

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

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



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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire 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 :

**Etude rétrospective, biochimique et moléculaire du
cancer colorectal dans la région de Constantine**

Présenté et soutenu par : ACHOUCHE Abla

Le 10/07/2019

BELIBEL Khaoula

Jury d'évaluation :

Présidente : Pr. SATTI Dalila (Université Frères Mentouri Constantine 1)

Encadreur : Dr. BECHKRI Sakina (Université Frères Mentouri Constantine 1)

Co-Encadreur : Dr. AYACHI Ouarda-Serya (Université Frères Mentouri Constantine 1)

Examinatrice : Mme. BOUDOKHANE Ibtissem (Université Frères Mentouri, Constantine 1)

Année universitaire
2018 – 2019

Remerciements

« الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي بِنِعْمَتِهِ تَتِمُّ الصَّالِحَاتُ »

Tout d'abord, Nous remercions DIEU pour nous avoir donné la santé, la volonté et le courage pour affronter la pression, continuer et réussir nos études, comme nous l'avons toujours souhaité.

Nos premiers remerciements iront à notre rapporteur Mme. **BECHKRI Sakina** qui a su nous conseiller efficacement tout en nous laissant travailler librement. Pour son humanité et sa confiance, sa patience et ses remarques avisées toute notre reconnaissance lui est acquise.

Nous remercions également Mme. **AYACHI Ouarda-Serya** pour son assistance permanente, sa disponibilité et son accompagnement dans la réalisation de ce travail.

Nous remercions Mme. **SATTA Dalila** pour sa précieuse aide et de n'avoir ménagé aucun effort pour nous apporter soutien et conseils. Ses qualités de rigueurs scientifiques ont largement contribué à notre formation, nous sommes très honorées de vous avoir comme président du jury.

Nous remercions, Mme. **BOUDOKHANE Ibtissem**, pour avoir accepté d'examiner notre travail et nous avoir fait l'honneur de siéger au jury de notre soutenance.

Nos vifs remerciements vont également à Madame **SEDRATI Khadidja**, nous vous remercions pour votre précieuse aide lors de la réalisation de la partie pratique.

Nous adressons nos grands remerciements à **LAOUAR Rania** de nous avoir aidé et nous conseillé.

Nous tenons aussi à remercier l'ensemble de nos enseignants qui nous ont transmis leur savoir et leur expérience durant tout notre cursus universitaire et nous ont ainsi permis d'atteindre le niveau scientifique nécessaire pour la réalisation de ce travail.

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

Dédicace

*Il est naturel que ma pensée la plus forte aille vers ma mère : **AMIOUR Ouahiba**, à qui je dois la vie et une part essentielle de ma personnalité. Qu'elle sache que l'amour qu'elle me donne continue à m'animer et me permet d'envisager l'avenir comme un défi.
Merci tout simplement d'être ...ma mère.*

*Je dédie cet événement marquant de ma vie à la mémoire de mon père : **BELIBEL NourEddin** disparu trop tôt. J'espère que, du monde qui est sien maintenant, il apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part ta fille qui a toujours prié pour le salut de son âme. Puisse Dieu, le tout puissant, l'avoir en sa sainte miséricorde*

*Mes chers frères: **Mohamed, Samir et Ayoub** pour leur affection, compréhension et patience, qui ont toujours été là pour moi.*

*A ma tante **BEN DJALITE MERIMECHE Laila** qui m'a donné le soutien, l'aide et surtout pour ses bons conseils pendant tout le parcours.*

*Je tiens à remercier **laouar rania** qui m'a donné l'aide et ses bons conseils.*

A ma chère amie, mon binôme Abla.

A mes très chères amies et mes collègues.

À tous ceux qui m'aiment et tous ceux que j'aime.

KHAOULA

Je dédie ce modeste mémoire :

À ma très chère maman Zahra

Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Ta prière et ta Bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie. Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance. J'espère ne jamais te décevoir, ni trahir ta confiance et tes sacrifices. Puisse Dieu tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et Bonheur.

À mon très cher papa Salah

De tous les pères, tu es le meilleur. Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et perfectionnisme. En témoignage de brut d' années de sacrifices, de sollicitudes, d' encouragement et de prières. Pourriez vous trouver dans ce travail le fruit de toutes vos peines et tous de vos efforts. En ce jour, j'espère réaliser l'un de tes rêves. Aucune dédicace ne saurait exprimer mes respects, ma reconnaissance et mon profond amour. Tu resteras toujours dans mon cœur.

À mes chers frères Youcef et Ali

À mes chères sœurs Chahrazed, Lamia et Chaima

Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon amour, ma gratitude et mon attachement à vous. Puisse ce travail témoigner de ma profonde affection et de ma sincère estime. Puisse mon dieu nous procure santé et longue vie.

À ma chère binôme Khaoula qu'elle restera pour moi.

Je tiens à remercier toutes les personnes et exceptionnellement LAOUAR Rania qui m'ont permis de réaliser ce travail et accompagnées tout au long de ce chemin.

Enfin, je remercie tous mes Amis(es) que j'aime tant pour leur sincère amitié et confiance, et à qui je dois ma reconnaissance et mon attachement

Abla

Liste des abréviations

ACE:	Antigène carcino-embryonnaire
ADK:	Adénocarcinome
AND:	Acide désoxyribonucléique
APC	Adenomatous Polyposis Coli
b-TrCp:	b-Transducin repeat Containing protein
CA19 9:	Antigène carbohydrate 19-9
CCR:	Cancer colorectal
CIMP:	CpG Island Methylator Phenotype
CIN:	Chromosomal Instability
CK1b:	Caséine kinase 1b
Dsh:	Dishevelled
EGF :	Epidermal growth Factor
EGFR :	Epidermal Growth Factor Receptor
Fz:	Frizzled
Grb2 :	Growth factor receptor-boundprotein 2
GSK3b:	Glycogène synthase kinase 3 b
IRM:	Imagerie par Résonance Magnétique
JPC:	Syndrome de Polypose Juvénile
LOH:	Loss Of Heterozygosity
LRP5/6:	low-density lipoprotein-relatedreceptorprotein
MAP :	Polypose associée à MYH
MAPK :	Mitogen-Activatedprotein kinase
MDM2 :	Murine Double Minute 2
MMR:	Réparation des mésappariements
MTHFR:	Méthylènetétrahydrofolate réductase
MUTYH :	Mut Y Homologue ou MYH
P 27:	Protéine 27
P 53:	Protéine 53
PAF:	Polypose Adénomateuse Familiale
PDK1 :	Phosphatidylinositol-dependentprotein kinase-1
PH :	Pleckstrinhomology

PI3K :	Phosphatidylinositol 3 kinase
PIP2 :	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate
PIP3 :	Phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate
PKB :	Protéine kinase B
PTEN :	Phosphatase and tensin homolog
SH2 :	Src homology 2
SHC :	Src homology 2 domain containing
SMAD4 :	Mother against decapentaplegic homolog
TCF:	T-Cell Factor
TGF :	Transforming Growth Factor
TNM:	Tumeur, Node, Métastase

Liste des tableaux

Tableau 1:	Signification de la catégorie T selon la classification TNM.....	12
Tableau 2:	Signification de la catégorie N selon la classification TNM.....	12
Tableau 3:	Signification de la catégorie M selon la classification TNM.....	13
Tableau 4:	Signification de la catégorie pN selon la classification TNM.....	13
Tableau 5:	Groupement par stade selon la classification TNM.....	14
Tableau 6	Préparation du milieu réactionnel de la PCR.....	34
Tableau 7:	Programmation d'un cycle de la PCR.....	34
Tableau 8:	Préparation du gel d'agarose 2 %.....	35
Tableau9:	Tableau de contingence.....	36
Tableau10:	Répartition des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme A1298C de la MTHFR.....	51

Liste des figures

Figure 1 :	Vue d'ensemble du gros intestin.....	4
Figure 2 :	Histologie du tube digestif.....	5
Figure 3 :	Taux incidence estimés normalisés selon l'âge en 2018 dans le monde.....	8
Figure 4 :	Stade du cancer colorectal.....	11
Figure 5 :	Mécanisme moléculaire du CCR.....	17
Figure 6 :	Gène, protéine et polymorphismes du gène MTHFR.....	28
Figure 7 :	Répartition des patients selon le sexe.....	37
Figure 8 :	Répartition des patients selon l'âge et le sexe.....	38
Figure 9 :	Répartition des patients selon les wilayas d'origine.....	39
Figure 10 :	Répartition des patients selon la localisation du cancer.....	39
Figure 11 :	Répartition des patients en fonction des antécédents personnels.....	40
Figure 12 :	Répartition des patients en fonction des antécédents familiaux.....	41
Figure 13 :	Répartition de patients selon le stade du cancer colorectal.....	41
Figure 14 :	Répartition des patients selon le grade du CCR.....	42
Figure 15 :	Répartition des patients selon le taux des marqueurs tumoraux.....	43
Figure 16 :	Répartition des patients selon la consommation du tabac.....	44
Figure 17 :	Répartition selon la consommation des boissons alcoolisées.....	45
Figure 18:	Répartition des malades selon la pratique du sport.....	45
Figure 19:	Répartition selon la consommation des viandes et ses dérivés.....	46
Figure 20 :	Répartition selon la consommation de fruit et de légume.....	47
Figure 21 :	Répartition selon la consommation de produits laitiers.....	48
Figure 22 :	Arbre généalogique de la famille représentative.....	49
Figure 23 :	Répartition selon l'ACE.....	50
Figure 24 :	Répartition selon l'CA19-9.....	50
Figure 25 :	Photographie d'un profil de digestion du polymorphisme A1298C du gène de la MTHFR ; M : un marqueur de poids moléculaire de 50 pb.....	51
Figure 26 :	Fréquences génotypiques du A1298C du MTHFR des patients et des témoins.....	51
Figure 27 :	Fréquence allélique du A1298C du MTHFR des patients et des témoins.....	52

Sommaire

Liste des abréviations	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Introduction.....	1

Première partie : Revue de littérature

Chapitre 1 : L'anatomie

I. Anatomie du gros intestin.....	2
I.1. Anatomie du colon.....	2
I.2. Anatomie du rectum.....	3
II. Histologie.....	4
II.1. Histologie du colon.....	4
II.2. Histologie du rectum.....	5
III. Physiologie du colon.....	6

Chapitre 2 : Le cancer colorectal

I. Définition.....	7
II. Épidémiologie.....	7
II.1. Au monde.....	7
II.2. En Algérie.....	8
III. Facteurs de risques.....	8
III.1. Facteurs génétiques.....	8
III.2. Lésions locales.....	9
III.3. Autres facteurs de risques.....	10
IV. Classification TNM du cancer colorectal.....	10
IV.1. Classification clinique TNM.....	11
IV.2. Classification histopathologique Ptnm.....	13
IV.3. Groupement par stade.....	14
V. Classification histologique	14
VI. Les marqueurs sériques.....	15
VI.1. L'Antigène carcino-embryonnaire.....	15
VI.2. L'antigène carbohydrate.....	15
V. Mécanismes moléculaires du cancer colorectal.....	16
VII.1. La voie Wnt/b-caténine.....	16
VII.2. Les voies de signalisation associées aux récepteurs à activité tyrosine.....	18

VII.3. Les voies TGFbR2 et de p53 : progression vers le cancer invasif.....	19
VIII.Dépistage.....	20
IX.Diagnostic du cancer colorectal.....	21
IX.1.Le bilan initial.....	21
IX.2.Le bilan d'extension.....	21
X. Traitement.....	21
X.1.Chirurgie.....	21
X.2.Chimiothérapie.....	22
X.3.Chimio-radiothérapie.....	22
X.4.Radiothérapie.....	22

Chapitre 3 : Génétique du CCR

I. Mécanismes de la progression tumorale dans le CCR.....	23
I.1.Instabilité chromosomique.....	23
I.2.Instabilité des microsatellites.....	23
I.3.Méthylation de l'ADN	24
II.Différents types du cancer colorectal.....	24
II.1.Formes héréditaires du cancer colorectal.....	25
II.2.Cancer colorectal sporadique.....	26
III. Les gènes suppresseurs de tumeurs et les oncogènes.....	27
III.1.Gène RAS.....	27
III.2.Gène APC.....	27
III.3.Gène TP 53.....	27
IV.Gène de l'MTHFR.....	28
IV.1. Le polymorphisme C677T.....	28
IV.2. Le polymorphisme A1298C.....	28

Deuxième partie : Matériels et méthodes

I.Recrutement.....	30
I.1.Critères d'inclusion et d'exclusion.....	30
II. Méthodologie.....	30
II.1. Le recueil des données.....	30
II.2.Enregistrements	30
II.3. Le prélèvement sanguin.....	31
II.4. Analyse des marqueurs	31
II.5. Étude moléculaire.....	32
II.6.Etude statistique	36

Troisième partie : Résultats et discussions

I. Etude rétrospective	37
I.1. Répartition des patients selon l'âge	37
I.2. Répartition des patients selon le sexe	38
I.3. Répartition des patients selon l'origine	39
I.4. Répartition des patients selon la localisation du cancer.....	39
I.5. Répartition des patients selon les antécédents personnels.....	40
I.6. Répartition des patients selon les antécédents familiaux.....	41
I.7. Répartition des patients selon le stade du cancer colorectal.....	41
I.8. Répartition des patients selon le grade du cancer colorectal.....	42
I.9. Répartition des patients selon le taux des marqueurs tumoraux.....	43
II. Résultats de l'intérogatoire	44
II.1. Répartition selon la prise du tabac et de l'alcool	44
II.2. Répartition selon la pratique d'une activité physique	45
II.3. Répartition selon le régime alimentaire	46
II.4. Arbres généalogiques.....	49
III. Resultat des marqueurs	50
IV. Etude analytique cas-témoins des profils génotypique et alléliques du polymorphisme A1298C Du gène MTHFR.....	50
Conclusion.....	54
Références bibliographiques	55
Annexes	
Résumé	

Introduction

Introduction

Le cancer colorectal est un cancer qui se développe dans le gros intestin. Il regroupe le cancer du côlon qui se développe dans le côlon, la plus longue partie du gros intestin et le cancer du rectum qui se développe dans la dernière partie du gros intestin (Belov *et al.* 2016). Le cancer colorectal par sa fréquence et sa gravité est un problème de santé publique dans le monde. En Algérie, l'incidence des cancers colorectaux (CCR) demeure faible par rapport aux pays développés, en dépit du fait qu'elle est en constante augmentation. En effet, les CCR sont devenus les premiers cancers digestifs chez les deux sexes, surclassant le cancer de l'estomac, et comptent parmi les cancers les plus fréquents, occupant ainsi la troisième place de l'ensemble des cancers après le cancer du poumon et de la prostate chez les hommes et après la cancer du sein et du col utérin chez les femmes (Abderrahmane *et al* 2015). Son incidence est de 12 nouveaux cas pour 100 000 habitants annuellement, Il existe une nette augmentation qui est de l'ordre de 7% chaque année et qui est liée au changement du mode alimentaire ainsi qu'à d'autres facteurs de risques dont l'hérédité, l'âge, les polypes hyperplasiques ou inflammatoires, le tabac, l'alcool et d'autres facteurs environnementaux (Aleksandrova *et al* 2014). La détection précoce des cancers colorectaux et le dépistage des populations doit être une priorité pour diminuer la fréquence élevée des cas, qui arrivent à un stade tardif et ainsi élever les taux de survie et baisser la mortalité (Puddu & Tafforeau 2006).

Notre travail a porté sur l'étude de cas de cancer colorectal au niveau du service d'ocologie dans la région de Constantine. Il a été réalisé au niveau du laboratoire de biologie et génétique moléculaire du CHU Ibn Badis Constantine (CHUC) d'un côté et au laboratoire de biologie moléculaire (Faculté des sciences de la nature et de la vie, Université Frères Mentouri Constantine 1) de l'autre côté. Il comprend une étude prospective sur les dossiers des malades, une étude généalogique réalisée via des questionnaires, une étude biochimique faisant ressortir les marqueurs tumoraux et une étude moléculaire qui vise à étudier le polymorphisme A1298C du gène de la MTHFR

Le présent mémoire est structuré de la manière suivante :

- Une introduction
- Une revue de littérature qui met l'accent sur les différents mots clés du sujet, tout en essayant d'actualiser les données bibliographiques
- Une partie pratique qui renferme la méthodologie adoptée et les résultats obtenus
- Une conclusion.

Chapitre 1 : Anatomie

I. Anatomie du gros intestin

I.1. Anatomie du côlon

Le côlon ou gros intestin est la portion du tube digestif située dans l'abdomen, entre la jonction iléo-caecale et le rectum. De droite à gauche, il est constitué par: le caecum, l'appendice, le côlon ascendant, l'angle colique droit (hépatique), le côlon transverse, l'angle colique gauche (splénique) et le côlon descendant. Ce dernier se prolonge par une partie terminale ayant une forme de S et constituant le côlon sigmoïde, lui-même se poursuivant par le rectum (figure 1) (Bouregba et *al.*2015).

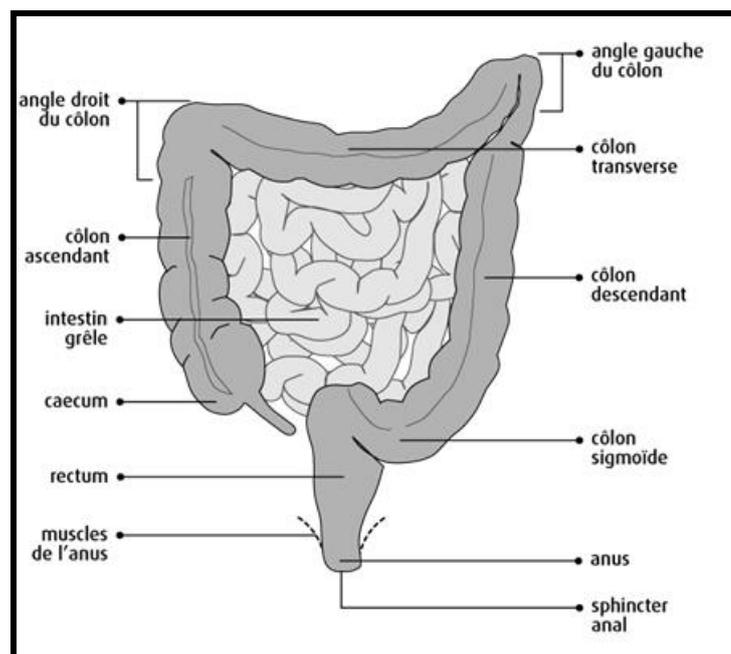


Figure 1 : Vue d'ensemble de l'intestin grêle et du gros intestin (Lorins 2006).

I.1.1-Caeco-appendice

Le Caeco-appendice est la partie initiale du colon faisant suite à l'intestin grêle, il possède un prolongement atrophié : l'appendice vermiculaire.

Le coecum est un segment de 6 cm de long, sa limite supérieure est marquée par l'abouchement sur sa face interne de l'iléon, l'abouchement de l'appendice est situé de 2 cm au-dessous de l'orifice iléo-caecal lequel est muni de 2 valves supérieures et inférieures appelées valvules de Bauhin (Bouregba et *al.*2015). L'appendice est un tube flexueux de longueur très variable 8 cm en moyenne et 4 mm de large, l'orifice appendiculaire est parfois muni d'un repli muqueux : la valvule de Gerlach (Bouchet et Cuilleret 1991).

I.1.2- Colon ascendant

Le colon ascendant fait suite au caecum oblique en haut et en arrière, il mesure 8 à 15 cm de long, il monte de la fosse iliaque droite selon un trajet rectiligne jusqu'à l'angle colique droit. Le long de ce trajet, le colon ascendant est fixé à la paroi post par l'intermédiaire du fascia de told droit, le péritoine qui ne tapisse que ses parties antérieures et latérale se réfléchit en dehors sur le péritoine pariétal en déterminant une gouttière qui longe le versant latéral du colon : c'est la gouttière pariéto-colique droite (Bouchet et *al.* 1991 ; Bougerba 2015).

I.1.3- L'angle colique droit

C'est l'angle que fait le colon pour prendre une direction transversale, un angle très aigu qui regarde en bas, en avant et en dedans situé en avant du rein droit et en arrière du foie, se projette au-dessous de la 12ème cote, il est relié par le ligament phrenico-colique droit (Ghebriout et *al.* 2012 ; Bougerba et Boulenouar 2015).

I.1.4- Le colon transverse

Le colon transverse est un segment libre a concavité postérieure étendu entre l'angle hépatique du colon droit et l'angle splénique du colon gauche, il prend une direction oblique en haut et à gauche jusqu'à l'extrémité inférieure de la rate (Ghebriout *et al.* 2012 ; Bougerba et Boulenouar 2015).

I.1.5- L'angle colique gauche

L'angle colique gauche est l'union du colon transverse avec le colon descendant, il est plus haut et plus aigu que l'angle droit, il est situé en dehors du rein gauche sous la rate et derrière les dernières cotes, il est orienté dans un plan vertical et son ouverture regarde en avant en bas et en dedans, il est rattaché au péritoine pariétal qui tapisse le diaphragme par le ligament phrenico-colique gauche (Bouregba et Boulenouar 2015).

I.1.6- Colon descendant

Le colon descendant commence à l'angle colique gauche et se termine au niveau de la crête iliaque gauche, descend verticalement dans la gouttière située entre le rein gauche et la paroi abdominale. Il est accolé au péritoine pariétal postérieur par l'intermédiaire du fascia de told gauche (Bouchet et Cuillert 1991).

I.1.7-Colon ileo-pelvien

Le colon ileo-pelvien s'étend de la crête iliaque gauche à la 3ème vertèbre sacrée où il se continue avec le rectum. Il comprend 2 parties :

- **Le colon iliaque** : qui occupe la fosse iliaque gauche fixé au plan postérieur par le fascia de told gauche et s'étend de la crête iliaque jusqu'au bord médial de muscle psoas décrivant une courbe concave en dedans.

- **Le colon pelvien ou sigmoïde** : est un segment libre fixé par ses deux extrémités à la paroi postérieure par un méso (Bouchet et Cuillert 1991).

I.2. Anatomie du rectum

Le rectum fait suite au côlon sigmoïde. Il est moulé sur la concavité sacrée, médian et globalement vertical dans un plan frontal d'où son nom (rectum en latin veut dire droit). Il commence en regard de S3, et est dépourvu de bandelette, d'haustation et d'appendice omental, ce qui le différencie du côlon. Long de 15 cm, le rectum a une partie supérieure recouverte de péritoine viscéral (partie péritonisée) et une partie non péritonisée (partie sous-péritonéale). Le rectum peut être divisé en trois parties en fonction de la distance par rapport à la ligne pectinée (ou bord supérieur du sphincter) (figure 1) :

- Le bas rectum, à moins de 2 cm du bord supérieur du sphincter, soit moins de 5 cm de la marge anale.
- Le moyen rectum, étendu de 2 à 7 cm du bord supérieur du sphincter, soit de 5 à 10 cm de la marge anale. (Blanchard *et al.* 2010).
- Le haut rectum, étendu de 7 à 15 cm du bord supérieur du sphincter, soit de 10 à 18 cm de la marge anale (Blanchard *et al.* 2010).

II- Histologie

II.1. Histologie du colon

Le côlon est constitué par quatre tuniques, qui sont de l'intérieur vers l'extérieur :

- **La muqueuse du côlon** : qui comporte généralement trois sous couches : un épithélium de revêtement, une lamina propria et une musculaire muqueuse. L'**épithélium** de la muqueuse est généralement un épithélium prismatique simple, qui ne possède ni plis circulaires ni villosités et pratiquement pas de cellules sécrétrices d'enzymes digestives. La muqueuse est constituée de nombreuses glandes de lieberkühn en profondeur et on y trouve une multitude de cellules caliciformes. La **lamina propria**, située sous l'épithélium, est formée de tissu conjonctif aréolaire. Elle est parcourue de capillaires qui nourrissent l'épithélium et absorbent les nutriments digérés. A l'extérieur de la lamina propria se trouve la **musculaire muqueuse**, une fine couche de cellules musculaires lisses qui produit les mouvements locaux de la muqueuse (Lorins 2006).

- **La tunique sous muqueuse** : située juste à l'extérieur de la muqueuse, est un tissu conjonctif lâche qui renferme des vaisseaux sanguins et lymphatiques, des follicules lymphatiques et des neuro-fibres.

- **La tunique musculaire** : se compose de deux couches : l'une, superficielle, longitudinale, incomplète, épaisse seulement au niveau des bandelettes ; l'autre, profonde, formée de fibres circulaires.

- **La séreuse** : la couche la plus externe, a un rôle protecteur et est formée par le péritoine viscéral (Lorins 2006).

II.2.Histologie du Rectum

Le rectum a une structure voisine de celle du côlon : muqueuse, sous muqueuse contenant le plexus veineux hémorroïdal, musculuse en deux couches, couche superficielle de fibres longitudinales et couche profonde de fibres circulaires (figure 2).

La séreuse toutefois ne tapisse pas toute l'ampoule rectale mais seulement la partie haute de ses faces latérales et la moitié inférieure de sa face antérieure correspond au cul de sac de Douglas.

Le rectum périnéal (ou canal anal) présente outre le changement de muqueuse, une architecture musculaire beaucoup plus complexe correspondant à l'appareil sphinctérien (Lorins 2006).

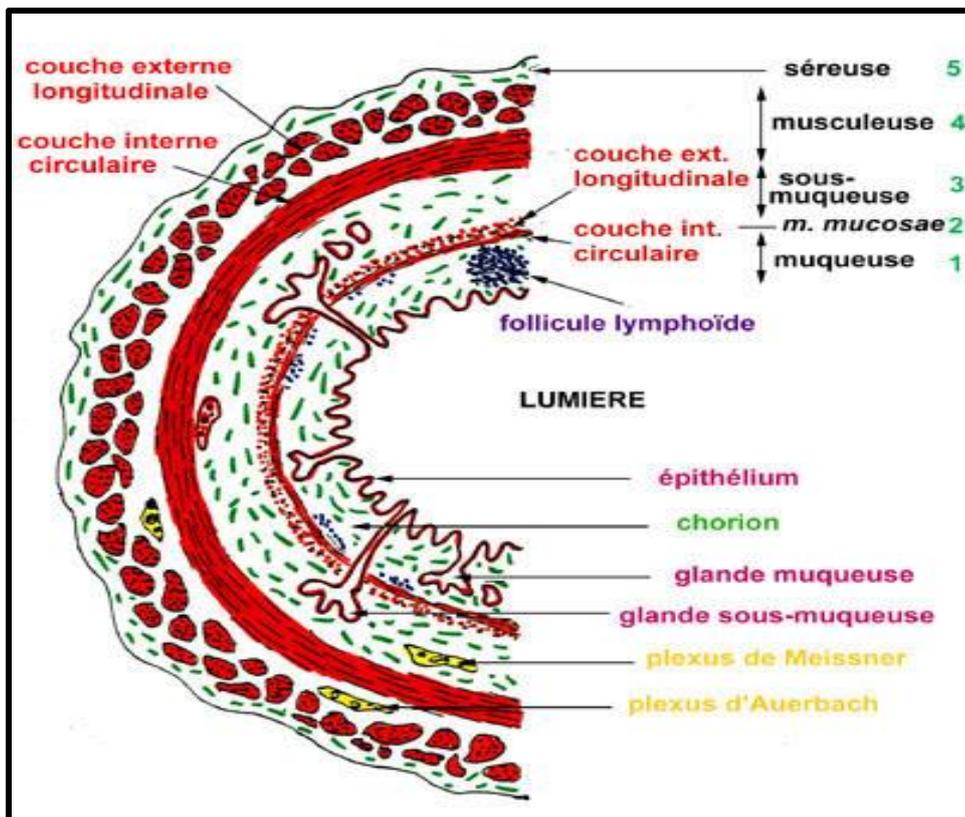


Figure 2: Histologie du tube digestif (Lorins 2006)

III- Physiologie du colon

III-1- Absorption d'eau et d'électrolytes

Le côlon contrôle le volume et la composition ionique des selles, absorption de Na^+ et Cl_2 et sécrétion de K^+ et HCO_3 (Bouregba et Boulenouar 2015).

III-2- Activité métabolique

L'importance de la flore microbienne se résume dans les points suivants :

- Bactéries anaérobies dans le colon et aérobies dans le grêle.
- 99% des bactéries de l'organisme, de 1 millier à 1 million dans le grêle à 1 milliard/ml dans le cæcum et mille milliard dans le colon gauche.
- Les bactéries coliques dégradent les protéines endogènes issues de la desquamation cellulaire grâce à des peptidases bactériennes : dégradation en acides aminés et désamination ou décarboxylation avec production d'ammoniac ou d'amines volatiles.
- Les glucides non absorbés par l'intestin grêle sont dégradés par fermentation sous l'action des bactéries coliques (gaz intestinaux) pour former des acides gras à chaîne courte (AGCC) (Bouregba et Boulenouar 2015).

III-3- Motricité colique

La motricité du colon lui permet d'assurer une double fonction :

- Dans le cadre colique se situe le brassage qui conduit à une déshydratation du contenu endoluminal terminant l'absorption de l'eau et des électrolytes commencée par l'intestin grêle.
- Le stockage des matières fécales dans l'intervalle des exonérations.

La dernière fonction, assurée par le segment distal, est l'élimination contrôlée des résidus de la digestion, cette étape terminale dépend de la volonté.

La motricité colique est caractérisée par 3 types de mouvements:

- Contractions annulaires segmentaires aboutissant à la formation d'haustations.
- Mouvements de rétropulsion vers le côlon droit.
- Mouvements de masse: après le repas, le réflexe gastro-colique entraîne une onde de contraction péristaltique qui va du côlon transverse au rectum (Bouregba et Boulenouar 2015).

Chapitre 2 : Le cancer colorectal

I. Définition

Les cancers du côlon et du rectum sont regroupés dans la catégorie ‘colorectal’(CCR) puisque ces organes sont faits des mêmes tissus et qu’il n’y a pas de limite claire entre eux.

Le CCR est une tumeur maligne qui apparaît dans les cellules glandulaires tapissant la paroi du côlon ou du rectum. En effet, c’est un cancer qui se développe dans le gros intestin.

Le cancer du côlon se réfère au cancer qui se développe dans le colon, la plus longue partie du gros intestin ; celui du rectum, se développe dans le rectum, la dernière partie du gros intestin qui se termine par l’anus. L’anus est l’orifice du rectum qui débouche à l’extérieur du corps et permet l’évacuation des selles. Le cancer peut aussi se développer dans l’anus, mais le cancer anal est une maladie distincte (Belov *et al.* 2016).

II- Epidémiologie

II.1. Dans le monde

Le fardeau mondial du cancer s’élève à 18,1 millions de cas et à 9,6 millions de décès. Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) estime qu’un homme sur cinq et une femme sur six dans le monde développeront un cancer au cours de leur vie, et qu’un homme sur huit et une sur onze femmes mourront de leur maladie. Plusieurs facteurs semblent être à l’origine de cette augmentation, notamment une population mondiale croissante et vieillissante et une augmentation de l’exposition aux facteurs de risque de cancer liés au développement social et économique. Pour les économies à croissance rapide, les données suggèrent un passage des cancers liés à la pauvreté ou aux infections à ceux associés à des modes de vie plus typiques dans les pays industrialisés. Cependant, les pays sont confrontés à une augmentation globale du nombre absolu de cas de cancer. L’Asie représente près de la moitié des nouveaux cas de cancer et plus de la moitié des décès par cancer. Les estimations suggèrent que la proportion de décès par cancer est plus élevée en Asie et en Afrique (respectivement 7,3% et 57,3%) par rapport à leur incidence (5,8% et 48,4% respectivement). Le CIRC suggère que cette tendance est probablement due à la fréquence plus élevée de types de cancer associés à un pronostic plus sombre, ainsi qu’à un accès limité au diagnostic et au traitement en temps voulu. Les données de 2018 suggèrent également que les pays à indice de développement humain (IDH) élevé ont une incidence de cancer 2 à 3 fois supérieure à celle des pays à IDH faible ou moyen.

Le cancer colorectal est classé le 4^{ème} cancer en chaine mondiale en 2018 après le cancer du sein (46.3), cancer de la prostate (29.3) et cancer de poumon (22.5) avec une incidence de 19.7 (figure 3) (Abbes *et al* 2018).

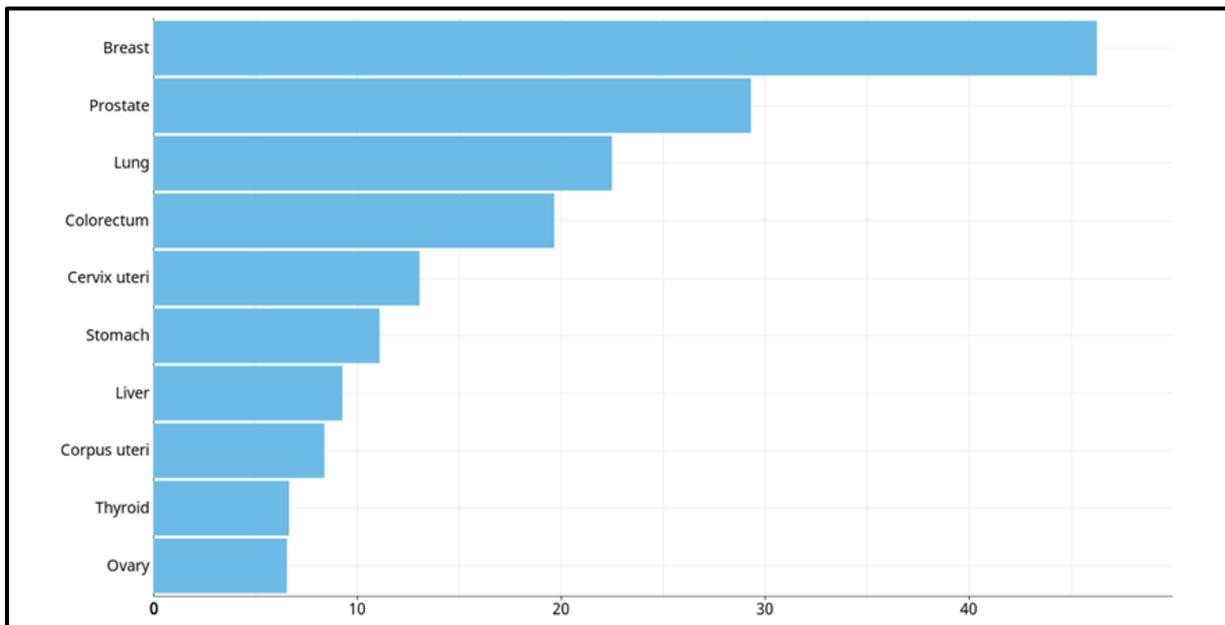


Figure 3: Taux incidence estimés normalisés selon l'âge en 2018 dans le monde (Abbes *et al* 2018).

II.2. En Algérie

L'incidence des CCR demeure faible par rapport aux pays développés, en dépit du fait qu'elle est en constante augmentation. En effet, les CCR sont devenus les premiers cancers digestifs chez les deux sexes, sur classant le cancer de l'estomac, et comptent parmi les cancers les plus fréquents, occupant ainsi la troisième place de l'ensemble des cancers (Abbes *et al* 2018).

III- Facteurs de risques

III.1. Facteurs génétiques

On estime que 10 à 20% des cancers colorectaux ont une composante héréditaire, dont 2 à 4% relèvent de deux affections bien individualisées, dont le diagnostic moléculaire est possible :

III.1.1. La polypose rectocolique familiale, affection autosomique dominante à pénétrance variable

La mutation du gène APC sur le chromosome 5q peut être dépistée à partir des leucocytes du sang circulant, permettant un diagnostic génétique. La transformation maligne du polype recto-colique est quasi constante. L'impossibilité de surveiller et de prévenir la transformation (Scotte *et al.* 2002).

de certains de ces polypes impose une coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale chez les sujets atteints de la mutation présentant une polypose. (Scotte *et al.* 2002).

III.1.2. Le syndrome de Lynch ou syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer), forme héréditaire sans polypose

Le risque de développer un cancer du côlon est de 1.6% par an chez l'adulte, avec un risque de 100% à l'âge de 40 ans. Une mutation germinale des gènes de réparation des mésappariements de l'ADN est retrouvée dans la moitié des cas. Les tumeurs de ces sujets ont un phénotype RER (RER pour « Replicationerror »). Les particularités cliniques des tumeurs RER+ sont une localisation fréquente au colon droit, une évolution explosive, contrastant avec un pronostic plutôt meilleur par comparaison aux tumeurs RER-.

Il existe un risque d'autres localisations cancéreuses associées (endomètre chez 50% des femmes porteuses de la mutation, mais aussi cancer du sein, de l'ovaire et de l'estomac).

La prévention impose des coloscopies de dépistage tous les 18 mois. (Scotte *et al.* 2002).

Il existe aussi des sujets à risque augmenté :

- Antécédents familiaux de cancer rectocolique (risque multiplié par 2 à 4).
- Sujet avec antécédents personnels d'adénome.
- Des sujets ayant un parent du 1er degré (père, mère, frère, sœur) de moins de 60 ans, ayant eu un cancer de l'intestin ou ayant deux parents atteints quel que soit leur âge.
Sujet avec antécédents de cancer épidémiologiquement liés (cancer de l'endomètre, cancer du sein). (Scotte *et al.* 2002).

III.2.Lésions locales

III.2.1. Les adénomes

Ce sont des tumeurs épithéliales bénignes affectant 30 à 60% de la population de plus de 55 ans. Or les ¾ des cancers colorectaux proviennent de la transformation maligne d'un adénome permet d'envisager la prévention secondaire du cancer colique. (Scotte *et al.* 2002).

III.2.2.Maladies inflammatoires

-Rectocolite hémorragique : risque de développement d'un cancer colorectal très élevé, de l'ordre de 2% par an chez l'adulte. Le dépistage est peu efficace mais recommandé, avec intervalles courts, de l'ordre de 18 mois, effet préventif très probable de l'aspirine.

-Maladies de Crohn : risque élevé mais de façon moins importante. (Scotte *et al.* 2002).

III.3. Autres facteurs de risques

III.3.1. L'âge : comme pour la plupart des cancers, le risque d'avoir un CCR augmente avec l'âge. Avant 40 ans, les CCR sont très rares. Le risque commence à augmenter à partir de 50 ans et s'accroît ensuite nettement jusqu'à 80 ans. 94 % des CCR se manifestent chez les personnes de plus de 50 ans. L'âge moyen des personnes au moment du diagnostic est de 70 ans. (Scotte *et al.* 2002).

III.3.2. L'activité physique: les études antérieures démontrent que la pratique régulière d'exercices physiques au cours de la vie est liée à une baisse du risque de CCR. (Scotte *et al.* 2002).

III.3.3. L'obésité : le CCR apparaît plus souvent chez les personnes qui présentent un surpoids ou qui sont obèses que chez celles qui ont un poids santé. (Scotte *et al.* 2002).

III.3.4. Le tabac : serait un facteur favorisant (>10% de cancers coliques pour l'American Cancer Society). (Scotte *et al.* 2002).

III.3.5. Habitudes de vie

- Rôle protecteur des régimes riches en légumes, en fibres et en calcium et en vitamine D, acides gras oméga 3 (les poissons), des vitamines anti-oxydantes (A,C,E), et des folates.
- Rôle favorisant d'un régime riche en viande, graisses animales et en protéine, en sucre et des hydrates de carbone raffinés, alcool.
- Rôle protecteur de la prise régulière de faible dose d'aspirine (Scotte *et al.* 2002).

I. Classification TNM du cancer colorectal

La classification TNM du cancer colorectal se fait selon trois critères : la taille et la profondeur de la tumeur, l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques et le nombre de ganglions atteints, 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 (figure 4) (Bosman *et al.* 2010 ; Brierley *et al.* 2017). 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 (musculaire) 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 (Bosman *et al.* 2010 ; Brierley *et al.* 2017).

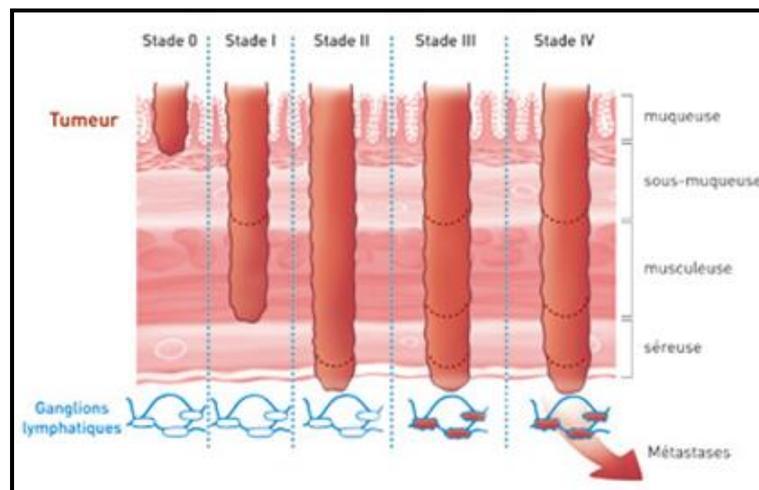


Figure 4 : Stades du cancer colorectal (Bosman *et al.* 2010).

IV.1. Classification clinique TNM

La classification classique TNM s'applique uniquement aux carcinomes. La maladie doit être confirmée histologiquement. La définition des catégories, T, N et M repose sur l'examen clinique, l'imagerie, l'endoscopie et/ou l'exploration chirurgicale (Brierley *et al.* 2017).

IV.1.1.T-Tumeur primitive

Le tableau 1 représente la signification de la catégorie T selon la classification TNM

**Tableau 1 : signification de la catégorie T selon la classification TNM
(Brierley et al. 2017)**

TX	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome <i>in situ</i> : intra-épithélial ou envahissant la lamina propria (chorion de la muqueuse)
T1	Tumeur envahissant la sous-muqueuse
T2	Tumeur envahissant la musculature
T3	Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péri-coliques ou péri-rectaux non péritonisés
T4	Tumeur envahissant directement d'autres organes ou d'autres structures et/ou perforant le péritoine viscéral
	T4a : tumeur perforant le péritoine viscéral
	T4b : tumeur envahissant directement d'autres organes ou d'autres structures

IV.1.2. N- Adénopathies régionales

Le tableau 2 représente la signification de la catégorie N selon la classification TNM

**Tableau 2 : Signification de la catégorie N selon la classification TNM
(Brierley et al. 2017)**

NX	Renseignements insuffisants pour classer les ganglions lymphatiques régionaux
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	Métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
	N1a : métastases dans 1 seul ganglion régional
	N1b : métastases dans 2-3 ganglions lymphatiques régionaux
	N1c : nodules tumoraux (c'est-à-dire satellites) dans la sous-séreuse ou dans les tissus mous non péritonéalisés péri-coliques ou péri-rectaux sans atteinte ganglionnaire lymphatique
N2	Métastases dans 4 ou plus ganglions lymphatiques régionaux
	N2a : métastases dans 4 à 6 ganglions lymphatiques régionaux
	N2b : métastases dans 7 ou plus ganglions lymphatiques régionaux.

IV.1.3.M-Métastases à distance

Le tableau 3 représente la signification de la catégorie M selon la classification TNM

Tableau 3 : Signification de la catégorie M selon la classification TNM (Brierley *et al.* 2017)

M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance
	M1a : métastases dans un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s) non régional (aux))
	M1b : métastases dans plus d'un organe ou dans le péritoine.
	M1c : métastases dans le péritoine avec ou sans atteinte d'un autre organe

IV.2.Classification histopathologique pTNM

- Les catégories pT et pN correspondent aux catégories T et N.
- pM1 correspond à une métastase confirmée histologiquement.
- L'examen histologique d'une lymphadénectomie régionale doit inclure au moins 12 ganglions lymphatiques (Brierley *et al.* 2017).

Le tableau 4 représente la signification de la catégorie pN selon la classification TNM.

Tableau4 : Signification de la catégorie pN selon la classification TNM (Brierley *et al.* 2017).

pN0	Si les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints mais que le nombre minimal n'est pas atteint, classer comme pN0.
pN1	Métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
	N1a : métastase dans 1 seul ganglion régional
	N1b : métastases dans 2 - 3 ganglions lymphatiques régionaux
	N1c : nodules tumoraux (c'est-à-dire satellites) dans la sous-séreuse ou dans les tissus mous non péritonéalisés péri-coliques ou péri-rectaux sans atteinte ganglionnaire lymphatique
pN2	Métastases dans 4 ou plus ganglions lymphatiques régionaux
	N2a : métastases dans 4 à 6 ganglions lymphatiques régionaux
	N2b : métastases dans 7 ou plus ganglions lymphatiques régionaux

IV.3. Groupement par stade

Le tableau 5 représente le groupement par stade selon la classification TNM.

Tableau 5 : Groupement par stade selon la classification TNM (Brierley *et al.* 2017)

STADE	TNM		
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1, T2	N0	M0
Stade II	T3, T4	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T4a	N0	M0
Stade IIC	T4b	N0	M0
Stade III	Quel que soit T	N1, N2	M0
Stade IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	
Stade IIIB	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	
	T1, T2	N2b	
Stade IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	
	T4b	N1, N2	
Stade IVA	Quel que soit T	Quel que soit N	M1a
Stade IVB	Quel que soit T	Quel que soit N	M1b

V. Classification histologique

V.1. Grades du cancer colorectal

La classification histologique, aussi appelée grade de la tumeur, définit l'apparence des cellules cancéreuses qu'on compare à celle des cellules normales et saines. Le grade du cancer aide à prévoir comment le cancer se développera et à planifier le traitement. Les médecins ont également recours au grade pour prévoir l'efficacité d'un traitement et l'issue d'une personne (pronostic). Dans le cas du cancer colorectal, on a surtout recours à la classification histologique pour les adénocarcinomes. Pour établir le grade de la tumeur, le pathologiste examine au microscope un peu de tissu prélevé dans le côlon ou le rectum (Diaz *et al.* 2017).

Les tumeurs sont souvent classées de bas grade ou de haut grade. Les cellules cancéreuses de bas grade sont bien différenciées. Leur apparence et leur comportement ressemblent beaucoup à ceux des cellules normales. Elles ont tendance à se développer lentement et risquent moins de se propager (O'Sullivan *et al.* 2017).

Les cellules cancéreuses de haut grade sont peu différenciées ou indifférenciées. Leur apparence et leur comportement sont moins normaux, ou plus anormaux. Elles ont tendance à se développer plus rapidement et sont plus susceptibles de se propager (Rosenberg 2015).

Le pathologiste peut aussi assigner un grade de 1 à 4 au cancer colorectal. Plus le nombre est bas, plus le grade l'est aussi. Les grades 1 à 3 ne s'appliquent qu'aux adénocarcinomes. Le grade 4, qui correspond au carcinome indifférencié, décrit les tumeurs dont les cellules cancéreuses sont indifférenciées. Cela signifie qu'elles ne ressemblent pas aux cellules normales ou qu'elles n'agissent pas comme elles. Le grade 4 ne s'applique qu'aux tumeurs qui ne prennent pas naissance dans les cellules glandulaires ou qui ne produisent pas de mucus, dont les tumeurs neuroendocrines et les carcinomes épidermoïdes (Markowitz et Bertagnolli 2009).

VI. Les marqueurs sériques

VI.1.L'Antigène carcino-embryonnaire (ACE ou CEA)

Plusieurs marqueurs sériques ont été associés avec le cancer colorectal, notamment le CEA et le CA-19.9 (carbohydrate antigène). Cependant, ces marqueurs ont une faible capacité à détecter un cancer colorectal primaire en raison principalement d'une faible sensibilité au stade précoce de la maladie. De plus, la spécificité du CEA est faible puisque le taux sérique peut s'élever dans d'autres situations bénignes et malignes. Par conséquent, le CEA ne peut être utilisé comme outil pour le diagnostic du cancer colorectal. Cependant, le taux sérique de CEA a une utilité pronostique chez les patients avec cancer colorectal nouvellement diagnostiqué. En effet, un taux préopératoire > 5 ng/ml confère un moins bon pronostic qu'un taux normal. De plus, un taux élevé en préopératoire, qui ne se normalise pas après résection chirurgicale, implique la présence d'une maladie persistante et la nécessité de poursuivre les investigations. Ainsi, les sociétés savantes oncologiques américaine (American Society of Clinical Oncology, ASCO) et européenne (Société européenne d'oncologie médicale, ESMO) recommandent le dosage préopératoire systématique du CEA, le dosage postopératoire et le dosage sériel du CEA dans le cadre du suivi de la maladie opérée.

Finalement, le dosage du CEA s'effectue régulièrement durant le traitement en situation métastatique afin de suivre l'évolution sous chimiothérapie (Duffy *et al.* 2003 ; Locker *et al.* 2006).

VI.2.L'antigène CA 19-9

L'antigène CA 19-9 est élevé au moment du diagnostic de 48% des cancers colorectaux. Comme pour l'antigène carcino-embryonnaire, le taux initial pré-thérapeutique de l'antigène CA 19-9 est un taux de référence pour suivre les patients. Il n'existe pas de corrélation démontrée pour le CA 19-9 entre la valeur du marqueur et la masse cellulaire tumorale. (Dubois et Grenier 2000).

Cependant, une valeur initiale élevée est de façon significative corrélée avec un mauvais pronostic. Des taux élevés d'antigène CA 19-9, au-delà de 150 U/ml, semblent être un élément d'indication en faveur de l'existence de métastases hépatiques.

La corrélation avec l'efficacité thérapeutique est également retrouvée : après traitement chirurgical d'un cancer colorectal, la diminution du taux du CA 19-9 dépend du taux initial et de l'efficacité thérapeutique. La régression du taux du CA 19-9 est synchrone de celle de l'ACE avec cependant une chute légèrement plus rapide pour le CA 19-9 que pour l'ACE. Comme pour l'ACE, les taux du CA 19-9 sont des témoins de l'efficacité du traitement chirurgical ou des traitements adjuvants post-chirurgicaux radiothérapeutique ou chimiothérapeutique. Les dosages de l'antigène CA 19-9 après traitement peuvent montrer des taux élevés persistants de CA 19-9 au-delà de 3 mois suivant le traitement, signifiant un pronostic évolutif néoplasique certain.

L'augmentation du CA 19-9 au cours de la surveillance après normalisation des taux permet de suspecter l'apparition de récurrence ou d'une métastase d'un cancer colorectal et la constatation d'une élévation de l'ACE augmente de façon très significative la valeur de ces marqueurs pour le diagnostic d'une récurrence ou d'une métastase. En effet, une augmentation conjointe de l'ACE et du CA 19-9 correspond dans presque 100% des cas à une authentique récurrence ou à une métastase. De plus, ces augmentations sont précoces avant toute symptomatologie clinique ou para clinique de la récurrence ou de la métastase. L'élévation de l'ACE et du CA 19-9 apparaît dans 70% des cas à 4 mois et dans 90% des cas à 3 mois avant le diagnostic de la récurrence ou de la métastase (Dubois et Grenier 2000).

VII. Mécanismes moléculaires au service du cancer colorectal

VII.1. La voie Wnt/b-caténine

L'initiation de la cancérisation : l'altération de la voie Wnt/b-caténine est dans 90 % des cas l'élément initiateur du processus de cancérisation des muqueuses colique et rectale, et correspond à l'apparition d'un adénome précoce (cryptes dysplasiques). Cette voie de signalisation est fondamentale pour le contrôle de l'embryogenèse et le renouvellement de l'épithélium des cryptes intestinales (Reya et Clevers 2005).

Au cours de ces processus, les cellules sont stimulées par des facteurs Wnt, ce qui provoque la formation d'un complexe membranaire constitué du récepteur Frizzled (Fz) couplé au corécepteur LRP5/6 et de Dishevelled (Dsh).

Après phosphorylation de Dsh et de LRP5/6, l'axine est recrutée à la membrane. Cette protéine d'échafaudage est le facteur-clé du complexe de destruction de la b-caténine : son

recrutement à la membrane empêche donc la dégradation de la b-caténine, élément central de la voie Wnt.

En absence de stimulation, la b-caténine est séquestrée dans un complexe formé de l'axine, d'APC et des kinases GSK3b et CK1b.

La b-caténine subit tout d'abord une série de phosphorylations dans une région appelée boîte de destruction (D-box), puis est la cible de l'ubiquitine ligase b-TrCp. L'ubiquitinylation de la b-caténine provoque sa dégradation protéasomale. Le recrutement de l'axine à la membrane en réponse aux facteurs Wnt bloque ce processus de dégradation. La b-caténine migre alors dans le noyau où elle s'associe au T-cell factor (TCF) pour former un facteur CNRS de transcription ciblant entre autres les gènes du cycle cellulaire (cycline D1, c-myc, etc.) (Olivier *et al.* 2011).

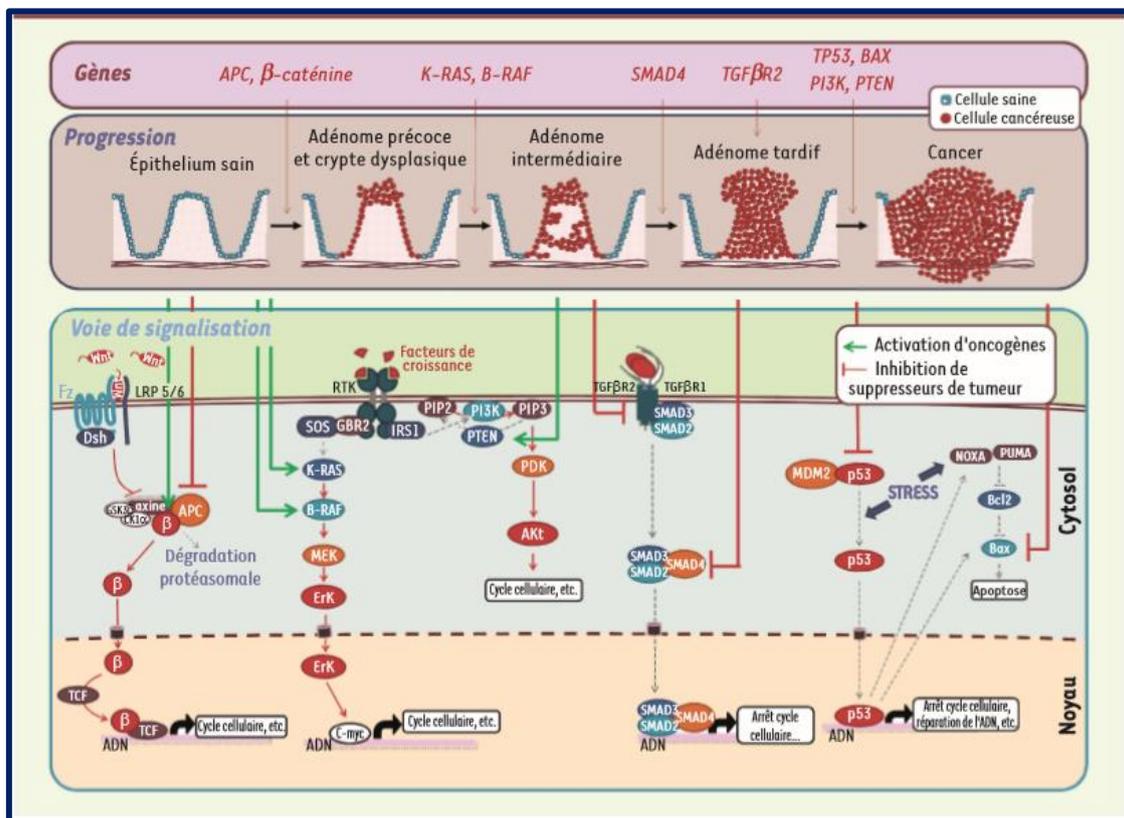


Figure 5: Mécanismes moléculaires du CCR (Khaw *et al.* 2004).

La mise en place et la progression du CCR (progression de l'épithélium sain vers l'adénome puis au cancer) sont des processus multi-étapes. Progressivement les cellules des muqueuses colique et rectale sont le siège de mutations ou de défaillances qui permettent la transition d'une étape à l'autre. Dans bon nombre de CCR, c'est la voie Wnt/b-caténine (étape initiatrice) qui est à l'origine de cette longue marche vers le cancer (Khaw *et al.* 2004)

(l'ensemble de ces événements peut mettre entre dix et vingt ans avant d'aboutir à un cancer véritable). Pour les abréviations voir le texte (partie supérieure adaptée de Les premiers dérèglements observés dans la cancérogenèse colique sont dus pour 85 % des cas à des altérations génétiques d'APC qui conduisent à des formes tronquées de la protéine incapables de s'associer avec la b-caténine ; celle-ci n'étant plus dégradée, la prolifération cellulaire est incontrôlée. On observe également en moindre proportion des mutations au niveau de la D-box de la b-caténine empêchant sa phosphorylation et sa dégradation. La compréhension de ces premiers dérèglements est essentielle pour la détection précoce des CCR et leur traitement (figure 5) (Khaw *et al.* 2004).

VII.2. Les voies de signalisation associées aux récepteurs à activité tyrosine kinase :

Les récepteurs à activité tyrosine kinase sont des éléments essentiels de la prolifération cellulaire ; ils permettent la transmission au sein de la cellule de l'information portée par des facteurs de croissance tels que l'EGF. Deux voies de signalisation majeures sont activées par ces récepteurs :

- La voie MAPK (mitogen-activated protein kinase)
- La voie PI3K (phosphatidylinositol 3 kinase)/Akt stimulant de concert la prolifération cellulaire et inhibant l'apoptose. Ces deux voies sont la cible d'altérations génétiques au cours de la cancérogenèse colique, ce qui entraîne le passage vers un adénome tardif (cryptes dysplasiques) (Olivier *et al.* 2011).

Dans une cellule saine, la phosphorylation des récepteurs à activité tyrosine kinase qui intervient en réponse aux facteurs de croissance permet le recrutement de protéines relais qui possèdent un domaine SH2, comme SHC, Grb2 ou encore PI3K.

SHC et Grb2, via l'oncogène K-Ras, stimulent la voie MAPK constituée de la cascade de kinases suivante : Raf (MAPKKK), MEK (MAPKK) et Erk (MAPK), cette dernière étant la protéine centrale de cette voie (Mc Cubery *et al.* 2007).

Erk active par phosphorylation différents facteurs de transcription parmi lesquels c-myc et c-fos, impliqués dans la prolifération cellulaire. De plus, Erk entraîne la séquestration de Bad et inhibe la caspase-9, bloquant ainsi les processus apoptotiques. Il est intéressant de noter que ces deux protéines sont également inactivées par la voie PI3K/Akt, ce qui indique une action concertée de ces deux voies de signalisation (Olivier *et al.* 2011).

Lors de la cancérogenèse colique, des mutations activatrices de K-Ras ou de B-Raf (37 % et 13 % des CCR respectivement) permettent l'activation constitutive de la voie MAPK et la prolifération anarchique des cellules des cryptes intestinales. Celles-ci sont également capables d'échapper à l'apoptose, une caractéristique majeure des cellules cancéreuses.

Une autre caractéristique est l'autosuffisance en facteurs de croissance initiée par la stimulation de cette voie (capacité d'activer des gènes codant des facteurs de croissance comme le facteur angiogénique VEGF) (Mc Cubery *et al.* 2007). Comme pour les protéines relais, la sous-unité régulatrice p85 de la PI3K est elle aussi capable de se fixer aux résidus phosphorylés de ces récepteurs à activité tyrosine kinase (Olivier *et al.* 2011).

Après recrutement de la sous-unité catalytique p110, PI3K catalyse la transformation du PIP2 en PIP3. La réaction inverse est catalysée par le suppresseur de tumeur PTEN.

L'accumulation de PIP3 recrute des protéines à domaine PH (pleckstrin homology) comme PDK1 puis Akt/PKB. Après activation par PDK1, PI3K module l'activité de nombreuses cibles impliquées dans l'apoptose et le cycle cellulaire (Bad, procaspase-9, p21, etc.). De plus, la voie PI3K/Akt interagit avec la voie Wnt/b-caténine en inhibant GSK3b, ce qui souligne les relations entre les différentes voies de signalisation.

Parmi les CCR, 30 % ont une mutation activatrice de la sous-unité catalytique de PI3K et 13 % des altérations qui inactivent le suppresseur de tumeur PTEN. Ces deux modifications permettent l'accumulation de PIP3 à la membrane et la stimulation incontrôlée de la voie PI3K/Akt. Les altérations génétiques de ces deux voies sont problématiques, notamment pour le traitement des cancers par des anticorps dirigés contre certains récepteurs de facteurs de croissance (cétuximab : anti-EGFR). Une mutation de ces voies (Ras, Raf, PI3K) rend le traitement inefficace chez ces patients (Olivier *et al.* 2011).

VII.3. Les voies TGFbR2 et de P53 : progression vers le cancer invasif

Ces deux voies de signalisation contrôlent la croissance cellulaire en déclenchant l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire. Ce sont donc des voies anticancéreuses qui doivent être inactivées pour que la tumeur progresse vers un stade invasif.

Afin de stopper la prolifération cellulaire, la cellule stimule la voie du TGFb (transforming growth factor b) par action autocrine. La fixation du TGFb à la sous-unité II du récepteur permet la formation d'un complexe hétérodimérique avec la sous-unité I et sa phosphorylation.

Une fois activée, cette dernière phosphoryle les facteurs de transcription Smad2 et Smad3, leur permettant de se complexer à Smad4, qui est nécessaire à la translocation nucléaire du complexe. Le complexe Smad2/3/4 s'associe avec d'autres protéines telles que p21 ou la survivine pour les réguler.

Cette voie de signalisation doit être désactivée pour la progression tumorale des cellules coliques. Près d'un tiers des CCR possède des mutations de la sous-unité II du récepteur du TGFb inactivant la transduction du signal (Khaw *et al.* 2004).

On peut également trouver des mutations inactivatrices des composants en aval de cette voie comme Smad4 (20 % des CCR). Une des conséquences de la réplication anarchique des cellules cancéreuses est l'apparition de dommages à l'ADN ou de défauts de la division cellulaire.

Si elles ne sont pas réparées correctement, ces erreurs déclenchent l'apoptose par le biais de p53, peu exprimée dans la cellule saine puisque dégradée sous l'impulsion de l'ubiquitine ligase MDM2.

Lors d'un stress (lésions de l'ADN), MDM2 est inhibé, conduisant à l'accumulation de p53. Après avoir été la cible de nombreuses modifications post-traductionnelles, p53 active la transcription de gènes cible qui, comme pour la voie du TGF β , ont pour but dans un premier temps l'arrêt du cycle cellulaire puis la mort cellulaire programmée (p21, Puma, Noxa, Bax, etc.).

La mutation de P53 (45 % des CCR) est donc une des dernières étapes avant la métastase des cellules cancéreuses coliques et elle provoque la non-réparation des erreurs de réplication et l'échappement définitif à l'apoptose.

Enfin, plus directement et en parallèle, on observe des mutations de protéines-clés de l'apoptose comme Bax. Bien que les acteurs et les mécanismes de la cancérogenèse colique soient bien décrits, les causes des premiers dérèglements menant aux CCR restent incertaines (Olivier *et al.* 2011).

VIII. Dépistage

Le dépistage, c'est vérifier si la maladie est présente dans un groupe de personnes chez qui on n'observe pas de symptômes de cette maladie. Les épreuves de dépistage permettent de détecter un cancer colorectal avant que tout symptôme ne se manifeste. Lorsqu'on détecte et qu'on traite le cancer colorectal à un stade précoce, les chances de réussite du traitement sont meilleures.

La méthode de dépistage qui peut être proposée à l'ensemble de la population à risque moyen (sujets des deux sexes de plus de 50 ans), en bonne santé, doit être simple, acceptable, sans danger, peu coûteuse et d'efficacité démontrée. Les tests de recherche d'un saignement occulte dans les selles remplissent ces caractéristiques. En cas de test positif, c'est-à-dire en cas de présence probable de sang dans les selles, il faut utiliser l'examen à visée diagnostique le plus performant, c'est-à-dire réaliser une coloscopie (Chan *et al.* 2017).

IX. Diagnostic du cancer colorectal

IX.1. Le bilan initial

Le bilan initial a pour objectif de confirmer la présence d'un cancer, de le localiser et de définir de quel type de cancer il s'agit. Ce bilan comprend généralement une consultation avec un gastroentérologue, un examen de l'intérieur du côlon et du rectum (coloscopie, rectoscopie, sigmoïdoscopie), une biopsie et un examen anatomopathologique.

Des analyses de sang sont également réalisées, notamment pour évaluer l'état de santé général du patient (pour diagnostiquer une anémie, par exemple)(Jankowski et Hawk 2013).

IX.2. Le bilan d'extension

Le bilan d'extension a pour objectif de compléter le diagnostic. Il consiste à évaluer l'étendue du cancer, c'est-à-dire à déterminer jusqu'où il s'est propagé. C'est ce qui permet de définir le stade du cancer.

Pour cela, les médecins vérifient en particulier si des ganglions lymphatiques sont touchés par des cellules cancéreuses. C'est l'examen anatomopathologique qui permet de le déterminer ; il peut être réalisé avant la chirurgie dans le cas des cancers du rectum ou après la chirurgie dans le cas des cancers du côlon.

Les médecins vérifient également si des métastases se sont développées dans d'autres parties du corps. Plusieurs examens d'imagerie peuvent être réalisés. Le plus souvent, il s'agit d'un scanner du thorax, de l'abdomen et de la région pelvienne, avec injection d'un produit de contraste.

Parfois, une échographie de l'abdomen et de la région pelvienne ou une IRM du foie sont proposées. Dans le cas du cancer du rectum, une échographie endorectale et/ou une IRM rectale sont aussi réalisées (Jankowski et Hawk 2013).

X. Traitement

X.1. La chirurgie

La chirurgie est le traitement principal de la plupart des cancers colorectaux. Selon le stade et l'emplacement de la tumeur, vous pourriez avoir l'un des types de chirurgie qui suivent :

- **L'excision locale ou résection locale :** permet surtout d'enlever un polype ou une tumeur de stade précoce qui se trouve à la surface du revêtement du côlon ou du rectum (tumeur superficielle). Le chirurgien se sert d'un équipement spécial, habituellement un endoscope, pour enlever le polype ou la tumeur ainsi qu'une marge de tissu sain tout autour (Libutti *et al.* 2015).

On pratique aussi l'excision locale pour enlever une récurrence locale de cancer du rectum ou pour soulager des symptômes comme la douleur (chirurgie palliative) (Libutti *et al.* 2015).

- **La résection intestinale :** est le type le plus courant de chirurgie du cancer colorectal. Elle permet d'enlever une partie de l'intestin et les ganglions lymphatiques voisins (Libutti *et al.* 2015).

X.2. La chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement courant du cancer colorectal. On l'administre souvent après une chirurgie d'un cancer du côlon de stades 2 ou 3. On peut avoir recours à la chimiothérapie comme traitement principal du cancer du côlon ou du rectum de stades 4 ou récidivants qu'on ne peut pas enlever par chirurgie (Libutti *et al.* 2015).

X.3. La chimio-radiothérapie

La chimio-radiothérapie associe la chimiothérapie à la radiothérapie. On administre la chimiothérapie et la radiothérapie pendant la même période. Certains types de chimiothérapie rendent la radiothérapie plus efficace.

On administre souvent la chimio-radiothérapie avant la chirurgie d'un cancer du rectum de stades 1, 2 ou 3, c'est-à-dire une chimio-radiothérapie néo-adjuvante. On peut aussi l'administrer après la chirurgie d'un cancer du rectum, mais ce n'est pas très fréquent (Libutti *et al.* 2015).

X.4. La radiothérapie

On a surtout recours à la radiothérapie pour traiter le cancer du rectum. On l'administre habituellement avant la chirurgie et parfois dans le cadre d'une chimio-radiothérapie (chimiothérapie et radiothérapie administrées pendant la même période). Il arrive qu'on y ait recours après la chirurgie d'un cancer du côlon de stade 3 pour aider à prévenir la réapparition, ou récurrence, du cancer. Une radiothérapie à l'abdomen, au bassin, aux os ou au cerveau peut être administrée comme traitement palliatif d'un cancer colorectal de stade avancé qu'on ne peut pas enlever par chirurgie (Libutti *et al.* 2015).

Chapitre 3 : Génétique du CCR

I. Mécanismes de la progression tumorale dans le CCR

Les mécanismes de la progression tumorale dans le CCR sont :

- Instabilité chromosomique
- Instabilité des microsatellites
- Méthylation de l'ADN (Munteanu *et al.* 2015)

I.1 Instabilité chromosomique

C'est la forme la plus courante d'instabilité génomique et entraîne de nombreux changements dans le nombre et la structure chromosomique. L'instabilité chromosomique entraîne la perte de l'allèle sauvage de gènes suppresseurs tels que APC, P 53, SMAD 4, qui empêchent normalement l'apparition du phénotype malin (Vogelstein et Kinzler 2002 ; Munteanu et Mastalier 2014).

Bien que la plupart des cancers colorectaux présentent une instabilité chromosomique (CIN), seuls quelques gènes à l'origine de ce phénotype ont été identifiés et n'ont débouché sur aucun mécanisme général à la base de leur fonctionnement. La séquence de 102 homologues humains issus de 96 gènes connus a été déterminante dans le processus d'identification systématique des mutations somatiques dans les gènes à potentiel CIN dans les cancers colorectaux. Onze mutations somatiques ont été identifiées sur les cinq gènes d'un lot comprenant 132 cas de cancer colorectal. Par la suite, il a été démontré que ces mutations entraînent une instabilité chromosomique et des défauts de cohésion de la chromatine dans les cellules humaines (Barber *et al.* 2008). Les événements moléculaires résultant d'une instabilité chromosomique sont à la base de l'initiation, de la promotion et de la progression tumorale. Ce processus implique des facteurs environnementaux, des mutations somatiques héréditaires et acquises dans l'épithélium colorectal (Munteanu *et al.* 2015).

I.2 Instabilité des microsatellites

Instabilité des microsatellites L'étude des erreurs d'accouplement dans les bases de l'ADN chez les patients atteints de cancer colorectal a permis de constater que les gènes responsables de la réparation étaient inactifs. Ces gènes étaient appelés gènes de réparation de mismatch d'ADN - MMR. L'inactivation peut être héréditaire (cancer héréditaire sans polypose) ou acquise. La perte de la fonction de réparation des mésappariements d'ADN est associée au phénomène dit d'instabilité des microsatellites. L'instabilité des microsatellites - MSI, fait référence à la variation du nombre de nucléotides mono, bi, tri et tétraploïdes qui se répètent normalement dans l'ADN génomique (microsatellites) ou dans la transcription de protéines (Chen *et al.* 1997).

Des mutations des gènes MLH 1, MSH 2, MSH 6 et PMS 2 conduisent au développement du syndrome de Lynch, augmentant la susceptibilité au cancer. La plupart de ces cancers surviennent chez le côlon proximal, chez les aînés et sont souvent associés aux femmes. Une inactivation souvent concomitante des gènes suppresseurs de tumeurs est observée chez ces patients (Lynch et *al.* 2008). Chaque année, plus d'un million de patients développeront cancer colorectal et 3% d'entre eux seront atteints du syndrome de Lynch, prédisposant ces patients à développer un HNPCC. L'instabilité génétique accentuée considérablement le rythme du développement du cancer chez ces patients, rapportant des cas de cancer colorectal apparus 36 mois après une coloscopie négative. Dans 70 à 80% des cas, l'emplacement est proximal à la flexion splénique et la moyenne L'âge auquel le cancer se développe est de 45 ans. Ainsi, une coloscopie est indiquée tous les ans ou tous les 2 ans de 25 à 40 ans et chaque année au-dessus de 40 ans. Compte tenu du risque élevé de lésions synchrones et de / ou RCC métachrone chez ces patients, une colectomie subtotale peut être nécessaire.(Järvinen et *al.* 2000 ; Munteanu et *al.* 2015).

I.3 Méthylation aberrante de l'ADN

La méthylation de la cytosine en cinquième position du noyau pyrimidine est une altération fréquente chez les mammifères à Séquences CpG. Dans les cellules normales, les îlots CpG sont illimités, tandis que les di-nucléotides CpG sporadiques sont méthylés dans le reste du génome. Il y a une inversion progressive du profil de méthylation qui conduit à la méthylation des îlots CpG et à la perte du niveau global de méthylation au cours du vieillissement; ce changement est aussi très prononcé, au cours du processus de cancérogenèse. Le cancer colorectal présente une diminution de la méthylation de la cytosine et une méthylation aberrante des îlots CpG associés à certains promoteurs. L'inactivation épigénétique somatique bloque l'expression de MLH 1, dans le cancer colorectal sporadique avec instabilité des satellites. Le mécanisme moléculaire reste inconnu, mais le phénomène a été observé à plusieurs reprises chez environ 15% des patients atteints de cancer colorectal et il est présent chez presque toutes les tumeurs avec une méthylation aberrante de MLH 1(Weisenberger et *al.* 2006).

II. Différents types du cancer colorectal

Dans 5-10% des cas, les cancers du côlon sont d'origine héréditaire. Les principaux syndromes de prédisposition aux cancers du côlon sont la polypose adénomateuse familiale

(PAF), le cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC) et le syndrome de polypose juvénile (JPS) (Weitz et Koch 2005).

La FAP est due à des mutations du gène suppresseur de tumeur adenomatous polyposis coli (APC) conduisant à une inactivation du produit du gène.

Dans le HNPCC, ce sont les mutations de gènes de réparation de l'ADN (MSH2, MLH1) qui sont impliquées (Lynch et Lynch 1998). Et pour les JPS, des mutations de SMAD4 ont été mises en évidence dans un tiers des cas (Howe *et al.* 1998).

Les cancers du côlon sont donc sporadiques dans 88-94% des cas. Cependant, il est important de souligner que dans certains cas, le fait d'avoir un membre de sa famille déjà atteint augmente le risque de développer la maladie. Cela semble indiquer qu'une origine génétique puisse exister. Ces cas sont évalués à 20 % minimum des cas de cancer sporadique (Weitz et Koch 2005).

II.1. Formes héréditaires de cancer colorectal

II.1.1. Polypose adénomateuse familiale

La PAF est responsable de 1 % des cancers colorectaux. De transmission autosomique dominante, elle est due à une mutation constitutionnelle du gène APC : ainsi, chez un patient ayant une PAF, chaque cellule colique a déjà, de façon innée, inactivé une copie de ce gène suppresseur de tumeur. L'inactivation des deux copies, étape clef de la cancérogenèse colique, est donc beaucoup plus rapide. De fait, dans la PAF, le risque de cancer colorectal est proche de 100%, survenant à un âge beaucoup plus jeune que pour les patients ayant une tumeur sporadique.

Par ailleurs, dans la PAF, la position de la mutation sur le gène APC est corrélée au phénotype de la maladie : ainsi le nombre de polypes (polypose classique ou atténuée), la présence de tumeurs des moïdes, d'hyperpigmentation rétinienne, dépendent de la nature de la mutation (Olschwang 2001).

II.1.2. Cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC)

Le syndrome HNPCC (anciennement syndrome de Lynch) est responsable de 3 à 5 % des cancers colorectaux de transmission autosomique dominante, il est dû à une mutation constitutionnelle d'un des gènes du MMR, essentiellement MLH1 et MSH2. Les tumeurs du syndrome HNPCC présentent une instabilité des microsatellites (phénotype MSI). Le spectre tumoral du syndrome HNPCC est large, mais les risques tumoraux majeurs sont le CCR (risque cumulé de 80% à 80 ans) (Sampson *et al.* 2003).

II.1.3. Polypose associée à MUTYH(MAP)

L'implication du gène MUTYH dans la prédisposition au cancer colique a été découverte récemment. L'inactivation bi-allélique de ce gène du BER entraîne une polypose semblable cliniquement à la PAF, mais à transmission autosomique récessive (Sieber *et al.* 2003 ; Teniere *et al.* 2002).

II.1.4. Polypose juvénile familiale

Cette polypose rare est caractérisée par la présence de nombreux polypes du côlon et du rectum, mais aussi de l'estomac, du duodénum et du grêle. Les polypes sont majoritairement hamartomateux mais il existe tout de même une prédisposition au CCR avec un risque évalué à 50%. Il s'agit d'une maladie autosomique dominante pour laquelle des mutations de plusieurs gènes ont été retrouvées : les gènes suppresseurs de tumeur SMAD4 et PTEN (Fearon et Vogelstein 1990).

II.2. Cancer colorectal sporadique

La tumorigenèse colique suit un processus multi étapes. La séquence adénome–cancer a été décrite en 1990 par Fearon et Vogelstein (Calvert et Frucht 2002), comme un processus linéaire. En fait, plusieurs voies de cancérogenèse peuvent mener à ces étapes successives:

- L'instabilité chromosomique (cancer LOH),
- L'instabilité des microsatellites(MSI)
- Le Phénotype méthylateur (CIMP) (Chung 2000 ; Neibergs *et al.* 2002).

Chaque voie aboutit au même résultat (un cancer), en altérant un panel de gènes différents, spécifiques de la voie, mais dont les protéines interagissent entre elles. Par exemple, un cancer CIN portera une mutation d'APC, alors qu'un cancer MSI aura plutôt une mutation de b caténine; les deux protéines APC et b caténine interagissent entre elles, la résultante fonctionnelle sera semblable (Shia *et al.* 2003).

Par ailleurs, les différentes voies de cancérogenèse semblent donner des tumeurs aux caractéristiques différentes. Ainsi, les cancers LOH sont plus fréquemment retrouvés au niveau du colon gauche. En revanche, les cancers MSI sont plutôt localisés sur le colon droit et présentent un type histologique particulier (moins différencié, mucineux, avec infiltrat lymphocytaire) (Collins *et al.* 2003). Quant au phénotype CIMP, sa découverte est plus récente, et il présente des corrélations au niveau moléculaire avec les tumeurs MSI qui le rendent pour le moment difficilement individualisable au plan clinique (Munteanu *et al.* 2015).

III. Les gènes suppresseurs de tumeurs et les oncogènes

Les oncogènes sont des gènes dont l'expression est intimement associée à la transformation des cellules normales aux cellules cancéreuses. Les gènes suppresseurs de tumeurs: sont des gènes qui codent la synthèse de protéines jouant un rôle dans le maintien de la fonction d'une cellule normale. Les oncogènes ayant un rôle avéré dans le cancer colorectal sont les gènes Ras, EGFR (Erb-B1), Erb-B2, TGF-alfa, TGF-bêta 1. Les gènes suppresseurs sont APC, p 53, p27, MSI et l'hyperméthylation de l'ADN (Munteanu et *al.* 2015).

III.1. Gène RAS

Des mutations du gène Ras ont été rapportées dans 40 à 50% des cancers colorectaux (Elnatan et *al.* 1996 ; Huerta 2008). La famille Ras des oncogènes code pour les protéines de la membrane plasmique à sa surface interne qui se lient aux nucléotides de guanine et possède une activité GTP – azis. Les oncogènes Ras produisent des signaux de déclenchement de la prolifération cellulaire, étant intimement impliqués dans le cycle cellulaire, ce qui serait un événement précoce dans la genèse des tumeurs colorectals (Fearon et Vogelstein 1990).

Les mutations du gène K-ras ont été étudiées pour déterminer leur rôle dans la prévisibilité de la réponse au traitement de la chimiothérapie; Ainsi, chez les patients atteints de tumeurs colorectals et de mutations K-ras, une réponse plus défavorable au traitement adjuvant par 5-FU a été observée par rapport aux groupes de patients ne présentant pas cette mutation (Wadler et *al.* 1997 ; Kahlenberg et *al.* 2003).

III.2. Gène APC

La signalisation est activée de manière inappropriée; APC agit comme un frein pour la bêta-caténine . La perte de fonction de la mutation du gène APC est la mutation la plus fréquente du cancer colorectal. En l'absence d'APC, le gène Wnt est illustrée par l'état autosomique dominant, la polypose adénomateuse familiale (FAP), dans laquelle des centaines de des milliers de polypes adénomateux du côlon se développent, ce qui entraîne un risque de développer un CCR presque 100% au cours de la vie en l'absence de colectomie préventive (Munteanu et *al.* 2015).

III.3. Gène TP 53

C'est un gène suppresseur de tumeur appelé «gardien du génome», connaissant ses dégâts fréquents chez cancers solides. Situé sur le chromosome 17 et présent dans 50% des cancers colorectaux sporadiques, il facilite la cancérogenèse (Kahlenberg et *al.* 2003).

En ce qui concerne le rôle de l'état de p53 en réponse au traitement, l'étude de lignées de cellules homozygotes pour la mutation p 53 a montré un degré élevé de résistance à la radiothérapie et à certaines chimiothérapies, notamment le 5-FU (Lowe et *al.* 1993).

IV. Le gène de l'MTHFR

La 5,10-méthylénétetrahydrofolate réductase (MTHFR) est une enzyme clé du métabolisme du folate et sa catalyse crée une réduction irréversible de la 5,10-méthylénétetrahydrofolate (THF); qui est converti en 5 méthyl-THF au cours du processus. MTHFR a été décrit comme étant situé au point de ramener les métabolites du folate vers la re-méthylation de l'homocystéine et de s'éloigner de la biosynthèse de l'ADN et de l'ARN (Schwahn et Rozen 2001). Le gène de l'enzyme MTHFR est situé à l'extrémité du bras court du chromosome 1 (1p36.3) (Goyette *et al.* 1998). La séquence d'ADN de ce gène est d'environ 2,2 kilobases (kb), ce qui inclut 11 exons (Goyette et Rozen 2000). Le gène MTHFR est constitué de deux polymorphismes bien décrits: C677T et A1298C. Les autres polymorphismes rapportés sont T1317C et G1793A (figure 6) (Izmirli 2012).

IV.1. Le polymorphisme C677T

Il est situé dans l'exon 4 et entraîne une conversion d'alanine en valine au niveau du codon 222. Cette région est le site de liaison à la base du cofacteur MTHFR, la flavine adénine dinucléotide (FAD). Il a été rapporté que le génotype MTHFR C677T diminue de 30% l'activité enzymatique *in vitro* du MTHFR par rapport au type sauvage (Izmirli 2012).

IV.2. Le polymorphisme A1298C

Il est situé sur l'exon 7 et conduit à la transformation d'un glutamate en alanine au codon 429. Ce polymorphisme est situé dans le domaine régulateur de l'enzyme S- adénosyle méthionine (SAM). Il provoque des changements de conformation au sein de l'enzyme MTHFR qui modifient l'activité enzymatique (Izmirli 2012).

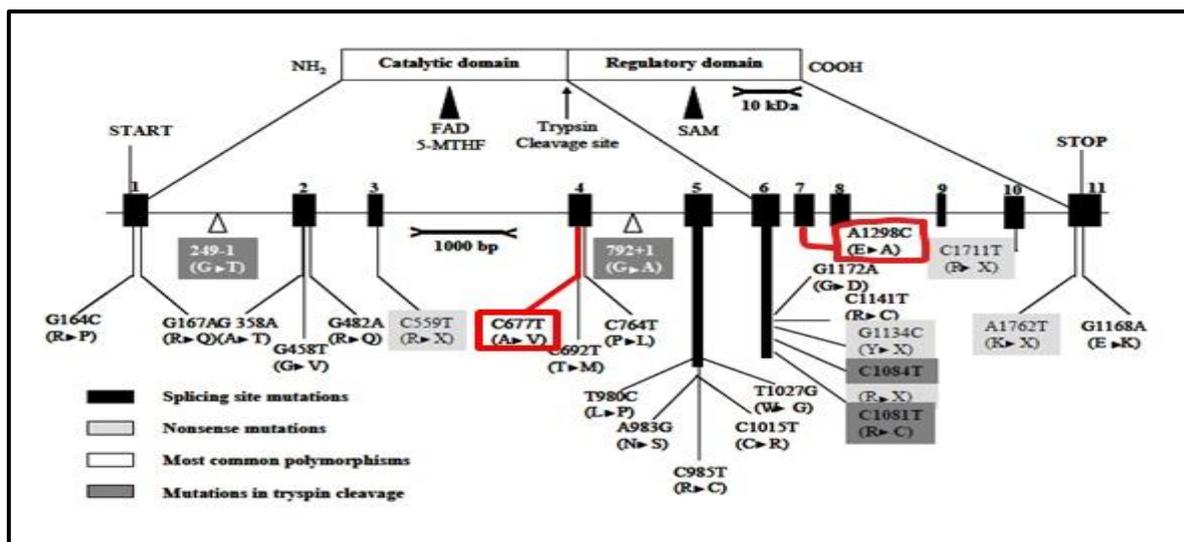


Figure 6 : Gène, protéine et polymorphismes du gène MTHFR (Gos et Szepecht-Potocka 2002).

Deuxième partie : Matériels et méthodes

I. Recrutement

Le présent travail comprend, d'une part, une étude rétrospective-descriptive qui a porté sur 88 patients atteints de cancer colorectal qui ont été admis au service d'oncologie du CHU Constantine entre Janvier 2018 et Juin 2019. D'autre part, nous avons mené une étude moléculaire sur 21 patients atteints du CCR admis au service d'oncologie du CHUC, sur une période de 2 mois et demi (01 avril – 15 juin 2019), et 23 témoins sains. Cette étude a été réalisée au niveau du laboratoire de biologie et génétique moléculaire du CHU Ibn Badis Constantine (extraction de l'ADN) et au laboratoire de biologie moléculaire - Faculté SNV - Constantine 1 (PCR/ Digestion).

I-1- Critères d'inclusions/ d'exclusions

L'étude que nous avons entreprise regroupe 21 sujets des deux sexes présentant un CCR sélectionnés parmi les patients admis au sein du centre anti cancer au CHUC.

I.1.1.Critères d'inclusions

- Malade ayant un cancer du côlon.
- Malade ayant un cancer du rectum.
- Tout âge confondu

I.1.2.Critères d'exclusion

- Sujet déshydraté, difficile à piquer.
- Sujet refusant de faire le prélèvement.
- Sujet aux veines fragilisées par la chimiothérapie.

I. Méthodologie

II.1. Recueil des données

- Tous les renseignements nécessaires sont enregistrés après consultation du dossier médical du malade. Nous avons également réalisé un interrogatoire du patient à travers un questionnaire (annexe 1),
- Des arbres généalogiques ont été établis.

I.1. Enregistrement

Les tubes de prélèvement sont étiquetés, numérotés. Le tout est mentionné dans un cahier d'enregistrement pour assurer la bonne démarche du travail.

II.3. Prélèvement sanguin

Le prélèvement sanguin pour les marqueurs est réalisé dans un tube hépariné sous vide. Le volume prélevé est de 4 ml. Ce tube ne contient aucun anti coagulant. Il contient seulement un activateur de la coagulation (micro-particules de silice).

Le prélèvement pour l'extraction de l'ADN est réalisé dans un tube EDTA (Ethylen-Diamine- Tetra-acétique Acide) sous vide. Le volume de sang prélevé est de 6 à 8 ml. Le prélèvement sera conservé à une température de +4°C jusqu'au moment des manipulations (une semaine au maximum).

II.4. Analyse des marqueurs

-Etape pré-analytique

Après avoir mis le patient au repos et l'avoir préparé psychiquement pour le détendre et le rassurer et pour qu'il soit à l'aise (pas de stress ou de panique), l'infirmier ou toute personne habilitée à exécuter correctement l'acte de prélèvement, les prélèvements doivent être acheminés au centre d'analyse (le laboratoire de biochimie du CHUC) dans les plus brefs délais. Une fois les prélèvements sont au laboratoire, ces derniers vont être numérotés, centrifugés, puis analysés par un automate (Architect ci8200)(annexe 2). Le traitement des tubes a été fait comme suit :

- Procédure du dosage des marqueurs tumoraux (CA 19-9 et ACE) par l'automate

Après avoir placé le réactif sur l'automate, une calibration est nécessaire pour permettre d'utiliser le réactif convenablement (annexe 3).

- Les échantillons à traiter sont placés dans un segment [un segment est un outil contenant 5 positions vides dans lesquelles on place les échantillons pour qu'ils puissent être transférés à l'intérieur de l'automate et donc leur traitement],
- Après avoir placé les échantillons avec un code barre propre à chaque patient et qu'on l'obtient en faisant une saisie par un logiciel informatique conçu pour cette tâche, dans le segment, le manipulateur le prend et le place dans sa position conçue pour qu'un passeur (RSH=Robot Sample Handler) prenne ce dernier afin que l'automate le scanne ainsi que le code barre collé sur le tube du patient,
- L'échantillon scanné se trouvant dans l'automate qui comporte :
 - ✓ Un pipeter échantillon qui va prendre une quantité de 150 µl du plasma.
 - ✓ Un pipeter réactif qui va prendre une petite quantité du réactif (des anticorps monoclonaux 1116-NS-19-9 pour le dosage de CA 19 9 et Anti-ACE pour le dosage de l'ACE).

Matériel et méthodes

- Le réactif ainsi que le plasma sont mis dans une cupule réactionnelle se trouvant dans un bain Marie à 37°C, et dans la quelle va se faire une homogénéisation puis la reaction. Cette dernière dure 35 minutes
- Après que le plasma ait été prélevé par le pipeter, le passeur reprend le segment avec l'échantillon dedans pour le faire sortir de l'automate et c'est le manipulateur qui le récupère.
- Après que la réaction ait lieu, le résultat s'affiche sur l'écran en UI/ ml et avec les normes attribuées par le fabricant.
- Après la validation des résultats et qu'aucune anomalie n'ait été constatée, le résultat est édité sous forme imprimée.
- L'automate Architect possède la possibilité d'archiver les résultats pour une période de 3ans.

II.5. Etude moléculaire

L'étude moléculaire consiste en une recherche du polymorphisme A1298C du gène MTHFR. Pour ce faire, nous avons fait :

- Une extraction de l'ADN
- Une spectrophotométrie
- Une RFLP-PCR suivie d'une électrophorèse
- Une digestion enzymatique

II-5-1-Extraction de l'ADN

Les techniques extractions des acides nucléiques relativement simple, permettent d'obtenir un ADN de pureté élevée et quantité importante.

L'ADN a été extrait à partir des leucocytes du sang périphérique recueilli dans un tube EDTA, suivant la technique au NaCl. Les leucocytes sont séparés du sang total par une lyse hypotonique et traités ensuite par un détergent Sodium Dodécyle Sulfate (SDS) et une protéinase K. L'ADN nucléaire est de cette manière libéré dans le milieu. La pelote d'ADN est formée dans le surnagent par précipitation avec l'éthanol. L'ADN est solubilisé en phase aqueuse (annexe 4).

Matériel et méthodes

- Estimation qualitative

La contamination de l'ADN a été appréciée en mesurant la densité optique des extraits à 260 et 280 nm qui correspondent, respectivement, aux longueurs d'onde d'absorption des acides nucléiques et des protéines, en effectuant le rapport de DO à 260 nm sur la DO à 280 nm pour s'assurer de la pureté d'ADN de toute contamination par des protéines ou des ARN.

- Si le rapport DO260/DO280 est compris entre 1.6 et 2 => l'ADN est suffisamment pur.
- Si le rapport DO260/DO280 > 2 => l'ADN est contaminé par les ARN.
- Si le rapport DO260/DO280 < 1,6 => l'ADN est contaminé par les protéines.

L'ADN pur est conservé à 20°C jusqu'à utilisation, et dans le cas de contamination, une réextraction est nécessaire pour un bon usage et un bon résultat.

- Estimation quantitative

La densité optique à 260 nm permet de calculer la concentration de l'ADN. Si nous considérons que :

1 unité de DO 260 nm = 50 µg / ml d'ADN double brin

En prenant en considération que l'ADN obtenu est dilué à 1/100, la quantité obtenue est multipliée par 100. Nous concluons que la concentration sera facilement calculée grâce à la formule suivante :

La concentration de l'ADN en µg / ml = facteur de dilution × DO 260 × 50 µg / ml

Exemple :

Pour un ADN solubilisé dans 1000 µl d'eau distillé ayant une DO260 nm = 0,139	
1 unité de DO260 nm	50 µg/ ml d'ADN
0,139 de DO260 nm	X

} X = 0,139 × 50 = 6,95 µg/ml

Considérant que l'ADN est dilué à 1/100 (10 µl de l'ADN dilué dans 990 µl d'eau stérile), donc le facteur de dilution est égal à : volume total/volume d'ADN =100

Donc la concentration de l'échantillon est de : 6,95 × 100 = 695 µg/ml.

II-5-2- Génotypage A1298C

Pour la mise en évidence du génotype du polymorphisme A1298C de la MTHFR, nous avons utilisé la technique PCR/RFLP qui consiste à la réalisation des étapes suivantes :

- Amplification par PCR.
- Une migration électro-phorétique sur gel d'agarose pour le contrôle du produit PCR

Matériel et méthodes

(s'assurer qu'il n'y a pas eu de contamination).

- Digestion du produit de PCR par l'enzyme de restriction MboII
- Une migration électro-phorétique sur gel d'agarose pour la révélation du résultat de digestion (génotypage).

a- Amplification par PCR

Avant de procéder à la PCR, nous avons préparé un mix de PCR (ou milieu réactionnel) comprenant des désoxyribonucléotides triphosphates, une enzyme d'amplification *in vitro* (Taq polymérase), un environnement réactionnel (tampons, MgCl₂, H₂O) et deux amorces oligo-nucléotidiques. Les quantités utilisées sont mentionnées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Préparation du milieu réactionnel de la PCR

Réactifs	Volumes nécessaires pour un échantillon (µL)
dNTP(5mM)	2
Tampon 10x	2.5
Amorce sens (100 ng/µl) 5' GGAGTGTGCCCTGACCTCT 3'	0.5
Amorce anti-sens (100 ng/µl) 5' CCACTCCAGCATCACTCAC 3'	0.5
MgCl ₂ (25mM)	1.5
Taq Polymérase	0.3
Eau distillée	16.7
ADN de 20ng/µL à 50ng/µL	1

Le déroulement des cycles de la PCR a été assuré par le thermocycleur à raison de 35 cycles.

Les conditions du déroulement de la PCR sont présentées dans le tableau 7.

Tableau 7 : Programmation d'un cycle de la PCR

Étapes	Température (°C)	Durée
dénaturation initiale	95	5 minutes
dénaturation	9	30 secondes
hybridation	60	30 secondes
Elongation	72	45 secondes

Le contrôle des produits PCR s'est effectué par une électrophorèse sur un gel d'agarose 2% (tableau 8).

Tableau 8: Préparation du gel d'agarose 2 %

Composition du gel d'agarose 2%	Quantité
Agarose	2 g
TBE (1x)	100 ml
BET (bromure ethidium)	10 µl

b- Digestion des produits de la PCR

Les produits de la PCR subissent une digestion enzymatique, qui s'opérera à des endroits précis appelés sites de restriction. Toute modification génique à leurs niveaux pourrait entraîner ou empêcher l'action de l'enzyme. Ces modifications de l'ADN sont détectées par des variations du nombre et de la longueur des fragments de restriction obtenus après digestion enzymatique.

➤ **Digestion par *MboII***

Pour le polymorphisme A1298C de la MTHFR, nous avons utilisé comme enzyme de restriction le *MboII*. Cette enzyme est produite par *Moraxellabovis*. Le site de reconnaissance de l'enzyme *MboII* est:

...GAAGANNNNNNNNN...
...CTTCTNNNNNNNN..

Un µl de l'enzyme *MboII* est rajouté aux produits de PCR (10µl) où ils seront incubés dans l'étuve une nuit à 37°C.

Séquence des fragments générés après coupure par le *MboII* (bouts cohésifs) :

...GAAGANNNNNNNN N...
...CTTCTNNNNNNN NN...

➤ **Électrophorèse**

Dix µl des produits de digestion obtenus sont mélangés à 3 µl de bleu de bromo-phénol et déposés sur gel d'agarose à 4%.

c- Révélation

Le gel est déposé sur une plaque d'une cuve horizontale. Parallèlement un échantillon sans ADN (témoin négatif) est inclus dans la série à amplifier et sert de contrôle de contamination. Le révélateur utilisé est le BET (Bromure d'Ethidium) qui est un agent intercalent entre les bases nucléotidiques de l'ADN et émettant une coloration rouge lors de l'excitation par des UV. Après la migration, le gel est soumis aux rayons UV. Le gel est photographié et permet de visualiser les fragments amplifiés sous forme de bandes

Matériel et méthodes

fluorescentes de même taille. Ce contrôle permet aussi de vérifier si une éventuelle contamination de l'ADN est survenue au cours de la PCR grâce au puits contenant le témoin.

II.6. Etude statistique

Les résultats statistiques de tous les paramètres étudiés chez les patients recrutés ont été traités par Excel. Différentes méthodes, ainsi que différents tests ont été utilisées afin de déterminer :

- S'il existe une association significative entre le polymorphisme A1298C de la MTHFR étudié et le cancer colorectal : ceci se fait par la comparaison du nombre de fois où l'allèle est observé chez les patients par rapport au nombre de fois où il est présent chez les contrôles (test de χ^2 et calcul de l'odds ratio : OR). Les calculs ont été faits en utilisant le logiciel Epi info version 7.2.2.6.

- **Calcul de l'Odds Ratio**

Pour calculer l'OR, nous avons établi un tableau de contingence (tableau 9) : il est sous forme de tableau croisé 2x2. Le statut malade /non malade des sujets de l'étude est présenté en Colonne et le caractère exposé/non exposé en ligne.

Tableau 9 : Tableau de contingence

	Malade	Témoins
Exposé	A	C
Non exposé	B	D

L'intensité de l'association entre le polymorphisme et l'activité cytotoxique est calculée comme suit : $OR = A * D / B * C$

Avec :

OR = 1 : pas d'association entre l'exposition et la maladie.

OR < 1 : association négative.

OR > 1 : association positive.

L'OR représente une mesure d'association épidémiologique entre un facteur et une maladie, en particulier lorsque la maladie est rare parmi la population.

- **La « P value »:** le seuil critique à priori est de 0,05 (vu que l'IC pour l'OR est de 95 %). Si la valeur de p calculée à posteriori est inférieure à ce seuil, la différence entre les paramètres est déclarée statistiquement significative.

Troisième partie : Résultats et discussion

Résultats et discussion

Notons que les dossiers médicaux ne contiennent pas les mêmes informations pour tous les critères sélectionnés. A cet effet, le nombre des patients peut être inférieur à 88 dans certains cas.

I. Etude rétrospective

I.1. Répartition des patients selon le sexe

La répartition des patients selon le sexe est représentée dans la figure 7.

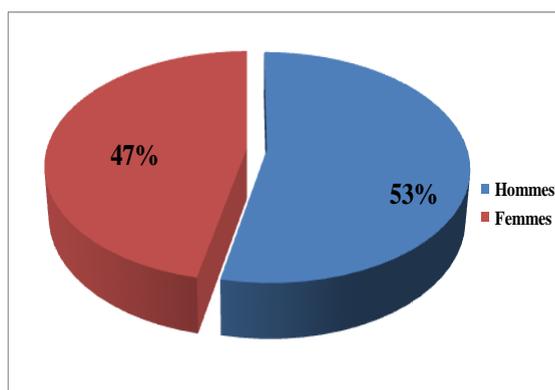


Figure 7: Répartition des patients selon le sexe.

La répartition selon le sexe indique une légère prédominance masculine avec 47 hommes, soit 53% de la population étudiée avec un sexe-ratio (H/F) 1.14. Ces résultats sont analogues à ceux obtenus par Bahri (2017) montrant une prédominance masculine avec un sexe-ratio de 1.5. Nos résultats diffèrent de ceux obtenus par Benbadis et Bendjelloul (2015) soulignant une prédominance féminine.

I.2. Répartition des patients selon l'âge et le sexe

La répartition des patients selon l'âge et le sexe pris en même temps est représentée dans la figure 8.

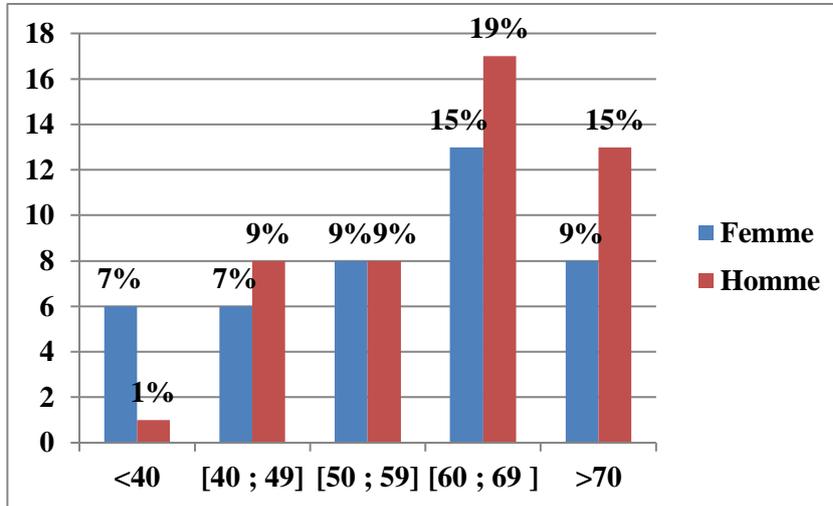


Figure 8: Répartition des patients selon l'âge et le sexe.

Dans notre série, nous distinguons que l'âge moyen est d'environ 59 ans pour les femmes et d'environ 59 ans pour les hommes également.

Un pic de fréquence est observé chez la population âgée de [60 - 69] ans pour les deux sexes avec une légère prédominance masculine de 17 sur 88 cas soit (19%) et de 13 sur 88 cas soit (15%) de CCR pour les femmes, ce qui nous montre que le cancer colorectal est fréquent chez cette tranche d'âge pour les deux sexes donc le risque d'avoir un CCR augmente avec l'âge. Par rapport aux autres tranches d'âge, les deux sexes sont presque atteints de façon identique sauf qu'il existe une prédominance féminine pour les patients âgés de moins de 40 ans, ce qui montre que les femmes sont atteintes à un âge précoce par rapport aux hommes.

Nos résultats sont analogues à ceux de Ghalek (2011) montrant que la tranche d'âge la plus touchée est [60-69] ans pour les deux sexes. Par contre, les résultats des études faites par Tebibel *et al.* (2014) et Laouar et Daoudi (2016), indiquent que le pic de fréquence du CCR se situe entre 50 ans et 59 ans chez les femmes, tandis que chez les hommes, il est entre 60 -69 ans.

I.3.Répartition des patients selon l'origine géographique

La répartition des patients selon leur origine géographique est représentée dans la figure 9.

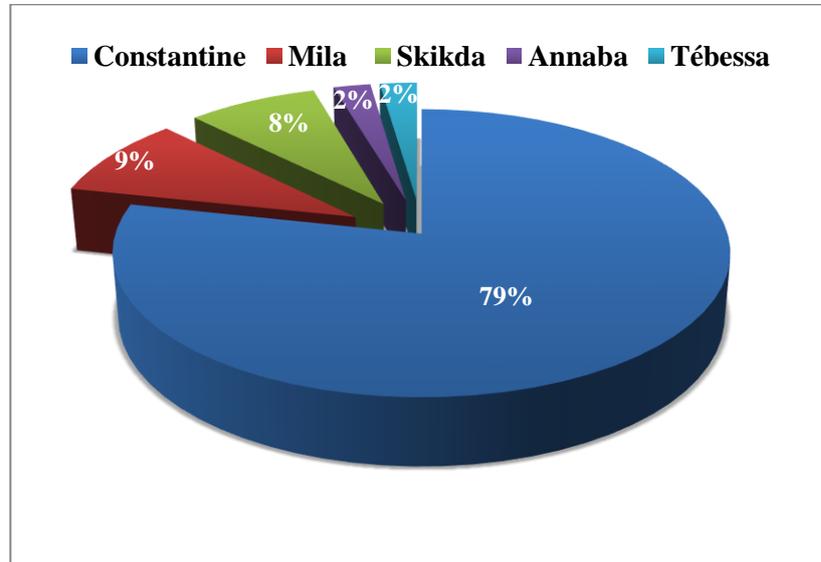


Figure 9: Répartition des patients selon les wilayas d'origine

Les wilayas les plus touchées par le cancer colorectal sont Constantine avec une prédominance de 79%, Mila 9% et Skikda 8%. Cependant, ce résultat n'explique pas que la wilaya de Constantine est la plus touchée en Algérie car tous les patients constantinois sont logiquement dirigés au CHUC.

I.4.Répartition des patients selon la localisation du cancer

La figure 10 montre la répartition des patients selon la localisation du cancer.

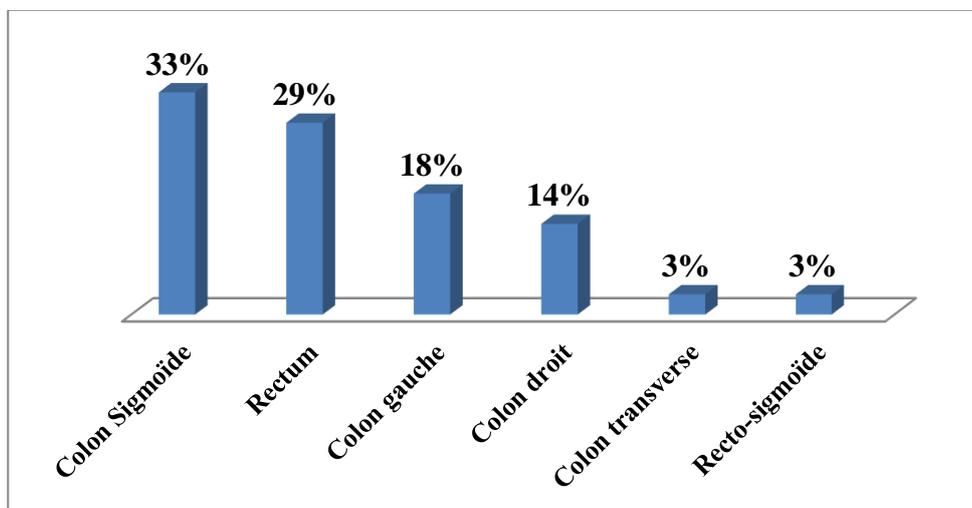


Figure 10: Répartition des patients selon la localisation du cancer

Résultats et discussion

En ce qui concerne la localisation de ce type de cancer, nos résultats montrent que les parties les plus touchées sont le colon sigmoïde avec 33% des cas et le rectum avec 29% mais de façon générale on peut conclure que le colon est le plus affecté par le cancer chez les deux sexes. Ces résultats concordent avec ceux de l'étude de Bouchouk et Bougheriou (2017) indiquant que le cancer colique est plus dominant que le cancer rectal. Cependant, Sedkaoui (2015) a publié une prédominance du cancer du rectum par rapport au cancer du colon.

I.5. Répartition des patients selon les antécédents personnels

La répartition des patients selon les antécédents personnels est représentée dans la figure 11.

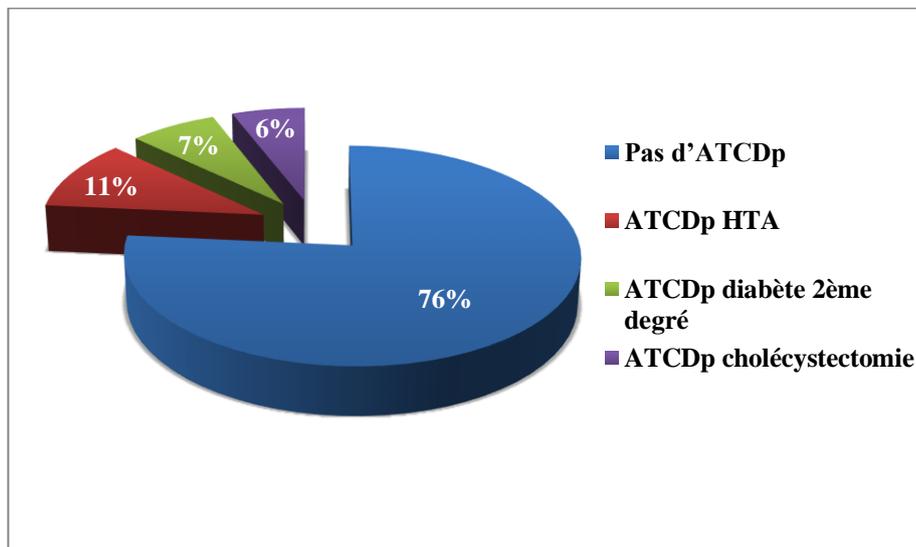


Figure 11: Répartition des patients en fonction des antécédents personnels

D'après nos résultats, les malades ayant des ATCDp représentent 24% de la population dont 11% sont atteints de l'HTA, 7% de diabète 2^{ème} degré et 6% par la cholécystectomie. Nous ne pouvons pas avancer qu'il existerait une relation entre ces maladies et le CCR car beaucoup de personnes sont atteintes de ces maladies mais ne souffrent pas forcément du CCR.

I.6. Répartition des patients selon les antécédents familiaux

La répartition des patients selon les antécédents familiaux est représentée dans la figure 12.

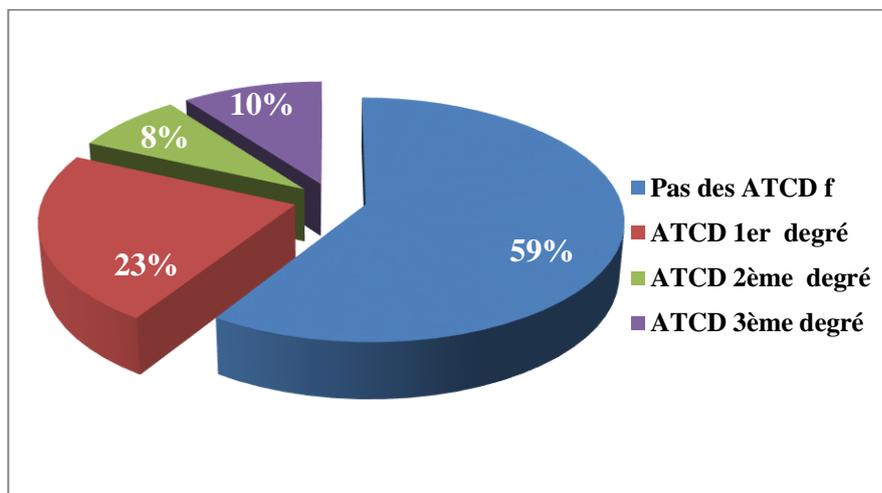


Figure 12: Répartition des patients en fonction des antécédents familiaux

Les malades ayant des ATCD f représentent 41% de la population avec une prédominance des ATCD 1^{er} degré par rapport aux ATCD 3^{ème} et 2^{ème} degrés. Ainsi, les personnes ayant des ATCD f ont un risque élevé d'être atteints du CCR. Nos résultats diffèrent de ceux obtenus par Benbadis et Bendjelloul (2015) montrant que le cancer colorectal survient le plus souvent de manière sporadique et il ne s'agit d'une affection héréditaire que dans environ 4% des cas.

I.7. Répartition des patients selon le stade du cancer colorectal

La répartition des patients selon le stade du cancer est représentée dans la figure 13.

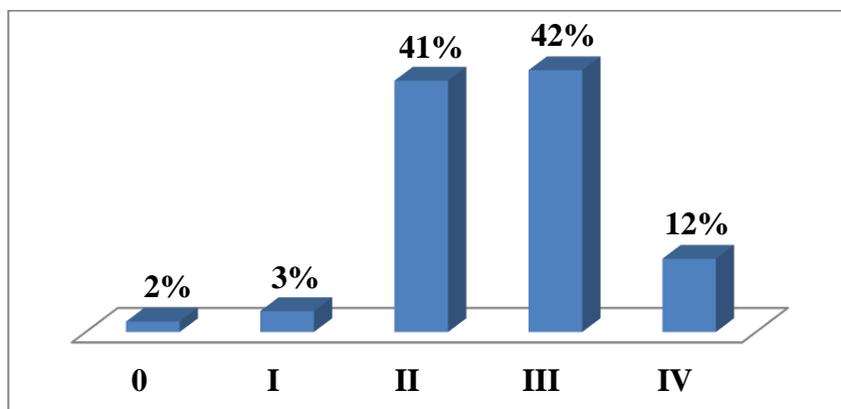


Figure 13: Répartition de patients selon le stade du cancer colorectal

Résultats et discussion

D'après cette classification, les résultats montrent que les stades III et II sont les plus fréquents avec des fréquences très élevées par rapport aux autres stades, donc la majorité des cas sont diagnostiqués à un stade avancé. Nos résultats sont analogues à ceux de Benbadis et Bendjelloul (2015) montrant que le stade II est le plus fréquent avec un pourcentage très élevé par rapport aux autres stades. Les résultats des études faites par Ghalek (2011) indiquent que les stades III et IV sont les plus fréquents.

I.8.Répartition des patients selon le grade du cancer colorectal

La répartition des patients selon le grade du cancer est représentée dans la figure 14.

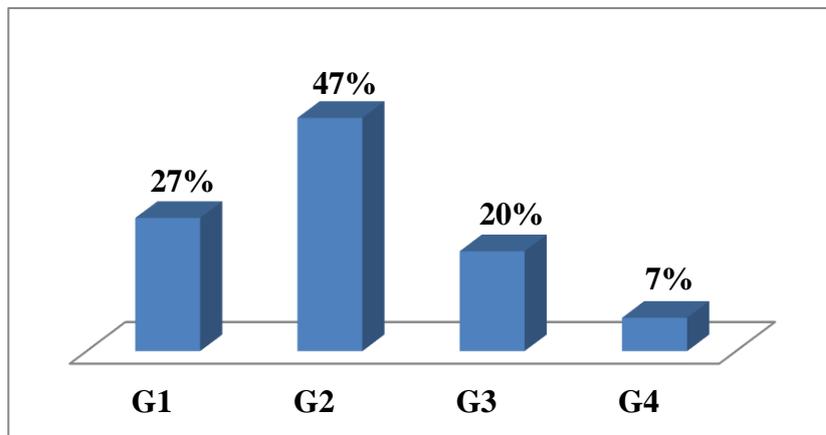


Figure 14: Répartition des patients selon le grade du CCR

Les grades les plus fréquents dans notre population d'étude sont respectivement G2 et G1 où la tumeur est moyennement différenciée pour le G2 et bien différenciée pour le G1 avec une fréquence de 47% et 27% respectivement puis le G3 et G4 où la tumeur est peu ou indifférenciée ce qui confirme que la majorité des cas sont diagnostiqués à un stade avancé.

Nos résultats diffèrent de ceux de Tebibel (2014), Laouar et Daoudi(2016), Bouchouk et Bougheriou (2017) qui ont rapporté que l'ADK bien différencié est dominant, suivi du grade moyennement différencié puis de l'ADK peu différencié.

I.9. Répartition des patients selon le taux des marqueurs tumoraux

La répartition des patients selon le taux des marqueurs tumoraux est représentée dans la figure 15.

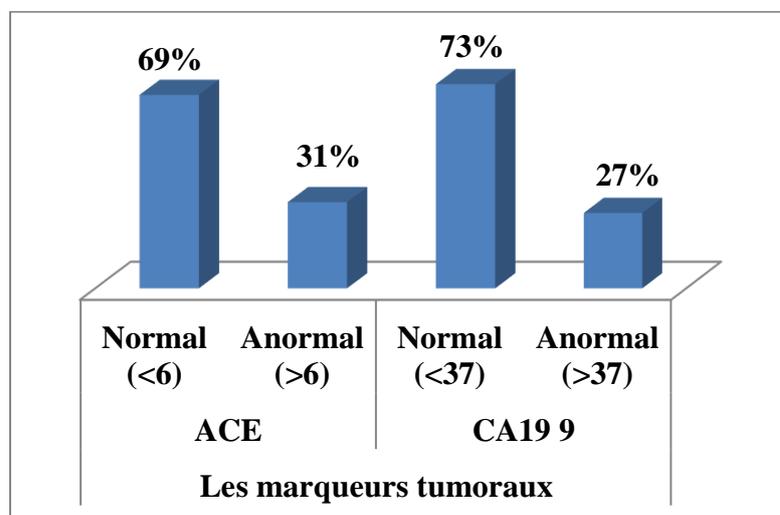


Figure 15: Répartition des patients selon le taux des marqueurs tumoraux

D'après les résultats de cette étude, les patients ayant un taux normal de l'ACE et CA19.9 sont dominants sur les patients ayant un taux anormal de ces marqueurs. Ainsi, le dosage des taux de ces derniers n'est pas recommandé comme méthode précise de dépistage ou de diagnostic du cancer colorectal.

II. Résultats de l'interrogatoire

II.1. Répartition selon la prise du tabac et de l'alcool

II.1.1. Tabac

La répartition des patients selon la consommation du tabac est représentée dans la figure 16. Les sujets interrogés sont répartis en fonction de la prise du tabac (fumeurs et non-fumeurs),

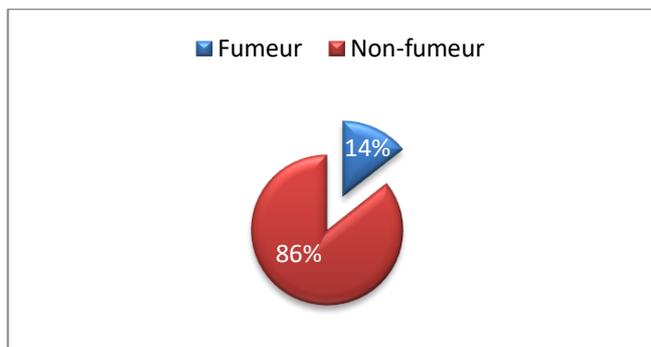


Figure 16 : Répartition des patients selon la consommation du tabac.

Des données récentes en France et en Amérique du nord indiquent que l'alcool et le tabac jouent aussi un rôle dans les phases finales de la formation du cancer. Le tabac favorise l'apparition des polypes, et l'alcool favorise l'augmentation de leur taille (Keli 2013).

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

Dans notre étude, le nombre des non-fumeurs parmi les malades ayant un CCR est plus élevé que ceux des fumeurs. Ces résultats sont analogues à ceux de Cheniti et Djebli, (2016) indiquant un pourcentage de 31 % de fumeurs et 69 % non-fumeurs et ceux de Benbadis et Bendjeloul, (2015) à 40 % de fumeurs et 60 % de non-fumeurs. Ceci ne concorde pas avec la plupart des études qui confirment que le risque du cancer colorectal augmente en fonction de la consommation du tabac (Lüchtenborg *et al.* 2007; Huxley *et al.* 2009; Zielińska et Włodarczyk 2017) et que les fumeurs avaient 8% de risque accru d'avoir un CCR par rapport à ceux qui n'avaient jamais fumé (Parajuli *et al.* 2013).

II.1.2. Les boissons alcoolisées

Les résultats de la consommation de l'alcool sont représentés dans la figure 17.

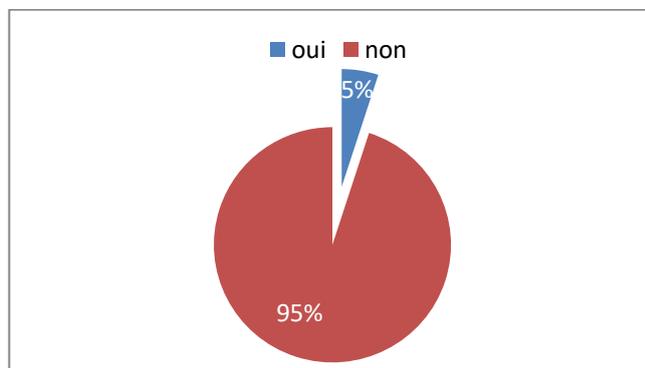


Figure 17 : Répartition selon la consommation des boissons alcoolisées.

L'alcool est un agent cancérigène connu qui peut être associée à un cancer colorectal (Troche *et al.*, 2016). Dans notre étude, le nombre des patients n'ayant jamais pris des boissons alcoolisées est plus élevé que ceux ayant pris ces dernières. Ceci ne concorde pas avec plusieurs enquêtes épidémiologiques montrant une association positive entre le cancer colorectal et la consommation d'alcool (Cho *et al.*, 2004; Fedirko *et al.*, 2011; Moskal *et al.*, 2007; Steinmetz *et al.*, 2007).

II.2. Répartition selon la pratique d'une activité physique 4

Les résultats de la répartition des patients selon la pratique physique sont présentés dans la figure 18.

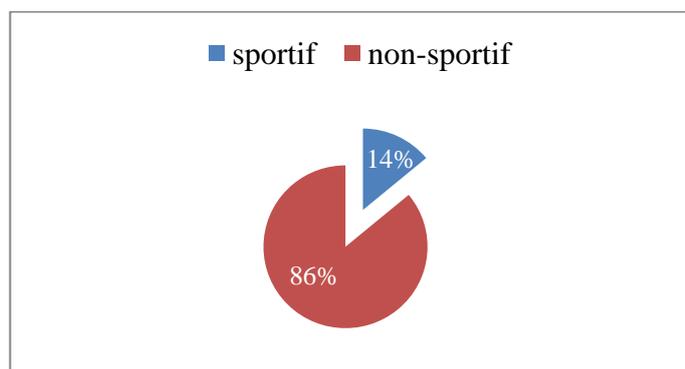


Figure 18 : Répartition des patients selon la pratique du sport

D'après nos résultats, la proportion de la pratique sportive est faible. Alors qu'elle semble être considérée parmi les facteurs protecteurs du CCR. Une méta-analyse de 52 études, montre que les personnes physiquement actives avaient un risque de 20% à 30%

Résultats et discussion

plus faible d'avoir un cancer du côlon par rapport à des individus moins actifs considérant que le risque pourrait être encore réduit à des niveaux encore plus élevés d'activité sportive, même à des niveaux modérés (Chan and Giovannucci 2010).

II.3.Répartition selon le régime alimentaire

II.3.1. Consommation des viandes et dérivés

Nous avons interrogé notre population sur la consommation de trois types de viande par semaine: viande rouge, viande blanche et poisson. Les résultats sont représentés dans la figure 19.

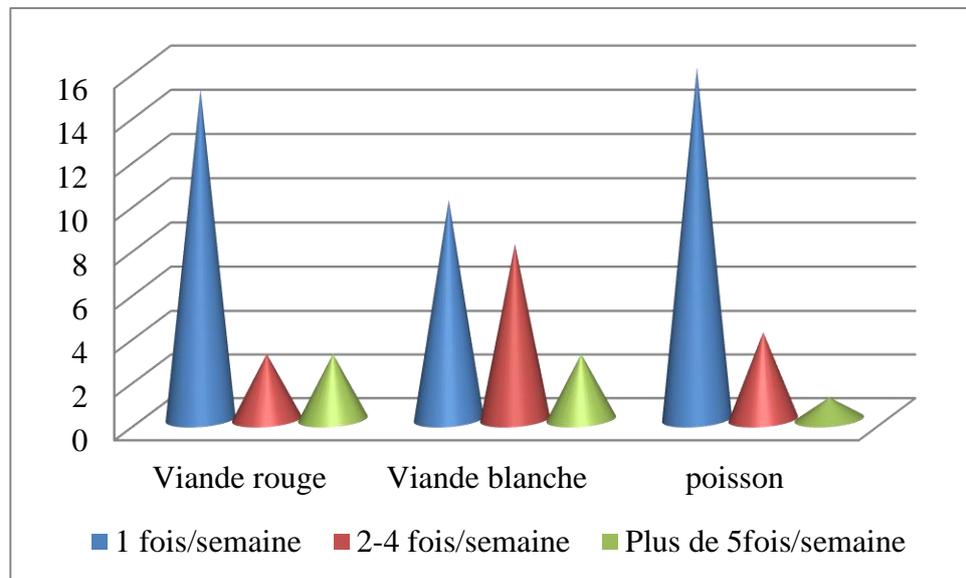


Figure 19 : Répartition selon la consommation des viandes et ses dérivés

- **Viande** : Nos résultats montrent que le nombre des malades qui ne consommaient que peu de viandes est plus élevé par rapport à ceux qui mangeaient des quantités plus importantes. La viande rouge a tendance d'être un facteur de risque pour le CCR ce qui concorde avec plusieurs études qui ont prouvé que la viande rouge est riche en gras ce qui est associée à un risque accru de CCR (Bouvard *et al*, 2015).
- **Poisson** : la majorité des malades ne consommaient que peu de poissons. D'après ces résultats, nous constatons l'absence de l'effet protecteur des poissons contre le CCR prouvé par l'étude de Nayak *et al*. (2009), ainsi que Norat *et al*. (2005) qui ont montré que ces aliments diminuent le risque du CCR. Nos résultats concordent plutôt avec une étude en inde montrant la non implication du poisson dans l'étiologie du CCR (Iswarya *et al*. 2016). Cela revient peut être à la différence de type des poissons consommés, la méthode de cuisson et le mode de préservation.

II.3.2. Consommation de légumes et de fruits

Les résultats de notre étude concernant la consommation de ces deux aliments est représenté dans la figure 20.

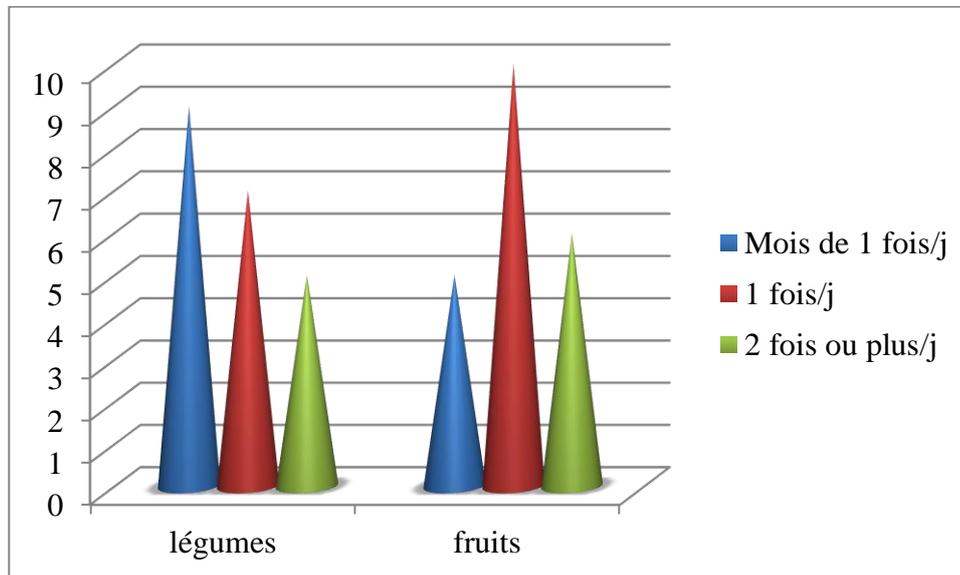


Figure 20 : Répartition selon la consommation des fruits et des légumes

Les légumes et les fruits sont des aliments riches en fibres et en vitamines. Les résultats de notre étude montrent que la plupart des malades consomment les fruits et les légumes de façon quotidienne mais pas similaire (la consommation des fruits est plus élevée que la consommation des légumes). Nous pouvons constater que les fruits et les légumes ne présentent aucune influence sur les tumeurs, donc leur rôle protecteur contre les cancers ne peut être confirmé.

Nos résultats concernant les fruits et les légumes paraissent en accord avec une étude montrant un effet néfaste de légumes verts (Shibata *et al.* 1992), et d'autres études montrant que l'augmentation de CCR est parfois associé à la consommation des fibres de légumes (Fuchs *et al.* 1999; Voorrips *et al.* 2000) et d'autres études de cohorte n'ont pas trouvées l'effet protecteur des légumes et fruits sur l'incidence de CCR (Fuchs *et al.* 1999; Giovannucci *et al.* 2010; Pietinen *et al.* 1999). Contrairement à d'autres études, ces résultats ont aussi suggéré que les fibres alimentaires pouvaient jouer un rôle protecteur vis-à-vis du CCR (Fabre *et al.* 2000; Jänne and Mayer, 2000).

II.3.3. Consommation de produits laitiers

La répartition des patients selon la consommation de produits laitiers est mentionnée dans la figure 21.

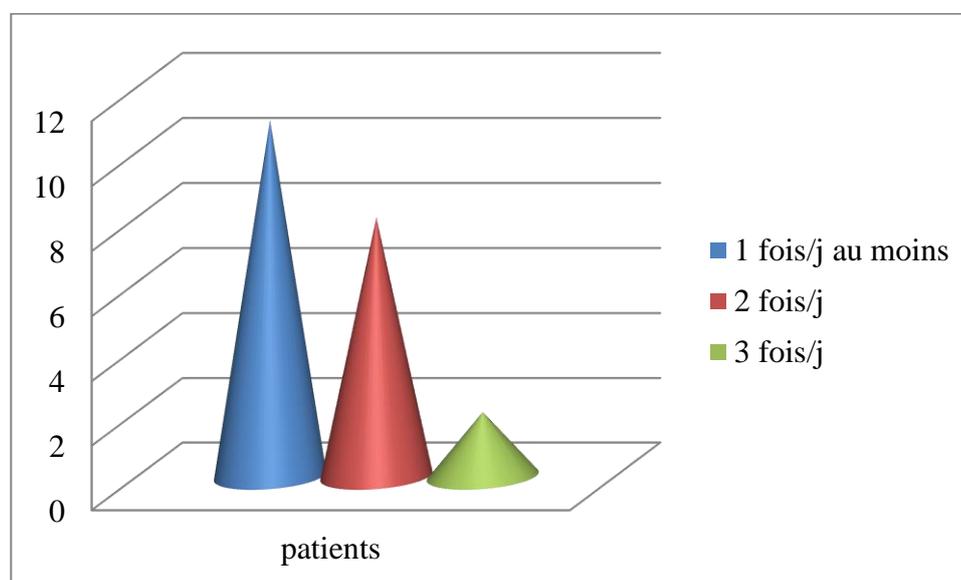


Figure 21 : Répartition selon la consommation de produits laitiers.

Les produits laitiers sont riches en vitamines et en calcium. Nos résultats montrent que la consommation du lait de 1 fois ou moins/jour est plus fréquente. Ces résultats sont moins informatives vis-à-vis de l'effet protecteur de ces produits. Ce qui pourrait s'accorder avec plusieurs études :

- Une étude a été faite pour la confirmation du lien entre la consommation du lait et le risque de la survenue de CCR, les résultats montrant une association inverse entre les deux (Green *et al.* 2014).
- Plusieurs études épidémiologique ont établi un lien direct entre la réduction du nombre de cancers coliques et la vitamine D (réduction du risque relatif de 50%) (Grant et Garland, 2006; Spina *et al.* 2006).
- Cho *et al.* (2004) concluent un effet protecteur du calcium dans les études prospectives. En effet, les consommateurs de calcium ont une risque diminué de plus de 20% de cancer colorectal.

L'absence de l'effet protecteur de ces produits fermentés est en accord avec plusieurs travaux scientifiques qui ont mis en évidence une association inverse entre la consommation des produits laitiers fermentés en particulier le yaourt et le risque du CCR (Boutron-Ruault, 2007).

II.4. Arbres généalogiques

L'arbre généalogique de la famille représentative est mentionné dans la figure 22. Les arbres généalogiques des 20 autres patients sont représentés dans l'annexe 5.

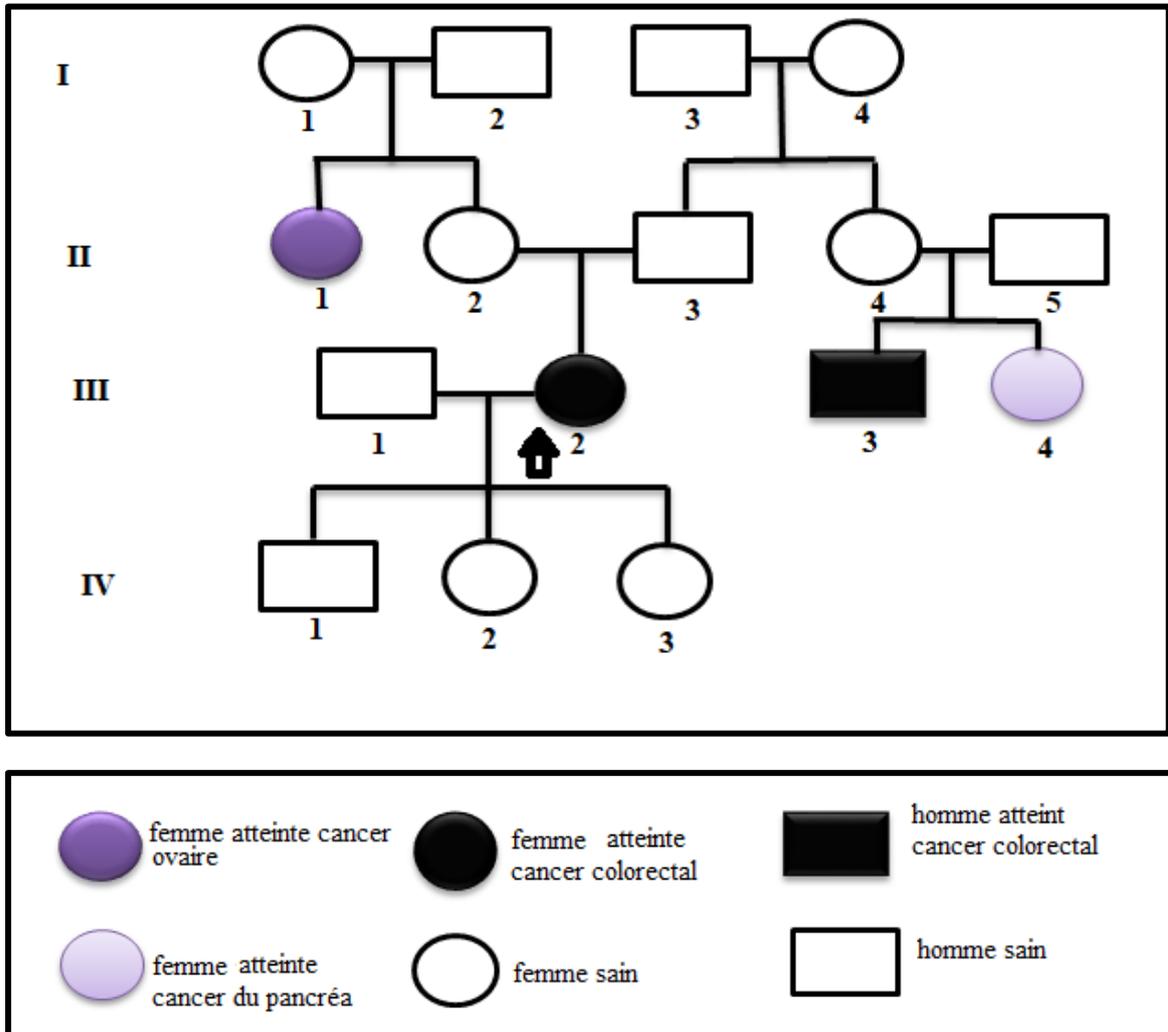


Figure 22 : Arbre généalogique de la famille représentative

L'individu III.2 est une femme atteinte du CCR, son cousin paternel (III.3) et la sœur de ce dernier (III.4) atteints respectivement du CCR et du cancer du pancréa. Sa tante (II.1) atteinte du cancer de l'ovaire. Nous pouvons ainsi conclure que cette arbre représente la forme héréditaire HNPCC du CCR (syndrome de lynch).

III. Marqueurs tumoraux

Les résultats des marqueurs tumoraux sont représentés dans la figure 23, figure 24

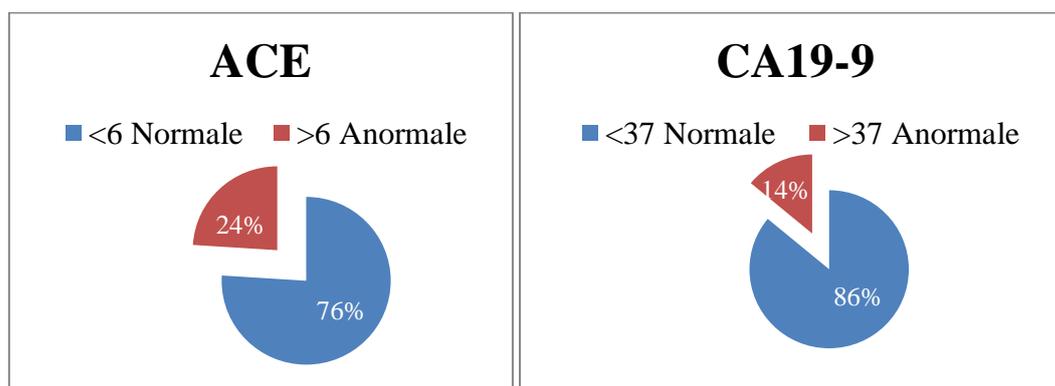


Figure 23 : Répartition selon l'ACE. Figure 24 : Répartition selon l'CA19-9.

Le taux de l'ACE ainsi que le taux du CA19.9 est dans les normes chez 76% et 86% des malades respectivement. La présence ou l'élévation des taux des marqueurs tumoraux est associée le plus souvent au développement d'un cancer mais aussi à des pathologies bénignes variées. De ce fait, ils sont rarement utiles pour le dépistage ou pour la détection précoce des cancers (Sidibé 2015).

IV. Etude analytique cas-témoins des profils génotypique et alléliques du polymorphisme A1298C du gène MTHFR

Pour la mise en évidence du polymorphisme A1298C, le produit PCR de taille de 263pb est digéré par l'enzyme de restriction *MboII*. La présence d'une cytosine en position 1298 au lieu d'une adénine abolit un site de restriction pour la *MboII*. Nous avons observé le résultat de la digestion de l'amplicon : le génotype homozygote sauvage AA donne quatre fragments de 106, 72, 30, et 28 pb, alors que le génotype muté CC donne trois fragments à 136, 72 et 28 pb, le fragment de 136 pb étant la somme des deux fragments 106 et 30 pb comprenant le site de la mutation. Chez les hétérozygotes AC la digestion donne les fragments de 136, 106, 72, 30 et 28 pb. Cependant, il est à noter que dans les différents profils de migration, les fragments de 30 et de 28 pb ne sont pas visibles sur le gel.

Le profil de digestion pour le locus A1298C du gène MTHFR est photographié et représenté dans la figure 25.

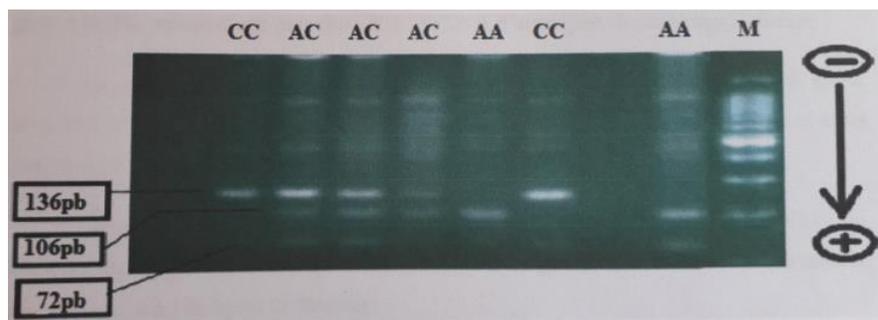


Figure 25: Photographie d'un profil de digestion du polymorphisme A1298C du gène de la MTHFR ; M : un marqueur de poids moléculaire de 50 pb.

Les fréquences génotypique et allélique des différentes formes ont été calculées pour les sujets génotypés : 10 patients et 23 témoins (Tableau 10, Figure 26, Figure 27)

Tableau 10 : Répartition des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme A1298C de la MTHFR

généotype		Patients		Témoins		OR	p-value
		n	%	n	%		
généotype	CC	3	30	5	21.74	/	/
	AC	3	30	8	34.78	0.63(0.09-4.40)	0.63
	AA	4	40	10	43.48	0.66(0.10-4.20)	0.66
allèles	C	6	46.15	13	41.94	/	/
	A	7	53.85	18	58.06	0.84(0.23-3.10)	0.80

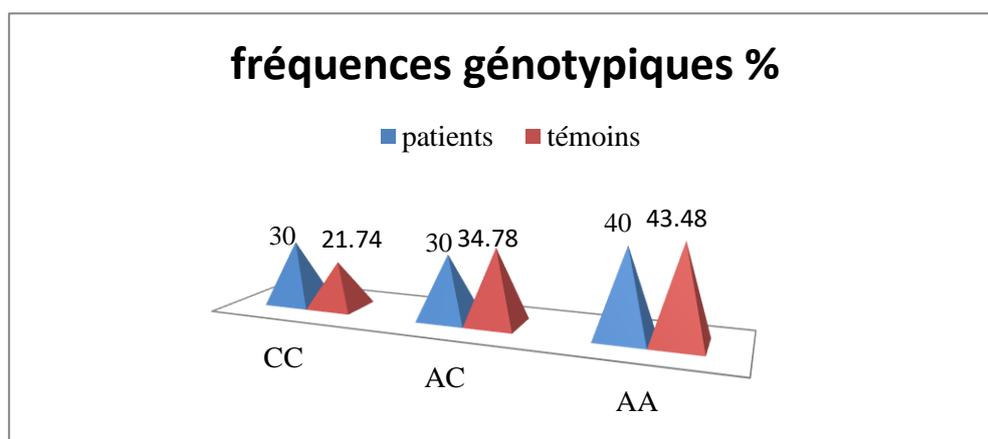


Figure 26 : Fréquences génotypiques du A1298C de la MTHFR des patients et des témoins.

Résultats et discussion

La distribution des fréquences génotypiques du polymorphisme A1298C du MTHFR montre que le génotype sauvage (AA) est le plus fréquent dans les deux populations (patients et témoins), avec une fréquence génotypique de 40% dans la population malade et 43.48% dans la population saine. En ce qui concerne le génotype hétérozygote (AC), il est présent chez les deux populations, avec une fréquence de 30% dans la population malade et 34.78% dans la population saine. Le génotype muté présente ainsi une fréquence de 30% chez la population malade et 21.74% chez les témoins.

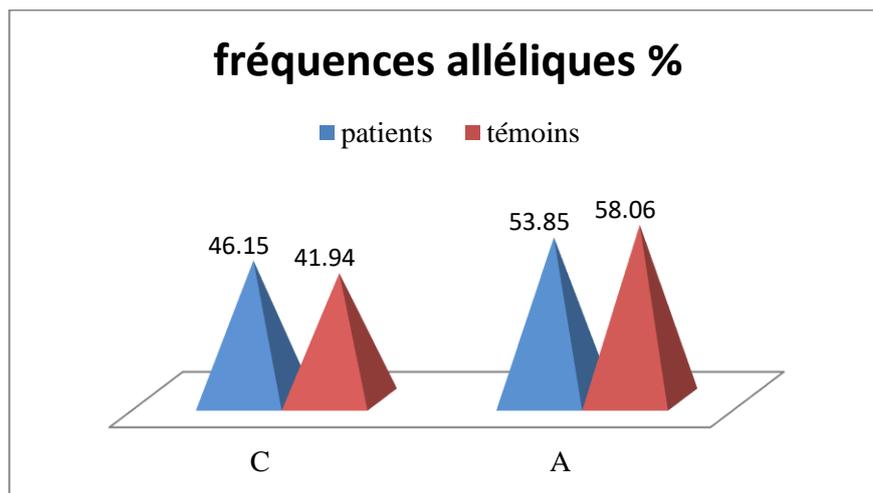


Figure 27: Fréquences alléliques du A1298C de la MTHFR des patients et des témoins

La répartition des fréquences alléliques du A1298C de la MTHFR, indique que l'allèle A est dominant dans les deux populations. Le calcul de l'*odds ratio* (OR) et de la *p-value* suggèrent que le polymorphisme A1298c du MTHFR ne semble pas être impliqué dans la survenue du cancer colorectale ($OR=0.84$; $p-value=0.80$).

Nos résultats sont accord avec plusieurs études :

- Selon Huang *et al.* (2006), la population asiatique ne montre pas d'association dans l'analyse génétique homozygote et récessive du polymorphisme A1298C du gène MTHFR,
- Otani *et al.* (2005) n'a signalé aucune association entre les interactions MTHFR A1298C et les nutriments dans le CCR,
- Selon Fernández-Peralta *et al.* (2009), les génotypes A1298C ne sont pas associés au risque de CCR (valeur $p = 0,9990$).

Résultats et discussion

Néanmoins, de nombreuses études divergent avec nos résultats :

- Selon Huang *et al.* (2006), la population Caucasienne conserve l'effet protecteur du A1298C contre le risque de CCR,
- Selon Yin *et al.* (2004), le génotype de la MTHFR 1298CC était associé à un risque accru lorsque la consommation d'alcool était élevée, mais également à un risque accru de cancer proximal et distal.
- L'allèle variant MTHFR 1298C s'est également avéré faiblement protecteur contre le CCR (Le Marchand *et al.* 2002), le polymorphisme MTHFR A1298C peut être aussi pertinent pour prédire le risque de cancer du côlon, du moins chez les femmes.

Bien que nous n'ayons pas constaté une association entre le polymorphisme A1298C de gène MTHFR et le cancer colorectal. Nous suggérons que l'allèle A en position 1298 de la MTHFR est très conservé dans les deux populations (témoins et malades). Notre effectif est relativement réduit, donc nos résultats ne peuvent pas être concluants.

Conclusion

Notre travail de recherche a consisté en une étude avec quatre volets : une étude rétrospective sur 88 dossiers, une étude généalogique via des interrogatoires, une étude biochimique sur les marqueurs tumoraux ACE et CA19-9 et, enfin une étude génétique analytique cas-témoins par génotypage de la MTHFR pour le polymorphisme A1298C.

Les résultats de notre étude montrent :

- Une prédominance masculine
- Une fréquence plus élevée dans la tranche d'âge 60 -69
- En ce qui concerne le site de la tumeur, une fréquence plus élevée au niveau du colon sigmoïde
- Une prédominance de stade III par rapport aux autres stades
- En ce qui concerne le grade, une fréquence plus élevée au niveau du grade 2
- Les antécédents familiaux de 1er degré sont les plus fréquents
- Les patients ayant un taux normal de l'ACE et CA19 9 sont dominants sur les patients ayant un taux anormal.
- Les facteurs de risque sont : l'âge, la consommation d'alcool et celle du tabac, les viandes rouge et blanche, des antécédents familiaux.
- Les facteurs protecteurs pourrait être le sport, la consommation des poisons, des légumes et des fruits.
- Les marqueurs tumoraux sont plus au moins spécifiques à ce type de cancer. Un taux normal des marqueurs n'élimine pas la présence d'un cancer mais une augmentation de ce taux en cours de surveillance signifie la présence d'une récurrence de la maladie, et doit être fait avant tout traitement.
- L'exploration génotypique dupolymorphismeA1298C du gene de la MTHFR indique que ce dernier n'est pas associé au cancer colorectal. Cependant, nous ne pouvons pas mettre en évidence l'effet réel de ce polymorphisme sur ce type de cancer.

La diminution de l'incidence du cancer colorectal passe par une prévention primaire en adoptant les démarches suivantes :

- Agir sur la cause
- Modifier le mode de vie
- L'éducation sanitaire

Quant à la prévention secondaire, elle passe :

- Le conseil génétique
- Diagnostic précoce
- Dépistage

Références bibliographiques

-A-

- Abbes, a., rechreche, h., brinet, r., boukhiout, s., souilah, n., & benali, m. (2018). Retrospective study of epidemiological, clinicopathological and biological profils of 62 colorectal cancers cases in jijel provence (algeria). *Journal of fundamental and applied sciences*, 10(1), 59-82.
- Aleksandrowicz j. (2016). Cancer colorectal. Pharmanetissarl – suisse copyright creapharma.ch.
- Amier, h., mezzache, a. (2018). Etude rétrospective et exploration du protéome salivaire des patients atteints du cancer colorectal par application de la technique d'électrophorèse monodimensionnelle(master en biochimie appliquée, université frères mentouri constantine1).

-B-

- Bahri m o., 2017,profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer colorectal (a propos de 36 cas), mémoire doctorat en medecine, royaume du maroc, université sidi mohammed ben abdellah.
- Barber, t. D., mcmanus, k., yuen, k. W., reis, m., parmigiani, g., shen, d., ...&velculescu, v. E. (2008). Chromatid cohesion defects may underlie chromosome instability in human colorectal cancers. *Proceedings of the national academy of sciences*, 105(9), 3443-3448.
- Belhamidi, m. S., sinaa, m., kaoukabi, a., krimou, h., menfaa, m., sakit, f., & choho, a. (2018). Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer colorectal: à propos de 36 caswe. *The pan african medical journal*, 30.
- Belov, l., zhou, j., &christopherson, r. I. (2016).colorectal cancer therapeutic antibodies. *Encyclopedia of cancer*, 1-6.
- Benbadis s., bendjelloul r., 2015, cancer colorectal entre facteurs de risque et polymorphisme de l'apolipoprotéine e, mémoire master en biologie, université des frères mentouri constantine .
- Blanchard, p., levy, a., breunot, j., michaud, s., delmas, v., & hennequin, c. (2010). Le cancer du rectum. *Cancer/radiothérapie*, 14, s111-s119.
- Bosman ft, carneiro f, hruban rh, theise nd. (2010). Who classification of tumours of the digestive system. (4th édition). Lyon: international agency for research on cancer (iarc).
- Bouchet, a., &cuillert, j. (1991). La loge rectale et le rectum pelvien. In *anatomie topographique, descriptive et fonctionnelle*(vol. 16, pp. 119-133). Simep villeurbanne.
- Bouchouk m et bougheriou l, 2017, aspects anatomo-histopathologiques du cancer colorectal, master en biologie, université a. Mira - bejaia

- Bouregba, s., & boulenouar, f. Z. (2015). Cancer du colon (doctoral dissertation) Bouchet, a., & cuilleret, j. (1991). Anatomie topographique, descriptive et fonctionnelle (vol. 2). Elsevier masson
- Bouregba, s., & boulenouar, f. Z. (2015). Cancer du colon (doctoral dissertation)
- Bouregba, s., & boulenouar, f. Z. (2015). Cancer du colon (doctoral dissertation).
- Boutron-ruault, m.c. (2007). : probiotiques et cancer colorectal. Nutrition clinique et métabolisme. Nutr. Clin. Métabolisme 85–88.
- Bouvard, v., loomis, d., guyton, k. Z., grosse, y., el ghissassi, f., benbrahim-tallaa, l., ... & strauf, k. (2015). Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. The lancet oncology, 16(16), 1599-1600.
- Brierley jd, gospodarowicz mk, wittekind c (eds.). (2017). Tnm classification of malignant tumours.(8th édition).wiley blackwell.

-C-

- Chan, A. T., & Giovannucci, E. L. (2010). Primary prevention of colorectal cancer. Gastroenterology, 138(6), 2029-2043.
- Chan, K.K., Dassanayake, B., Deen, R., Wickramarachchi, R.E., Kumarage, S.K., Samita, S., and Deen, K.I. (2010). Young patients with colorectal cancer have poor survival in the first twenty months after operation and predictable survival in the medium and long-term: analysis of survival and prognostic markers. World J. Surg. Oncol. 8, 82.
- Chan, P. W. W., Ngu, J. H., Poh, Z., & Soetikno, R. (2017). Colorectal cancer screening. Singapore medical journal, 58(1), 24.
- Chen, W. S., Chen, J. Y., Liu, J. M., Lin, W. C., King, K. L., Whang-Peng, J., & Yang, W. K. (1997). Microsatellite instability in sporadic-colon-cancer patients with and without liver metastases. International journal of cancer, 74(4), 470-474.
- Cheniti, M., Djebli, I. (2016). Étude statistique des facteurs de risque liés à la survenue du Cancer Colorectal dans la région de Constantine (Master en Génétique Moléculaire, Université Frères Mentouri Constantine1).
- Cho, E., Smith-Warner, S. A., Spiegelman, D., Beeson, W. L., van den Brandt, P. A., Colditz, G. A., ... & Goldbohm, R. A. (2004). Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. Journal of the National Cancer Institute, 96(13), 1015-1022.
- Collins, F. S., Green, E. D., Guttmacher, A. E., & Guyer, M. S. (2003). A vision for the future of genomics research. Nature, 422(6934), 835.

Curtin, K., Bigler, J., Slattery, M. L., Caan, B., Potter, J. D., & Ulrich, C. M. (2004). MTHFR C677T and A1298C polymorphisms: diet, estrogen, and risk of colon cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 13(2), 285-292.

-D-

Daly-Schweitzer, N. (2008). *Cancérologie clinique*. Elsevier Masson 261-263.

Diaz, L. A., Marabelle, A., Delord, J. P., Shapira-Frommer, R., Geva, R., Peled, N., ...& Jaeger, D. (2017). Pembrolizumab therapy for microsatellite instability high (MSI-H) colorectal cancer (CRC) and non-CRC.

Dubois, J. B., & Grenier, J. (2000). *Les marqueurs tumoraux*. Editions Espaces 34,82.

Duffy, M. J., van Dalen, A., Haglund, C., Hansson, L., Klapdor, R., Lamerz, R., ...&Topolcan, O. (2003). Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *European journal of cancer*, 39(6), 718-727.

-E-

Edge, S.B., and Compton, C.C.(2010).The American Joint committee on cancer : the 7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM.*Ann. Surg. Oncol.* 17, 1471-1474.

-F-

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

Fedirko, V., Tramacere, I., Bagnardi, V., Rota, M., Scotti, L., Islami, F., ... & Boffetta, P. (2011). Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose–response meta-analysis of published studies. *Annals of oncology*, 22(9), 1958-1972.

Fernández-Peralta, AM, L. Daimiel, N. Nejda, D. Iglesias, V. Medina Arana et JJ González-Aguilera (2009). Association des polymorphismes MTHFR C677T et A1298C au risque de cancer colorectal, caractéristique génétique et épigénétique des tumeurs et réponse à la chimiothérapie. *Journal international de la maladie colorectale*, 25 (2), 141-151.

Fuchs, C. S., Giovannucci, E. L., Colditz, G. A., Hunter, D. J., Stampfer, M. J., Rosner, B., ... & Willett, W. C. (1999). Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *New England Journal of Medicine*, 340(3), 169-176.

-G-

- Ghalek M., 2011, étude épidémiologique anatomopathologique et génotypique du cancer du colon dans une population de l'Ouest algérien, Mémoire doctorat en biologie, Université d'Oran.
- Ghebriout, B., Moualek, S., Taibi, A., &Korso, C. (2012). Classification anatomique des régions topographiques triangulaires du corps humain. *Morphologie*, 96(314-315), 108-109.
- Giovannucci, E., Harlan, D.M., Archer, M.C., Bergenstal, R.M., Gapstur, S.M., Habel, L.A., Pollak, M., Regensteiner, J.G., and Yee, D. (2010). Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 33, 1674–1685.
- Gos, M., &Szpecht-Potocka, A. (2002). Genetic basis of neural tube defects. II. Genes correlated with folate and methionine metabolism. *Journal of applied genetics*, 43(4), 511-524.
- Goyette, P., &Rozen, R. (2000). The thermolabile variant 677C→ T can further reduce activity when expressed in cis with severe mutations for human methylenetetrahydrofolatereductase. *Human mutation*, 16(2), 132-138.
- Goyette, P., Pai, A., Milos, R., Frosst, P., Tran, P., Chen, Z., ... &Rozen, R. (1998). Gene structure of human and mouse methylenetetrahydrofolatereductase (MTHFR). *Mammalian Genome*, 9(8), 652-656.
- Grant, W.B., and Garland, C.F. (2006). The association of solar ultraviolet B (UVB) with reducing risk of cancer: multifactorial ecologic analysis of geographic variation in ageadjusted cancer mortality rates. *Anticancer Res.* 26, 2687–2699.
- Green, C.J., de Dauwe, P., Boyle, T., Tabatabaei, S.M., Fritschi, L., and Heyworth, J.S. (2014). Tea, Coffee, and Milk Consumption and Colorectal Cancer Risk. *J. Epidemiol.* 24, 146–153.

-H-

- Histo ,Lorins, M. C. F. B. (2006). ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET HISTOLOGIQUE DES TUMEURS COLO-RECTALES AU MALI: A PROPOS DE 252 CAS (Doctoral dissertation, Thèse de Médecine. Mali).
- Huang, Y., Han, S., Li, Y., Mao, Y., & Xie, Y. (2006). Different roles of MTHFR C677T and A1298C polymorphisms in colorectal adenoma and colorectal cancer: a meta-analysis. *Journal of Human Genetics*, 52(1), 73–85.
- Huerta, S. (2008). Recent advances in the molecular diagnosis and prognosis of colorectal cancer. *Expert review of molecular diagnostics*, 8(3), 277-288.

Huxley, R. R., Ansary-Moghaddam, A., Clifton, P., Czernichow, S., Parr, C. L., & Woodward, M. (2009). The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. *International journal of cancer*, 125(1), 171-180.

-I-

Izmirli, M. (2012). Une revue de la littérature sur le MTHFR (polymorphismes C677T et A1298C) et le risque de cancer. *Rapports de biologie moléculaire*, 40 (1), 625–637.

-J-

Janah, H., Elouazzani, H., Souhi, H., Naji-Amrani, H., Zegmout, A., Rhorfi, I. A., & Abid, A. (2014). Est-ce que le fumeur connaît les méfaits du tabac?. *The Pan African Medical Journal*, 19.

Jankowski, J. A., & Hawk, E. T. (Eds.).(2013). *Handbook of gastrointestinal cancer*. Wiley-Blackwell.

Jänne, P.A., and Mayer, R.J. (2000). Chemoprevention of colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 342, 1960–1968.

Järvinen, H. J., Aarnio, M., Mustonen, H., Aktan–Collan, K., Aaltonen, L. A., Peltomäki, P., ... & Mecklin, J. P. (2000). Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology*, 118(5), 829-834.

-K-

Kahlenberg, M. S., Sullivan, J. M., Witmer, D. D., & Petrelli, N. J. (2003). Molecular prognostics in colorectal cancer. *Surgical oncology*, 12(3), 173-186.

Kahlenberg, M. S., Sullivan, J. M., Witmer, D. D., & Petrelli, N. J. (2003). Molecular prognostics in colorectal cancer. *Surgical oncology*, 12(3), 173-186.

Keli, Z. (2013). Profil épidémiologique du cancer colorectal dans la région orientale (Doctoral dissertation, Thèse de doctorat en médecine, Fès).

Khaw, K. T., Wareham, N., Bingham, S., Luben, R., Welch, A., & Day, N. (2004). Preliminary communication: glycated hemoglobin, diabetes, and incident colorectal cancer in men and women: a prospective analysis from the European prospective investigation into Cancer–Norfolk Study. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 13(6), 915-919.

-L-

- Laouar H et Daoudi S. (2016). Le cancer colorectal Profil épidémiologique anatomopathologique-immunohistochimique. Mémoire Master Université des frères Mentouri Constantine Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, 43.
- Le Marchand, L., Donlon, T., Hankin, J. H., Kolonel, L. N., Wilkens, L. R., & Seifried, A. (2002). B-vitamin intake, metabolic genes, and colorectal cancer risk (United States). *Cancer Causes & Control*, 13(3), 239-248.
- Libutti SK, Saltz LB, Willett CG, Levine RA. Cancer of the colon. devita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA. (2015). *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. (10th Édition). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 57: 768 - 812.
- Libutti SK, Willett CG, Saltz LB, Levine RA. Cancer of the rectum. devita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA. (2015). *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. (10th Édition). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 60: 823 - 841.
- Locker, G. Y., Hamilton, S., Harris, J., Jessup, J. M., Kemeny, N., Macdonald, J. S., ...& bastjr, R. C. (2006). ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *Journal of clinical oncology*, 24(33), 5313-5327.
- Lowe, S. W., Ruley, H. E., Jacks, T., & Housman, D. E. (1993). P53-dependent apoptosis modulates the cytotoxicity of anticancer agents. *Cell*, 74(6), 957-967.
- Lüchtenborg, M., White, K. K., Wilkens, L., Kolonel, L. N., & Le Marchand, L. (2007). Smoking and colorectal cancer: different effects by type of cigarettes?. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 16(7), 1341-1347.
- Lynch, H. T., Lynch, J. F., Lynch, P. M., & Attard, T. (2008). Hereditary colorectal cancer syndromes: molecular genetics, genetic counseling, diagnosis and management. *Familial cancer*, 7(1), 27-39.

-M-

- Markowitz, SD, et Bertagnolli, MM (2009). Base moléculaire du cancer colorectal. *Journal de médecine de la Nouvelle-Angleterre*, 361 (25), 2449-2460.
- Mccubrey, J. A., Steelman, L. S., Chappell, W. H., Abrams, S. L., Wong, E. W., Chang, F., & Stivala, F. (2007). Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-molecularcellresearch*, 1773(8), 1263-1284.

Meddah, D., Meddah, B., Tir Touil, A., Ghalek, M., and Sahraoui, T. (2009). Étude épidémiologique du cancer du côlon chez des patients de l'Ouest algérien. *J. Afr. Cancer Afr. J. Cancer* 1, 31–35.

Moskal, A., Norat, T., Ferrari, P., & Riboli, E. (2007). Alcohol intake and colorectal cancer risk: A dose–response meta-analysis of published cohort studies. *International journal of cancer*, 120(3), 664-671.

Munteanu, I., & Mastalier, B. (2014). Genetics of colorectal cancer. *Journal of medicine and life*, 7(4), 507.

Munteanu, I., Mastalier, B., Munteanu, M.L., Crihana, C., Ciurea, M., & Petrescu, M. (2015). The relationship between K-RAS gene mutation, some degree of differentiation and tumor markers in advanced colorectal cancer. *Management in Health*, 18(4) .

-N-

Nayak, S. P., Sasi, M. P., Sreejayan, M. P., & Mandal, S. (2009). A case-control study of roles of diet in colorectal carcinoma in a South Indian Population. *Asian Pac J Cancer Prev*, 10(4), 565-8.

Norat-Soto, T. (2007). Le rôle de la consommation de viandes, charcuteries et poissons dans l'étiologie de cancer du côlon et du rectum: résultats de l'Etude Prospective Européenne sur la Nutrition et le Cancer (EPIC) (Doctoral dissertation, agroparistech).

-O-

Olivier, S., Mir, A. M., Michalski, J. C., & Lefebvre, T. (2011). Signalisation et prédispositions métaboliques liées au cancer colorectal. *Médecine/sciences*, 27(5), 514-520.

O'Sullivan, B., Brierley, J., Byrd, D., Bosman, F., Kehoe, S., Kossary, C., ...& Gospodarowicz, M. (2017). The TNM classification of malignant tumours—towards common understanding and reasonable expectations. *The Lancet Oncology*, 18(7), 849-851.

Otani T, Iwasaki M, Hanaoka T, Kobayashi M, Ishihara J, Natsukawa S, Shaura K, Koizumi Y, Kasuga Y, Yoshimura K, Yoshida T, Tsugane S (2005) Folate, vitamin B6, vitamin B12, and vitamin B2 intake, genetic polymorphisms of related enzymes, and risk of colorectal cancer in a hospital-based case-control study in Japan. *Nutr Cancer* 53:42–50.

Oukkal, M., Bouzid, K. (2006). Etudes épidémiologiques des cancers colorectaux au service d'oncologie médicale du CPMC d'Alger. *Registre tumor Alger*, 3-64.

-P-

- Parajuli, R., Bjerkaas, E., Tverdal, A., Selmer, R., Le Marchand, L., Weiderpass, E., & Gram, I. T. (2013). The increased risk of colon cancer due to cigarette smoking may be greater in women than men. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 22(5), 862-871.
- Penna, C. (2005). Cancer du rectum. Blanc B, Siproudhis L. *Pelvipérinéologie*, 427-37.
- Philippe R., Emmanuel M., Sophie D., Julien T.(2006) *Les cancers digestifs*, Springerverlag.
- Pietinen, P., Malila, N., Virtanen, M., Hartman, T.J., Tangrea, J.A., Albanes, D., and Virtamo, J. (1999). Diet and risk of colorectal cancer in a cohort of Finnish men. *Cancer Causes Control CCC* 10, 387–396.
- Puddu, M., & Tafforeau, J. (2006). Cancer colorectal. Etat des connaissances et données disponibles pour le développement d'une politique de santé en Belgique–ISSP.

-R-

- Reya, T., & Clevers, H. (2005). Wnt signalling in stem cells and cancer. *Nature*, 434(7035), 843.

-S-

- Sahli, a., attafi, m. (2018). Le cancer colorectal : etude épidémiologique et dosage des marqueurs tumoraux ace et ca19.9(master en biochimie, université frères mentouri constantine1).
- Schwahn, b., & rozen, r. (2001).polymorphisms in the methylenetetrahydrofolatereductase gene. *American journal of pharmacogenomics*, 1(3), 189-201.
- Scoazec, j.-y., and sabourin, j.-c. (2010). [2010: the seventh edition of the tnm classification]. *Ann. Pathol.* 30, 2–6.
- Scotte.f ;colonna.p ;andrieu.j.-m. (2002). *Cancérologie .ellipses* , (237-238) , 2-7298-1 196-6 .
- Sedkaoui c. (2015). *Chimiothérapie et thérapie ciblée dans le cancer colorectalmétastatique*. Thèse doctorat, université mouloud mammeri de tizi-ouzou,185.
- Shia, j., ellis, n. A., paty, p. B., nash, g. M., qin, j., offit, k., ...& wong, w. D. (2003). Value of histopathology in predicting microsatellite instability in hereditary nonpolyposis colorectal cancer and sporadic colorectal cancer. *The american journal of surgical pathology*, 27(11), 1407-1417.
- Shibata, a., paganini-hill, a., ross, r. K., & henderson, b. E. (1992). Intake of vegetables, fruits, beta-carotene, vitamin c and vitamin supplements and cancer incidence among the elderly: a prospective study. *British journal of cancer*, 66(4), 673.
- Sidibé, f. (2015). *Aspects épidémiologiques et histopathologiques des cancers colorectaux*.

Spina, c.s., tangpricha, v., uskokovic, m., adorinic, l., maehr, h., and holick, m.f. (2006). Vitamin d and cancer. *Anticancer res.* 26, 2515–2524.

Steinmetz, j., spyckerelle, y., guéguen, r., & dupré, c. (2007). Le tabac et l'alcool augmentent le risque d'adénomes et de cancers colorectaux: étude comparant 3 292 cas avec 5 456 témoins dans une population à risque moyen ayant eu un test de dépistage de sang dans les selles positif. *La presse médicale*, 36(9), 1174-1182.

-T-

Tebibel S ., Zouaghi Y ., Atallah S ., Mechati C ., Messaoudi et Kabbouche S.(2014). Colorectal Cancer: Epidemiological Study, Clinical, Pathological animmunohistochemical Examination in Patients of Eastern Algeria. *Int. J. Pharm.Sci. Rev. Res*, 26(2): 13-18.

Troche, J. R., Mayne, S. T., Freedman, N. D., Shebl, F. M., Guertin, K. A., Cross, A. J., & Abnet, C. C. (2016). Alcohol consumption-related metabolites in relation to colorectal cancer and adenoma: two case-control studies using serum biomarkers. *Plos one*, 11(3).

-V-

Vogelstein, B., & Kinzler, K. W. (Eds.). (2002). *The genetic basis of human cancer* (Vol. 821). New York: mcgraw-Hill.

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

-W-

Walther, A., Johnstone, E., Swanton, C., Midgley, R., Tomlinson, I., & Kerr, D. (2009). Genetic prognostic and predictive markers in colorectal cancer. *Nature Reviews Cancer*, 9(7), 489.

Wadler, S., Bajaj, R., Neuberg, D., Agarwal, V., & Haynes, H. (1997). Prognostic implications of c-Ki-ras2 mutations in patients with advanced colorectal cancer treated with 5-fluorouracil and interferon: a study of the eastern cooperative oncology group (EST 2292). *The cancer journal from Scientific American*, 3(5), 284-288.

Weisenberger, D. J., Siegmund, K. D., Campan, M., Young, J., Long, T. I., Faasse, M. A., ...& Koh, H. (2006). CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nature genetics*, 38(7), 787.

Weisenberger, D. J., Siegmund, K. D., Campan, M., Young, J., Long, T. I., Faasse, M. A., ...&Koh, H. (2006). CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nature genetics*, 38(7), 787.

-Y-

Yin, G., S. Kono, K. Toyomura, T. Hagiwara, J. Nagano, T., T.,... Imaizumi, N. (2004). Polymorphismes de la méthylène-tétrahydrofolate réductase C677T et A1298C et cancer colorectal: étude sur le cancer colorectal de Fukuoka. *Cancer Science*, 95 (11), 908–913.

-Z-

Zielińska, M., & Włodarczyk, J. (2017). Patient's Guide in Colorectal Cancer: Prophylaxis, Diet, and Lifestyle. In *Introduction to Gastrointestinal Diseases Vol. 2* (pp. 155-166). Springer, Cham.

Annexe 1 : questionnaires

- Code :
- Nom et prénom (l'anonymat sera respecté) :
- Age :
- Sexe : féminin masculin
- Poids :
- Prise de tabac : Non-fumeur Fumeur Ancien fumeur Date d'arrêt
- Pratique d'une activité physique (sports, marche, vélo):
Aucune activité Moins d'une heure/ semaine 1 à 3 heures /semaine
Plus de 3 heures /semaine
- Consommation d'alcool :
Jamais Occasionnellement 2 à 3 fois /semaine Tous les jours
- Régime alimentaire :
 - Consommation de viande rouge (bœuf, agneaux.....)
1 fois /semaine 2 à 4 fois /semaine Plus de 5 fois /semaine
 - Consommation de volailles et/ou de viande blanche (poulet, dinde, lapin)
1 fois /semaine 2 à 4 fois /semaine Plus de 5 fois /semaine
 - Consommation de poisson
1 fois /semaine 2 à 4 fois /semaine Plus de 5 fois /semaine
 - Mode de cuisson privilégié
Au four avec matière grasse Au four sans matière grasse Grillé A la
vapeur
 - Consommation de légumes
Moins de 1 fois /jour 1 fois /jour 2 fois ou plus /jour
 - Consommation de fruits
Moins de 1 fois /jour 1 fois /jour 2 fois ou plus /jour
 - Consommation de produits laitiers (lait, fromage, yaourt, crème.....)
1 fois /jour ou moins 2 fois /jour 3 fois /jour

- Présence de polypes colorectaux : oui non
- 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

- **Antécédents tumoraux personnels**

.....
.....

- **Antécédents familiaux**

Type de cancer du père Age de diagnostic

Type de cancer de la mère Age de diagnostic.....

Nombre de frères atteints

Types de cancers des frères

Age de diagnostic.....

Nombre de sœurs atteintes :

Types de cancers des sœurs :.....

Age de diagnostic.....

Grands parents paternels

Types de cancers

Grands parents maternels

Types de cancers

Oncles / tantes

Types de cancers

Cousins / cousines

Types de cancers

Autres informations à rajouter (selon le cas)

.....
.....

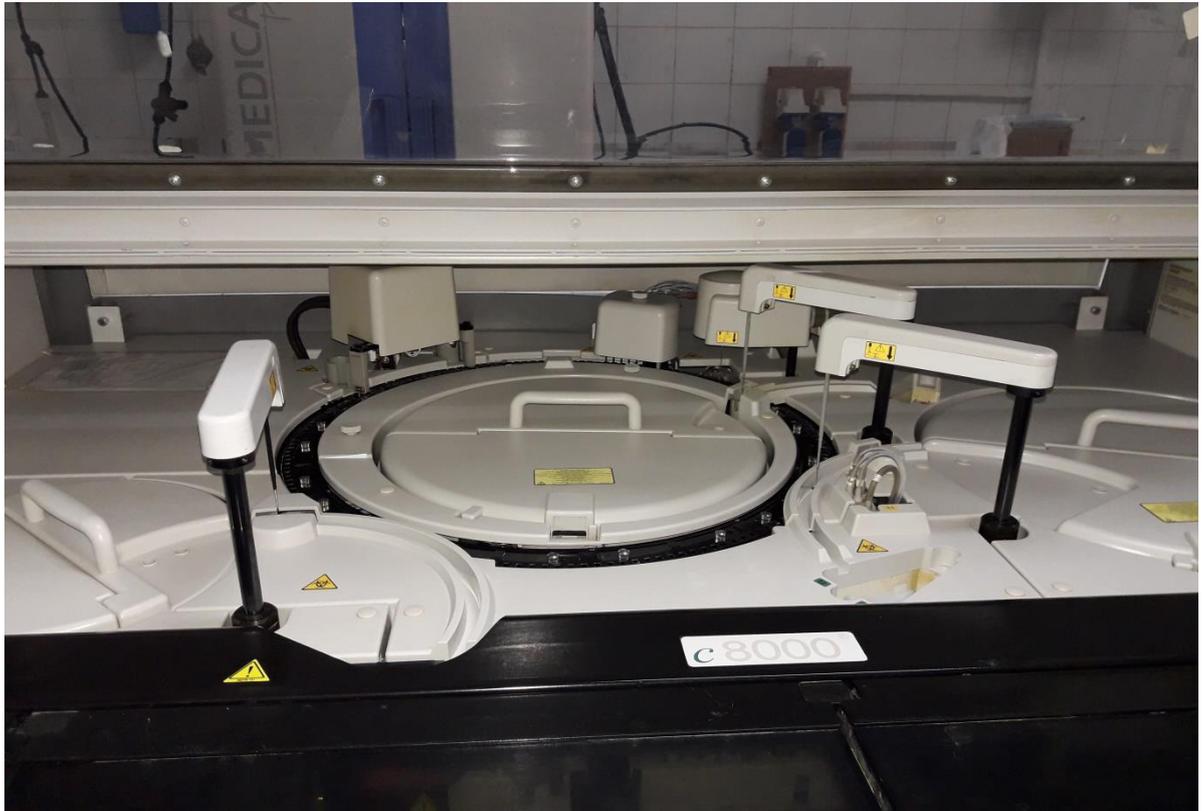
Arbre généalogique :



Annexe 2 : L'automate ARCHITECT ci 8200



Annexe 3 : les réactifs sur l'automate



Annexe 4 : Extraction de l'ADN

A .Préparation des leucocytes

Dans un type Falcon de 50 ml ; mettre le sang total et compléter à 25 ml avec du (TE) Tris EDTA 20 :5.Laisser 10 min dans la glace. Centrifuger 10 min à 3900g (3800rpm). Aspirer le surnageant avec la trompe à vide. Ajouter quelques ml de TE 20 :5 au culot et le remettre en suspension avec une pipette stérile. Compléter à 25 ml avec du TE 20 :5 au culot et laisser 10 min dans la glace. Centrifuger dans les mêmes conditions précédentes. Aspirer le surnageant avec la trompe à vide : obtention du culot leucocytaire.

B. Extraction de l'ADN

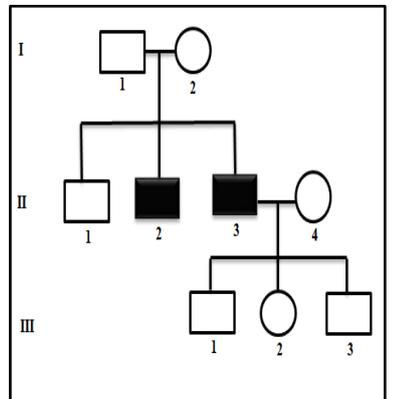
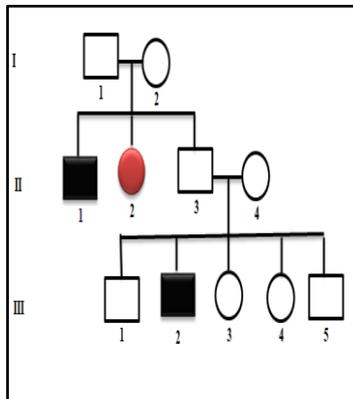
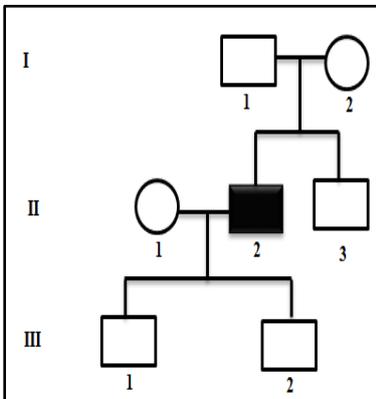
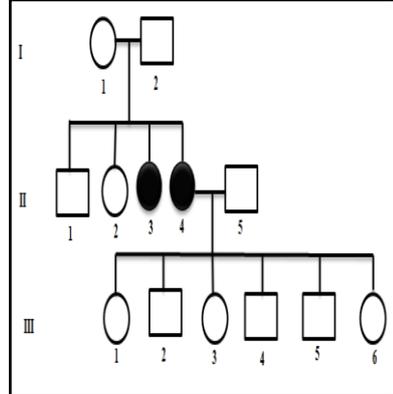
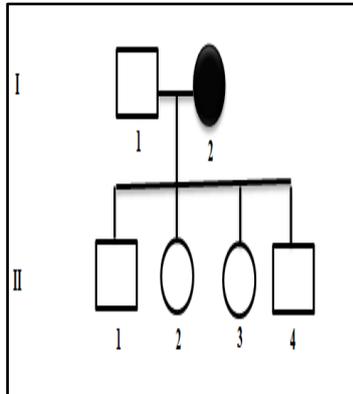
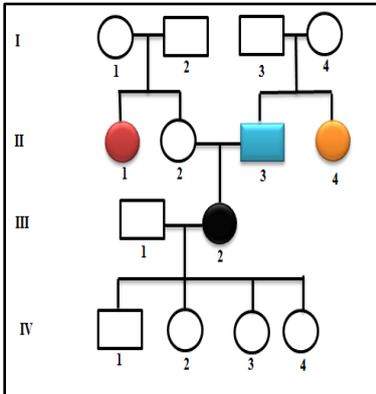
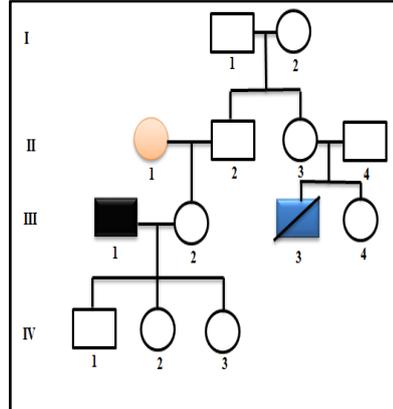
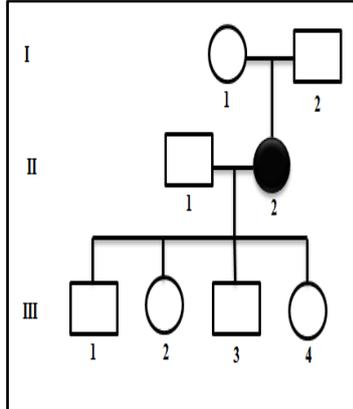
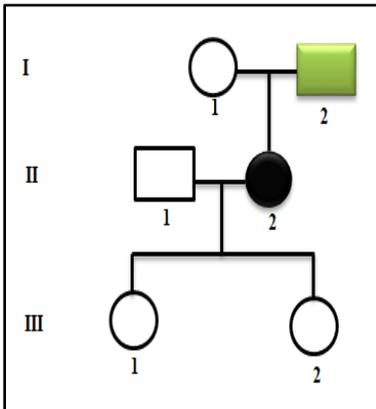
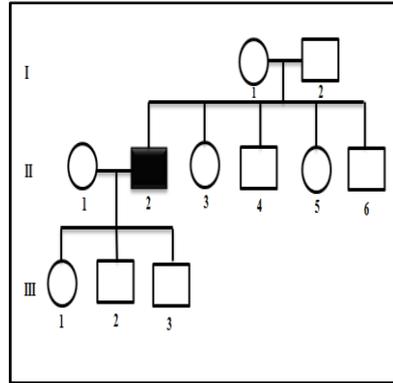
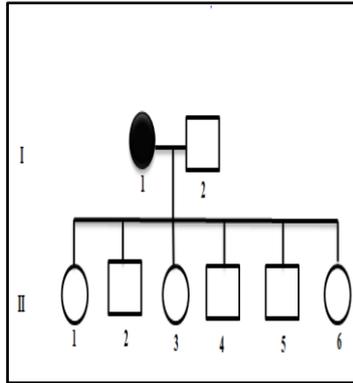
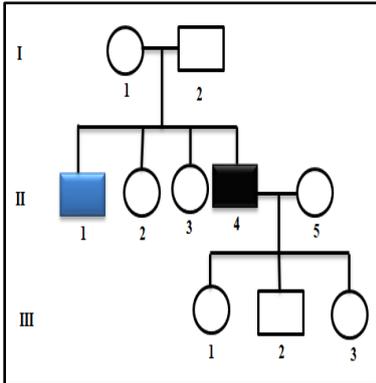
Transvaser le culot de leucocytes dans un tube Falcon de 15 ml. Ajouter 3 ml de tampon de lyse en dilacérant le culot avec passette stérile. Ajouter 200 µl de SDS à 10% (100g SDS+H₂O 1000ml). Ajouter 100µl de protéinase K à 10mg/ml. Agiter le tube sur une roue à 37°C pendant une nuit. Le lendemain ; refroidir dans la glace. Ajouter 1 ml de NaCl 4M ET agiter rigoureusement à la main. Remettre 3 mn dans la glace (précipitation des protéines). Centrifuger 15mn à 2500 rpm. Transverse le surnageant dans un tube Falcon de 50 ml ; ajouter 2 fois son volume d'éthanol absolu préalablement refroidi et agiter en tournant le tube plusieurs fois : la pelote d'ADN se forme. Laisser éventuellement 30 min à -20 °C si la pelote ne se forme pas. Récupérer la pelote d'ADN avec une pipette pasteur et rincer 2 fois dans l'éthanol à 70%. Mettre la pelote dans un tube nunc.

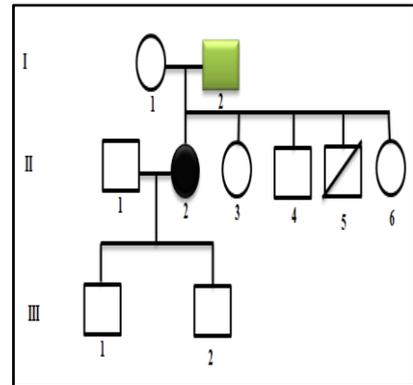
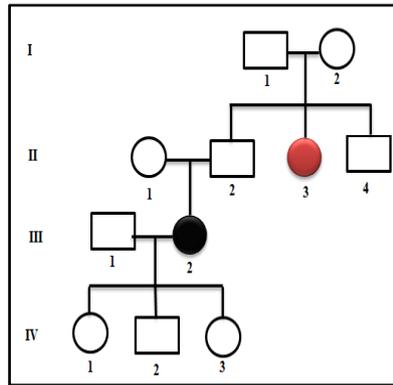
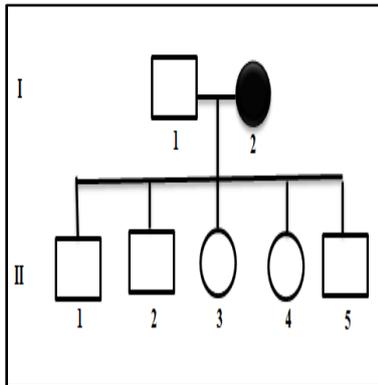
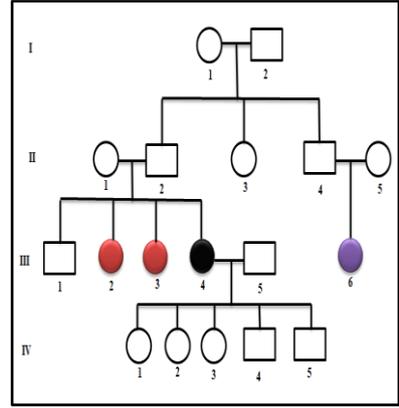
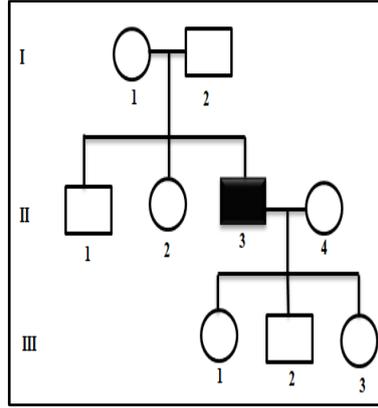
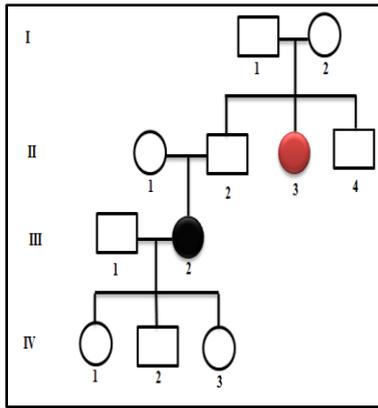
L'ADN génomique doit être manipulé en évitant toute action mécanique violente, il doit être suffisamment long pour être digéré.

C. Solubilisation

Ajouter entre 300 et 1000 µl de TE 10 :1, selon la grosseur de la pelote et la concentration souhaitée. Laisser une nuit sur un agitateur rotateur à 37 °C puis à température ambiante jusqu'à la dissolution complété (1 à 2 jours).

Annexe 5 : les arbres généalogiques





 femme atteint cancer ovarien

 femme atteint cancer colorectal

 homme atteint cancer colorectal

 femme atteint cancer de pancréas

 femme atteint cancer de la rate

 homme atteint cancer du pommion

 femme atteint cancer du sein

 femme atteint cancer du foie

 homme atteint cancer de prostate

 femme saine

 homme sain

Résumé

Le cancer colorectal est une maladie des cellules qui tapissent l'intérieur du côlon ou du rectum. Il se développe à partir d'une cellule initialement normale qui se transforme et se multiplie de façon anarchique. Il arrive au 3^{ème} rang des cancers les plus courants en Algérie.

Le présent travail comprend, d'une part, une étude rétrospective-descriptive qui a porté sur 88 patients atteints de cancer colorectal qui ont été admis au service d'oncologie du CHU Constantine entre Janvier 2018 et Juin 2019. D'autre part, une étude moléculaire menée sur 21 patients atteints du CCR admis au même service, et 23 témoins sains.

Nous avons assigné comme objectifs d'étudier à partir des 21 patients recrutés: les critères personnels, familiaux et biochimiques, et d'autre part, de rechercher par RFLP-PCR d'éventuelles associations entre le polymorphisme A1298C du gène de la MTHFR et le CCR.

Nous avons observé que l'âge moyen ans chez les deux sexes est d'environ 59 ans avec un sexe ratio (H/F) de 1.14. Ainsi, le colon est le plus affecté par rapport au rectum. Malheureusement la majorité des patients atteints du CCR sont diagnostiqués à un stade avancé, 41% des patients atteints de ce dernier ayant des antécédents familiaux dont 23% est du 1^{er} degré, ces personnes ont un risque élevé d'être atteint du CCR.

L'étude biochimique montre que le dosage des taux des marqueurs tumoraux l'ACE et CA19 9 n'est pas recommandé comme méthode précise de dépistage ou de diagnostic du cancer colorectal.

Selon l'étude moléculaire nous avons trouvé que les fréquences génotypiques et alléliques de type sauvage sont les plus fréquentes. L'analyse statistique des résultats préliminaires des génotypages moléculaires, représentée par l'Odds ratio et la p-value, indique l'absence d'association entre le polymorphisme A1298C de la MTHFR et le CCR. Cependant, la taille de l'échantillon ne permet pas d'infirmer ou de confirmer la présence ou l'absence de cette association.

Mots clés : CCR – MTHFR - polymorphisme A1298C - RFLP-PCR

سرطان القولون والمستقيم هو مرض يصيب الخلايا في داخل القولون أو المستقيم. تتطور من خلية عادية مبدئية تتحول وتتضاعف بطريقة فوضوية ، وهو يحتل المرتبة الثالثة من بين أكثر أنواع السرطان شيوعاً في الجزائر.

يشمل العمل الحالي ، من ناحية ، دراسة وصفية بأثر رجعي ركزت على 88 ملف لمرضى سرطان القولون والمستقيم الذين تم قبولهم في قسم الأورام في CHU Constantine بين يناير 2018 ويونيو 2019. من ناحية أخرى ، الدراسة الجزيئية التي أجريت على 21 شخص مريض يعاني من CCR ، و 23 شخص سليم.

كانت أهدافنا هي الدراسة من 21 مريضاً: المعايير الشخصية والعائلية والكيميائية الحيوية من ناحية ، ومن ناحية أخرى ، البحث عن طريق RFLP-PCR عن الارتباطات المحتملة بين تعدد أشكال الجينات MTHFR A1298C و CCR

لاحظنا أن متوسط العمر لكلا الجنسين يبلغ حوالي 59 عامًا ، حيث تبلغ نسبة الجنس (H / F) 1.14 ، القولون هو الأكثر تضرراً مقارنة مع المستقيم. لسوء الحظ ، يتم تشخيص غالبية المرضى الذين يعانون من CRC في مرحلة متقدمة ، 4٪ من المرضى الذين يعانون من CRC لديهم تاريخ عائلي لهذا المرض منهم 23 ٪ من الدرجة الأولى ، هؤلاء الناس معرضون لخطر أكبر لاحتمال الإصابة بمرض CRC

تشير دراسة الكيمياء الحيوية إلى أن فحص مستويات علامات الأورام ACE و CA199 لا ينصح به كطريقة دقيقة للكشف أو تشخيص سرطان القولون والمستقيم.

وفقاً للدراسة الجزيئية ، وجدنا أن الترددات الوراثية والأليلية من النوع السليم هي الأكثر شيوعاً. يشير التحليل الإحصائي للنتائج الأولية للتكوين الوراثي الجزيئي ، ممثلة بنسبة الأرجحية والقيمة p ، إلى عدم وجود ارتباط بين تعدد الأشكال MTHFR A1298C و CCR ومع ذلك ، فإن حجم العينة يجعل من الممكن إبطال أو تأكيد وجود أو عدم وجود هذا الارتباط.

الكلمات المفتاحية : RFLP-PCR - تعدد الأشكال MTHFR - A1298C - CCR

Summary

Colorectal cancer is a disease of cells lining the interior of the colon or rectum. It develops from an initially normal cell which is transformed and multiplies in an anarchic way. It arrives at the 3rd rank of the most common cancers in Algeria.

The present work includes, on the one hand, a retrospective-descriptive study that focused on 88 colorectal cancer patients who were admitted to the Oncology Department of CHU Constantine between January 2018 and June 2019. On the other hand, a Molecular study conducted on 21 patients with CRC admitted to the same service, and 23 healthy controls.

Our objectives were to study from the 21 recruited patients: the personal, family and biochemical criteria, and on the other hand, to search by RFLP-PCR for possible associations between the MTHFR gene A1298C polymorphism and the CRC.

We observed that the mean age of both sexes is about 59 years old with a sex ratio (H / F) of 1.14. Thus, the colon is the most affected compared to the rectum. Unfortunately, the majority of patients with CRC are diagnosed at an advanced stage, 41% of patients with CRC have a family history of which 23% is the first degree, these people are at a high risk of having CRC.

The biochemical study shows that assaying the levels of tumor markers ACE and CA199 is not recommended as an accurate method of screening or diagnosing colorectal cancer.

According to the molecular study we found that wild-type genotypic and allelic frequencies are the most common. Statistical analysis of the preliminary results of molecular genotyping, represented by Odds ratio and p-value, indicates the absence of association between the MTHFR A1298C polymorphism and the CCR. However, the size of the sample does not make it possible to invalidate or confirm the presence or the absence of this association.

Keywords : CCR - MTHFR - A1298C polymorphism - RFLP-PCR

Année universitaire : 2018-2019

Présenté par : ACHOUCHE abla
BELIBEL khaoula

Etude rétrospective, biochimique et moléculaire du cancer colorectal dans la région de Constantine

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique

Le cancer colorectal est une maladie des cellules qui tapissent l'intérieur du côlon ou du rectum. Il se développe à partir d'une cellule initialement normale qui se transforme et se multiplie de façon anarchique. Il arrive au 3ème rang des cancers les plus courants en Algérie.

Le présent travail comprend, d'une part, une étude rétrospective-descriptive qui a porté sur 88 patients atteints de cancer colorectal qui ont été admis au service d'oncologie du CHU Constantine entre Janvier 2018 et Juin 2019. D'autre part, une étude moléculaire menée sur 21 patients atteints du CCR admis au même service, et 23 témoins sains.

Nous avons assigné comme objectifs d'étudier à partir des 21 patients recrutés: les critères personnels, familiaux et biochimiques, et d'autre part, de rechercher par RFLP-PCR d'éventuelles associations entre le polymorphisme A1298C du gène de la MTHFR et le CCR.

Nous avons observé que l'âge moyen ans chez les deux sexes est d'environ 59 ans avec un sexe ratio (H/F) de 1.14. Ainsi, le colon est le plus affecté par rapport au rectum. Malheureusement la majorité des patients atteints du CCR sont diagnostiqués à un stade avancé, 41% des patients atteints de ce dernier ayant des antécédents familiaux dont 23% est du 1er degré, ces personnes ont un risque élevé d'être atteint du CCR.

L'étude biochimique montre que le dosage des taux des marqueurs tumoraux l'ACE et CA19 9 n'est pas recommandé comme méthode précise de dépistage ou de diagnostic du cancer colorectal.

Selon l'étude moléculaire nous avons trouvé que les fréquences génotypiques et alléliques de type sauvage sont les plus fréquentes. L'analyse statistique des résultats préliminaires des génotypages moléculaires, représentée par l'Odds ratio et la p-value, indique l'absence d'association entre le polymorphisme A1298C de la MTHFR et le CCR. Cependant, la taille de l'échantillon ne permet pas d'infirmer ou de confirmer la présence ou l'absence de cette association.

Mots-clefs : CCR – MTHFR - polymorphisme A1298C - RFLP-PCR

Laboratoires de recherche

Laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire (Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Présidente du jury : Pr. SATTA Dalila (Université Frères Mentouri Constantine 1).

Encadreur : Dr. BECHKRI Sakina (Université Frères Mentouri Constantine 1).

Co-encadreur : Dr. AYACHI Ouarda-Serya (Université Frères Mentouri Constantine 1).

Examinatrice : Mme. BOUDOKHANE Ibtissem (Université Frères Mentouri Constantine 1).