternance des deux, un syndrome rectal (ténésmes, épreintes ou faux besoins), des troubles urinaires (par compression extrinsèque). Une altération de l'état général (asthénie, amaigrissement, fièvre, anémie) est souvent constatée. À un stade avancé, des métastases révélatrices (hépatiques, pulmonaires, sus-claviculaires gauches) peuvent être présentes (**El Housse *et al.*, 2015**). Ces signes peuvent se présenter au niveau du colon et/ou du rectum comme suit :

- **Au niveau du côlon :** 10% des patients ont un seul symptôme, la plupart ont des symptômes multiples. Environ 30% ont des signes d'obstruction chronique (constipation alternant avec diarrhée de vidange surtout lorsque la tumeur est située au niveau du côlon gauche).

Environ 30% ont des signes d'anémie chronique surtout lorsque la tumeur est située au niveau du côlon droit. Environ 40% ont des douleurs abdominales ou pelviennes : pesanteur, douleurs à type de colique, souvent calmées par l'émission de matières ou de gaz.

Approximativement 15% ont une altération de l'état général : dénutrition, perte de poids, fatigue. 8% ont une complication aiguë inaugurale : péritonite par perforation, tableau d'abcédation, occlusion.

- **Au niveau du rectum** : le syndrome rectal associe faux besoins, douleurs pelviennes postérieures éventuellement déclenchées par la position assise, émission de mucus mélangé aux selles et à du sang (rectorragies). Le nombre de tentatives de défécation augmente assez rapidement pour passer de 2 à 3 par jour à 10 voire plus. Ce syndrome est fatigant et s'associe souvent à une perte de poids. Les rectorragies isolées, indolores, sans caractère spécifique, sont trop souvent attribuées à des hémorroïdes. Elles peuvent être le premier signe d'un cancer du rectum et doivent faire pratiquer toucher rectal et rectoscopie (El Housse *et al.*, 2015).

6- Extension locorégionale et à distance :

6-1- Bilan d'extension :

- **Extension locale et régionale** : l'infiltration de la sous-muqueuse peut être précoce, notamment en cas d'adénocarcinome sur adénome plan. Les différentes couches de la paroi colique sont ensuite atteintes. L'extension transversale conduit à une tumeur circulaire responsable d'une sténose obstructive. L'extension longitudinale se fait par voie muqueuse puis sous-muqueuse, et s'étend peu au-delà de la muqueuse, sauf en cas de tumeur anaplasique ou mal différenciée. Il peut exister des nodules de perméation à plusieurs centimètres de la tumeur principale, par extension sous-muqueuse et péri-adventicielle. L'extension régionale se fait vers le péritoine puis vers les organes de voisinage de proche en proche, mais aussi par des greffes à distance. L'accolement à un organe de voisinage est cependant souvent uniquement de nature inflammatoire. La diffusion péritonéale est rapide, et atteint principalement le grand épiploon, le cul-de-sac de Douglas et le péritoine diaphragmatique (Hoeffel *et al.*, 2006).
- **Extension veineuse et nerveuse** : le risque d'envahissement veineux existe dès le franchissement de la membrane basale, compte tenu de la présence de vaisseaux dans le chorion. Néanmoins, leur calibre apparaît insuffisant pour générer une dissémination.

Certains restreignent cette définition à l'invasion des veines extramurales ayant une couche musculuse continue. L'extension veineuse a un caractère prédictif pour le développement de métastases hépatiques. La présence d'embolies tumorales, dans la lumière des veines de l'axe d'un polype dégénéré, expose à une dissémination métastatique viscérale. C'est souvent un marqueur prédictif d'envahissement lymphatique, compte tenu de la fréquence des métastases ganglionnaires associées. L'extension nerveuse et péri-nerveuse favoriserait les récurrences et métastases hématogènes plus fréquentes, et serait un facteur pronostique dans les cancers coliques (**Hoeffel et al., 2006**).

- **Extension lymphatique** : le risque d'envahissement lymphatique apparaît en cas d'atteinte de la sous-muqueuse. Il est minime en cas d'extension superficielle à l'axe d'un polype, intermédiaire (10 à 15%) lors d'une atteinte de la partie moyenne et inférieure du pédicule, et atteint 27% en cas d'extension à la sous-muqueuse colique. L'extension ganglionnaire se fait de proche en proche, sans sauter de relais, intéressant les ganglions épicoliques et paracoliques, puis les ganglions intermédiaires et les principaux. Le nombre de ganglions envahis par rapport au nombre examiné doit être précisé dans le compte-rendu histologique, en raison de son importance pronostique. L'évaluation du statut ganglionnaire d'un cancer colique nécessite l'examen d'au moins 8 ganglions par pièce opératoire, et la classification de l'Union internationale contre le cancer (UICC) de 1997 requiert l'examen de 12 ganglions (**Hoeffel et al., 2006**).
- **Métastases à distance** : des métastases hépatiques, principal site métastatique, sont présentes dans 15 à 20% des cas au moment du diagnostic de la tumeur primitive. Le foie droit est plus souvent envahi que le foie gauche. Les métastases pulmonaires synchrones isolées sont observées dans moins de 1% des cas. Les métastases cérébrales et osseuses sont encore plus rares (**Hoeffel et al., 2006**).

6-2- Synthèse des extensions et classifications :

- **Classification de Dukes** : proposée par Dukes en 1932 pour les cancers du rectum, elle différencie les tumeurs limitées à la paroi (stade A), étendues au-delà mais sans envahissement ganglionnaire (stade B) ou avec envahissement ganglionnaire quel que soit l'envahissement pariétal (stade C). Cependant, le stade B est hétérogène dans le degré d'extension péricolique, et le stade C ne tient compte ni du nombre ni du siège des ganglions envahis (**Frederiksen et al., 2003**).

- **Classification TNM** : TNM signifie en anglais « Tumor, Nodes, Metastasis » soit « tumeur, ganglions lymphatiques, métastases » ces trois critères (taille et profondeur de la tumeur, atteinte ou non des ganglions lymphatiques et nombre de ganglions atteints, présence ou non de métastases) permettent de définir le stade du cancer selon la classification TNM. Le stade des cancers colorectaux au moment du diagnostic est généralement exprimé par un chiffre romain allant de 0 à IV (Nagtegaal *et al.*, 2012).

Tableau II : Classification TNM du cancer colorectal (Nagtegaal *et al.*, 2012).

Tumeur primitive (T)	
Tis	Carcinome in situ : tumeur intraépithéliale ou envahissant la <i>lamina propria</i> (intra-muqueuse) sans extension à la sous-muqueuse à travers la <i>muscularis mucosae</i> .
T1	Tumeur envahissant la sous-muqueuse sans la dépasser.
T2	Tumeur envahissant la musculature sans la dépasser.
T3	Tumeur envahissant à travers la sous-muqueuse la sous-séreuse sans atteindre le revêtement mésothélial et le tissu péricolique non péritonéalisé.
T4	Tumeur perforant le péritoine viscéral et/ou envahissant les organes de Voisinage.
Tx	Tumeur primitive non évaluable
Ganglions régionaux (N)	
N0	Absence de métastase ganglionnaire régionale.
N1	Métastase dans un à trois ganglions lymphatiques régionaux.
N2	Métastase dans quatre ou plus ganglions lymphatiques régionaux.
Nx	Statut ganglionnaire non évaluable.
Métastases (M)	
M0	Absence de métastase
M1	Présence de métastases (l'atteinte des ganglions iliaques externes ou iliaques communs est considérée comme M1)
Mx	Statut métastatique inconnu

La signification de ces cinq stades est expliquée ci-dessous :

- **Stade 0** : la tumeur est in situ, ce qui signifie qu'elle est très superficielle et qu'elle n'envahit pas la sous-muqueuse, que les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints et qu'il n'y a pas de métastase à distance.
- **Stade I** : la tumeur envahit la deuxième couche (sous-muqueuse) ou la couche musculaire (muscleuse) de la paroi du côlon ou du rectum, les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints et il n'y a pas de métastase à distance.
- **Stade II** : les cellules cancéreuses ont traversé plusieurs couches de la paroi du côlon ou du rectum, mais aucun ganglion n'est atteint et il n'y a pas de métastase.

- **Stade III**: les cellules cancéreuses ont envahi les ganglions lymphatiques proches de la tumeur.
- **Stade IV** : le cancer s'est propagé au-delà du côlon ou du rectum, vers des emplacements ou des organes éloignés, généralement le foie ou les poumons (Nagtegaal *et al.*, 2012).

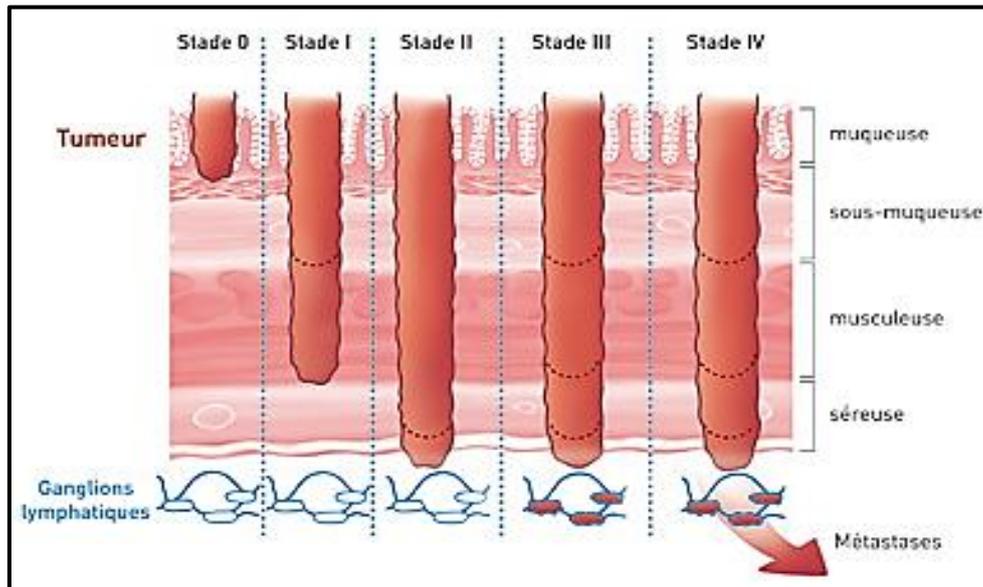


Figure 06 : Stadification TNM du cancer colorectal (Nagtegaal *et al.*, 2012).

7- Traitement :

La prise en charge du cancer du côlon a fait l'objet de la publication de plusieurs recommandations. La dernière est celle de la Haute Autorité de santé et de l'Institut national du cancer, organismes français, date de 2011. Une détection à un stade précoce est favorable. En France, le taux de survie à 5 ans des patients diagnostiqués en 1999-2005 a été de 90,8% pour le stade local. Il chutait à 11,3% pour les patients diagnostiqués au stade métastatique. Le premier traitement est la chirurgie, qui permet d'enlever la tumeur et les ganglions environnants (curage ganglionnaire). Les cancers très superficiels sont parfois totalement réséqués par voie endoscopique, sans chirurgie complémentaire nécessaire s'il n'y a pas franchissement de la muqueuse musculaire. On y associe des traitements adjuvants : chimiothérapie, si le curage contient des métastases ganglionnaires ou s'il existe des métastases hépatiques ou pulmonaires ; radiothérapie si l'exérèse chirurgicale n'a pu être totale, avec reliquat tumoral individualisé sur un organe vital (André *et al.*, 2006).

Dans le cas du cancer du bas et du moyen rectum, la présence de ganglions visibles sur le scanner ou l'écho-endoscopie est une indication de radio-chimiothérapie préopératoire dite néo-adjuvante. Par ailleurs, les cancers du haut rectum ont une prise en charge généralement identique à ceux du côlon (**André et al., 2006**).

8- Dépistage :

La recherche du sang fécal occulte est faite tous les deux ans à partir de 50 ans par test Hemoccult consistant à rechercher des traces de sang (humain ou animal) dans les selles : on étale soi-même un peu de matière fécale sur un « carton » spécial, deux jours de suite. Plié, ce carton est envoyé au laboratoire pour y détecter du sang, même en très petite quantité. On peut donc détecter le saignement d'un polype intestinal (pas forcément cancéreux), ou toute autre cause de saignement digestif. Si ce test est positif, on le refait, et si la positivité se confirme, une coloscopie doit être faite. Le test Hemoccult est le premier outil de diagnostic utilisé lors des campagnes de dépistage. Cependant, ce test a des limites : le patient doit s'abstenir de manger des viandes peu cuites, du boudin noir et toute source extérieure de sang dans les trois jours qui précèdent le test. Il est trop peu spécifique et sensible chez le sujet considéré à risque où l'on préfère proposer d'emblée une coloscopie. Sa sensibilité est, en particulier, proche de 50%, ce qui signifie qu'un cancer sur deux n'est pas détecté par ce test. Elle est un peu augmentée sur la dernière version du test, Hemoccult Sensa81. Cela reste, malgré tout, intéressant du point de vue de la santé publique puisque le dépistage permet de réduire de près de 16% la mortalité due à ce cancer (**Aubin-Auger, 2008**).

Il existe des tests sur selles recherchant spécifiquement des traces de sang humain (ou de protéines humaines). Ils seraient plus sensibles et plus spécifiques. En 2013, deux tests immunochimiques commercialisés en Europe peuvent être pris en compte pour un programme de dépistage : les tests OC-Sensor et FOB-GOLD. Le test OC-Sensor a été largement testé et utilisé; peu de comparaisons ont été effectuées entre les tests OC-Sensor et FOB-GOLD. Néanmoins, les résultats de ces études ont montré la supériorité du test OC-Sensor en raison notamment de sa meilleure sensibilité et donc capacité à détecter les lésions. Dans ce cas, le test OC-Sensor identifiera davantage de lésions dans la même population que le test FOB-GOLD. Le test OC-Sensor a également à ce jour, une meilleure stabilité : les résultats du test sont moins sujets aux influences externes, par exemple aux températures élevées (**Aubin-Auger, 2008**).

L'analyse spectrométrique (spectroscopie) d'un échantillon de selles grâce à un spectromètre à résonance magnétique serait capable dans 95% des cas d'identifier à la fois la présence d'un cancer et de polypes précancéreux. Cette technique est en cours d'évaluation chez l'homme. L'analyse du microbiote humain permet de corrélérer significativement celui-ci avec le risque de cancer du côlon. Ce test a été utilisé par 29,8% des personnes concernées en France pour les deux années 2013 et 2014 (**Arthur *et al.*, 2014**).

II- Génétique des cancers colorectaux :

Si les cancers colorectaux sont des tumeurs très homogènes sur le plan de leurs caractéristiques anatomopathologiques (90% sont des adénocarcinomes), les progrès récents de la biologie moléculaire ont permis d'individualiser trois mécanismes moléculaires de carcinogenèse colorectale. Au moins deux de ces mécanismes moléculaires à l'origine des cancers sont étayés par l'existence de deux types de prédispositions héréditaires majeures aux CCR : la Polypose Adénomateuse Familiale (PAF) et le syndrome de Lynch ou syndrome HNPCC. Le troisième, dont l'autonomie par rapport aux deux autres est difficile à affirmer aujourd'hui, n'a pas de traduction connue à ce jour en tant que prédisposition génétique (**Stoppa-Lyonnet *et al.*, 2010**).

Ces mécanismes de carcinogenèse se traduisent sur le plan du phénotype tumoral par l'existence d'une instabilité chromosomique (CIN : chromosomal instability), d'une instabilité génétique (MSI, pour microsatellite instability ou instabilité des microsatellites) ou d'une hyperméthylation des îlots CpG des régions régulatrices des gènes (CIMP, CpG island methylator). Bien que les mécanismes de carcinogenèse soient différents, il semble que les voies de signalisation impliquées dans la transformation maligne des cellules épithéliales coliques soient identiques.

1- Cancérogenèse colorectale :

Le cancer colorectal représente un modèle classique de cancérogenèse multi-étape et se caractérise par l'apparition séquentielle d'anomalies (notamment les anomalies chromosomiques, nucléotidiques et épigénétiques), touchant de nombreux gènes cibles au sein de l'épithélium intestinal. L'étude des altérations génétiques, somatiques et constitutionnelles, associées aux cancers colorectaux a permis d'individualiser deux mécanismes moléculaires à l'origine du processus de cancérogenèse colorectale : l'instabilité chromosomique et l'instabilité microsatellitaire (**Laurent-Puig *et al.*, 2010**).

Ces deux mécanismes à l'origine de la transformation maligne des cellules épithéliales coliques, sont différents et ciblent d'ailleurs des gènes distincts. Ils interagissent toutefois finalement à différents niveaux, sur les mêmes voies de signalisation impliquées lors de la transformation maligne. Ces deux types de prédisposition héréditaire majeurs confirment l'existence de deux principaux mécanismes moléculaires de transformation maligne des cellules coliques. Il s'agit, d'une part, de la polypose adénomateuse familiale, dont la survenue est due à une mutation constitutionnelle du gène *APC* (Adenomatous Polyposis Coli). Toutes ces tumeurs présentent une instabilité chromosomique. D'autre part, le Syndrome du Lynch ou syndrome HNPCC est un cancer colorectal héréditaire sans polypose dont la survenue est liée à une mutation constitutionnelle sur les gènes de MMR (Mismatch Repair). Ces tumeurs présentent une instabilité génétique MSI (Laurent-Puig *et al.*, 2010) (figure 07).

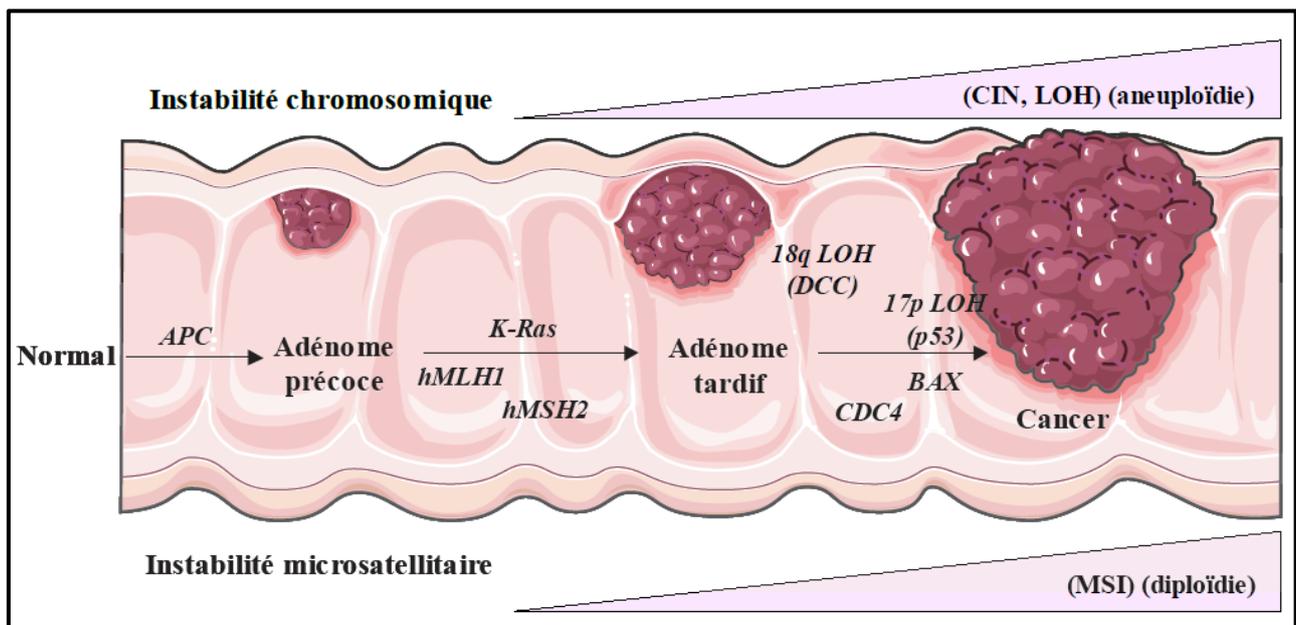


Figure 07 : Aspects moléculaires de la cancérogenèse colorectale (Laurent-Puig *et al.*, 2010).

En effet, des mutations des gènes critiques, comprenant des gènes suppresseurs de tumeur (*APC*, *DCC*), des oncogènes (*K-Ras*) et des gènes impliqués dans la réparation de l'ADN (*hMLH1*, *hMSH2*), conduisent à l'instabilité génétique, à une perte progressive de la différenciation et donc à une transformation maligne complète (Laurent-Puig *et al.*, 2010).

2- Classification moléculaire des CCR :

Les progrès récents dans le domaine de la biologie moléculaire nous ont permis d'identifier au moins deux types de mécanismes moléculaires impliqués dans la cancérogenèse colorectale : l'instabilité chromosomique (CIN) et l'instabilité génétique. Même si les deux mécanismes moléculaires sont différents, les voies de signalisation impliquées dans la transformation maligne des cellules épithéliales coliques semblent être identiques. Le groupe le plus fréquent des cancers colorectaux, qui représente 80% des CCR sporadiques, est caractérisé par des pertes alléliques sur le bras court du chromosome 17 et 8 et sur le bras long du chromosome 5, 18 et 22. Ces pertes alléliques sont associées à des mutations inactivatrices des gènes suppresseurs de tumeurs *TP53*, *APC*, *SMAD2* et *SMAD4*. Toutes ces altérations sont regroupées sous le phénotype CIN. Une instabilité génétique appelée MSI (microsatellite instability ou instabilité des microsatellites), qui résulte d'un défaut de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR), est présente dans 12-15% des CCR. Elle conduit à l'accumulation de mutations dans des gènes contrôlant l'apoptose et le cycle cellulaire (*TGFBR2*, *BAX* ou *CASPASE5*). Plus récemment, l'existence d'un troisième phénotype a été suggérée. La caractérisation principale associée à ce groupe de CCR est l'hyperméthylation de la région promotrice de nombreux gènes, conduisant à leur inactivation. Une mutation activatrice du gène *BRAF* est fréquemment associée à ce phénotype (Jass, 2007; Ogino et Goel, 2008).

Le CCR montre une hétérogénéité génétique, mais les conséquences en termes d'altérations des voies de signalisation sont similaires. Par exemple, l'activation des voies de signalisation Wnt peut résulter de l'inactivation du gène *APC* dans le phénotype CIN ou d'une mutation activatrice de la β -caténine dans les tumeurs MSI. L'inactivation de la voie du *TGF β* est également présente dans les deux types de tumeurs et est entraînée par *SMAD4*, et plus rarement par une mutation inactivant *SMAD2* dans les cancers de phénotype CIN ou par l'existence d'une mutation du gène du récepteur du *TGF β* de type II dans les tumeurs MSI. La voie *RAS-MAP* kinase est activée par des mutations du gène *KRAS* dans les tumeurs CIN ou par une mutation de *BRAF* dans les tumeurs MSI. La voie *p53* est inactivée par l'inactivation du gène *TP53* dans les tumeurs CIN ou par une mutation du gène *BAX* dans les tumeurs MSI (Ogino et Goel, 2008).

2-1- Instabilité chromosomique et les tumeurs LOH /CIN :

L'instabilité chromosomique est le mécanisme moléculaire de cancérogenèse le plus fréquent dans le cancer colorectal : elle concerne 80 à 85% des cancers colorectaux sporadiques (et même 90% des cancers du côlon distal). Les cancers présentant un phénotype d'instabilité chromosomique sont appelés LOH+ (Loss of Heterozygoty) ou CIN (Chromosomal Instability). Il a été rapporté que dans 70% de ces cas il y avait des pertes alléliques sur le bras court des chromosomes 17p et 8p, et sur les bras longs des chromosomes 18q, 5q et 22q. Ces pertes alléliques sont associées à des mutations fréquentes des gènes suppresseurs des tumeurs *TP53* et *APC*, localisées sur le bras court de chromosomes 17p et respectivement sur le bras long du chromosome 5q. Les altérations chromosomiques entraînent la perte de la fonction suppressive et, dans la plupart des cas, l'acquisition d'une fonction transformante (**Watanabe *et al.*, 2012**).

Le gène de *TP53* est muté dans 40% à 60% des tumeurs cancéreuses, dans des stades tardifs de la cancérogenèse colique. Par ailleurs, des études sur le rôle de p53 comme facteur pronostique ou comme facteur prédictif de la réponse ont rapporté des résultats contradictoires. En effet, la valeur pronostique de ce gène reste à confirmer. Le gène *APC* (Adenomatous Polyposis Coli), dont les mutations germinales sont à l'origine de la polypose adénomateuse familiale, est situé sur le chromosome 5. La protéine *APC* intervient dans la dégradation de la B-caténine cytoplasmique, un proto-oncogène impliqué dans l'adhérence cellulaire et la transduction du signal. L'inactivation d'*APC* est par ailleurs responsable d'instabilité chromosomique car favorisant la polyploïdisation (**Watanabe *et al.*, 2012**).

Le gène *DCC* (Deleted in Colorectal Cancer) est localisé en 18q21.2, sur le bras long du chromosome 18. Ce gène code pour une glycoprotéine transmembranaire appartenant à la superfamille des immunoglobulines. L'absence ou l'inactivation de *DCC* par mutation ou délétion induirait une perte des propriétés adhésives des cellules tumorales favorisant leur croissance et leur dissémination. La perte allélique de *DCC* survient dans 47% des lésions précancéreuses (adénomes avec dysplasie de haut degré) et dans 73% des carcinomes. Elle semble de ce fait un événement tardif de la carcinogenèse colique, bien que son rôle précis reste difficile à déterminer (**Ogino et Goel, 2008 ; Watanabe *et al.*, 2012**).

Les gènes *SMAD2* et *SMAD4/DPC4* (des médiateurs de la signalisation du TGF β) se situent sur le même segment chromosomique que le gène du *DCC*. Ces gènes sont généralement délétés dans les cancers colorectaux. En conséquence, la transcription du TGF β ne se fera pas et il y aura une croissance cellulaire sans inhibition. Cette croissance entraînera l'apparition de la tumeur.

La mutation dans le gène codant pour la protéine *SMAD4* peut jouer un rôle important dans la survenue du syndrome de la polypose juvénile familiale. À l'exception de la perte des bras chromosomiques 5q, 8p, 17p, 18q et 22q et de l'aneuploïdie, reflet global de l'instabilité chromosomique, les mutations de l'oncogène Kirsten-ras (*K-Ras*) se trouvent parmi les altérations génétiques les plus fréquentes caractérisant les cancers colorectaux de phénotype LOH+ (Ogino et Goel, 2008).

Les protéines Ras (Rat Sarcome) sont des protéines G de 21 kDa qui ont pour fonction la transduction du signal du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire. Ces protéines servent ainsi de lien entre les récepteurs membranaires et les protéines kinases intra-cytoplasmiques effectrices. Ras, localisée à la face interne de la membrane cytoplasmique, est capable d'échange entre le GTP et le GDP. En effet, les protéines Ras oscillent entre un état actif, où elles sont liées au GTP et un état inactif où elles sont liées à la guanosine diphosphate (GDP). L'activation des protéines Ras normales ou mutées survient lors du remplacement du GDP par le GTP. Cette réaction d'échange est catalysée par une protéine appartenant à la famille des protéines appelée GEF (Guanine nucleotide exchange factors). Le retour à un état inactif des protéines Ras est provoqué par l'hydrolyse du GTP en GDP. Cette réaction est activée par les protéines GAP (GTPase activating proteins). La famille des protéines Ras comprend 3 isoformes de Ras différentes : H-Ras, N-Ras, et K-Ras. À la différence de K-Ras, H-Ras et N-Ras possèdent un groupement palmitoyl permettant leur localisation dans l'appareil de Golgi. K-Ras, en revanche, est uniquement retrouvée sous la membrane plasmique. L'isoforme K-Ras est la plus exprimée et, il a été montré, qu'elle est activée d'une manière constitutive par la présence de mutations faux-sens des codons 12 ou 13 de l'exon 1 et 61 de l'exon 2. Ces mutations lui confèrent le pouvoir transformant (Watanabe *et al.*, 2012).

En effet, la prévalence des mutations de l'oncogène K-Ras atteint 40 à 50% des cancers colorectaux. Elles surviennent précocement au cours de la cancérogenèse colorectale et principalement (80% des cas) au niveau du codon 12. Par exemple, RasG12V ne s'associe plus aux GAP, elle est donc liée à un GTP et donc reste active. Mais la valeur pronostique des mutations de K-Ras reste controversée. Plusieurs études ont rapporté un mauvais pronostic en cas de mutations de *K-Ras*, notamment au niveau des codons 12 et 13, ceci indépendamment du stade tumoral (Ogino et Goel, 2008 ; Watanabe *et al.*, 2012).

2-2- Instabilité microsatellitaire et les tumeurs MSI :

Les microsatellites sont composés par répétitions des séquences nucléotidiques courtes de 1 à 6 nucléotides. Elles peuvent se trouver aussi bien dans les régions codantes, que dans les régions non-codantes, étant beaucoup plus abondantes au sein de ces dernières. Environ 15% à 20% des cancers colorectaux présentent une instabilité des microsatellites (phénotype MSI). Généralement, cette instabilité est liée à un défaut de réparation des mésappariements. Ce défaut intervient suite à l'inactivation de certains gènes du système MMR (système de réparation des mésappariements de l'ADN), en particulier par hyperméthylation du promoteur du gène *hMLH1* (human Mutant L Homologue 1). En effet, dans la majorité des cas, les tumeurs MSI sont des formes sporadiques et la méthylation au niveau du promoteur de *hMLH1* est associée avec une diminution de l'expression de la protéine. Contrairement à l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeur, l'inactivation d'un gène du MMR n'intervient pas directement dans la transformation maligne, mais contribue à cette transformation en empêchant la correction des erreurs de réplication de l'ADN (Popat *et al.*, 2005). Des nombreux gènes régulateurs de la croissance (récepteur de type II du *TGF β* , récepteur de l'*IGFII*), impliqués dans les voies du contrôle du cycle cellulaire (*E2F4*), des régulateurs de l'apoptose (*Bax*) et les gènes intervenant dans la réparation de l'ADN sont la cible des mutations dans les tumeurs MSI. Le motif de la survenue des mutations au niveau de ces gènes est lié au fait qu'ils contiennent des séquences répétées mono-nucléotidiques dans les régions codantes ou dans les régions non-codantes de gènes. Les conséquences fonctionnelles de ces mutations ne sont pas encore clairement démontrées (Popat *et al.*, 2005 ; Watanabe *et al.*, 2012).

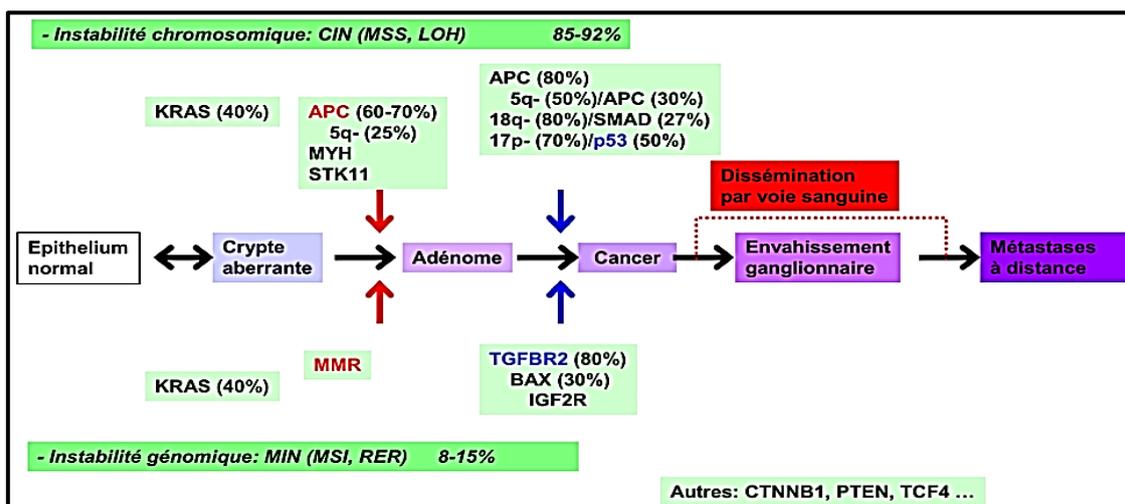


Figure 08 : Les deux types moléculaires du cancer colorectal (Laurent-Puig *et al.*, 2010).

Partie pratique

Patients et méthodes

1. Échantillonnage et type d'étude :

Notre stage a été réalisé au niveau de l'établissement Hospitalier Ibn Rochd spécialisé Centre anti-cancer de Annaba (CAC) et au niveau du laboratoire central d'anatomie et de cytologie pathologique et biologie moléculaire, durant une période d'un mois (du 14 Avril au 20 Mai 2019).

L'étude a été basée sur une analyse biochimique, cytologique, anatomo-pathologique et génétique à partir d'échantillons prélevés sur des patients atteints d'un cancer du côlon. L'étude a porté sur 12 malades avec une tranche d'âge allant de 30 à 70 ans, diagnostiqués avec une tumeur bénigne ou maligne. Pour chaque patient, l'âge, le sexe et type de cancer, ont été notés.

2. Les prélèvements :

1^{er} échantillon tumoral :



Figure 09 : Photographie d'un échantillon (tumoral).

Nature du prélèvement :

Il s'agit d'une Hémicolectomie droite (figure 23) (Adénopathie du pédicule colique supérieure) d'un homme âgé de 37 ans. Il a été noté une formation tumorale au niveau du carrefour iléo-caecal ulcéro-bourgeonnant infiltrant et circonférentielle. La tumeur est de consistance ferme blanchâtre avec des remaniements hémorragiques, située à distance de limites chirurgicales. À environ 4cm de la limite iléale on note un épaissement pseudo-tumoral mesurant 13 mm de grand axe de couleur blanc jaunâtre.

La dissection de la graisse mésentérique permet d'isoler de petits ganglions. Pour l'histologie, nous avons noté une infiltration adéno-carcinomateuse bien différenciée panpariétale iléocaecale avec infiltration du péritoine viscérale. Celle-ci est faite de tube irrégulier de structure cribriforme, de quelques boyaux ainsi que de rares éléments isolés tumorales sont cubo-cylindriques pourvue d'atypies cytonucléaires modérées.

- Les mitoses sont fréquentes.
- Des embles vasculaires ainsi que des engrainements péri-neveux ont été notés.
- L'appendice est indemne.
- Les limites chirurgicales latérales sont indemnes.

Il s'y associé, une tumeur neuro-endocrine iléale faite de boyau et de travées infiltrant la musculature.

Les cellules tumorales sont rondes ou bien ovoïdes pourvues de noyaux plus ou moins monomorphes avec quelques figures mitotiques : 1 mitoses /10 HFP.

L'examen des ganglions isolés montre des localisations métastatiques : 4N +/- 43N.

L'examen du ganglion du pédicule colique supérieur montre un parenchyme ganglionnaire hyperplasique

2^{ème} échantillons tumoral déclaré :

Nature du prélèvement

L'hémi-colectomie gauche emportant en monobloc un anus et l'annexe gauche d'une femme âgée de 78 ans. Nous avons reçu une pièce d'hémi-colectomie gauche mesurant 32 cm long accolée à une anse grélique mesurant 7 cm long avec annexectomie gauche.

La trompe mesure 8 cm de long et l'ovaire mesure 04*0cm. Au niveau de la coupe, nous avons noté la présence d'une formation tumorale ulcéro-bourgeonnante et infiltrante et semble macroscopiquement creusant réalisant une adhérence à l'anse grélique.

Cette masse mesure 09*0cm située au niveau de l'angle colique gauche à 5cm de limite distale et à 13cm de la limite proximale. Le reste de la paroi colique transverse et descendant est sans particularité.

Le curage ganglionnaire a permis de prélever 36 ganglions de 0,5 cm à 1cm de grand axe. L'ovaire gauche montre un aspect kystique.

La trompe gauche montre macroscopiquement une obstruction de la lumière par une substance calcifiée

Les nombreux prélèvements pratiqués aux dépens de cette pièce opératoire montrent un processus tumoral adénocarcinomeux, mucineux, colique, infiltrant massivement les différentes tuniques pariétales coliques, atteignant la séreuse et s'étendant à la paroi grêlique. La tumeur est faite de tubes de calibre variable parfois confluent contenant le plus souvent une substance mucoïde. L'épithélium de bordure est pluristratifié présentant les irrégularités nucléaires et une activité mitotique atypique élevée. Le stroma est pauvre. Les limites de résection distale et proximale de la pièce ne sont pas infiltrées et ne montrent que des remaniements congestifs et inflammatoires. Sur les 35 ganglions examinés 2 d'entre eux sont infiltrés. L'examen de l'ovaire gauche montre un cyst-adénome séreux calcifié L'examen de la trompe gauche montre essentiellement une thrombose calcifiée sans signes de malignité associés

3. Étude cytologique CCR (tumoral ou non tumoral) :

3.1 Méthodes :

3.1.1 Macroscopies :

Les étapes suivantes sont effectuées dans le but d'obtenir des coupes de tissus colorées à partir des fragments précédemment mis en cassette, afin de les observer au microscope.

Biopsie tumorale :

Nous avons reçu une pièce de résection colique avec appendice iléale qui mesure 30 cm (1^{er} échantillon), segment colique 41 cm, appendice 14,5 de longueur. Segment : 22 cm de la colique (distal) (28 + 4) Segment : 35 de la (30). De la bouche de l'appendice de (1,5 cm) 21 cm. L'ulcéro-infiltrante occupante la circonférence de \approx 3 cm à 4 cm + zone épaisse de la bouche léoco-côté (cocum). Tumeur infiltrante maximale (2 B) Tumeur : (2B)

Biopsie tumoral non déclarées :

Nous avons reçu une résection colique étiquetée (hernie de la ligne blanche étranglée) fragmentée de six (06) fragments mesurant respectivement : 48 CM, 32 c m, 10 cm, 09cm, 06 cm (fragment graisseux). À l'ouverture : par colique par endroit partie des amincissements très fines noircies (par endroits) et ulcération.

Préparation du milieu :

Les prélèvements (contenus dans les cassettes) ont été préalablement fixés en formaldéhyde ou en AFA (Alcool/Formol/Acide acétique) ce qui permet la conservation

morphologique des structures tissulaires et cellulaires. Ensuite l'eau est remplacé par de l'alcool (déshydratation), puis par du xylène et enfin par de la paraffine fondue. Cette imprégnation est effectuée dans un automate. Le cycle dure environ quatorze heures, ce qui explique que les résultats ne peuvent être adressés au plus tôt que le lendemain. De cette culture que se fera la recherche de la biopsie et la cytologie pathologique

3.1.2 Histologies :

L'histologie moléculaire permet de décrire la morphologie cellulaire et tissulaire en termes d'architecture et d'interactions moléculaires.

3.1.2.1 Mode opératoire :

Les méthodes utilisées en histologie varient selon le matériel (échantillons) à étudier et les objectifs de l'examen (diagnostic histopathologique chez l'homme, ou protocole de recherche).

- Préparation du milieu :

Le milieu convenable pour réaliser la matrice extra-cellulaire (MEC) est la paraffine

- L'enrobage :

On effectue le moulage du prélèvement dans un bloc de paraffine.

- La microtomie :

Après refroidissement et démoulage des blocs de paraffine, on fait des coupes de 4 à 5 μm d'épaisseur (grâce à un microtome) pour obtenir une seule couche de cellules. Ces coupes s'attachent les unes aux autres pour former un ruban, ensuite on met la dans le bain marie.



Figure 10 : Démoulage des blocs de paraffine.

Les coupes sont formées de couches de cellules très fines (au moins de 4 à 5 μm) ont été énumérées, par la suite, elles sont placées dans la plaque chauffante à 50° C.

L'étalement:

Quelques coupes du ruban sont étalées sur des lames à l'aide d'eau albuminée, sur une platine chauffante. Séchage des lames à l'air chaud, les lames sont placées dans un sèche-lames quelques minutes pour augmenter l'adhérence des coupes sur les lames.



Figure 11 : La préparation des lames.

Réhydratation des lames :



Bac n°1



Bac n°2



Bac n° 3



Bac n°4

2. Bain d'acole (10 min).
3. Rinçage avec l'eau (10 min).
4. Hématoxyline de Mayes (7 min).
5. Rinçage dans l'eau.
6. Passage d'eau ammoniacé 25%.



Bac n°5



Bac n°6



Bac n°8

7. Rinçage

Bain d'éosine (4-5min)

Rinçage bien avec l'eau

Mélange (Xylène + acétone)



EUKITT QUICK-hardening

Microscopie électronique

Étalement + EUKITT QUICK-hardening

La coloration:

La coloration de routine (HES) est effectuée dans un automate. Après déparaffinage puis réhydratation, les coupes sont colorées par des passages dans des produits chimiques afin de différencier par des couleurs les composants du prélèvement (noyaux, cytoplasmes etc.) et après asséchée.

Les lames sont placées dans un sèche-lames quelques minutes pour augmenter l'adhérence des coupes sur les lames.

Montage entre lame et lame. Un automate colle une lamelle très fine sur la lame avec une goutte de baume. Après avoir examiné au microscopie électronique, nous avons procédé à une lecture et interprétation.

Archivage : Les lames et les blocs sont conservés indéfiniment.

3.1.3 Immunologique :

C'est une méthode de localisation de protéines dans les cellules d'une coupe de tissus par détection d'antigène grâce à un anticorps (**Annexe**) spécifique couplé à une enzyme. Le couple anticorps/enzyme réagit avec un substrat pour donner une réaction colorée facile à visualiser au microscope. Elle est utilisée dans quatre indications essentielles en cancérologie :

- La recherche du type histologique,
- La recherche de la nature (primitive ou secondaire) et de l'origine d'une métastase,
- La recherche de facteurs pronostiques (facteurs de prolifération),
- La recherche de facteurs prédictifs de la réponse aux traitements.

Cette technique est effectuée dans un automate.

1. Déparaffinage : Technique de Papanicolaou : Étuve 37° toute la nuit

2. Réhydratation :

- Bain de xylène (20 min).

Alcool 100° (10 min).

Alcool 90° (20 min).

Alcool 70° (1 min).

Alcool 50° (1min).

- Eau distillé (5 min).

3. Démasquage :

Préparer des bacs avec solution ph=6 ou ph=9 ; les disposer dans le bain marie à 92°_98° y déposer le panier de lames 40-45min selon l'anticorps (1h en cas de sur fixation) refroidir les bacs en les déposant dans un bain d'eau du robinet (5min). Rinçage avec TBS

Utilisation du kit NOVOCASTRA :

Mettre 2 gouttes de chaque produit (3 à 4 si ça ne suffit pas pour couvrir le fragment).

2 rinçages dans le TBS de (5min).

Déposer l'anticorps (Annexe).

Temps de pause selon l'AC (CD-3 CD-15 1h ; CD30 30min ; CD20 30 min.....).

2 rinçages TBS de (5min).

Rouge =post primary =AC secondaire (30 MIN). 2 rinçages TBS de (5min).

Marron =DAB.

50ml dilué dans 1ml (3min) max =200ml /lame. 03 rinçages TBS de (5min).

Bleu = Hemotoxiline (5min). TBS nouveau. 2 rinçages de (3min) eau du robinet. 1 rinçage de (3min) TBS.

1 rinçage de 3min eau distillée.

Montage :

Soit directement avec le montage aqueux. Soit déshydratation puis montage EUKITT.

NB :

Disposer les lames dans un milieu humide (idéalement une chambre humide sinon un plateau de gaz humidifié en dessous).

Ne jamais laisser les lames sécher. Toujours recouvrir après chaque manipulation.

Idéalement utiliser le TBS dans des pissettes pour effectuer les rinçages (les bains se contaminent très vite).

Renouveler souvent les bains (xylène ; alcool).

**Résultats
et
discussion**

Contexte de l'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective, réalisée au laboratoire de cytologie du CHU Ibn Rochd Annaba. Cette étude concerne tous les patients admis au niveau de ce service, chez lesquels un cancer du côlon a été diagnostiqué entre janvier 2017 et décembre 2019. Cette étude statistique réalisée surtout cas de cancers pris en charge au niveau du service, sur une période de trois ans, avait pour objectif de déterminer l'incidence de cette pathologie dans la région de Annaba ainsi que les wilayas limitrophes et apporter une modeste contribution à la définition du profil épidémiologique des CCR dans la région. Pour la collecte des données, les documents suivants ont été exploités: les dossiers des malades, les registres d'hospitalisation, les fiches de traitements des malades, les différents paramètres analysés figurent sur une fiche de collecte de données (**annexes**) que nous avons établi. Cette fiche comporte les renseignements suivants: identification, antécédents, motifs de consultation ainsi que les données cliniques et paracliniques.

Notre étude est de type cas-témoins, elle concerne une population de patients atteints du CCR, et un groupe des témoins supposés sains. Plusieurs paramètres individuels et cliniques ont été pris en considération.

1- Répartition selon l'incidence:

Pour la période mentionnée ci-dessous, nous avons pu réunir et étudier 15 dossiers de patients atteints de CCR (**figure 12**).

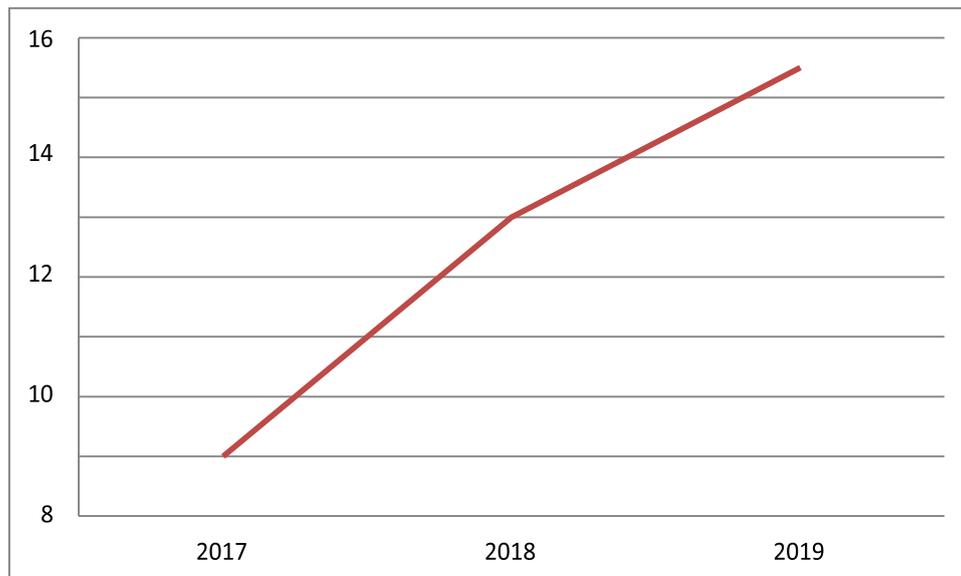


Figure 12 : Nombre de cas de Cancer de colon par année au cours de trois ans (2017-2019).

Sur la période d'étude, nous avons constaté une incidence annuelle moyenne de 16 cas. On observe que l'année 2017 enregistre le taux le plus bas avec 2 cas. L'année 2018 a connu un pic dans le nombre de patient atteint de CCR avec 10 cas, suivie de l'année 2019 avec 15 cas. Il semble qu'il y'a une recrudescence constante ces 2 dernières années de l'incidence des CCR dans la région. Une attention particulière doit être portée à cette augmentation de l'incidence qui pourrait être le résultant d'un changement de mode de vie, d'une exposition à des facteurs étiologiques particuliers ou simplement d'un biais statistique d'échantillonnage.

Nos résultats sont en accord avec ceux des Centres Anti Cancer (CAC) qui ont également rapporté cette augmentation de l'incidence du CCR dans la population Algérienne.

2- Répartition selon le sexe:

Dans notre population de patients, on constate que la population masculine est prédominante par rapport à la population féminine: le sex-ratio calculé est de 3,7.

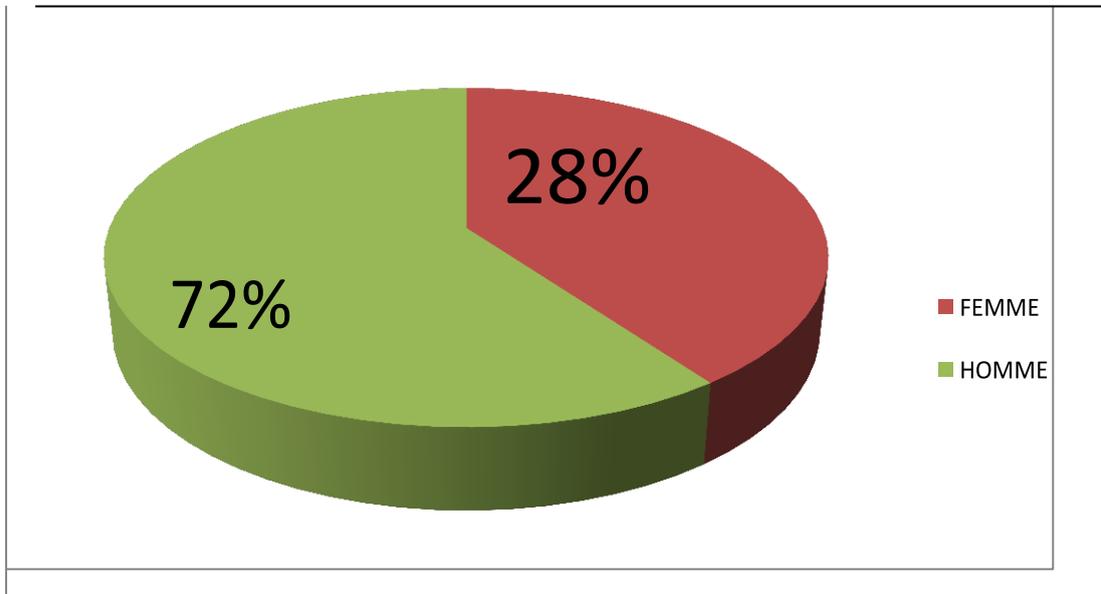


Figure 13 : Répartition des patients selon le sexe de l'incidence des CCR à Annaba.

Toutes les études menées sur la pathologie rapportent une prédominance masculine, avec un sex-ratio allant jusqu'à 4. Donc, nos résultats sont similaires à ceux de (Abid et al., 2019) qui rapportent dans une étude similaire menée sur la population algérienne, un sex-ratio de 4. La confrontation des données entre les sex-ratio et le nombre de cas recensés chaque année ne permet pas de révéler des différences notables.

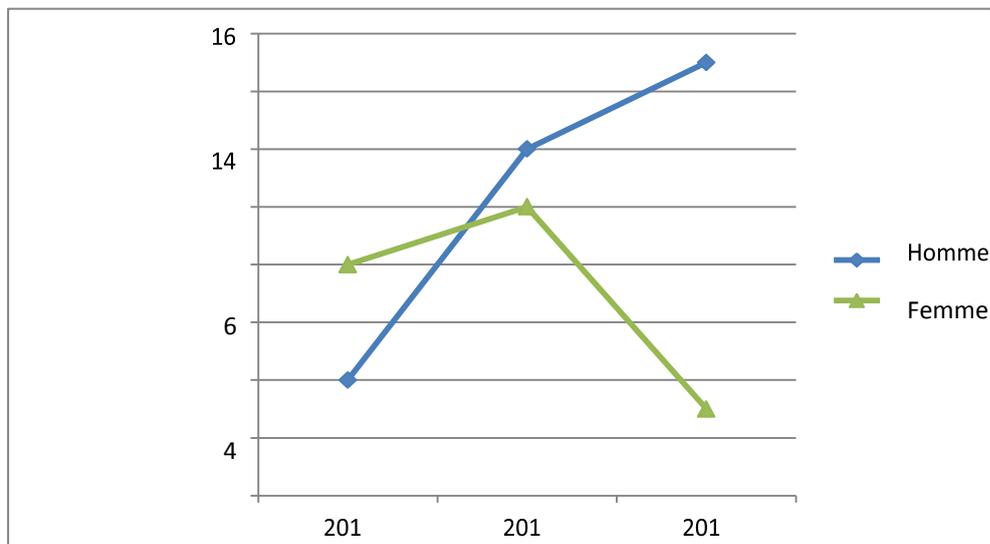


Figure 14 : Nombre de cas de CCR selon le sexe par année au cours de trois ans (2017-2019).

En 2017 le nombre de femmes atteintes de CCR dépasse celui des hommes. Inversement, en 2018 et 2019 le taux d'hommes atteints dépasse celui des femmes. On observe qu'en 2019, le nombre d'hommes atteints de CCR augmente de manière importante et dépasse fortement le nombre de femmes atteintes, qui est en chute par rapport aux deux années précédentes.

3- Répartition selon l'origine géographique :

La répartition des patients CCR en fonction de l'habitat révèle que la wilaya la plus touchée est Constantine (30cas), suivi de Sétif et El-Taraf avec un nombre de cas recensés assez proche (26 et 24respectivement). Il est intéressant de noter que le nombre de cas important provenant des wilayas de Constantine et Sétif est proportionnel avec le nombre d'habitants. Ces données suggèrent une incidence plus importante des CCR dans ces deux villes.

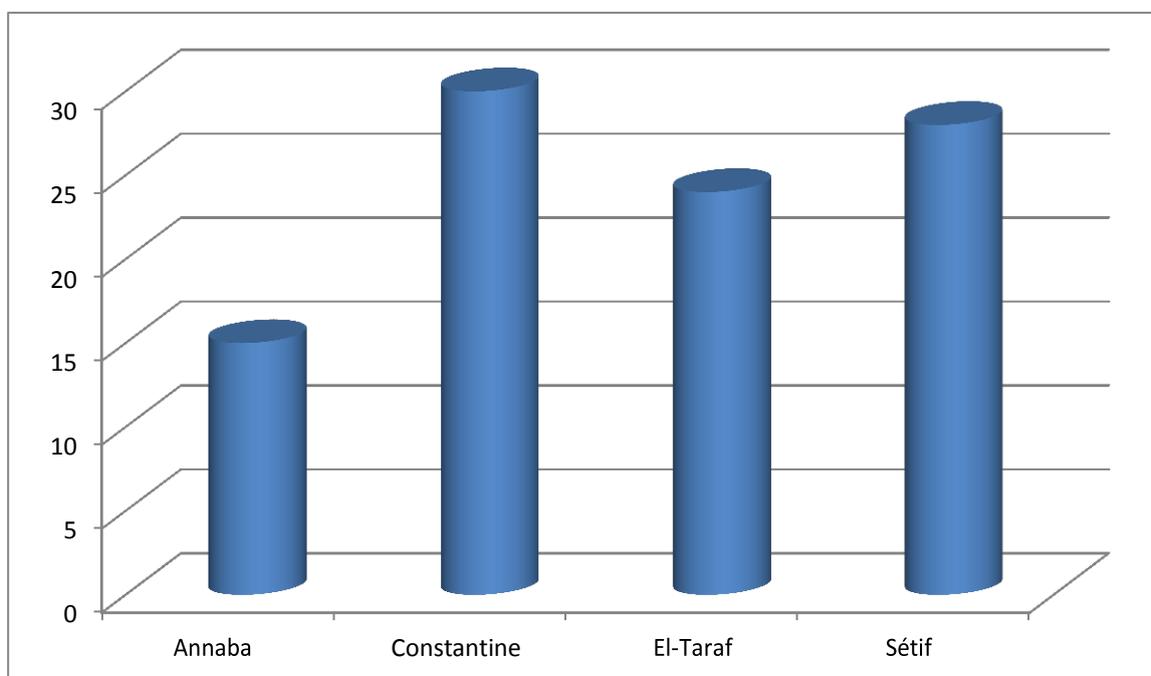


Figure 15 : Répartition des patients selon leur origine géographique.

Plusieurs explications peuvent être proposées: des expositions professionnelles liées à l'utilisation des pesticides dans ces deux villes agricoles, la mise en place ces dernières années de nombreuses usines dont les rejets peuvent être un facteur étiologique des CCR, et enfin un fort taux de consanguinité en comparaison avec d'autres wilayas de la région. Signalons au passage que dans notre cohorte, un patient est d'origine Syrienne alors que pour 7 patients: 2 femmes et 5 hommes, l'origine géographique n'est pas mentionnée.

4- Répartition selon l'âge :

La moyenne d'âge de ma population d'étude est de $49,32 \pm 19,21$ avec des étendues de 15 et 90 et un âge médian de 51 ans. Pour le sexe féminin, cette moyenne est de $47,26 \pm 20,51$ avec des étendues de 15 et 86, l'âge médian est de 45 ans, en parallèle, pour le sexe masculin, cette moyenne est de $51,19 \pm 17,94$ avec des extrêmes de 19 et 90, l'âge médian est de 51,5 ans.

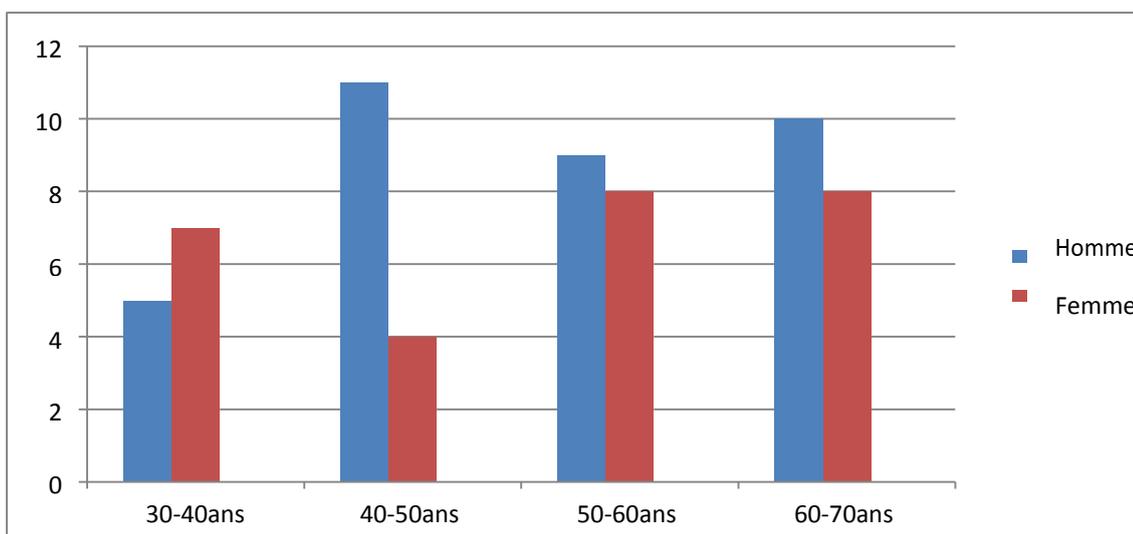


Figure 16 : Répartition des patients atteints de CCR en tranche d'âge.

La littérature médicale rapporte que les cancers de colon touchent généralement les âges extrêmes. Selon les données mondiales, les CCR peuvent être considérées comme des pathologies du sujet âgé. Elles surviennent à l'âge de 30 ans, puis au-delà de 40 ans. L'âge médian se situe autour de 70 ans (**INDC**). Dans ma population d'étude, l'âge médian est de 51 ans, inférieur à ce qui est rapporté dans d'autres études. Cela peut s'expliquer par la construction de la population algérienne relativement jeune.

Dans mon étude, nous avons remarqué que l'augmentation de l'incidence des CCR avec l'âge n'est pas constante. Deux pics de fréquence majeurs sont observés : entre 40 et 50 ans ainsi qu'entre 60 et 70ans. Selon la littérature, les personnes de moins de 40 ans sont relativement peu touchées, mais l'incidence augmente lentement avec l'âge, et le taux hommes-femmes restant équivalent. En revanche, au-delà de 60 ans, le nombre de cas augmente beaucoup plus rapidement. À l'âge de 60-70 ans, le nombre d'hommes touchés augmente plus rapidement que celui des femmes et on arrive à un taux de plus de 30 hommes sur 100 000 et de 19 femmes sur 100 000 chez les personnes âgées de 85ans et plus (**Belharbi, 2002**). Cette observation n'a été constatée dans ma population d'étude mais pas d'une manière aussi marquée. En effet, dans ma cohorte, 66% des cas de CCR s'observent avant 70 ans.

Cependant, 34% des cas de CCR s'observent chez les sujets âgés de plus de 40 ans. Nous avons pensé que cette fréquence pourrait être sous-estimée et que la pathologie serait sous-diagnostiquée à cette tranche d'âge, par rapport aux pays industrialisés où on note un vieillissement de la population et une meilleure prise en charge des sujets âgés. Un autre biais dans l'étude visant à évaluer l'incidence des CCR dans la région est lié au fait que le service de cytologie du CHU Annaba prend en charge toutes catégories d'âge.

5- Répartition selon le type de tumeur:

Nous avons essayé de classer les patients de cette étude selon le type de la tumeur. L'analyse des dossiers des malades a révélé que 50% des CCR sont issus d'une tumeur maligne alors que 30% représentent des tumeurs bénignes. Malheureusement, ce paramètre n'est pas mentionné pour 20% des dossiers examinés.

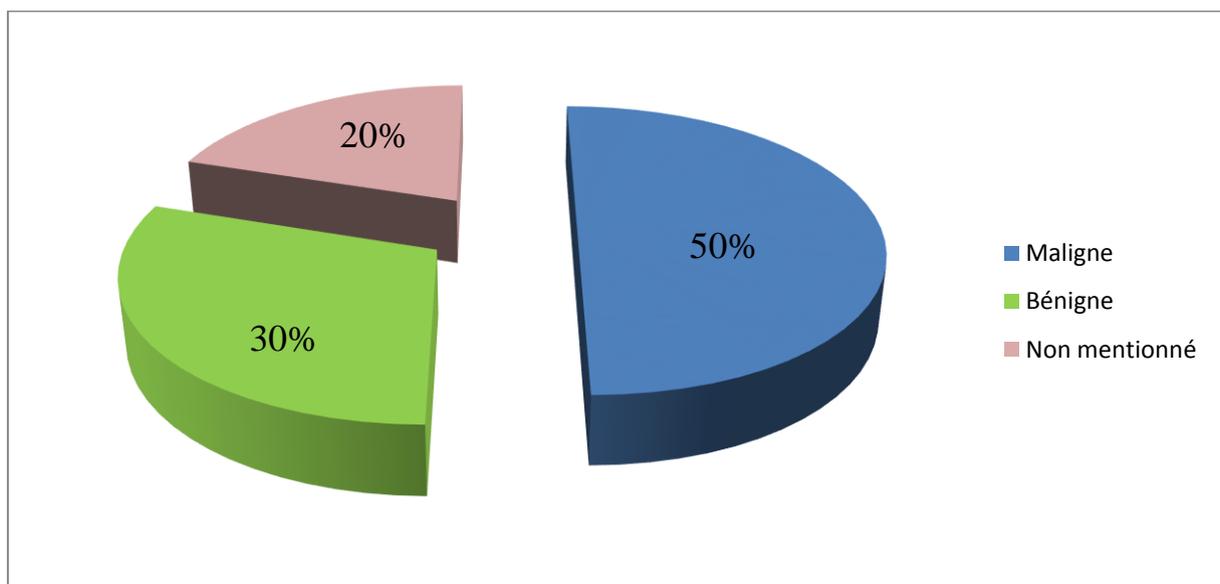


Figure 17 : Répartition des patients CCR selon le type de tumeur.

Dans la bibliographie, des données épidémiologiques suggèrent l'existence d'une susceptibilité génétique liée à l'origine ethnique. Certains CCR sont nettement plus fréquents dans certains sous-groupes de la population humaine que dans d'autres. Cette notion d'hérédité concerne principalement le cancer.

État des lieux :

- Certains dossiers étaient incomplets; l'absence de certaines informations importantes dans les dossiers comme la profession des patients, ne nous a pas permis de rechercher quelques facteurs étiologiques. À titre d'exemple, sur les 100 dossiers analysés, la profession n'est pas mentionnée dans 20.
- L'archivage; limitant le nombre de dossiers retenus, ce qui rend l'appréciation de l'incidence des CCR dans la région potentiellement biaisée.
- À l'état actuel, dans l'unique structure de prise en charge spécialisée des CCR dans l'Est Algérien, les équipements disponibles font que la cytochimie, l'immuno-phénotypage, la cytogénétique et la biologie moléculaire sont irréalisables. Les données obtenues à l'aide de ces moyens techniques contribuent essentiellement à la définition correcte du sous-type cytologique ce qui permettra, hormis une considération épidémiologique, une meilleure prise en charge des patients.

6- Étude cytologique et cytogénétique :

La partie pratique de mon étude porte sur la réalisation d'un caryotype à partir de prélèvements sanguins des patients diagnostiqués de CCR. Nous avons effectué des prélèvements sur 2 patients. Selon la nature du prélèvement ensemencés et les milieux Columbia, et après incubation cytologique et les techniques d'analyse, nous avons observé la présence et l'absence de tumeur colorectal chez deux patients.



Figure 18 : Lame tumorale déclarée.

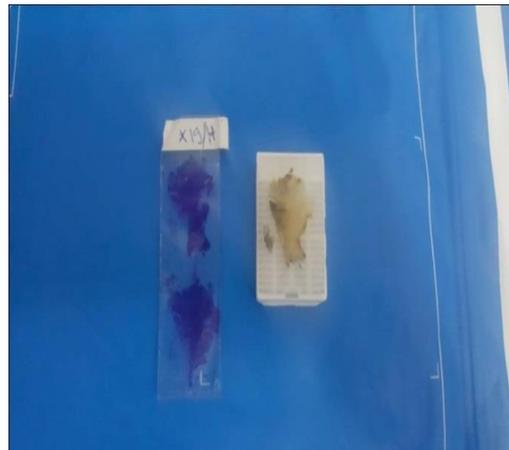


Figure 19 : Lame tumorale non déclarée.

Patient N°01 :

- Il s'agit d'un homme de 37 ans diagnostiqué d'un CCR tumoral neuroendocrine bien différencié avec un ganglion du colique supérieur indemne normal et présentant un très grand nombre de mégacaryocytes.
- L'histologie du patient montre une prolifération.
- Un processus carcinomateux colique arrivant jusqu'à la sous séreuse fait des structures glandulaires de taille variable et irrégulières.

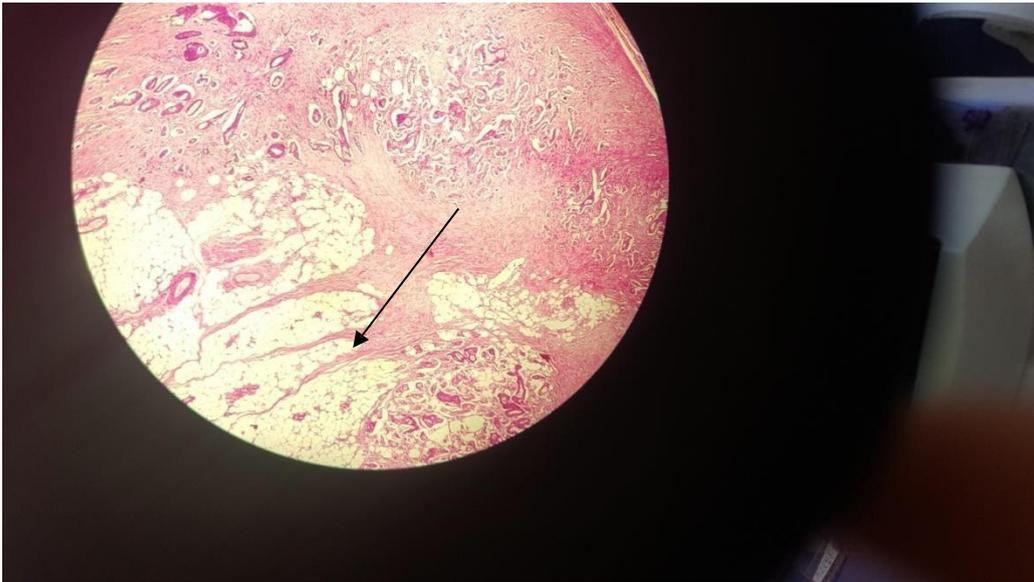


Figure 20 : Hémicolectomie droite comportant une tumeur de type adénocarcinome (Grossissement x400).

Pièce d'hémicolectomie droite comportant un adénocarcinome bien différencié du carrefour iléo-cæcale pan-pariétale avec infiltration du péritoine viscérale. Présence d'embolies vasculaires et d'engrainements péri-nerveux. Limites chirurgicales latérales indemnes. Appendice indemne. Ganglion du pédicule colique supérieur indemne. Tumeur neuroendocrine bien différencié grade 1 de l'iléon de 13 mm de grand axe envahissant la musculature : PT2.

L'interprétation des résultats:

L'interprétation des résultats s'appuie obligatoirement sur les données cliniques, qui ont été transmises par le médecin traitant. Deux notions doivent être prises en considération
L'échec du caryotype : qualité de l'échantillon (cellularité, stérilité, délai d'acheminement) et capacité proliférative des cellules *in vitro* variable. Le seuil acceptable du pourcentage d'échec pour le CCR est fixé à 5% par le Groupe Français de Cytogénétique (GFC).

Informativité du caryotype:

Désigne la proportion de cellules anormales dans le prélèvement. Cette informativité est très variable selon les pathologies, pour les CCR, cette informativité est évaluée par le GFC à plus de 60% de caryotypes anormaux [W 21].

Caractéristiques du caryotype :

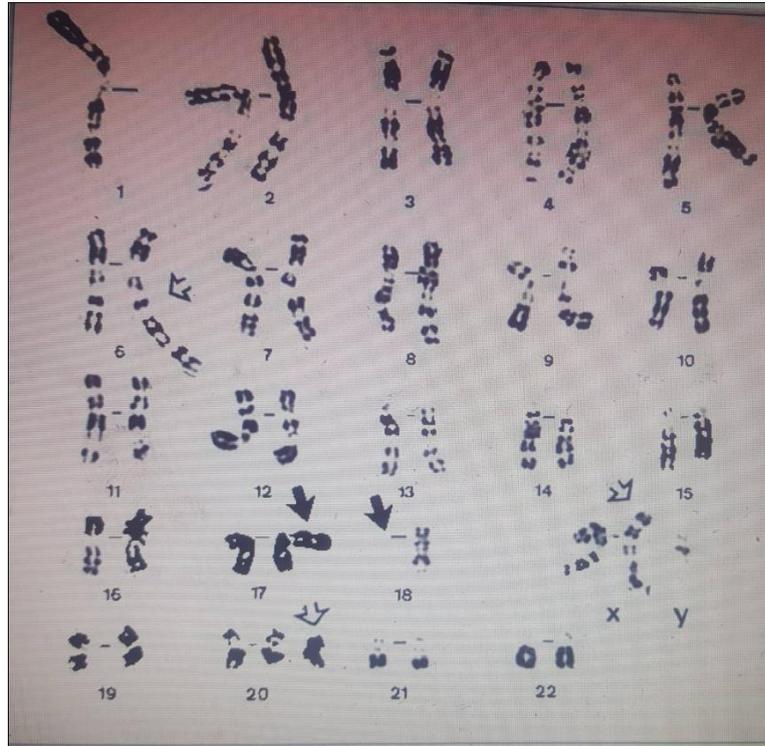


Figure 21 : Caryotype de la patiente n°01.

La figure ci-dessus représente un exemple de caryotype de tumeur colorectale, ce caryotype est caractéristique d'une cellule de cancer colorectal sporadique. Il indique deux translocations :

- Translocation entre un chromosome 18 et un chromosome 17 aboutissant à la perte du bras court de ce dernier. Ce type de remaniements représente les anomalies les plus fréquentes (flèches noires).
- Translocation entre un chromosome 1 et un chromosome 6 aboutissant à la perte du bras court du chromosome 6.
- Les autres modifications chromosomiques: gain d'un chromosome 20 et d'un chromosome X qui sont observés dans toutes les cellules tumorales de ce patient. Ce type de remaniements sont moins fréquemment retrouvés dans d'autres cancers colorectaux (flèches blanches) [w30].

Patient N°02 :

- Il s'agit d'une femme âgée de 70 ans, diagnostiquée d'une hémicolectomie gauche mesurant 35 cm.
- L'étude de l'épithélium montre une bordure pluristratifiée présentant les irrégularités nucléaires et une activité mitotique atypique élevée, les limites de résection distale et proximale de la pièce ne sont pas infiltrées et ne montrent que des remaniements congestifs et inflammatoires.

L'interprétation des résultats:

Les résultats obtenus indiquent que la 2eme patiente présente une tumeur non déclarée, avec une paroi colique sans particularité muqueuse et des glandes de taille normale respectant la membrane basale.

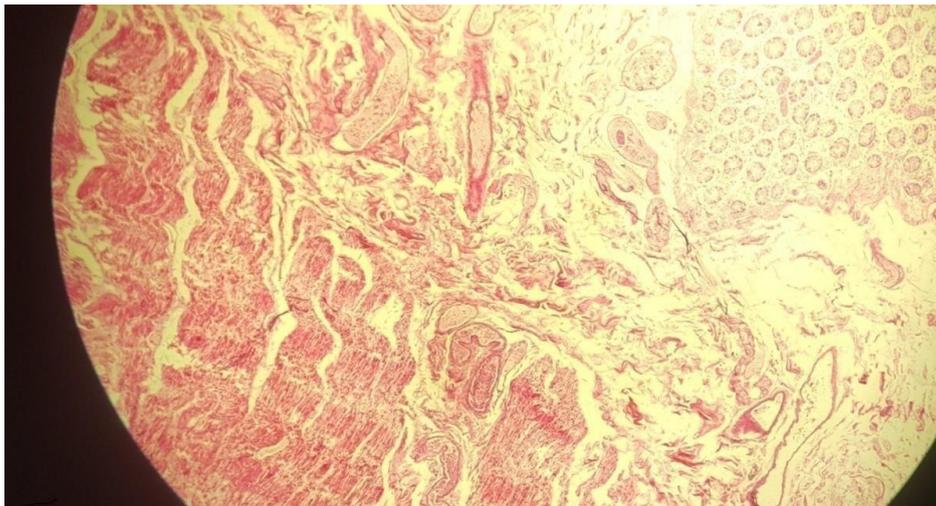


Figure 22 : Hémicolectomie gauche, congestifs et inflammatoires de malignité associés (Grossissement x400).

Pièce gauche mesurant 35cm de long emportant en monobloc une anse grélique et l'annexe gauche comportant une tumeur de l'angle colique de 9x7cm répondant à un adénocarcinome mucineux (colloïdes muqueux) de grade 3 avec infiltration ganglionnaire 2N+/35N et extension pariétale de l'anse grélique. Les limites de résection chirurgicales distale et proximale ne sont pas infiltrées. Il n'a pas été noté d'emboles vasculaires. Pas d'extension au niveau de l'annexe (trompe-ovaire). Classification pTNM des carcinomes colorectaux.

Conclusion
et
Perspectives

Le cancer colorectal (CCR) est une tumeur maligne du côlon ou du rectum. Il fait suite dans 60 % à 80 % des cas à une tumeur bénigne, appelée communément polype, qui peut correspondre histologiquement à un polype adénomateux ou à un polype festonné. La durée de transformation d'un polype en cancer est estimée de 5 à 10 ans. Le CCR évolue fréquemment sans symptôme avant-coureur. Il peut être diagnostiqué devant l'apparition de signes fonctionnels digestifs (rectorragies, melæna, syndrome rectal, douleurs abdominales, modifications du transit abdominal, etc.), de signes généraux (amaigrissement inexplicable, asthénie, fièvre, etc.), de signes physiques (masse abdominale, etc.) ou de signes biologiques (anémie, syndrome inflammatoire, etc.).

Le cancer colorectal est le troisième cancer dans le monde chez les deux sexes confondus. Quatre cents mille décès par cancer colorectal sont enregistrés chaque année. Ce type de cancer constitue de plus en plus un problème majeur de santé publique en Algérie. Notre travail repose sur une étude rétrospective dans le but de déterminer les cas de cancer colorectal à travers la région d'Annaba. Les résultats obtenus ont révélé une prédominance masculine, une fréquence élevée de l'atteinte maligne du côlon gauche par rapport au côlon droit. Les résultats obtenus à l'issue de cette étude nous renseignent seulement sur la situation épidémiologique du cancer du côlon à travers la ville d'Annaba. À cet effet, il serait fort intéressant de réaliser une enquête nutritionnelle afin de déterminer le rôle important de l'alimentation dans l'étiologie de ce type de cancer.

Après la réalisation de ce travail de recherche il nous a paru évident que le meilleur test de dépistage du cancer colorectal est un test au gaïac aussi appelé le test Hemoccult II®. C'est un test qui détecte la présence de sang occulte (non visible à l'œil nu) dans les selles. Ce test n'est pas un examen diagnostique de cancer colorectal. Il a pour objet d'identifier les hommes et les femmes ayant un saignement occulte dans les selles, que celui-ci soit lié à un cancer colorectal ou à une autre cause (exemple : hémorroïdes). Les données de la littérature internationale montrent que chez les personnes asymptomatiques âgées de 50 à 74 ans faisant un test de recherche de sang occulte dans les selles tous les 2 ans, éventuellement suivi d'une coloscopie en cas de positivité, il est possible de diminuer de 15 % à 20 % la mortalité par cancer colorectal si le taux de participation de la population cible atteint 50 %.

À la lumière de ce travail de recherche, on voit comme perspectives d'avenir :

- La réalisation d'une enquête épidémiologique à très grande échelle, sur l'ensemble du territoire national, afin d'avoir une idée réelle sur la prévalence des cancers digestifs en général et du CCR en particulier en Algérie. Cela ne peut se faire qu'après une étroite collaboration entre médecins et biologistes afin de mieux cerner les contours de ces pathologies souvent méconnus dans le milieu médical.
- En Algérie et dans certaines régions, l'endogamie et la consanguinité au sein de certaines communautés constituent presque une norme. Il serait intéressant de procéder à des études génétiques familiales sur les CCR au niveau de ces régions. Cela peut permettre l'identification de nouveaux gènes impliqués dans la cancérogenèse colorectale.
- Les CCR se guérit dans 90% des cas, lorsque la tumeur est repérée précocement. Dans notre travail de recherche, l'importance du dépistage ne fait aucun doute. Cela doit se faire par une politique nationale de santé publique pour mettre en place un dépistage organisé pour les plus de 50 ans, le test immunologique, plus fiable que l'ancien test Hemocult, recherche la présence de sang dans les selles, et qui a montré ces limites. En cas de résultat positif ou en cas de risque familial, l'examen du cancer colorectal de référence reste la coloscopie.

Références bibliographiques

1. **André, T., Tournigand, C., Achille, E., Tubiana-Mathieu, N., Lledo, G., Raoul, Y., ... & Meyer, V. G.** (2006). Adjuvant treatment of colon cancer MOSAIC study's main results. *Bulletin du cancer*, 93(2), 5-9.
2. **Arthur, J. C., Perez-Chanona, E., Mühlbauer, M., Tomkovich, S., Uronis, J. M., Fan, T. J., ... & Rhodes, J. M.** (2012). Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *science*, 338(6103), 120-123.
3. **Aubin-Auger, I., Mercier, A., Baumann-Coblentz, L., Le Trung, T., Decorre, Y., Rousseau, M., ... & Boutan-Laroze, A.** (2008). Identifier les obstacles au dépistage du cancer colorectal et envisager les moyens de les surmonter. *Hemobstacle: une étude qualitative. Exercer*, 19, 4-7.
4. **Bouvier, A. M.** (2009). Epidémiologie descriptive du cancer colorectal en France. *BEH thématique*, 13.
5. **Bouvier, A. M., Manfredi, S., & Lejeune, C.** (2002). L'histoire naturelle du cancer colorectal revisitée. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 26(5; SUPP), B56-B61.
6. **Cottet, V., Bonithon-Kopp, C., & Faivre, J.** (2004). Prévention primaire des cancers du tube digestif. *EMC-chirurgie*, 1(1), 32-46.
7. **El Housse, H., Ajbara, W., Amsaguine, S., El Amrani, N., Drissi, H., Ahallat, M., & Radallah, D.** (2015). Profils épidémiologique et anatomoclinique d'une population marocaine atteinte de cancer colorectal. *Journal Africain du Cancer/African Journal of Cancer*, 7(2), 95-99.
8. **Faivre, J.** (2001). *Epidémiologie et prévention du cancer colorectal*. Springer Science & Business Media.
9. **Faivre, J., & Manfredi, S.** (2015). Le dépistage et la prévention du cancer colorectal: il n'y a plus de temps à perdre. *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*, 22(4), 273-277.

10. **Faucheron, J. L.** (2005). Pelvic anatomy for colorectal surgeons. *Acta Chirurgica Belgica*, 105(5), 471-474.
11. **Frederiksen, C. M., Knudsen, S., Laurberg, S., & Ørntoft, T. F.** (2003). Classification of Dukes' B and C colorectal cancers using expression arrays. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 129(5), 263-271.
12. **Geboes, K., & Jouret, A.** (1999). Aspects macroscopiques et microscopiques des maladies inflammatoires coliques chroniques idiopathiques (MICI). *Acta endoscopica*, 29(3), 175-188.
13. **Hoeffel, C., Marra, M. D., Azizi, L., Van, K. T., Crema, M. D., Lewin, M., ... & Tubiana, J. M.** (2006). Bilan pré opératoire des cancers du rectum en IRM pelvienne haute résolution avec antenne en réseau phasé. *Journal de radiologie*, 87(12), 1821-1830.
14. **Jass, J. R.** (2007). Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology*, 50(1), 113-130.
15. **Laurent-Puig, P., Agostini, J., & Maley, K.** (2010). Oncogenèse colorectale. *Bulletin du Cancer*, 97(11), 1311-1321.
16. **Marieb, E., & Hoehn, K.** (2014). Anatomie et physiologie humaines: Livre+ eText+ plateforme numérique MonLab-Licence étudiant 60 mois. Pearson Education France.
17. **Nagtegaal, I. D., Quirke, P., & Schmoll, H. J.** (2012). Has the new TNM classification for colorectal cancer improved care?. *Nature reviews Clinical oncology*, 9(2), 119.
18. **Ogino, S., & Goel, A.** (2008). Molecular classification and correlates in colorectal cancer. *The Journal of Molecular Diagnostics*, 10(1), 13-27.
19. **Olschwang, S., & Eisinger, F.** (2005). *Prédisposition héréditaire aux cancers: côlon, rectum et utérus*. John Libbey Eurotext.

20. **Piard, F., Martin, L., Chapusot, C., Ponnelle, T., & Faivre, J.** (2001). Lésions planes précurseurs du cancer colorectal. *Encyc Méd Clin, gastro-entérologie*, 9-068.
21. **Popat, S., Hubner, R., & Houlston, R. S.** (2005). Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *Journal of clinical oncology*, 23(3), 609-618.
22. **Stoppa-Lyonnet, D., Stern, M. H., Soufir, N., & Lenoir, G.** (2010). Prédilections génétiques aux cancers: actualités et perspectives en 2010. *Pathologie Biologie*, 58(5), 324-330.
23. **Watanabe, T., Kobunai, T., Yamamoto, Y., Matsuda, K., Ishihara, S., Nozawa, K., ... & Iinuma, H.** (2012). Chromosomal instability (CIN) phenotype, CIN high or CIN low, predicts survival for colorectal cancer. *Journal of clinical oncology*, 30(18), 2256-2264.

Annexes

Annexe I : Fiche de renseignement du patient.

Année N° de Dossier.....
Nom Prénom:.....
Date et lieu de naissance Age :.....
État civil..... Nbr 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 non Dyslipidémies : oui non

Maladies cardiovasculaires : oui non Type de maladie.....

Autres ATCD personnels.....

Analyses biologiques

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

Examens cliniques:

Endoscopie:

Echo/ Scanner :.....

Thérapie et traitements:

Chirurgie seule

Chirurgie + CT CT seule :.....

Chirurgie +CT+ RT:..... RT seule :

Durée du traitement.....

Nombre de cures:.....

Caractéristiques tumorales

A- Données macroscopique :

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

- Aspect : bourgeonnant t infiltrant plan

- Polypes synchrones : Absents présents

- Métastases synchrones : Absentes présentes

-Localisations :.....

B- Données histologiques :

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

- **Envahissement en profondeur :** Intramuqueux (Tis) Limité à la sous muqueuse (T1)

Limité à la musculuse (T2)

Envahissement à la sous séreuse (T3)

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

Extension ganglionnaire :

Nombre de ganglions prélevés Nombre de ganglions envahis

- **Stades pTNM :**

Annexe 2 : Fiche de Biopsie des patients.

MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE DE LA REFORME HOSPITALIERE

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE D'ANNABA

SERVICE DES URGENCES CHIRURGICALES

I.SOUILAH CHEF DE SERVICE

FEUILLE DE BIOPSIE

NOM /

PRENOM /

AGE /SEXE.....

PRELEVEMENT /

DIAGNOSTIC /

....RATEUR/

DATE :

SIGNATURE.....

Annexe 3 : Fiche de Résultat

LABORATOIRE CENTRAL D'ANATOMIE ET DE CYTOLOGIE PATOLOGIQUES

BIOLOGIE MOLECULAIRE

HOPITAL IBN ROCHD, Téléphone /FAX : 038.40.00.01

Professeur F .YASSI

Docteur W.Meziou

Chef de Service

Docteur F .Segaoula

Docteur M.Ayaichia

Professeur .O.Laouar

Docteur N .Fadda

Professeur N .Bouzbid Oukid

Docteur S . Zine

Professeur N . Hadji Echaoui

Docteur L .Touaitia

**Histologie _Cytologie _Cytoponction (Thyroïdienne , mammaire ,ganglionnaire) Immunohistochimie –
Biologie moléculaire Tests HPV)**

NOM :	DEMANDEUR :
PRENOM :	SERVICE :
AGE :	

Nature du prélèvement :

N° :/Année

Compte rendu :

.....
.....
.....

Conclusion :

.....
.....

**Nom de Docteur
Annaba , Date**

CACHE DU MEDCECIN

Date :

Nom :

Age :

_Bilan Biologique ^

FNS

ALAT

Groupage

ASAT

VS

TP

CPK

Protéinurie

Glycémie à jeun

ECBU

HbA1c

Ionogramme Sanguin

Urée Sanguine

Natrémie

Cholestérol total

Kaliémie

LDL- Cholestérol

Créatininémie

HDL-Cholestérol

Micro albuminurie

Triglycérides

TSH

CRP

T3 -T4

Autres : _____

Annexe 5 : Taux de survie a 5 ans selon les stades du cancer du côlon (6^{ème} édition de l'AJCC)

[TPE diagnostic médical du cancer]

Tableau 1: Taux de survie à 5 ans selon les stades du cancer du côlon (6^e édition de l'AJCC) [6]

Stade	Groupe selon la classification TNM*			Taux de survie à 5 ans (%)
	Stade T	Stade N	Stade M	
I	T1 ou T2	N0	M0	93,2%
IIa	T3	N0	M0	84,7%
IIb	T4	N0	M0	72,2%
IIIa	T1 ou T2	N1	M0	83,4%
IIIb	T3 ou T4	N1	M0	64,1%
IIIc	T	N2	M0	44,3%
IV	T	N	M1	8,1%

* Classification TNM :

Stade T : Tumeur primitive

T1 : tumeur envahissant la muqueuse ou la sous-muqueuse

T2 : tumeur envahissant la couche musculaire externe sans la dépasser

T3 : tumeur envahissant les tissus non pariétaux péri-coliques ou péri-anaux

T4 : tumeur envahissant les structures ou organes voisins

T : quel que soit le stade T

Stade N : Ganglions lymphatiques régionaux

N0 : pas d'envahissement ganglionnaire

N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions

N2 : envahissement de 4 ganglions et plus

N : quel que soit le stade N

Stade M : Métastase

M0 : Pas de métastase à distance

M1 : Présence de métastase(s) à distance

Annexas 06 : tableaux des anti corps et PH utilisé en immunologies

Anticorps	pH	La dilution
VIMENYIN	6	1/800
P504	9	1/200
CD117	9	1/200
MYF	9	1/200
DESMIN	6	1/20
CD31	9	1/200
DOG	6	1/100
CD4	6	1/50
CD34	9	1/100
FACTEUR	9	1/100
AFP	6	1/200
KI67	6	1/100
INHIBIN ALPHA	6	1/200
SYNAPTOPHYSIN	6	1/100
PLAP	6	1/100 1/200
TDT	6	1/200 1/40
CD45	6	1/100
PS100	6	1/40
GFAP	6	1/200
BCL2	6	1/400
CD10	6	1/100
CD3	6	1/100
EMA	6	1/50
CD56	6	1/200 1/400
CD5	6	1/100
CD1A	6	1/50
CK5	6	1/100
CK7	6	1/100
CK20	6	1/50
TTF1	6	1/200
CD20	6	1/100 1/200
CD30	6	1/100
P63	8	
CD66E		
THYROGLOBULIN		1/200
CD97A	6	1/200
CD68	9	1/100
P53	6	1/800
PROGESTERONERECEPTOR	6	1/100 1/200
ESTROGONRECEPGOR	6	1/50
CALCITONNE	9	1/200

CYCLINED	8	1/25 1/50
MLH1	6	1/50
HER2	6	1/600
CD99	6	150
E CADHERIN	6	1/25
CHROMOGRANIN	6	1/200
BCL6	9	1/60
CD19	9	1/50

Résumés

التحليل الخلوي والنسجي لسرطان القولون والمستقيم في منطقة عنابة.

الملخص:

في الجزائر، يتميز سرطان القولون والمستقيم بنسبة عالية ويحتل المرتبة الثالثة بين مرضى السرطان لكلا الجنسين بعد سرطان الثدي والبروستاتا وقبل سرطان الرئة. بسبب خصائصه الوراثية والتشخيص الشديد، يشكل سرطان القولون والمستقيم مشكلة حقيقية في الصحة العامة في بلدنا حيث يمثل وزناً اقتصادياً كبيراً لنظام الحماية الاجتماعية وللمجتمع ككل.

أشكال الأسرة (25 %) وأشكال متفرقة (75 %) تتميز. ويعزى السبب الأول إلى حدوث طفرات ضارة في الجينات المعروفة المؤهبة الرئيسية، في حين أن هذه الأخيرة تحفزها التأثير المشترك لعوامل الخطر الجيني والبيئي، التي لا تزال الطبيعة الدقيقة لها غير معروفة.

استفاد سرطان القولون والمستقيم إلى حد كبير من التقدم العلاجي، سواء الجراحي أو العلاج الإشعاعي، وللأدوية، وغالباً ما تجنب تشويه الأعضاء ومنع تكراره. ستكتشف مراقبة الأشخاص المعرضين للخطر وممارسة الفحص المنهجي الأشكال المبكرة والموضعية لهذه السرطانات، مما يقلل من العلاج الشاق وينقذ الآلاف من الأشخاص كل عام. أي مجموعة من الاستراتيجيات والمعلومات تهدف إلى الوصول إلى شخص معين، بناءً على الخصائص الفريدة لهذا الشخص، المتعلقة بنتيجة الاهتمام والنتيجة من تقييم فردي. لقد وجدت معظم الدراسات التي أجريت على فحص سرطان القولون والمستقيم أن الاستشارة الهاتفية الشخصية أكثر فعالية بقليل من الرعاية المعتادة. الوراثة الخلوية التقليدية والجزئية تبدو وسيلة لتوصيف العديد من التشوهات الكروموسومية التي تنشط الجينات المسرطنة أو مثبطات الورم المعطلة. يتيح استخدام التحليل الوراثي الخلوي التقليدي وجود علاقة بين تشوهات الكروموسومات و CCR. تميل هذه الدراسة إلى إظهار المساهمة النوعية في علم الوراثة الخلوية التقليدية طيباً كأداة لعلاج اتفاقية حقوق الطفل، ولكن أيضاً من أجل اتباع نهج علاجي أفضل وتشخيص أفضل.

الكلمات المفتاحية: سرطان القولون والمستقيم، التحليل الخلوي، التحليل النسجي.

Cytological, histological and cytogenetic analysis of colorectal cancer in the Annaba region.

Abstract:

In Algeria, colorectal cancer has a high incidence and ranks third among cancer patients for both sexes after breast and prostate cancer and before lung cancer. Because of its epidemiological characteristics and its severe prognosis, colorectal cancer constitutes a real public health issue in our country where it represents a substantial economic weight for the social protection system and for society as a whole.

Family forms (25%) and sporadic forms (75%) are distinguished. The former are due to deleterious mutations in known major predisposing genes, while the latter are induced by the combined effect of genetic and environmental risk factors, the exact nature of which remains unknown.

Colorectal cancer has greatly benefited from therapeutic advances, both surgical and radio-therapeutic, of drugs, often avoiding mutilation and preventing recurrence. The surveillance of people at risk and the practice of systematic screening will discover the early and localized forms of these cancers, reducing the tedious treatment and saving thousands of people each year. Any combination of strategies and information aimed at reaching a specific person, based on characteristics unique to that person, related to the outcome of the interest and resulting from an individual assessment. Most studies on colorectal cancer screening have found slightly more effective personalized phone counseling than usual care. Conventional and molecular cytogenetics appear to be a means of characterizing many chromosomal abnormalities that activate oncogenes or inactivate tumor suppressors. The use of conventional cytogenetic analysis allows a correlation between chromosomal abnormalities and CRC. This study tends to show the qualitative contribution of medically conventional cytogenetics as a tool for the treatment of CRC, but also for a better therapeutic approach and a better prognosis.

Keywords: colorectal cancer, cytological analysis, histological analysis, cytogenetic.

Année universitaire : 2018 - 2019

Présenté par : BENARFA Hafiza

Analyse cytologique, histologique et cytogénétique du cancer colorectal dans la région d'Annaba

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique

En Algérie, le cancer colorectal présente une incidence élevée et se place au troisième rang de la pathologie cancéreuse pour les deux sexes confondus, après le cancer du sein et de la prostate et avant le cancer du poumon. Du fait de ses caractéristiques épidémiologiques et de son pronostic sévère, le cancer colorectal constitue un réel enjeu de santé publique dans notre pays où il représente un poids économique substantiel pour le système de protection sociale et pour la société dans son ensemble.

On distingue les formes familiales (25%) et les formes sporadiques (75%). Les premières sont dues à des mutations délétères dans des gènes de prédisposition majeure connus, alors que les secondes sont induites par l'effet combiné de facteurs de risque génétiques et environnementaux dont la nature exacte reste encore inconnue.

Le cancer colorectal a grandement bénéficié des progrès thérapeutiques, tant chirurgicaux que radio-thérapeutiques, des médicaments, évitant souvent les mutilations et empêchant les récives. La surveillance des personnes à risque et la pratique du dépistage systématique permettront de découvrir les formes débutantes et localisées de ces cancers, réduisant ainsi le traitement fastidieux et sauvant des milliers de personnes chaque année. Toute combinaison de stratégies et d'informations visant à atteindre une personne spécifique, sur la base de caractéristiques unique à cette personne, liée au résultat de l'intérêt et issue d'une évaluation individuelle. La plupart des études sur le dépistage du cancer colorectal ont révélé une efficacité légèrement supérieure du conseil téléphonique personnalisé par rapport aux soins habituels. La cytogénétique conventionnelle et moléculaire semble être un moyen de caractériser de nombreuses anomalies chromosomiques activant des oncogènes ou inactivant des suppresseurs de tumeurs. L'utilisation de l'analyse cytogénétique classique permet une corrélation entre les anomalies chromosomiques et le RCC. Cette étude tend à montrer l'apport qualitatif des cytogénétiques classiques sur un plan médical en tant qu'outil de traitement du CCR, mais également pour une meilleure approche thérapeutique et un meilleur pronostic.

Mots-clefs : cancer colorectal, cytologie, histologie, cytogénétique.

Laboratoires de recherche :

Laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire (Université des Frères Mentouri, Constantine 1),
Laboratoire de cytologie-histologie (CHU Annaba).

Président du jury : Pr SATTI Dalila (Professeur - UFM Constantine 1).

Rapporteur : Dr REZGOUN Mohamed Larbi (MC.A - UFM Constantine 1).

Examineur : Dr GHARZOULI Razika (MC.A - UFM Constantine 1).