

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université Frères Mentouri Constantine

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة

كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Génétique

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

**OUTILS THERAPEUTIQUES INNOVANTS DANS LE TRAITEMENT
DES CANCERS COLORECTAUX : ESSAIS THERAPEUTIQUES
CELLULAIRES ET GENIQUE**

Présenté et soutenu par : Mlle BOUCHAAR NOURHANE

Le : 13/07/2021

Mlle BOURZAMA FERIAL

Président: Mme GHARZOULI razika – MCA - Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

Encadreur : Mme BOUDOKHAN Ibtissem–MAA- Université Frères Mentouri, Constantine 1.

Examineur : Mme SEMMAME warda - MCB- Université Frères Mentouri, Constantine 1.

Remerciement

On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Au terme de ce travail, on exprime nos profonds remerciements à notre chère encadrante, **Mme BOUDOUKHANE ibtissem mouna** Maitre assistante classe A, pour avoir dirigé ce sujet, pour son aide, ses encouragements, sa disponibilité et tous ces précieux conseils qu'elle nous a prodigué tout au long de la réalisation de ce mémoire

Nos vifs remerciements à notre chère Maitre de conférences classe B **Mme SEMMAME warda** d'avoir accepté de juger ce travail. Votre sens de responsabilité, votre sérieux et votre simplicité ont toujours été pour moi un exemple. Soyez assuré de ma respectueuse considération et de ma profonde reconnaissance.

Et à **Mme GHARZOULI RAZIKA** notre Maitre de conférences classe A, Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence. Nous vous remercions de votre enseignement et nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Veuillez accepter, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.

Nous tenons aussi à remercier chaleureusement **Mme ZIADA hadia** pour le temps qu'elle a pris pour nous aider à réaliser ce travail.

A MA TRES CHERE MAMAN ILHEM

Vous m'avez donné la vie et la volonté de vivre, c'est le plus précieux de tous les dons. J'admire beaucoup votre gentillesse, votre altruisme et votre courage. Merci d'être ce puits intarissable d'amour, ce doux océan. Merci pour votre temps, vos suggestions et tous vos sacrifices. Merci pour vos prières et bénédictions. Vous avez été à mes côtés pour me reconforter, essuyer mes larmes, soulager mes peines et partager mon bonheur. Si je suis ici aujourd'hui, c'est surtout pour vous remercier. Que ce jour soit la réponse à vos prières à long terme. J'espère avoir répondu à vos attentes à mon égard. Vous étiez et vous le serez toujours, le soleil qui illumine ma vie. Sans toi, je ne suis qu'un corps sans âme. Vous êtes la raison de mon existence. Que le Dieu Tout-Puissant vous bénisse du mal et vous donne longévité, santé et bonheur, afin que je puisse vous rendre ce que je vous dois.

A LA MEMOIRE DE MON PERE ABD EL GHANI

A mon père, qui était toujours un homme unique et magnifique avec un cœur en or, le meilleur des pères, tu es parti trop tôt et mon cœur s'est brisé, une souffrance qui ne pourra jamais s'effacer c'est si difficile pour moi d'accepter cette idée cette absence je la vis chaque jour, je repense toujours aux moments que nous avons partagé des magnifiques souvenirs que je ne pourrai jamais oublier tu m'as fourni tout ce qu'un enfant peut demander, et encore plus, ce qui m'a permis de devenir ce que je suis aujourd'hui et j'en suis fier d'être ta fille tu as laissé un grand vide dans ma vie mais sache qu'il y aura toujours une place pour toi dans mon cœur, je t'aime trop.

A MON FRERE HUSSEM ET A MA SŒUR MALAK

Les mots ne suffiront guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je vous porte. Qu'il me soit permis aujourd'hui de vous assurer ma profonde et grande reconnaissance, et que ce travail soit pour vous un exemple à suivre et vous incite à mieux faire

A MES GRANDES MERES, MON GRAND PERE, MES ONCLES ET MES TANTES

Pour leur soutien moral et encouragement qu'ils m'ont toujours apportés durant mes études.

A MA MEILLEURE AMIE

Ma minouche, ca fait déjà de nombreuses années que tu es dans ma vie je sais que je ne suis pas toujours une personne facile à vivre merci d'être toujours là pour moi, d'être l'épaule sur laquelle je peux toujours compter, merci d'être toujours compréhensive et une amie si merveilleuse je te souhaite tout le bonheur possible

A MA BINOME

Je remercie ma binôme et amie ferial, qui a contribué à la réalisation de ce modeste travail, avec laquelle j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler.

Et pour finir je remercie mes amis pour leur écoute, leur présence et leur nombreux encouragements.

NOURHANE

Je dédie ce modeste travail :

- A la mémoire de mon défunt grand- père,
- A mes très chers parents qui m'ont encouragé tout le long de mes études et auxquels je dois tout, ma source de vie, d'amour et d'affection.
- A mes sœurs Racha et Lara ma source de joie et de bonheur.
- A ma grand-mère pour ses prières et son encouragement
- A tous les membres de ma famille (oncles, tantes, cousins et cousines).
- A tous ceux qui me sont très chers
- A tous mes amis.
- A Nourhane , chère amie avant d'être binôme.
- A toute personne qui a contribué par ses conseils, son soutien et son encouragement à la réalisation de ce travail.

Ferial

Liste des matières	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Liste des annexes	
Introduction.....	1
CHAPITRE 1 : RAPPEL ANATOMIQUE ET HISTOLOGIQUE DU COLON RECTUM	2
1.1 Anatomie du colon et du rectum	3
1.2 Le colon.....	3
1.2.1 Colon droit.....	3
1.2.2 Le colon gauche	4
1.2.3 Le rectum	5
2 Fonction du colon rectum	6
3 Histologie	6
3.1 La muqueuse	6
3.2 La sous muqueuse	7
3.3 La musculuse	7
3.4 La séreuse	7
CHAPITRE 2 : CANCERS COLORECTAUX	9
4 Généralités sur le cancer	10
4.1 Définition du cancer	10
4.2 Carcinogénèse	10
4.2.1 Formation de la cellule maligne initiale	10
4.2.2 Formation de la tumeur maligne.....	10
4.2.3 Métastases	10
5 Cancers colorectaux	11
5.1 Données épidémiologiques des cancers colorectaux	11
5.1.1 Epidémiologie mondiale	11
5.1.2 Épidémiologie des CCR en Algérie	13
6 Etiologie des CCR :	14
6.1 Facteurs de risque	15
6.1.1 Facteurs de risque liés au mode de vie	15
6.1.1.1 L'âge	15

6.1.1.2	Comportement alimentaire.....	15
6.1.1.3	Activité physique.....	16
6.1.1.4	Alcool.....	17
6.1.1.5	Tabagisme.....	17
6.1.1.6	Obésité	17
6.1.2	Les facteurs de risque génétique.....	17
6.1.2.1	L'instabilité génomique.....	18
6.1.2.2	L'instabilité chromosomique (CIN ou chromosomal instability)	18
6.1.2.3	L'instabilité microsatellites.....	18
6.1.2.4	Le phénotype méthylateur des îlots CpG (CIMP).....	19
7	Classification des cancers colorectaux	19
7.1	Classification anatomopathologique.....	19
7.1.1	Classification moléculaire.....	20
8	Histopathologie des CCR	21
8.1	Les formes héréditaires.....	22
8.1.1	Formes polyposiques.....	22
8.1.1.1	Polyposes adénomateuses	23
8.1.1.2	Polyposes hamartomateuses	23
8.1.2	Formes non polyposiques	24
8.1.3	Cancers colorectaux rares:.....	24
9	Dépistage	24
10	Le Diagnostic de cancer colorectal	25
10.1	À l'interrogatoire :	25
	Il faut rechercher.....	25
10.2	À l'examen clinique	25
10.3	Examens complémentaires.....	25
10.3.1	Colonoscopie	25
10.3.2	Rectoscopie	26
10.3.3	Lavement baryté (LB).....	26
11	Traitement	26
11.1	La chirurgie.....	29
11.2	La radiothérapie	29
11.3	La chimiothérapie.....	29
11.4	L'immunothérapie.....	30
11.4.1	Immunothérapie active.....	30

11.4.2	Immunothérapie passive ou thérapie ciblée.....	31
CHAPITRE 3	: GÉNÉTIQUE DES CANCERS COLORECTAUX	32
12	Prédisposition génétique au cancer	33
12.1	Proto-oncogènes et oncogènes.....	33
12.2	Gènes suppresseurs de tumeur ou anti-oncogènes.....	33
12.3	Gènes de réparation d'ADN	33
12.4	Gènes du métabolisme des carcinogènes	34
12.5	Patrimoine génétique	34
13	Processus biologique de la cancérisation colique :	34
14	Altérations génétiques des CCR	35
14.1	Les gènes impliqués dans les différents types histologiques du CCR :	37
CHAPITRE 4	: THÉRAPIES CELLULAIRES ET GÉNIQUES APPLIQUÉES DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS COLORECTAUX	42
15	Essais de thérapie cellulaire dans le traitement des cancers colorectaux	43
15.1	Cellules souches	43
15.1.1	Cellules stromales mésenchymateuses	44
15.2	CAR-T cells	46
16	Essais de thérapies géniques dans le traitement des cancers colorectaux	48
16.1	Immunothérapie	48
16.2	La transfection de cellules cancéreuses colorectales avec le gène de la chimiokine MCP-3 (monocyte chemotactic protein-3) retarde la croissance des tumeurs et inhibe les métastases tumorales	50
16.3	Système CRISPR /Cas9 pour la correction des mutations des tumeurs colorectales	50
16.4	Administration orale d'ADN plasmidique en utilisant les microbilles à ADN comme vecteurs 51	
16.5	Thérapie génique par siRNA.....	52
16.6	Thérapie génique du cancer du côlon par le transfert, du mutant Cys84Ala de la Survivine en utilisant des vecteurs AAV (Adeno Associated Viruses)	54
16.7	Adénovirus exprimant RIZ1 dans la thérapie génique suppresseur de tumeur des cancers colorectaux instables par microsatellites 1	55
	Conclusion et perspectives.....	56
	Références bibliographiques	
	Annexes	
	Résumé	

Liste des figures

Figure 1 : L'appareil digestif	3
Figure 2 : Le gros intestin	5
Figure 3 : Structure de la paroi du tube digestif sur une section longitudinale.....	8
Figure 4 : Taux d'incidence et de mortalité par cancer en 2020	12
Figure 5 : Nombre de nouveaux cas du CCR en 2018 chez les deux sexes en Algérie	13
Figure 6 : Etiologie du carcinome du côlon	14
Figure 7 : Stades TNM du cancer colorectal	20
Figure 8 : Mécanisme moléculaire du cancer colorectal	35
Figure 9 : Le microenvironnement tumoral libère certaines molécules pour recruter des cellules souches mésenchymateuses (CSM) vers la tumeur.	44
Figure 10 : Effets pro- et anti-tumoraux des CSM	45
Figure 11 : Approche thérapeutique par cellules T à récepteur antigéniques chimériques (CAR).	47
Figure 12 : Cibles de la thérapie par cellules CAR T dans le CCR	48
Figure 13 : Formation du complexe liposome cationique.....	49
Figure 14 : Protocole thérapeutique utilisant le système.....	49
Figure 15 : Illustration schématique de la préparation du nano-assemblage CP/Ad-SS-GD/RNP et de la délivrance intracellulaire de RNP médiée par CP/Ad-SS-GD.....	51
Figure 16 : Diagramme schématique de la conception du système vectoriel à microbilles.....	52
Figure 17 : Mécanisme de verouillage post-transcriptionnel des siRNA.....	53
Figure 18 : Système de prologue enzymatique dirigé par un virus.....	55

Liste des tableaux

Tableau 1 : Biomarqueurs de diagnostic, de pronostic et prédictif des cancers coliques.....	21
Tableau 2 : Les possibilités de traitements en fonction de l'étendue du cancer colique au moment du diagnostic	27
Tableau 3 : Les possibilités de traitements en fonction de l'étendue du cancer de rectum au moment du diagnostic	28
Tableau 4 : Molécules chimiothérapeutiques et agents ciblés préconisés dans les traitements des cancers colorectaux	30

Liste des abréviations

(ALC): Initiales d'acide linoléique conjugué

APC : Adenomatous polyposis coli

ARN : Acide ribonucléique

ATP: L'adénosine triphosphate

CCR: Cancer colorectal

CIN: Convective Inhibition

Cm : Centimeter

CpG: Dinucléotide

CSH: Cellule souche hématopoïétique

CSM: Cellule souche mésenchymateuse

EGF-R: Estimated glomerular filtration rate

EPCAM: epithelial cell adhesion molecule

FAP: Familial adenomatous polyposis

FOLFOX: Folinic acid (leucovorin) "FOL", Fluorouracil (5-FU) "F", and Oxaliplatin (Eloxatin) "OX".

5-FU : 5-fluorouracile

GST: Glutathion S-transférase

HNPCC : Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer

IMC : Indice de masse corporelle

INC : Institut National Du Cancer

LOH: Loss Of Heterozygosity

MAP: Microtubule-associated proteins

MLH1: Homolog 1 MUTL

mm: millimètre

MMR: Mis match Repair

MSH2: Muts Homolog 2

MSH6 : Muts Homolog 6

MSI: Museum of Science and Industry

MUTYH : MutY DNA glycosylase

Pms2 : PMS1 Homolog 2, Mismatch Repair System Component

PTEN : Phosphatase and TENsin homolog

P53 : Protein 53

SCTAT: Sex-Cord Tumor with Annular tubules

SDN : Syndome de Lynch

STK11: Serine Threonine Kinase 11

TNM : Tumeur ,Nodes et metastases

TRAIL : tumor-necrosis-factor related apoptosis inducing ligand

UICC : Union Internationale pour la lutte Contre le Cancer

%: pourcentage

Annexe 1 : Regroupement des stades pour le cancer colorectal Stadification UICC/AJCC
d'après THESAURUS NATIONAL DE CANCEROLOGIE DIGESTIVE (TNCD)

Les cancers de l'appareil digestif représentent 20% des cancers diagnostiqués chaque année dans le monde, ils constituent donc un problème majeur de santé publique. Le cancer colorectal est omniprésent et extrêmement violent, touchant tout le monde de manière non discriminatoire, dans le monde, le CCR est le troisième type de cancer chez les hommes et les femmes. En Algérie, le cancer colorectal se classe au troisième rang, juste derrière le cancer du cerveau et du poumon chez l'homme, et le cancer du sein et du col de l'utérus chez la femme. De plus, un grand nombre d'études ont finalement montré que le cancer colorectal n'est pas une maladie unique, mais une maladie hétérogène, groupe de tumeurs aux origines génétiques et épigénétiques différentes. Le risque de cette maladie est lié à de nombreux facteurs, notamment l'âge, la génétique, l'alimentation, le tabagisme et certains facteurs environnementaux.

Cette tumeur est habituellement précédée par une lésion précancéreuse, adénome, permettant donc l'instauration d'une stratégie de dépistage précoce, surtout des populations à risque, afin de diminuer l'incidence de ce cancer.

Les traitements du cancer colorectal ont pour objectifs de ralentir (voire d'éradiquer) la tumeur primaire et ses métastases, et de réduire les récives. Les stratégies thérapeutiques des cancers colorectaux sont définies pour chaque patient en fonction de la localisation et du stade TNM de la tumeur. Lorsque le cancer colorectal est diagnostiqué à un stade précoce, c'est-à-dire lorsque la tumeur est localisée, celle-ci peut être réséquée par chirurgie. L'ablation chirurgicale constitue un traitement curatif pour la majorité des patients. En revanche, dès lors que les cellules tumorales ont quitté le site tumoral primaire, une chimiothérapie et/ou des thérapies ciblées sont proposées.

Notre travail sera scindé en deux parties :

- La première partie sera consacrée au cancer colorectal : rappels anatomo-histologiques, carcénogenèse, dépistage, diagnostic et traitement.
- La deuxième partie traitera les essais thérapeutiques cellulaires et géniques appliqués dans le traitement du CCR.

CHAPITRE 1 : RAPPEL ANATOMIQUE ET
HISTOLOGIQUE DU COLON RECTUM

1.1 Anatomie du colon et du rectum

1.2 Le colon

Le colon est un organe essentiel du tube digestif. Appelé aussi « gros intestin » situé dans l'abdomen entre l'intestin grêle et le rectum et il est considéré avec le rectum et le canal anal comme la partie terminale du tube digestif (figure 1). Il mesure 6 cm de diamètre et 1.5 de long, il se développe sur une surface épithéliale égale au trentième de celle du grêle et ne participe pas à l'absorption digestive que dans une proportion de 4 % (Vander *et al.*, 1977).

Le colon est disposé en cadre dans la cavité abdominale et il comporte plusieurs segments qui diffèrent par leur situation, configuration, fixité, rapports et leurs vascularisations.

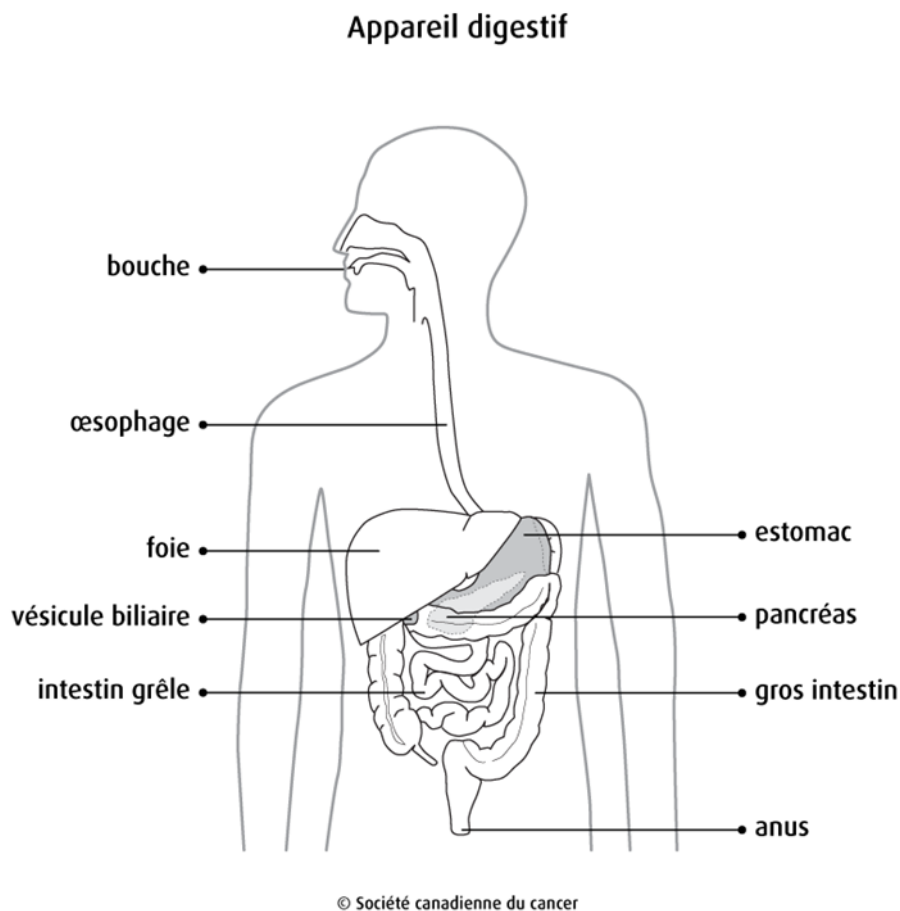


Figure 1 : l'appareil digestif (canada cancer 2018).

1.2.1 Colon droit

Vascularisé par l'artère mésentérique supérieure et il est composé du caecum, du colon ascendant, de l'appendice et de l'angle colique droit (figure 2).

- **Le Caecum**

Le premier segment du côlon, il recouvre généralement la fosse iliaque Droite et est recouvert de péritoine. C'est un segment de forme sacculaire qui reçoit l'iléon terminal et sert d'origine à l'appendice. Il été démontré que les ligaments iléo-cæcaux sont des éléments essentiels de l'activation de la valve que cette zone contenait à la fois la morphologie et la fonction du sphincter (Matthew *et al.*, 2019).

- **L'appendice**

Occupe la zone inférieure postérieure du caecum, à environ 2,5 cm en dessous de la valve iléocaecale. Sa longueur est très variable, allant de 1,2 à 20 cm. Sa position est également très variable.

- **Le colon ascendant**

Est le segment du colon étendu du caecum à l'angle colique droit profondément situé dans la fosse lombaire. Cette partie est un peu plus étroite que le caecum et presque verticale, mesure environ 8 à 15 cm de long chez l'être humain, il communique avec l'iléon par un orifice doué d'une valvule de Bauhin (Hurreau *et al.*, 1970).

- **L'angle colique**

C'est le segment compris entre le colon ascendant et transverse appeler aussi l'angle hépatique, il est situé en avant du rein droit.

C'est habituellement un angle aigu ouvert en bas, en avant et vers la ligne médiane.

1.2.2 Le colon gauche

Vascularisé par l'artère mésentérique inférieure, il comprend les segments suivants : le colon transverse, le colon descendant, l'angle colique gauche, le colon iliaque et à la fin le colon pelvien (figure 2).

- **Le colon transverse**

Le côlon transverse est le segment le plus long du côlon, dont la longueur moyenne peut atteindre 50 cm. Il commence à la flexion hépatique et s'incurve dans une légère direction antéro-inférieure vers la flexion splénique. Il est presque entièrement recouvert par le péritoine viscéral et possède un mésocôlon faussement plus complexe, qui est souvent étroitement lié à l'épiploon (Matthew *et al.*, 2019).

- **L'angle colique gauche**

Est le segment compris entre le colon transverse et le colon descendant appelé aussi l'angle splénique situé en dessous de la rate, cet angle forme un second changement brusque de direction du colon, vers le bas et vers l'arrière (Bernier, 1984).

- **Le colon descendant et le colon iliaque**

Le côlon descendant va de l'hypocondre gauche à la crête iliaque. Profondément appliqué sur la paroi abdominale postérieure, il descend verticalement en suivant le bord externe du rein puis celui du psoas (Gaillot ,2006).

- **Le colon pelvien ou sigmoïde**

Est la portion du gros intestin comprise entre le côlon iliaque en haut et le rectum en bas. C'est la portion mobile du côlon. Encore appelé côlon sigmoïde, du fait que sa forme générale forme une boucle ressemblant à la lettre grecque « sigma », Il se termine en regard du corps de la troisième vertèbre sacrée (James *et al.*, 2016).

Sa longueur est variable, il mesure en moyenne 40 cm et son calibre est petit entre 3 à 5 cm.

1.2.3 Le rectum

Le rectum est la dernière partie du gros intestin (figure 2) entre le côlon sigmoïde et le canal anal. Il débute à la jonction du côlon recto-sigmoïde au niveau de la troisième vertèbre sacrée et se termine au niveau de l'anneau anorectal. Il mesure environ 12 à 15 cm de long et a un diamètre interne similaire à celui du côlon sigmoïde d'origine. Il se dilate près de son extrémité, formant une boule rectale.

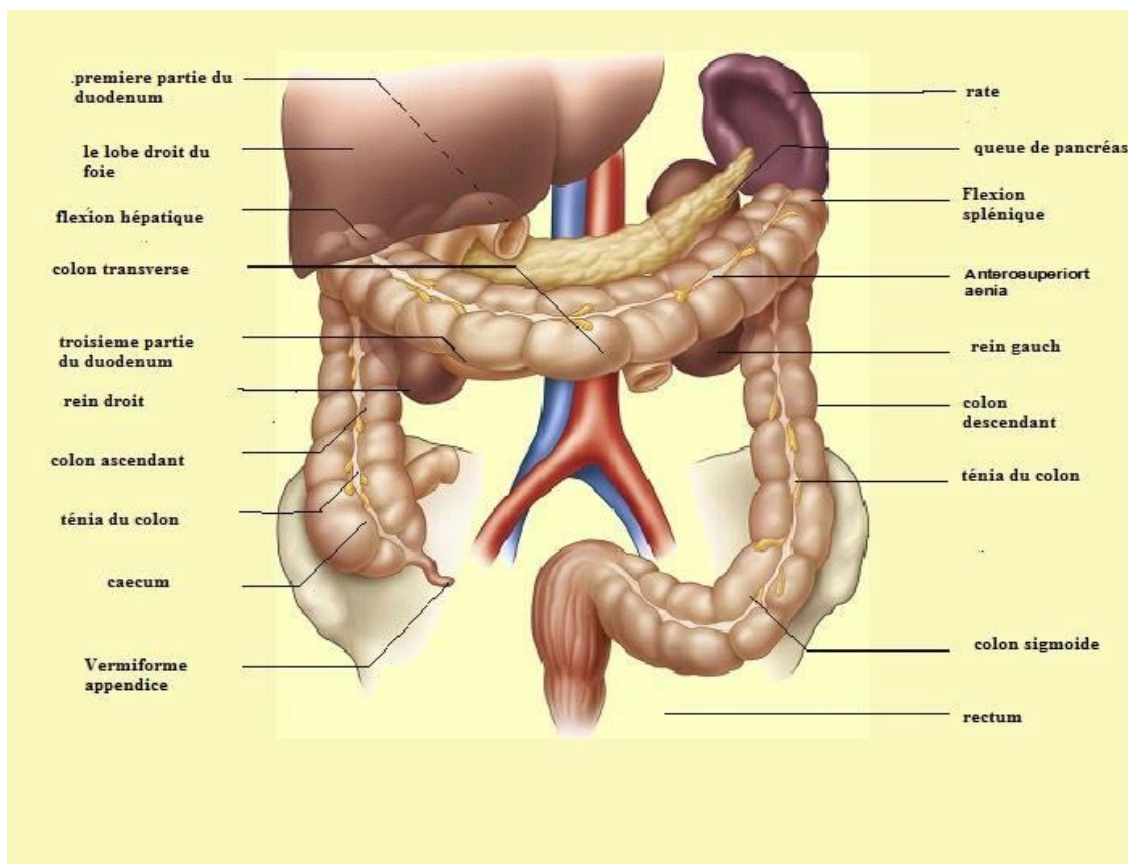


Figure 2 : le gros intestin (Harold Ellis et VishyMahadevan,. 2014)

2 Fonction du colon rectum

Sur le plan fonctionnel, le colon peut être divisé en deux parties séparées au niveau du colon transverse, le colon droit et le colon gauche. Le colon droit (caecum et colon ascendant), agit comme une région de stockage pour l'efflux iléique, et joue un rôle majeur dans l'absorption de l'eau et des électrolytes, de même que dans la fermentation des sucres non digérés. Le colon gauche (colon descendant, colon sigmoïde et rectum) agit comme un conduit pour le passage de résidus, et intervient dans l'entreposage et l'évacuation des selles avant la défécation (Vander *et al.*, 1977 ; Hagger *et al.*, 1998).

Le colon rectum reçoit les aliments qui n'ont pas été digérés, et il assure quatre principales fonctions :

- **Fonction d'absorption** : de l'eau et des électrolytes au niveau des entérocytes du colon droit, et certaines vitamines (Kerlin et Philips, 1983).
- **Fonction digestive** : l'élimination et la lubrification des fèces et leur propulsion vers le rectum, l'entreposage et l'évacuation maîtrisée des selles. Cette fonction est assurée par la flore intestinale abondante, constituée de bactéries commensales, assurant la dégradation des résidus alimentaires et la synthèse des vitamines (Bernier, 1984).
- **Fonction de motricité** : le stockage des résidus de la digestion dans l'intervalle des exonérations grâce à des mouvements de contraction segmentaires et la propulsion des matières vers le rectum par des mouvements longitudinaux.
- **Fonction de sécrétion** : la sécrétion du mucus par les cellules caliciformes pour protéger la muqueuse.

3 Histologie

La paroi du colon est constituée de quatre couches différentes qui se superposent (figure 3).

3.1 La muqueuse

C'est la couche la plus interne, elle est dépourvue de valvules conniventes et de villosités, assez épaisse, parcourue dans toute son épaisseur par de longues glandes de leiberkùhn et elle comporte trois couches (figure 3) :

- **L'épithélium**

L'épithélium est la couche qui recouvre la muqueuse, Il est composé de trois types de cellules :

- a. Les cellules caliciformes qui constituent la majeure partie des cryptes de lieberkühn ;
- b. Les cellules absorbantes ;
- c. Les cellules entérochromaffines situées dans le fond des glandes de leiberkühn.

L'épithélium intestinal assure l'absorption sélective des aliments.

- **La lamina propria**

Est une sous-couche épithéliale de tissu conjonctif, contient un grand nombre des vaisseaux sanguins, des vaisseaux lymphatiques et des nerfs. Elle sépare l'épithélium d'une couche de tissu musculaire lisse appelée muqueuse musculaire.

- **La muscularismucosa**

C'est une fine couche de cellules musculaires lisses qui en se contractant peuvent modifier les plis de l'épithélium. En raison de la couche musculaire, des plis se forment à la surface de la muqueuse (Friemel et Jarry, 2004).

3.2 La sous muqueuse

C'est une couche de tissu conjonctif plus dense qui comporte les glandes oesophagiennes composées de cellules à mucus et parcourue par des vaisseaux sanguins et des éléments de plexus nerveux ou muqueux qui fait la motilité du tube digestif (figure 3).

3.3 La musculuse

Elle est située juste après la sous-muqueuse, c'est une couche épaisse de muscle elle conserve sa disposition en deux plans de couche circulaire, interne musculaire et externe longitudinale, entre ces deux couches on observe des plexus nerveux qui sont des réseaux complexe de fibre nerveuses qui échangent souvent les informations et qu'ils sont formés de deux types de fibres somatiques (nerfs rachidiens et crâniens) ou végétatives (système sympathique et parasympathique).

3.4 La séreuse

Elle présente la couche externe du colon qui consiste en une partie du péritoine (figure 3). Seule la partie intra-péritonéale du rectum est recouverte de séreuse. Les tiers moyen et inférieurs sont dépourvus de séreuse. Permet aux différents segments de tube digestif de se replier et de se glisser les uns sur les autres dans le côté abdominal.

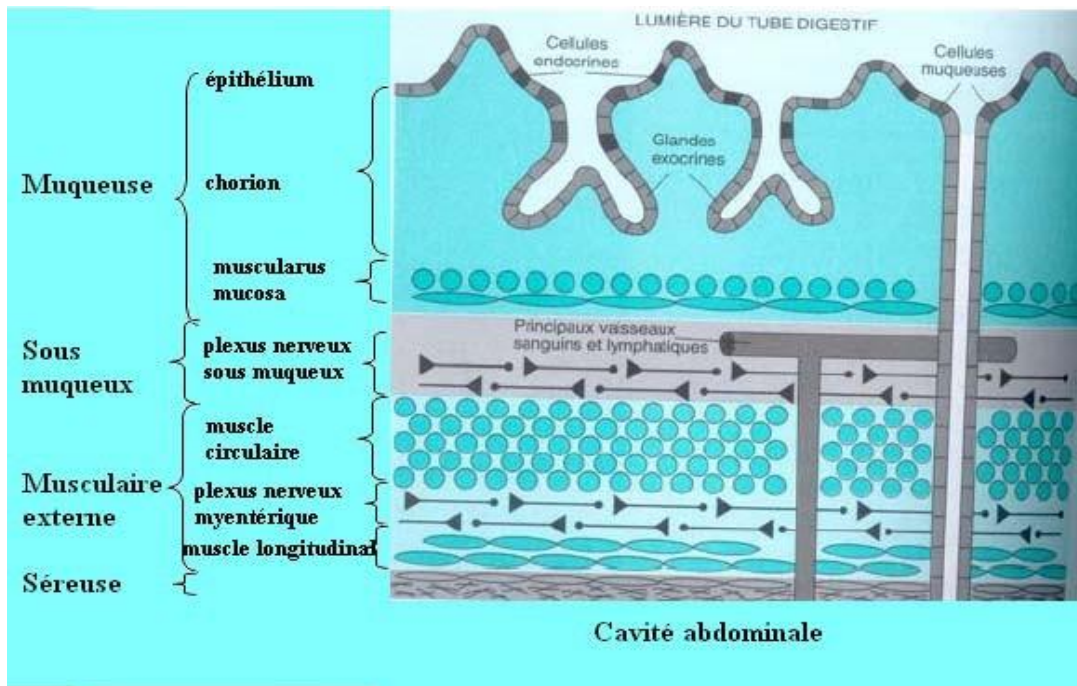


Figure 3 : Structure de la paroi du tube digestif sur une section longitudinale (Friemel et Jarry,.2004).

CHAPITRE 2 : CANCERS COLORECTAUX

4 Généralités sur le cancer

4.1 Définition du cancer

Le cancer est un problème majeur de santé publique dans le monde, considéré comme la maladie du siècle causant une morbidité et une mortalité importantes chez les patients (Øines *et al.*, 2017)

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormale au sein d'un tissu de l'organisme. Ces cellules dérivent toutes d'une cellule initiatrice du cancer qui a acquis certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment, en échappant aux mécanismes normaux de différenciation et de régulation de sa multiplication. Au cours de l'évolution de la maladie, certaines cellules peuvent migrer de leur foyer initial et former des métastases (American cancer society).

4.2 Carcinogénèse

4.2.1 Formation de la cellule maligne initiale

La cellule ne devient pas maligne immédiatement, mais passe par différents stades. Des anomalies génétiques paraissent les unes après les autres de la première mutation qui laisse proliférer la cellule de façon anormale jusqu'à la dernière mutation qui conduit à la perte totale de contrôle du clone cellulaire concerné. Ce processus multi-étape est généralement très long et dure plusieurs années (Pedeutour, 2005)

4.2.2 Formation de la tumeur maligne

Les cellules qui deviennent anormales en raison de l'accumulation de mutations sont dites cellules précancéreuses. Ces cellules sont à l'origine d'une prolifération anarchique et infinie, conduisant à la formation de masses tumorales. La tumeur envahira progressivement l'organe où elle est née et affectera sa fonction. Une fois que la tumeur atteint 1 ou 2 mm, les cellules cancéreuses déclenchent l'angiogenèse, avec l'apparition de nouveaux vaisseaux pour irriguer et alimenter la tumeur. Il faut plusieurs mois ou plusieurs années pour que la tumeur atteigne un volume suffisant pour être perceptible, via les examens diagnostic (Société Canadienne du Cancer, 2013)

4.2.3 Métastases

Les métastases sont des foyers cancéreux secondaires, qui se développent loin de la tumeur primitive, et leur croissance est autonome et indépendante de la tumeur primitive. Le moment

de la métastase dans l'évolution naturelle du cancer varie d'un cancer à un autre (Mimori *et al.*, 2008 ; Bidard et Poupon, 2012)

5 Cancers colorectaux

On appelle cancers colorectaux (CCR) les cancers qui se forment dans les cellules qui tapissent l'intérieur du côlon (la partie la plus longue du gros intestin) et du rectum (les derniers centimètres du gros intestin avant l'anus). Le côlon et le rectum constituent le gros intestin, qui est la dernière partie du système digestif.

Le CCR débute habituellement par une tumeur précancéreuse appelée polype et qu'il se développe lentement, habituellement de façon prévisible. Le dépistage permet donc de le prévenir et il est souvent possible de le guérir s'il est diagnostiqué à temps (Société Canadienne du Cancer, 2011).

5.1 Données épidémiologiques des cancers colorectaux

5.1.1 Epidémiologie mondiale

Dans le monde, le CCR par sa fréquence, s'est classé troisième chez les hommes avec (10,6%) de nouveaux cas et deuxième chez les femmes avec (9,4%) de nouveaux cas (Globocan 2020). On estime le nombre de nouveaux cas de cancers colorectaux à 1,9 millions (10%) en 2020 contre 1,4 millions en 2012, ce qui montre une relative augmentation de l'incidence des cancers colorectaux (figure 4).

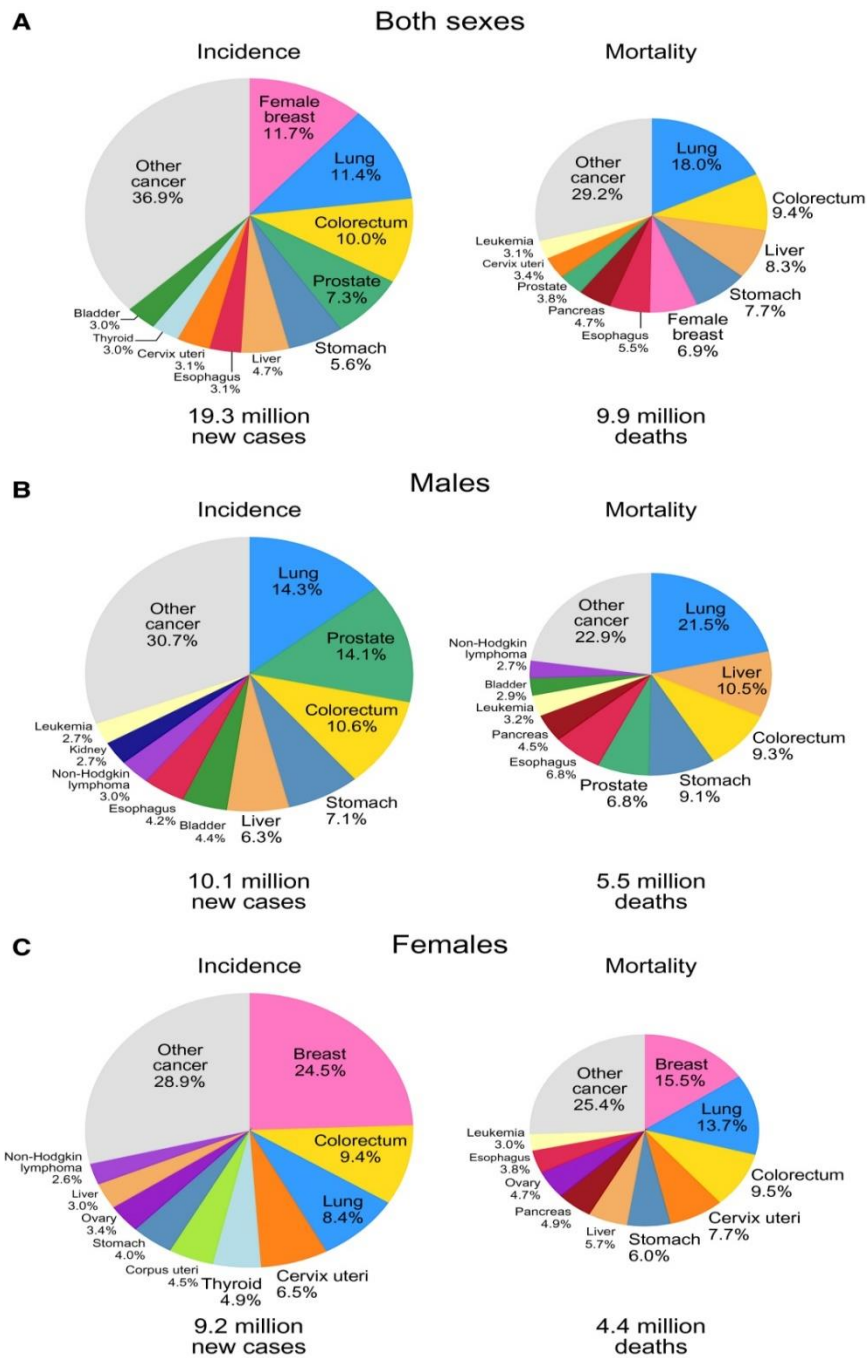


Figure 4 : Taux d'incidence et de mortalité par cancer en 2020 (Globocan 2020).

Mondialement et géographiquement, on a remarqué une grande variation de son incidence à travers le monde, mais il est plus présent (chez les hommes et les femmes, respectivement), dans les régions les plus développées à haut niveau socioéconomique (Vano *et al.*, 2009).

Ainsi, les plus hauts taux sont observés en Australie / Nouvelle-Zélande / l'Amérique / l'Europe (Khiari *et al.*, 2017). Alors que l'incidence la plus faible est remarquée dans certains pays d'Asie du Sud et du Centre de l'Afrique (Brenner *et al.*, 2014), comme l'Inde, l'Egypte et l'Afrique du Centre-Ouest. On pense que cette différence résulte en grande partie

des facteurs environnementaux, en particulier les différences de régimes alimentaires (Khiari *et al.*, 2017).

5.1.2 Épidémiologie des CCR en Algérie

Ce type de cancer constitue de plus en plus un problème majeur de santé publique en Algérie, par sa fréquence et sa gravité (Meddah *et al.*, 2009).

En Algérie, au gré de données du GLOBOCAN 2018, l'incidence du CCR était estimée à 5573 nouveaux cas soit 10.4% et est classée au deuxième rang des cancers les plus fréquents après le cancer du sein (GLOBOCAN 2018)., il représente le deuxième cancer chez les hommes (2 910 cas soit 12.1%) après le cancer du poumon, et le deuxième chez les femmes (2 627 cas soit 9%) après le cancer du sein (GLOBOCAN 2018) (figure 5).

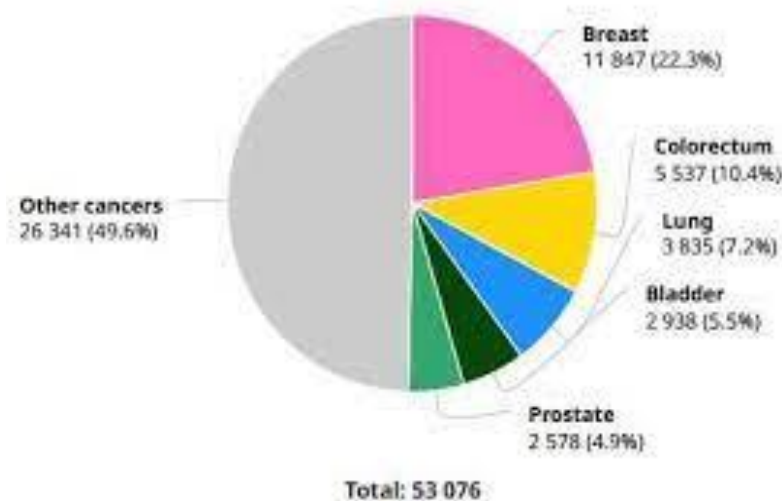


Figure 5: Nombre de nouveaux cas du CCR en 2018 chez les deux sexes en Algérie (GLOBOCAN 2018).

La mortalité par CCR en Algérie se situe, au 3ème rang avec 2984 décès estimés en 2018 tous sexes confondus, derrière le cancer du sein (3367 décès) et le cancer du poumon (3826 décès). Il représente près de 11.7% des décès par cancers (GLOBOCAN 2018).

On assiste à une véritable transition épidémiologique en Algérie, une évolution progressive, marquée par l'amorce de la transition démographique, l'augmentation de l'espérance de vie des personnes âgées, la transformation de l'environnement et les changements de mode de vie.

6 Étiologie des CCR :

L'étiologie du cancer du côlon est multiple. Le cancer colorectal se développe le plus souvent suite à une transformation maligne de polypes adénomateux. Environ 80% des cas sont sporadiques et 20% ont une composante génétique. Les facteurs prédisposants comprennent la rectocolite ulcéro-hémorragique chronique et la maladie de Crohn colique; le risque de cancer augmente avec la durée d'évolution de ces troubles (Siegel *et al.*, 2018)

La prédisposition génétique peut jouer un rôle, pourtant certains syndromes héréditaires identifiés ne représentent qu'une cause mineure de cancer. Parmi les causes héréditaires, on retient :

- Le syndrome du polype adénomateux familial (FAP), où on observe chez ces malades un risque approchant les 100% de développement d'un cancer au cours de leur vie. Une dégénérescence maligne apparaît fréquemment à un âge jeune.
- Le cancer colorectal non polypé héréditaire (HNPCC), avec un risque de développement d'un cancer du côlon de 80%. Ce syndrome peut entraîner des modifications malignes du tractus génital, des reins, de l'intestin grêle, des voies biliaires et du pancréas (Vogelstein *et al.* 1988).

L'illustration de la (figure 6) montre qu'il s'agit, dans la plupart des carcinomes du côlon, des tumeurs sporadiques :

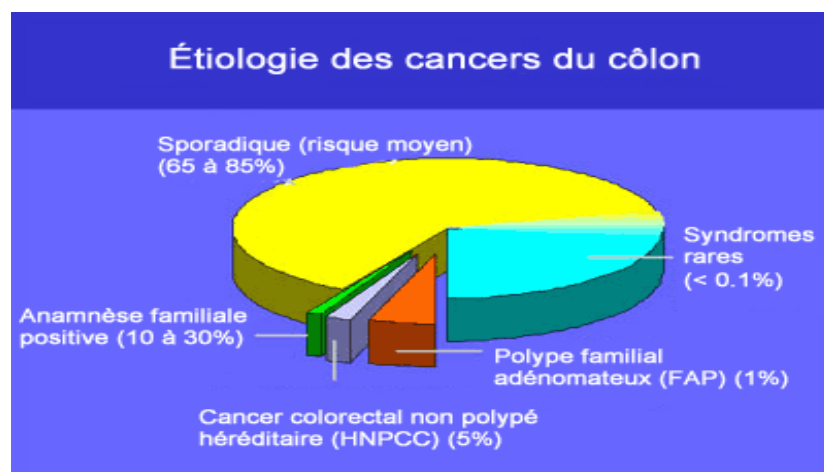


Figure 6 : Etiologie du carcinome du côlon (Vogelstein *et al.*, 1988).

6.1 Facteurs de risque

6.1.1 Facteurs de risque liés au mode de vie

Le cancer colorectal est fortement associé au mode de vie des sujets et de son environnement. L'Age, le comportement alimentaire et alcoolique, le tabagisme et le surpoids sont des facteurs de risque du CCR. En revanche, l'activité physique présente un rôle protecteur avéré. Les fibres, l'ail, le lait et le calcium sembleraient également avoir un effet protecteur (Chan et Giovannucci, 2010).

6.1.1.1 L'âge

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 (Howard *et al.*, 2008).

L'incidence des cancers augmente manifestement avec l'âge du fait de multiples facteurs (baisse de la capacité de réparation de l'ADN, exposition prolongée aux carcinogènes, dysrégulation hormonale ou du système immunitaire) (Morin *et al.*, 2007).

6.1.1.2 Comportement alimentaire

Les populations qui ont une haute incidence de cancer colorectal ont en général une alimentation pauvre en fibres et riche en protéines animales, en graisses et en glucides raffinés. La consommation de viandes rouges, de viandes transformées et d'alcool (chez les hommes) sont associées à un risque augmenté de CCR. La consommation de fibres et produits céréaliers complets est associée à un risque réduit de CCR, avec un niveau de preuve convaincant (Lafay et Ancellin, 2015).

- La viande rouge

Des études menées principalement en Amérique du nord rapportent qu'une consommation importante de viande rouge augmente le risque de CCR, mais cette relation n'est pas claire dans les études européennes (Wcrf, 1997). Concernant les charcuteries, leurs effets possibles peuvent être liés aux conservateurs utilisés (comme le nitrite). Les composés nitrites et nitro peuvent être convertis en dialkylnitrosamine, qui est des composés cancérigènes.

En matière de cuisson plusieurs études ont montré que les consommateurs qui cuisent de la viande à haute température ont un risque accru de cancer colorectal (Le Marchand *et al.*, 2001

; Probst-Hensch *et al.*, 1997 ; Sinha *et al.*, 1999). La cuisson de la viande à très haute températures (frite, grillée) produira des amines hétérocycliques à partir de la créatinine musculaire par réaction de Maillard 1 ou pyrolyse ils sont ensuite métabolisés par le foie et pénètrent dans les intestins avec la bile (Järgerstad *et al.*, 1983 ; Norat *et al.*, 2001).

- **Les graisses**

Il existe une forte corrélation géographique entre la consommation de graisses et l'incidence du CCR. Ainsi, l'incidence du CCR est la plus élevée dans les régions à forte consommation de graisses animales autre que le poisson (Europe du Nord, Amérique du Nord). Elle est la plus basse dans les régions qui consomment les graisses d'origine marine (Japon) (Howe *et al.*, 1997).

- **Fruits et légumes**

La méta-analyse réalisée par RIBOLI et NORAT montrait une diminution significative de moins de 10 % du risque de CCR pour chaque augmentation de 100 g/j de la consommation de fruits ou de légumes (Riboli Et Norat, 2003 ; Kunzmann *et al.*, 2016).

- **Les produits laitiers**

Des données scientifiques fiables suggèrent que le lait et les produits laitiers pourraient jouer un rôle significatif dans la réduction du risque de CCR (Parviz, 2009). Les composantes des produits laitiers qui pourraient expliquer cet effet bénéfique comprennent le calcium, la vitamine D, l'acide butyrique, les sphingolipides, les probiotiques et les acides linoléiques conjugués (ALC) (Pufulete, 2008).

Bien que l'alimentation puisse contenir des substances cancérigènes, il semble plus probable que ces dernières soient produites par l'action de la flore bactérienne sur les aliments ou par les sécrétions biliaires ou intestinales. Le mécanisme exact reste inconnu (Siegel *et al.*, 2018).

6.1.1.3 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 (Leitzmann, 2011). En favorisant un transit intestinal normal, ce qui réduit le temps de passage des selles dans le côlon. L'activité physique peut atténuer l'inflammation, accroître la fonction immunitaire et aider à régulariser les taux d'insuline, ce qui est susceptible de déduire le risque de CCR (Kushi *et al.*, 2012).

6.1.1.4 Alcool

Plusieurs études ont montré un lien entre la consommation d'alcool et le cancer du côlon, sexes confondus. Une étude a démontré que les buveurs journaliers de bière auraient un risque accru de CCR (OR = 1,4) par rapport aux abstinents (Potter *et al.*, 1993). La consommation régulière de boissons alcoolisées augmente le risque de cancer dans les voies aérodigestives supérieures et le foie. Il existe une relation dose-effet et les effets de l'alcool se combinent avec ceux du tabac selon un schéma multiplicatif. Les mécanismes biologiques sont mal connus, La prévention est théoriquement possible (Tuyns, 2001).

6.1.1.5 Tabagisme

Le tabagisme augmente le risque de développer des grands polypes colorectaux, qui sont connus pour être des lésions précancéreuses (Potter, 1999). La fumée du tabac est une importante source de carcinogènes parmi lesquels les amines hétérocycliques, les hydrocarbures polycycliques et les nitrosamines.

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, Dans une population à risque moyen de cancer colorectal, le tabagisme augmente la probabilité d'adénome ou de cancer chez les hommes comme chez les femmes. La relation subsiste après arrêt du tabac (Steinmetz *et al.*, 2007).

6.1.1.6 Obésité

Il a été montré que l'incidence de certains cancers est accrue chez les personnes obèses et en surpoids (Bensahra *et al.*, 2008).

Le CCR apparaît plus souvent chez les personnes qui présentent un surpoids ou qui sont obèses que chez celles qui ont un poids normal. Cette hausse du risque a été signalée chez les hommes dont l'IMC est élevé, mais le lien entre l'IMC et le risque chez la femme semble moins important (Chen *et al.*, 2012). L'obésité est associée à de nombreuses pathologies comme le diabète et les maladies cardiovasculaires.

6.1.2 Les facteurs de risque génétique

L'adénocarcinome du colon est le résultat de modifications génétiques irréversibles des cellules épithéliales du colon. Au cours du processus de transformation maligne, les cellules subiront une accumulation continue de modifications génétiques, qui iront au-delà du

mécanisme de contrôle des cellules, leur donnant des avantages de prolifération et de survie par rapport aux cellules épithéliales normales. Les cellules tumorales sont caractérisées par des mutations ponctuelles au sein de leurs gènes et une instabilité génomique importante ; les deux provoquent des changements dans l'expression de certains gènes (Hanahan et Weinberg, 2000). Dans le CCR, il existe une distinction entre les formes sporadiques (fortement sensibles) et les formes familiales (ou héréditaires) qui surviennent chez les individus présentant une susceptibilité génétique. Dans le CCR sporadique, les changements génétiques ne sont remarqués que dans les cellules somatiques. D'autre part, dans les formes héréditaires, des changements se trouvent dans les cellules germinales, et les cellules tumorales présentent ces mêmes changements accompagnés de nombreuses autres modifications de novo (Svrcek *et al.*, 2011).

6.1.2.1 L'instabilité génomique

L'instabilité génomique du cancer colorectal peut être due à trois mécanismes principaux, à savoir l'instabilité chromosomique, l'instabilité des microsatellites et le phénotype des îlots CpG hyperméthylés. Ces trois voies ne s'excluent pas mutuellement, on peut observer plusieurs de ces phénotypes dans les tumeurs du colon.

6.1.2.2 L'instabilité chromosomique (CIN ou chromosomal instability)

Elle correspond au phénotype CIN ou aux cancers LOH. Cette voie est caractérisée par des anomalies caryotypiques résultant d'une perte de la totalité ou d'une partie d'un chromosome ou d'un gain de matériel chromosomique, donc elle résulte à la fois du changement du nombre de copie et de la structure chromosomiques, et contribue à l'inactivation de GST tels que APC, SMAD4, et TP53 (Grady, 2004).

6.1.2.3 L'instabilité microsatellites

L'instabilité des microsatellites est causée par la défaillance du système de détection et de réparation des mésappariements des bases d'ADN : système MMR (Mismatch repair).

Lorsque ce système fonctionne, son rôle est d'identifier les erreurs commises par l'ADN sur le brin néo-synthétisé et de les réparer pour éviter la transmission de messages d'erreur. Lorsque ce dernier échoue, l'ADN va accumuler des erreurs, ce qui peut être la cause de l'instabilité du génome. Les quatre gènes clés du système identifiés jusqu'à présent chez l'homme sont : mut L homologue 1 (MLH1), mut S homologue 2 (MSH2), mut S homologue 6 (MSH6) and postmeiotic segregation increased 2 (PMS2), et leur dénomination est liée à

leur homologie avec le gène MMR d'E coli. Les protéines codées par ces gènes fonctionnent comme des hétéro-dimères chez les eucaryotes agissent comme un hétérodimère. Les protéines MSH2 et MSH6 (mutS α) forment un hétérodimère, qui peut identifier les erreurs de mésappariement et initier un système de réparation. La combinaison de ce complexe avec des mésappariements conduit à un changement conformationnel ATP-dépendant, permettant de recruter des hétérodimères MuL α formés par les protéines MLH1 et PMS2.

Ce recrutement permet de diriger l'exonucléase pour éliminer quelques bases du brin néo-synthétisé. Ensuite, la réplication peut être reprise avec l'appariement de bases correct (Jang et Chung, 2010).

6.1.2.4 Le phénotype méthylateur des îlots CpG (CIMP)

Récemment, on pensait que la cancérogénèse n'était due qu'à des modifications de la séquence de l'ADN. Il est maintenant admis que les mécanismes épigénétique jouent un rôle aussi important dans la cancérogénèse que les mécanismes génétiques. Lorsqu'on aborde la question de la méthylation et du cancer, deux événements majeurs et indépendants semblent étroitement liés et impliqués dans la tumorigenèse, l'hypométhylation et l'hyperméthylation (Manceau *et al.*, 2014).

7 Classification des cancers colorectaux

7.1 Classification anatomopathologique

Une fois le cancer colorectal est diagnostiqué, le choix de la stratégie thérapeutique se base sur la classification TNM « Tumor Node Metastasis » soit « tumeur, ganglions lymphatiques, métastases » de l'union internationale, AJCC/UICC (Américain Joint Committee on Cancer/Union internationale Contre le Cancer) (Edge et Compton, 2010). Cette classification dépend de trois critères pour mesurer un cancer colorectal :

- La taille et la profondeur de la tumeur ;
- L'atteinte ou non des ganglions lymphatiques et le nombre de ganglions atteints ;
- La présence ou non de métastases.

La classification TNM reste un des facteurs pronostiques majeurs (Plótár *et al.*, 2013). Elle a été créée sous impulsion de Pierre Denoix, un chirurgien originaire française (Denoix, 1946) et

elle est continuellement mise à jour. La dernière édition est celle de 2010 (Annexe 1) (Scoazec et Sabourin, 2010).

Les CCR sont répartis en 4 stades allant de I à IV. Schématiquement, les stades I et II sont caractérisés par un envahissement de la paroi intestinale allant de la sous muqueuse à la totalité de la paroi; le stade III par un envahissement ganglionnaire proche de la tumeur ; le stade IV par la présence d'une dissémination métastatique à distance (figure 7)

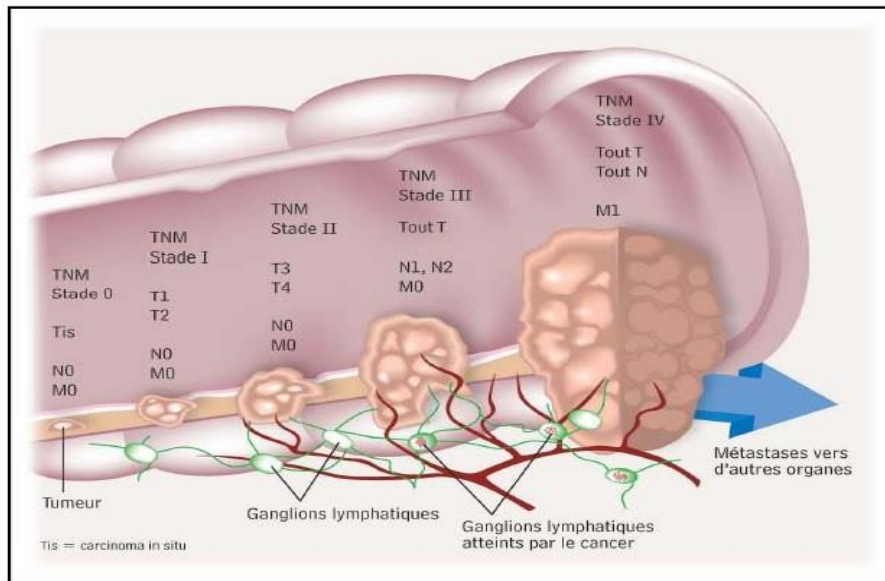


Figure 7 : Stades TNM du cancer colorectal (association canadienne, 2008).

7.1.1 Classification moléculaire

Afin de permettre une prise en charge personnalisée et plus efficace de la pathologie, trois grandes catégories de biomarqueurs ont été identifiées. Les biomarqueurs dits de diagnostic complètent la classification anatomique TNM et permettent d'évaluer plus précisément le stade de développement des tumeurs au moment du dépistage. Les marqueurs pronostics renseignent quant à eux sur l'évolution de la pathologie cancéreuse et ce, indépendamment du traitement. Enfin, les marqueurs prédictifs permettent de prédire la réussite ou l'échec des traitements par une chimiothérapie conventionnelle et d'orienter ainsi le protocole thérapeutique en fonction des caractéristiques moléculaires de la tumeur (Chung and Christianson, 2014 ; Kalia, 2015). Ces biomarqueurs sont aujourd'hui utilisés en routine sur des biopsies ou dans le sang circulant et sont principalement utilisés pour le diagnostic moléculaire des cancers du poumon, des leucémies myéloïdes chroniques, du mélanome et des cancers coliques et mammaires.

Tableau 1 : Biomarqueurs de diagnostic, de pronostic et prédictif des cancers coliques (Chung and Christianson, 2014).

Biomarqueurs	Anomalie génétique	Valeur biologique	Thérapie indiquée
EpCam	Expression	Diagnostic	-
B-raf	Mutation	Mauvais pronostic	Panitumabab (Anti-EGFR)
EGFR	Mutation	Prédictive d'une réponse aux inhibiteurs de la voie de signalisation induite par l'EGF	Imatinib (Anti-tyrosine kinase)
K-ras	Expression	Prédictive d'une résistance aux anti-EGF	Cetuximab (Anti-EGFR)

8 Histopathologie des CCR

Le CCR est une tumeur maligne de la muqueuse du côlon ou du rectum. La première étape dans le développement d'un CCR est l'apparition à la surface de l'épithélium du côlon ou du rectum, d'une hyper prolifération cellulaire. Sur le plan morphologique, cette anomalie de la muqueuse colique, mieux vue après application de colorant comme le bleu de méthylène à 0,2%, traduit un aspect élargi et déformé des cryptes appelées foyers de cryptes aberrantes (FCA) (Heresbach et Heresbach Le Berre, 2003).

Ces FCA existent sous la forme d'une hyperplasie, c'est à dire une augmentation de volume cellulaire ou une augmentation du nombre de ses cellules ou d'une dysplasie caractérisée par une malformation ou déformation résultant ; une anomalie du développement d'un tissu (Stevens *et al.*, 2007). La prolifération cellulaire anormale tend à l'accumulation des cellules dans la muqueuse et aboutit à la formation d'un polype.

Le terme « polype » fait référence à une masse discrète qui fait saillie dans le lumen intestinal. Dans la majorité des cas, le CCR provient d'un polype adénomateux dégénéré. Un adénome est une lésion néoplasique qui peut évoluer vers un cancer. La prévalence rapportée des polypes adénomateux sur la base des données de dépistage par colonoscopie augmente avec l'âge et atteint 30% des sujets à partir de 65 ans (Winawer *et al.*, 2007).

Certains types de polypes adénomateux ou adénomes peuvent, avec le temps, se transformer en cancer : 10 % des adénomes atteignent 1 cm de diamètre, et, parmi ceux-ci, environ un quart deviennent des cancers (Bouvier *et al.*, 2002). Ce processus développe habituellement sur une dizaine d'années. Le développement d'un adénocarcinome est d'abord superficiel intra-épithélial puis intra muqueux sans franchissement de la lame basale et est désigné sous le terme « in situ », stade précoce de cancer. Le carcinome invasif s'applique aux lésions entraînant une rupture de la lame basale et dépassant la musculaire muqueuse. Le cancer va ensuite infiltrer progressivement en profondeur les différentes parois du côlon ou du rectum et diffuser dans les ganglions lymphatiques puis à distance.

La séquence côlon-adénome-adénocarcinome est devenue bien caractérisée au plan histologique et génétique. La plupart des cancers colorectaux résultent d'adénomes sporadiques et de la transformation maligne d'un polype adénomateux bénin, mais quelques-uns résultent d'adénomes familiaux ou de syndromes de l'intestin irritable.

8.1 Les formes héréditaires

Les formes héréditaires de cancers colorectaux peuvent être regroupées en deux grandes entités : les formes « polyposiques » et les formes « non polyposiques », dominées par le syndrome de lynch également appelé syndrome HNPCC (Jasperson *et al.*, 2010).

8.1.1 Formes polyposiques

Les formes polyposiques sont de reconnaissance aisée dans la mesure où le diagnostic est établi sur la base des seules données endoscopiques. Sous réserve d'avoir exclu quelques entités rares ne relevant pas d'un déterminisme génétique (lipomatose, polyposes lymphomateuses, pneumatoses kystiques).

Les polyposes colorectales sont toujours le reflet d'une prédisposition génétique et constituent une indication de consultation de génétique oncologique.

Le diagnostic de nature de la polypose est basé, en premier lieu, sur le type histologique des polypes constitutifs, mais également sur l'existence éventuelle de manifestations phénotypiques extradiigestives associées qu'il convient de rechercher systématiquement.

8.1.1.1 Polyposes adénomateuses

- Polypose Adénomateuse Familiale

Elle est associée à une mutation constitutionnelle du gène suppresseur de tumeur APC localisé sur le bras long du chromosome 5, dont la transmission est autosomique dominante, caractérisée par la formation d'une protéine APC multifonctionnelle de grande taille impliquée dans plusieurs processus cellulaires. Elle semble responsable de l'apparition des polypes au cours de la deuxième décennie et dont le nombre s'accroît avec l'âge (Berrebi, 2006 ; Buecher et De Pauw, 2012).

- Polypose associée à MUTYH

C'est une nouvelle voie biologique responsable de polypose colorectale familiale. Celle-ci est liée à une mutation constitutionnelle des deux allèles du gène MUTYH qui fait partie du système Base Excision Repair (BER), ce système participe à la réparation de l'ADN lorsque celui-ci subit des dégâts secondaires à des lésions oxydatives. Les radicaux libres entraînent l'apparition de guanine modifiée avec l'adjonction à celle-ci d'un radical 8-oxo. Lors d'une première réplication cette guanine modifiée va s'intégrer à l'ADN, et par conséquent elle va être appariées à des adénines à la place des cytosines. Lors de la deuxième réplication, en face de l'adénine faussement placée, vient s'apparier une thymine, entraînant alors une transversion, G-C en T-A. Ces transversions modifient alors l'expression d'autres gènes et particulièrement celle du gène APC et du gène kras. Elle est généralement moins sévère que la Polypose associée aux mutations du gène APC, caractérisée par un moindre nombre de polypes, d'apparition plus tardive. Il s'agit donc, contrairement à toutes les autres formes héréditaires connues de cancers digestifs, d'une maladie à transmission autosomique récessive, Les patients hétérozygotes n'expriment pas la maladie, car une des copies du gène fonctionne normalement et elle permet d'éviter la survenue de transversion (Tassan *et al.*, 2002 ; Buecher et De Pauw, 2012).

8.1.1.2 Polyposes hamartomateuses

Les polyposes hamartomateuses sont des affections très rares dont la prévalence est estimée à 1 /100000 naissances, soit dix fois inférieure à celle de la polypose associée à APC. Les trois entités connue correspondent à la « polypose juvénile » (lié à une mutation constitutionnelle des gènes SMAD4 ou BMPR1A), au « syndrome de Peutz-Jeghers » (lié à une mutation constitutionnelle du gène STK11) et à la « maladie de Cowden » (lié à une mutation constitutionnelle du gène PTEN). Dans tous les cas, la transmission est de type autosomique dominant (Gammon *et al.*, 2009).

8.1.2 Formes non polyposiques

Les formes non polyposiques sont dominées par le syndrome de Lynch (Grover et Syngal, 2009).elles sont de reconnaissance plus difficiles puis que la présentation endoscopique est celle des cancers colorectaux sporadiques. Sa transmission est autosomique dominante causée par une mutation germinale des gènes de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR) : MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2. Il est caractérisé par un phénotype tumoral spécifique associant une instabilité microsatellitaire et une perte d'expression des protéines MMR. A côté du risque de CCR, le syndrome de Lynch est caractérisé par une augmentation du risque de cancers extra coliques représentés essentiellement par le cancer de l'endomètre (Vasen *et al.*, 1999 ; Bonadona *et al.*, 2011).

8.1.3 Cancers colorectaux rares:

- **Des tumeurs carcinoïdes :** Les tumeurs carcinoïdes représentent 1,5 % des cancers colorectaux, sont des néoplasmes endocriniens bien différenciés et elles se développent à partir des cellules nerveuses digestives, qui sécrètent des hormones ou des neurotransmetteurs (Ouedraogo *et al.*, 2019 ; Anajjar *et al.*, 2020).
- **De lymphomes :** Les lymphomes ne représentent que 1% des tumeurs malignes du colon et du rectum, sont des types de cancers qui prend naissance dans les lymphocytes (Ouedraogo *et al.*, 2019).
- **De sarcomes :** sont des tumeurs rares qui représentent moins de 1% des tumeurs maligne qui touche le colon (Fekkar *et al.*, 2021) et se développent à partir des os ou des tissus mous qui relie, soutiennent et entourent tous les organes du corps (muscles, tendons, graisse, etc.) (Tricoli *et al.*, 2016).
- **De mélanomes :** est une tumeur développée à partir des mélanocytes constituent essentiellement une métastase d'une localisation primitive cutanée, oculaire ou anale (Tricoli *et al.*, 2016).

9 Dépistage

Aujourd'hui, le dépistage du cancer colorectal s'adresse surtout aux personnes à risque, il peut être réalisé dans un environnement organisé ou personnel sans aucun symptôme, et selon des stratégies adaptées aux différents facteurs de risque. Diminuer l'incidence du CCR grâce au test hemocult II ou test au gaïac. Le principe de ce test est de mettre en évidence la

présence de saignement occulte dans les selles. Lorsqu'il y a du sang dans les selles, il indique la présence de peroxydase.

10 Le Diagnostic de cancer colorectal

10.1 À l'interrogatoire :

Il faut rechercher

- Des facteurs de risque, la présence de comorbidités.
- Des antécédents personnels et familiaux sur les trois dernières générations et leur âge de survenue (CCR, adénome, cancers appartenant au spectre HNPCC, PAF, etc.).

10.2 À l'examen clinique

L'examen physique est le plus souvent négatif. Il permet souvent de retrouver une masse abdominale dure mal limitée, plus ou moins fixée. Dans tous les cas l'examen recherche un foyer métastatique sous la forme d'une simple hépatomégalie, d'un ganglion de troisier ou d'une ascite. Le toucher rectal dans tous les cas, est systématique et obligatoire et permet soit de ramener un doigtier souillé de sang, soit une tumeur accessible située jusqu'a 8-10 centimètres de la marge anale. Une tumeur sigmoïdienne peut être perceptible au toucher rectal par pression abdominale.

10.3 Examens complémentaires

10.3.1 Colonoscopie

La sensibilité est de 96,7 % et la spécificité de 98 %. Il visualise directement la muqueuse colique, permettant le prélèvement et la résection des lésions pré-tumorales ou tumorales. Il explore l'ensemble du côlon dans 80 à 95 % des cas. Il est essentiel pour la recherche d'adénomes et d'adénocarcinomes synchrones. Cependant, 15 à 27 % des adénomes plats ou de moins de 1 cm passent inaperçus. 10 à 42 % des cancers concomitants sont diagnostiqués avant la chirurgie. La coloscopie est supérieure aux autres examens pour trouver ces lésions. La coloscopie est parfois impossible ou incomplète avant la chirurgie et doit être réalisée à nouveau dans les 3 à 6 mois après la chirurgie. La perforation est une complication majeure, elle complique 0,2 % des coloscopies et est plus fréquente dans les colons pathologiques. Elle est plus fréquente lors de la réalisation de gestes endoscopiques (Winawer *et al.*, 1993).

10.3.2 Rectoscopie

La rectoscopie permet de visualiser la lésion souvent ulcérobourgeonnante, dure et saignant au contact et d'en réaliser des biopsies permettant de confirmer le diagnostic de cancer.

10.3.3 Lavement baryté (LB)

Il s'agit d'un examen radiographique aux rayons X qui utilise des rayons X et un agent de contraste à base de barytine. Son principe est de flouter et de visualiser le gros intestin, et de détecter une inflammation, une infection, des polypes ou des tumeurs. La barytine est introduite dans le côlon par une petite canule placée dans l'anus. En raison de la nature radio-opaque du produit, il progresse dans tout le côlon et aligne ses parois, ce qui sera visible sur l'image (Rockey *et al.*, 2005).

11 Traitement

Le traitement dépendra de l'état de santé général, ainsi que du type et du stade cancer. Pour le cancer colorectal, il peut inclure une combinaison des éléments suivants : Chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie et thérapie biologique. Jusqu'à présent, nous avons considéré le cancer du côlon et le cancer du rectum comme une sorte de cancer, mais la méthode de traitement qui convient à chacun est assez différente. (Tableau 2 et 3)

Tableau 2 : Les possibilités de traitements en fonction de l'étendue du cancer colique au moment du diagnostic (l'INSTITUT NATIONAL DU CANCER 2010)

Étendue de la maladie au moment du diagnostic	Possibilités de traitements
Le cancer est limité au côlon. Aucun ganglion n'est touché et il n'y a pas de métastases	- <u>Chirurgie</u> : la partie du côlon atteinte et les ganglions qui en dépendent sont retirés. -Dans certains cas, <u>une chimiothérapie</u> peut être envisagée en complément de la chirurgie, notamment si la tumeur présente des caractéristiques agressives.
Des cellules cancéreuses ont atteint un ou plusieurs ganglions lymphatiques proches du côlon, mais il n'y a pas de métastases.	- <u>Chirurgie</u> : la partie du côlon atteinte et les ganglions qui en dépendent sont retirés. - <u>Chimiothérapie adjuvante</u> : (c'est-à-dire après la chirurgie) recommandée .Elle a pour but de réduire le risque de

	récidive.
<p>Le cancer a envahi d'autres organes sous la forme d'une ou plusieurs métastases.</p>	<p>-<u>Chirurgie</u> : deux interventions peuvent être envisagées ; la première pour retirer la portion du côlon atteint, la deuxième pour retirer la ou les métastases. Parfois, une même intervention permet de retirer à la fois la tumeur primitive du côlon et la ou les métastases. Dans d'autres cas, il n'est pas possible d'opérer.</p> <p>-<u>Chimiothérapie</u> : elle est réalisée soit entre les deux chirurgies pour réduire la taille des métastases et faciliter l'intervention qui consiste à les enlever (on parle d'exérèse), soit en traitement principaux le cancer ne peut pas être opéré.</p> <p>-<u>Thérapie ciblée</u> : d'autres médicaments anticancéreux peuvent être associés à la chimiothérapie</p>

Tableau 3 : Les possibilités de traitements en fonction de l'étendue du cancer de rectum au moment du diagnostic (d'après l'INSTITUT NATIONAL DU CANCER 2010)

Étendue de la maladie au moment du diagnostic	Possibilités de traitements
<p>Le cancer est limité au rectum. Aucun ganglion n'est atteint il n'ya pas de métastase.</p>	<p>-<u>La chirurgie</u> : est le traitement de référence. Elle consiste à retirer la partie du rectum atteinte et le mésorectum, tissu qui entoure le rectum et contient les ganglions. Dans certains cas (tumeur superficielle et de petite taille), seule la tumeur est retirée</p> <p>-<u>La radio thérapie</u> : est rarement utilisée à ces stades.</p>
<p>Le cancer s'est étendu plus profondément dans la paroi du rectum ou des cellules cancéreuses ont atteint un ou plusieurs ganglions lymphatiques. Il n'y a pas de métastase.</p>	<p>-<u>La chirurgie</u> est le traitement de référence. Elle consiste à retirer la partie du rectum atteinte et le mésorectum. La chirurgie peut aussi concerner les organes de proximité.</p> <p>-<u>La radiothérapie</u> est souvent utilisée. Elle réduit le risque de récurrence locale. Elle peut être réalisée avant ou après la chirurgie .Avant la chirurgie, elle permet aussi de réduire la taille de la tumeur et donc de faciliter son retrait.</p> <p>-<u>La chimiothérapie</u> est souvent utilisée. Elle réduit le risque de récurrence à distance. Elle peut être réalisée avant et/ou après la chirurgie. Radiothérapie et chimiothérapie sont fréquemment associées, car la chimiothérapie rend les cellules cancéreuses plus sensibles aux effets des radiations.</p>
<p>Le cancer a envahi d'autres organes sous la forme d'une ou plusieurs métastases.</p>	<p>-<u>La chirurgie</u> peut être utilisée même si le cancer est propagé vers des organes éloignés.</p> <p>-<u>La radiothérapie</u> peut être envisagée, notamment en vue de soulager des symptômes comme la douleur, liée soit à des métastases soit à la tumeur elle-même.</p> <p><u>La chimiothérapie</u> : est généralement utilisée Elle peut ralentir la croissance de la tumeur et des métastases, voire réduire leur taille. Elle améliore la qualité de vie en soulageant les symptômes.</p>

11.1 La chirurgie

La chirurgie reste le principal traitement du cancer colorectal. Pour le cancer du côlon, le traitement chirurgical n'a guère évolué, notamment le principe oncologique de la résection digestive par expansion basée sur le site tumoral et le curage ganglionnaire est établi de longue date et ne fait plus débat. En revanche, pour le cancer du rectum, une meilleure compréhension de l'expansion des zones locales et l'amélioration des techniques chirurgicales (notamment le développement des pinces automatiques, qui permettent des anastomoses extrêmement faibles) permettent de réduire le risque de récurrence locale. Après résection chirurgicale, le risque de rétention sphinctérienne est augmenté et les séquelles fonctionnelles de la résection rectale sont réduites. Enfin, malgré l'optimisation de la chirurgie, le traitement néoadjuvant joue un rôle important dans la réduction du risque de récurrence locale (Nordlinger et Benoist, 2004).

11.2 La radiothérapie

Cette technologie de médecine nucléaire utilise des rayonnements ionisants pour irradier spécifiquement les cellules de la masse tumorale tout en essayant de protéger les tissus sains de la périphérie et des organes environnants. Ces rayonnements ionisants peuvent provoquer une rupture irréversible et des dommages à l'ADN, ce qui conduit à la réplication de l'ADN et à la sénescence et donc la provocation de la mort des cellules tumorales ou des cellules par apoptose, nécrose, autophagie (Golden et Apetoh, 2015).

Ensuite, on parle de radiothérapie curative son deuxième objectif est de réduire la maladie et/ou traitement de ses symptômes, appelée radiothérapie palliative ou Radiothérapie symptomatique en termes de CCR (Van Gijn *et al.*, 2011 ; Häfner et Debus, 2016).

11.3 La chimiothérapie

Tout comme la radiothérapie, la chimiothérapie néo-adjuvante va avoir comme but la diminution du volume tumoral.

Le 5-Fluorouracile (5-Fu) est couramment utilisé en tant que chimiothérapie néo-adjuvante. Il a été démontré récemment que le 5-Fu associé à de la radiothérapie avant chirurgie améliore la survie sans progression mais également la survie globale chez des patients atteints d'un cancer colorectal localement avancé, de stade T3 et T4 (Jalilian *et al.*, 2016).

Tableau 4 : Molécules chimiothérapeutiques et agents ciblés préconisés dans les traitements des cancers colorectaux par la Haute Autorité de Santé, France 2012.

Molécules	Description
5 fluoro-uracile (5-FU)	Agent antimétabolite, Antipyrimidique. Inhibition de la synthèse ADN et provoque des erreurs dans la traduction des ARNs
Oxaliplatine	Agent alkylant. Dérivé platine. Inhibition de la synthèse et de la réplication de l'ADN en formant des ponts intra et inter-brins
Irinotecan ou CPT-11	Analogue de la Camptothécine. Inhibiteur de la topoisomérase I (essentielle à réplication, transcription, séparation des chromosomes, etc)
Capécitabine	Agent antimétabolite. Antipyrimidique. Inhibition de la synthèse ADN

11.4 L'immunothérapie

C'est une nouvelle voie thérapeutique visant à stimuler le système immunitaire de l'hôte pour rejeter le cancer. Son efficacité n'est pas prouvée d'où son utilisation à titre expérimental.

Les immunothérapies peuvent se diviser en deux groupes distincts, selon qu'elles utilisent des molécules de l'immunité (immunothérapie passive) ou qu'elles vont avoir pour objectif d'activer le système immunitaire (immunothérapie active).

11.4.1 Immunothérapie active

L'objectif de l'immunothérapie active consiste à moduler la réponse immunitaire afin que celle-ci puisse contrecarrer les mécanismes d'échappement mis en œuvre par les cellules tumorales. On parle alors d'immunothérapie anticancéreuse, visant à éliminer la tumeur primitive mais également à éliminer les cellules tumorales ayant déjà migré et devenues potentiellement résistantes aux chimiothérapies. Cette stimulation du système immunitaire peut être aspécifique ou spécifique.

- **Immunothérapie active spécifique**

Un autre type d'immunothérapie, impliquant la vaccination ou l'utilisation de thérapies ciblant les points de contrôles immunitaires, est également employé. On parle alors d'immunothérapie active spécifique (Viaud *et al.*, 2010).

- **L'immunothérapie active aspécifique**

Repose sur l'utilisation de composés tels que des cytokines ou des dérivés bactériens, susceptibles de stimuler le fonctionnement général du système immunitaire (Herr *et al.*, 1988).

11.4.2 Immunothérapie passive ou thérapie ciblée

L'immunothérapie à base d'anticorps monoclonaux, dite « passive » occupe aujourd'hui une place majeure dans la prise en charge des patients atteints de CrC. En effet, son efficacité, sa spécificité ainsi que le peu d'effets secondaires qu'elle engendre lui confère des avantages considérables sur les autres molécules utilisées pour le traitement systémique des cancers. Par exemple, le Cetuximab, un anticorps murin humanisé, dirigé contre l'EGF-R (Epidermal Growth Factor Receptor) améliore significativement le taux de réponse des patients atteints de CrC traités par le FOLFOX, et plus particulièrement chez les patients porteurs du gène RAS non muté (De Roock *et al.*, 2010 ; Bokemeyer *et al.*, 2015). D'autres anticorps monoclonaux comme le Trastuzumab, dirigé contre le récepteur de l'EGF, ou le Bevacizumab, dirigé contre le récepteur du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), sont également utilisés dans les CrC (Degirmenci *et al.*, 2010) L'association de ces anticorps monoclonaux aux molécules de chimiothérapies conventionnelles semble prometteuse pour la prise en charge thérapeutique des cancers mais reste encore très coûteuse.

CHAPITRE 3 : GENETIQUE DES CANCERS

COLORECTAUX

12 Prédilepotion génétique au cancer

Une mutation germinale peut être transmise à la descendance. Si tel est le cas, elle est alors présente dans toutes les cellules de l'organisme du descendant. Lorsque ce type de mutation est impliqué dans un cancer, on parle de forme héréditaire ou de prédisposition génétique à un cancer (Hagay, 2013).

12.1 Proto-oncogènes et oncogènes

Physiologiquement, les proto-oncogènes ont une action stimulatrice sur la division cellulaire mais leur expression est soumise à une régulation fine durant le cycle cellulaire. Ils sont susceptibles d'être activés en oncogènes lorsqu'ils subissent des altérations somatiques (mutation ponctuelle, translocation ou amplification) échappant alors à leur système de régulation. Leur mode d'action est dominant car il suffit qu'un seul des deux allèles soit muté pour que leur action puisse s'exercer (Hagay, 2013).

12.2 Gènes suppresseurs de tumeur ou anti-oncogènes

Ces gènes ont été identifiés grâce aux formes héréditaires de cancer. A l'état normal les gènes suppresseurs se comportent comme des inhibiteurs de la division cellulaire. Leur mode de fonctionnement est récessif au niveau cellulaire : c'est-à-dire que, pour que le cancer apparaisse, les deux allèles d'un même anti-oncogène doivent être inactivés (par mutations ponctuelles, délétions ou une combinaison des deux) : c'est la théorie du double événement mutationnel décrit par Knudson à partir du rétinoblastome (Hagay, 2013).

12.3 Gènes de réparation d'ADN

Il existe dans nos cellules, des systèmes permettant de réparer les altérations génétiques soit induites par les carcinogènes, soit survenant lors de la réplication normale de l'ADN. Lorsque ces systèmes sont défectueux, il en résulte une accumulation de mutations pouvant toucher l'ensemble du génome et notamment des gènes intervenant dans le contrôle de la prolifération cellulaire. Par exemple, les gènes responsables de l'ataxie télangiectasie ou du xerodermapigmentosum (Hagay, 2013).

12.4 Gènes du métabolisme des carcinogènes

Il existe une susceptibilité individuelle différente de la prédisposition génétique qui est liée à l'action de gènes majeurs, Cette susceptibilité est sous la dépendance de polymorphismes génétiques (ou formes alléliques) de systèmes enzymatiques impliqués dans la réponse aux agents toxiques et aux mutagènes carcinogènes (Hagay, 2013).

12.5 Patrimoine génétique

Sans qu'il soit encore possible de déterminer les systèmes génétiques concernés, le patrimoine génétique d'une cellule, d'un individu, d'une famille ou d'une population intervient vraisemblablement dans le développement ou la résistance au cancer. Par exemple, certains cancers sont rares dans certains groupes ethniques. Dans ce cas on observe une différence d'incidence entre la population native et le groupe migrant qui abandonne son mode de vie initial pour celui de la population d'accueil. Cela a été retrouvé au contraire pour le cancer du sein dont l'incidence augmente considérablement chez les femmes d'origine japonaise ayant émigré aux Etats Unis. Pour qu'il y ait prédisposition génétique au cancer, il suffit qu'une des étapes, c'est-à-dire une des mutations, se produise au niveau germinal et que cette altération ne soit pas incompatible avec la vie (Hagay, 2013).

13 Processus biologique de la cancérisation colique :

La survenue d'un cancer colorectal implique en processus en plusieurs étapes consistant en des modifications génétiques et moléculaires qui induisent des modifications histologiques, conduisant à la formation d'adénomes puis d'adénocarcinomes. Ce processus continu de cancérogenèse est lent et implique différentes voies de signalisations, offrant la possibilité de développer des stratégies moléculaires ciblées de prévention et de traitement. (Thun *et al.*, 2002). Le développement du CCR est lié à l'accumulation progressive de modifications génétiques et épigénétiques qui conduisent à la transformation de l'épithélium colique normal en adénocarcinome (Malecka-panas *et al.*, 1996).

Il existe deux principales voies de cancérogenèse colorectale : toutes deux résultent d'une instabilité génétique, l'une la plus fréquente à l'échelle chromosomique (instabilité chromosomique), l'autre à l'échelle des nucléotides (instabilité des locus microsatellites). (Lievre *et al.*, 2004).

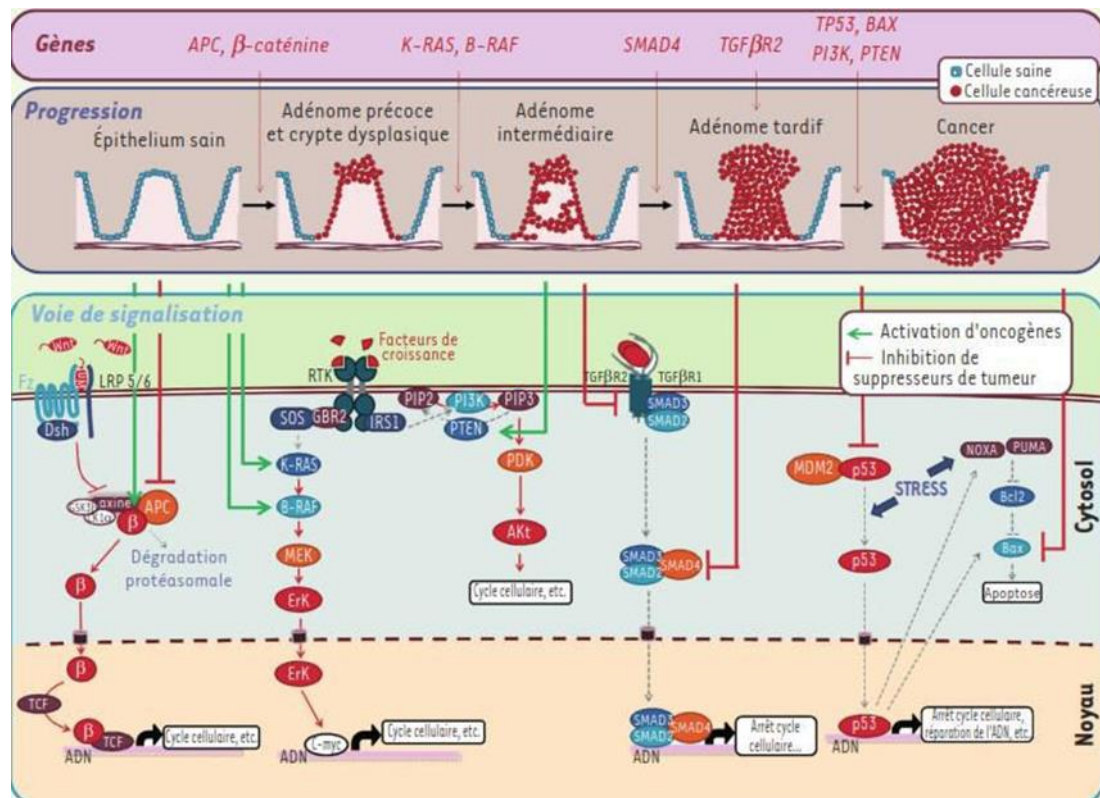


Figure 8 : Mécanisme moléculaire du cancer colorectal (Takahashi et Yamanaka, 2006).

14 Altérations génétiques des CCR

Les nombreux et rapides progrès réalisés dans la connaissance du génome humain ont permis une meilleure compréhension de l'origine génétique des cancers. Le cancer est une maladie de l'ADN qui résulte de l'accumulation d'altérations génétiques et, plus particulièrement, de gènes impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaire. L'ensemble de ces événements a été particulièrement bien mis en évidence dans la forme sporadique du cancer colorectal ayant abouti au schéma maintenant classique de la cancérogenèse multi-étape.

Un certain nombre de gènes de prédisposition au cancer ont été identifiés. Certains d'entre eux sont à l'origine de syndromes monogéniques autosomiques dominants rares de prédisposition au cancer (Turnbull *et al.*, 2005).

Dans la majorité des familles, l'augmentation de l'incidence des cancers est due à une étiologie multifactorielle avec un certain nombre de gènes de prédisposition au cancer à faible pénétrance qui interagissent avec des facteurs environnementaux.

Le développement du cancer colorectal (CCR) peut être influencé par des facteurs génétiques, tant dans les cas familiaux que sporadiques. Le CCR familial a été associé à des modifications

génétiques dans des gènes de susceptibilité à haute, moyenne et faible pénétrance. Cependant, malgré la disponibilité des techniques actuelles d'identification des gènes, les causes génétiques d'une proportion considérable de cas héréditaires restent inconnues. Les études d'association pangénomique sur le cancer colorectal ont permis d'identifier un certain nombre d'allèles communs à faible pénétrance associés à un risque légèrement accru ou réduit de cancer colorectal. L'accumulation de variants à faible risque peut expliquer en partie le risque familial de CCR, et certains de ces variants peuvent modifier le risque de cancer chez les patients présentant des mutations dans des gènes à forte pénétrance. Pour comprendre la prédisposition à développer un CCR, les chercheurs devront relever les défis suivants : l'identification des gènes à l'origine de cas héréditaires non caractérisés de CCR, tels que le CCR familial de type X et la polypose dentelée ; la classification des variants de signification inconnue dans les gènes connus de prédisposition au CCR ; et l'identification de modificateurs supplémentaires du risque de cancer pouvant être utilisés pour évaluer le risque chez les porteurs de mutations individuelles (Valle, 2014).

Le phénotype tumoral microsatellites instables (MSI) est un biomarqueur prédictif de l'efficacité des inhibiteurs de checkpoints immunitaires, tout type tumoral confondu. Si les caractéristiques cliniques associées à ce phénotype moléculaire sont bien décrites dans les cancers fréquemment associés au syndrome de Lynch (cancer colorectal, cancer de l'endomètre), elles le sont nettement moins dans les autres localisations tumorales. Les analyses génomiques à haut débit, au niveau pan-tumoral, ont permis de préciser le paysage MSI. Cette revue a pour objectif de synthétiser les données de la littérature concernant la fréquence du statut MSI dans les différents cancers solides, selon son origine héréditaire ou sporadique et selon le stade de la maladie, en précisant, pour les cancers les plus fréquemment MSI, les caractéristiques cliniques et pathologiques devant faire évoquer un phénotype MSI (Colle *et al.*, 2018).

L'instabilité microsatellitaire (MSI) correspond à un défaut de réparation des mésappariements de l'ADN, qui survient dans 15 % des cancers colorectaux (CCR). Deux tiers des cas de cancers avec MSI s'observent dans un cadre sporadique, le tiers restant dans un cadre héréditaire. Le statut MSI permet de détecter des patients susceptibles d'être porteurs d'un syndrome de Lynch, ce phénotype étant retrouvé dans la quasi-totalité des tumeurs développées dans le cadre de ce syndrome. Mais aussi La distinction entre MSI survenant dans un contexte sporadique ou héréditaire peut s'appuyer sur la recherche de mutations de

BRAF et de méthylation du promoteur du gène MLH1, ces altérations ne s'observant pas dans les syndromes de Lynch. (Bibeau *et al.*, 2012).

14.1 Les gènes impliqués dans les différents types histologiques du CCR :

- **Gène APC**

Le gène suppresseur de tumeur est situé en position 5p21-q22 (chromosome 5), contient 15 exons et peut coder pour une protéine de 310 kDa. La protéine APC se lie à la β -caténine pour empêcher les cellules de croître et de se diviser de manière incontrôlée, ce qui à son tour aide à contrôler l'expression de gènes spécifiques et favorise la croissance et la prolifération des cellules dans le système digestif. Les mutations de l'APC sont la variation génétique la plus courante du CCR, et plus de 80 % des patients atteints de CCR ont des mutations de l'APC. A ce jour, au moins 3000 mutations pathogènes différentes de l'APC ont été identifiées, dont 700 mutations de ce gène dans les familles classiques et atténuées de la polypose adénomateuse familiale (FAP). La plupart des mutations APC appartiennent généralement à la région du groupe de mutations, ce qui entraîne généralement une protéine APC tronquée (une courte protéine non fonctionnelle), ce qui conduira à la formation de polypes du côlon (croissance anormale), car la protéine ne fonctionnera pas correctement s'il est tronqué. Fonction, il n'inhibera donc pas la prolifération anormale des cellules tumorales. Il convient de noter que lorsque les mutations du gène APC provoquent une polypose adénomateuse familiale, elle est héritée sur un mode de transmission autosomique dominant avec une pénétrance complète, ce qui signifie qu'une copie du gène modifié dans chaque cellule est suffisante pour provoquer cette maladie, ce qui signifie que dans dans la plupart des cas, la personne atteinte a systématiquement un proche qui souffre de la maladie (Saurin et Olschwang, 2009 ; Liang *et al.*, 2020)

- **Gène MUTYH**

Le gène MUTYH est situé sur le bras court du chromosome 1. Il mesure environ 2,11 kb de long et se compose de 16 exons et code pour une glycosylase clé du système de réparation des bases-excisions qui participe au maintien de la stabilité de l'ADN génomique contre les dommages oxydatifs. Il a été prouvé que les mutations germinales bialélliques de MUTYH prédisposent fortement à la polypose adénomateuse non familiale (FAP) et au cancer colorectal non héréditaire et non polyposique (HNPCC), formes familiales récessives de cancer colorectal avec adénomes multiples (Küry *et al.*, 2007).

- **Gène PTEN**

La perte de fonction de la PTEN qui se situe au niveau du bras court du chromosome 10 en position 23.31 (10q23.31) se produit dans un large éventail de cancers humains par le biais de diverses altérations génétiques, notamment des mutations ponctuelles (mutations faux-sens et non-sens), de grandes délétions chromosomiques (délétion homozygote/hétérozygote, décalage de cadre, délétion in frame et troncation) et des mécanismes épigénétiques comme l'hyperméthylation de la région promotrice de la PTEN. En outre, la PTEN pourrait être inactivée par d'autres altérations non structurales affectant la stabilité de la transcription, la stabilité de la protéine et la compartimentation subcellulaire différentielle.

Dans le CRC, la PTEN est altérée par un mécanisme génétique/épigénétique mixte (typiquement : mutations et hyperméthylation du promoteur ou LOH 10q23 et hyperméthylation du promoteur), ce qui conduit à l'inactivation bialélique de la protéine dans 20-30% des cas.

- **Gènes MLH1 /MSH2**

Les mutations dans les gènes de réparation des mésappariements dans les tumeurs sporadiques avec MSI sont relativement peu fréquentes. En particulier, les cancers de l'endomètre MSI positifs présentent rarement des mutations MLH1 (localisé au niveau du bras court du chromosome 3 (3p22.2)) ou MSH2 (situé sur le bras court du chromosome 2 entre les positions 21 et 16.3 (2p21-p16.3)).

Il existe une forte corrélation entre le MSI et l'absence de produit protéique MLH1 et/ou MSH2 détectable. Thibodeau S.N et al. Ont noté que parmi sept cancers du côlon MSI-positifs dans lesquels aucune mutation de MSH2 ou de MLH1 n'a pu être identifiée, six n'exprimaient pas MLH1. L'absence d'expression de MLH1 dans les tumeurs sans mutation suggère un mécanisme alternatif pour l'extinction du gène de réparation des mésappariements de l'ADN dans les cancers humains (Thibodeau S.N *et al.* 1999).

- **Gène PMS2**

Les mutations dans gènes MLH1, MSH2 et MSH6 ont été documentées dans cette maladie, mais les données sur le rôle de ces gènes sont limitées et contradictoires. Données limitées et contradictoires sur le rôle d'un autre gène de réparation des mésappariements, PMS2. Il a récemment été suggéré que les mutations du gène PMS2 situé sur le bras court du

chromosome 7 en position 22.1 (7p22.1) ne provoquent pas d'un trouble autosomique dominant. En outre, il a été démontré que des mutations dans chacun de ces 4 gènes de réparation des mésappariements provoquent une maladie autosomique dominante. Les mutations dans le gène PMS2 peuvent, comme les mutations dans d'autres gènes de réparation des mésappariements, provoquer à la fois une dominante chez les adultes et un syndrome cancéreux autosomique récessif chez les enfants (Worthley *et al.*, 2005)

- **Gène EPCAM**

Dans leurs études, Kempers et ses collègues (2011) ont établi différents risques de cancer associés aux délétions EPCAM, selon qu'une délétion affecte uniquement le gène EPCAM ou à la fois l'EPCAM et son gène voisin MSH2 (EPCAM-MSH2) qui se trouve au niveau du bras court du chromosome 2 en position 21 (2p21). Ces risques ont ensuite été comparés à ceux des porteurs du syndrome de Lynch présentant une mutation des gènes MMR. Il s'agit de la première étude décrivant les risques cumulatifs de cancer et le profil de cancer des porteurs de la délétion EPCAM. Ils ont signalé un faible risque de cancer de l'endomètre chez les patientes présentant une délétion d'EPCAM par rapport à celles présentant une mutation dans un gène MMR. Sur les 194 personnes porteuses d'une mutation d'EPCAM incluses dans leurs études, 16 ont développé des cancers autres que ceux du côlon ou de l'endomètre. (Tutlewska *et al.*, 2013)

- **Gène POLE / POLD1**

Dans un certain nombre de familles présentant une polypose adénomateuse colorectale ou une suspicion de syndrome de Lynch/HNPCC, aucune altération germinale dans les gènes APC, MUTYH ou MMR (mismatch repair) n'est trouvée. Des mutations missensives dans les gènes de la polymérase POLE et POLD1 ont récemment été identifiées comme une cause rare d'adénomes et de carcinomes colorectaux multiples, une condition appelée polypose associée à la relecture des polymérases (PPAP). L'objectif de la présente étude était d'évaluer la pertinence clinique et le spectre phénotypique des mutations germinales de la polymérase. Par conséquent, un séquençage ciblé des gènes de polymérase POLD1, POLD2, POLD3, POLD4, POLE, POLE2, POLE3 et POLE4 a été réalisé chez 266 patients non apparentés atteints de polypose ou répondant aux critères d'Amsterdam. La mutation POLE c.1270C>G;p.Leu424Val a été détectée chez quatre patients non apparentés. La mutation était présente chez 1,5% (4/266) de tous les patients, 4% (3/77) de tous les cas familiaux et 7%

(2/30) des cas de polypose familiale. Le phénotype colorectal chez les 14 personnes affectées allait de la polypose adénomateuse typique à un phénotype HNPCC, avec une grande variabilité intrafamiliale. Les carcinomes colorectaux multiples et les adénomes duodénaux étaient fréquents, et un cas de carcinome duodéal a été signalé. En outre, diverses lésions extra-intestinales étaient évidentes. Neuf autres variants pathogènes putatifs ont été identifiés. Le plus prometteur était c.1306C>T;p.Pro436Ser dans la POLE (Isabel Spier *et al.*, 2014)

- **Gène GREM1**

Le syndrome de polypose mixte héréditaire (HMPS) est un syndrome héréditaire qui se caractérise par de multiples polypes du côlon de sous-types pathologiques mixtes et un risque accru de cancer colorectal. On a récemment découvert qu'une duplication de 40 kb dans la région régulatrice 5' du gène GREM1 était la mutation causale dans un sous-ensemble de familles juives ashkénazes atteintes du syndrome HMPS. Compte tenu de cette découverte, la région régulatrice 5' du gène GREM1 est maintenant analysée dans de nombreux panels multigéniques de cancer, mais les données sur les duplications distinctes de la duplication de 40 kb restent minimes (Danielle et McKenna, 2019).

- **Gène SMAD4**

Le gène suppresseur de tumeur Smad4 (DPC4) qui est localisé sur le bras long (q) du chromosome 18 en position 21.2 (10q21.2) fournit des instructions pour fabriquer une protéine impliquée dans la transmission de signaux chimiques de la surface cellulaire au noyau appartient à la famille Smad, qui intervient dans la voie de signalisation TGF β supprimant la croissance des cellules épithéliales. Le gène Smad4 est génétiquement responsable de la polypose juvénile familiale, une maladie autosomique dominante caractérisée par une prédisposition aux polypes gastro-intestinaux et au cancer. Dans ce syndrome, les polypes sont formés par l'inactivation du gène Smad4 par mutation germinale et la perte de l'allèle de type sauvage non affecté. Dans le cancer du pancréas et le cancer colorectal, l'inactivation du gène Smad4 par délétion homozygote ou mutation intragénique se produit fréquemment en association avec la progression maligne. Cependant, la mutation de ce gène n'est observée qu'occasionnellement dans le reste des cancers humains. La majorité des mutations du gène Smad4 dans le cancer humain sont des mutations faux-sens, non-sens, et des mutations de décalage de cadre dans la région d'homologie 2 de mad (MH2), qui interfèrent avec la formation d'homo-oligomères de la protéine Smad4 et la formation d'hétéro-oligomères entre les protéines Smad4 et Smad2, ce qui entraîne une perturbation de la signalisation du TGF β . Des preuves à l'appui de

l'observation ci-dessus ont été fournies par des souris génétiquement manipulées portant soit un hétérozygote du gène Smad4, soit un hétérozygote composé des gènes Smad4 et APC, qui développent soit des polypes/cancers gastro-intestinaux imitant la polypose juvénile familiale, soit un cancer colorectal progressif, respectivement (Miyaki *et al.*, 2003).

- **Gène STK11**

Le gène humain LKB (symbole officiel HUGO, STK11) qui est situé sur le bras court (p) du chromosome 19 en position 13.3 (10q13.3) code pour une protéine kinase Sérine/thréonine qui est déficiente chez les patients atteints du syndrome de Peutz-Jeghers (SJP). Le syndrome de Peutz-Jeghers est un syndrome à transmission autosomique dominante caractérisé par une polypose hamartomateuse du tractus gastro-intestinal et une pigmentation mucocutanée. Jusqu'à 145 mutations germinales différentes de LKB1 ont été signalées à ce jour. La majorité des mutations conduisent à un produit protéique tronqué. Un point chaud de mutation a été observé. Une délétion de 1 bit et une insertion de 1 bit au niveau de la répétition mononucléotidique.

La répétition mononucléotidique (répétition C6, c.837-c.842) entre les codons 279-281 ont été trouvées dans six et sept familles de PJS non apparentées. Sept familles de PJS non apparentées, respectivement. Cependant, ces mutations ne représentent qu'environ 7 % de toutes les mutations identifiées dans les familles PJS. Mutations identifiées dans les familles de PJS (13/193). Les mutations sont particulièrement présentes dans les cancers du poumon et le cancer colorectal.

La plupart des mutations somatiques de LKB1 entraînent une troncation de la protéine (Launonen, 2005).

- **TP53**

Le gène TP53 est un gène suppresseur de tumeur agissant comme un régulateur de l'arrêt du cycle cellulaire situé sur le bras court (p) sur le chromosome 17 (17p13.1). Ce gène est constamment muté dans les tumeurs humaines, ces mutations sont signalées à plus de 50% dans la survenue des cancers colorectaux. Quand ce gène est muté, il peut représenter de nouvelles fonctions telles que la promotion de la prolifération et de l'invasion et sera donc identifié comme un gène oncogène (Sun *et al.*, 2016).

CHAPITRE 4 : THERAPIES CELLULAIRES ET
GENIQUES APPLIQUEES DANS LE TRAITEMENT
DES CANCERS COLORECTAUX

15 Essais de thérapie cellulaire dans le traitement des cancers colorectaux

15.1 Cellules souches

Les cellules souches ont été découvertes pour la première fois en 1963 et ont été largement impliquées dans le traitement de diverses maladies. Les cellules souches sont homogènes et capables de s'auto-renouveler et proliférer. En fonction de leur origine, les cellules souches peuvent être divisées en quatre catégories : les cellules souches embryonnaires; les cellules souches fœtales, qui existent dans les tissus fœtaux et ont le potentiel de multi différenciation ; les cellules souches adultes, qui sont partiellement orientées, sont présentes dans des tissus stromaux spécifiques et peuvent être dérivées de la moelle osseuse, des muscles, du tissu adipeux, de la synovie, du périoste, etc. parmi les cellules souches adultes utilisés en thérapie cellulaire on peut citer les cellules souches hématopoïétiques (CSH) et les cellules stromales mésenchymateuses (CSM).

Parmi ces cellules souches, les CSM sont les plus communément utilisées en oncologie cellulaire. Elles ont été découvertes pour la première fois dans la moelle osseuse, elles peuvent se différencier en os, cartilage, adipocytes, etc. En outre, les CSM ont le potentiel de migrer préférentiellement vers les tissus nécrotiques lésés et les foyers tumoraux, et sont faciles à cultiver et à stocker *in vitro*.

Ces dernières années, les MSC dérivées du tissu adipeux sont devenues très attrayantes en raison de leur facilité d'isolement, de leur rendement cellulaire initial élevé et de leur capacité de prolifération favorable *in vitro*. Des études ont révélé que la capacité d'expansion et de différenciation, des CSMs dérivées du tissu adipeux (AD-MSCs), sont presque les mêmes que celles des CSMs dérivées de la moelle osseuse (BM-MSCs) (Hill et Vincent, 2021).

15.1.1 Cellules stromales mésenchymateuses

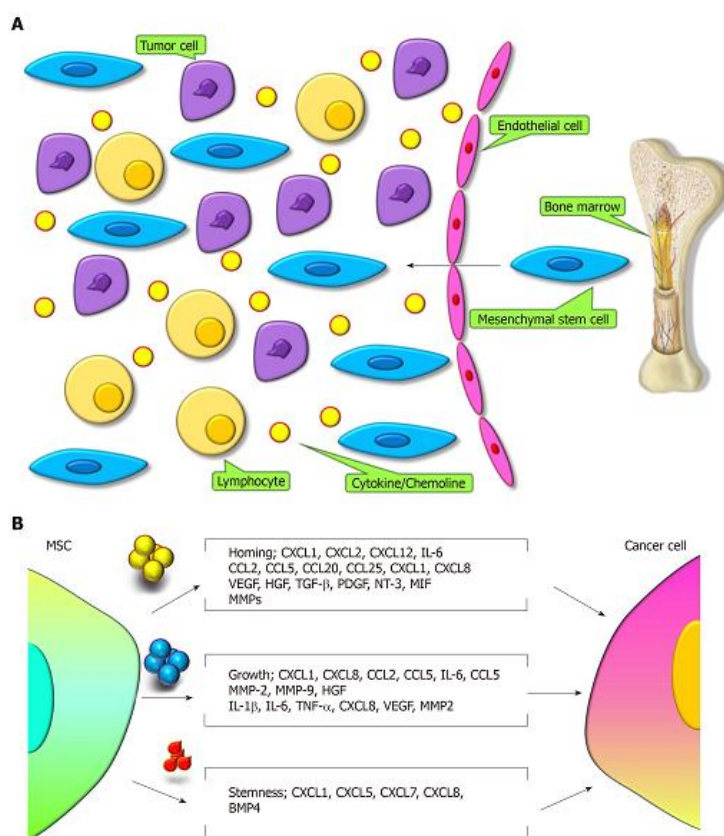


Figure 9 : Le microenvironnement tumoral libère certaines molécules pour recruter des cellules souches mésenchymateuses (CSM) vers la tumeur. B : Les cellules souches mésenchymateuses sécrètent différentes molécules dans des microenvironnements distincts pour interagir avec les cellules tumorales afin d'assurer la localisation, la croissance et le développement des tumeurs. (Jian-Nan Li et al., 2020)

Bien que des preuves convaincantes montrent un rôle pro-tumorigène des CSM, ces cellules ont également de puissants effets suppresseurs de tumeur qui peuvent être exploités pour le traitement du cancer. Des études ont démontré que les CSM libèrent des agents cytotoxiques, tels que le TNF Related Apoptosis-Inducing Ligand (TRAIL) qui induit sélectivement l'apoptose dans différents types de tumeurs. (Hmadcha *et al.*, 2020)

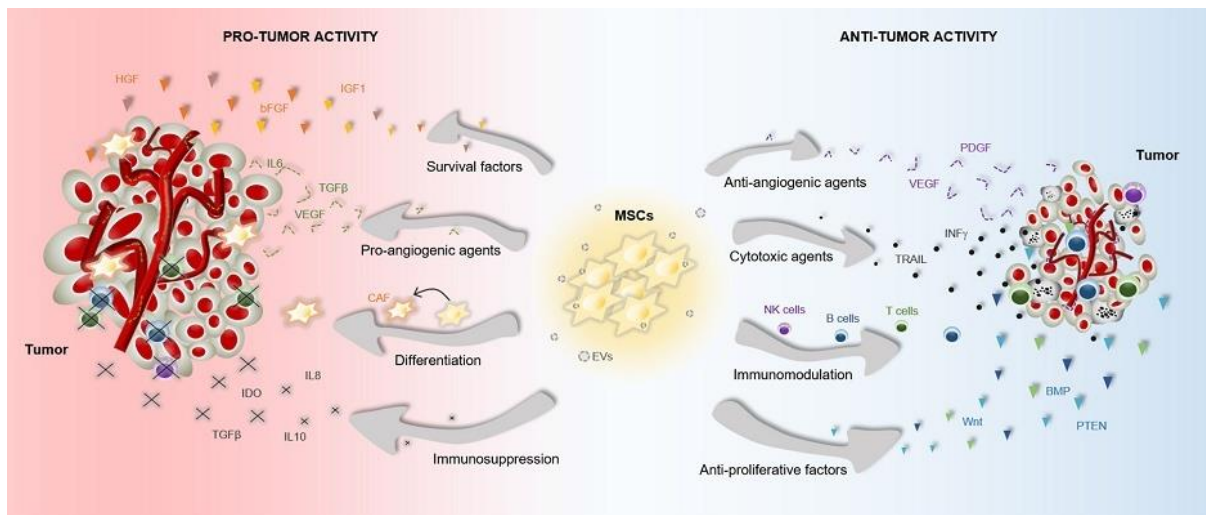


Figure 10: Effets pro- et anti-tumoraux des CSM. Les propriétés particulières qui font des CSM d'excellents agents thérapeutiques, peuvent également influencer la progression des tumeurs. Les CSM sont capables de libérer de multiples agents ayant des effets pro- et anti-tumoraux, qui affectent la survie, la prolifération et l'angiogenèse, et les fonctions cellulaires. (Hmadcha *et al.*, 2020)

Les CSM peuvent aussi être utilisées pour délivrer des agents anticancéreux spécifiques aux CCR. La cytosine désaminase transfectée dans les AT-MSCs (Anti tumor) en combinaison avec la 5-fluorocytosine peut améliorer de façon significative la cytotoxicité sur les cellules tumorales cibles CT-29 *in vitro*. *In vivo*, les CD-AT-MSCs administrées à des souris traitées avec de la 5-fluorocytosine a provoqué une inhibition de la croissance tumorale et, ainsi, les CD-AT-MSCs ont la capacité de délivrer les gènes CD au site de la tumeur et d'exercer une influence sur la croissance tumorale. Dans les lignées cellulaires du cancer du côlon HCT-15 et DLD-1, on a constaté que les CSM humaines transgéniques du ligand inducteur d'apoptose lié au TNF (TRAIL) supprimaient la croissance du cancer du côlon par le biais d'un effet anti-tumoral en induisant l'apoptose. (Shan Wang *et al.*, 2018).

Les microARN ont suscité un intérêt particulier dans le traitement du cancer en raison de leur capacité à moduler l'expression génétique post-transcriptionnelle des gènes. Il est connu que les CSM expriment une variété de miRNAs qui peuvent être emballés dans des vésicules extracellulaires et délivrés aux cellules voisines pour exercer des effets thérapeutiques. Et de là, les CSM peuvent être aussi modifiées pour transporter des miRNAs spécifiques ayant des propriétés anticancéreuses (Hmadcha *et al.*, 2020)

La thérapie génique par gène suicide, également connue sous le nom (GDEPT) (gene-directed enzyme prodrugtherapy) (GDEPT), repose sur un vecteur pour délivrer un transgène thérapeutique et une prodrogue pour cibler la cellule tumorale. Le gène suicide est traduit en

une enzyme active dans les CSM qui convertit le promédicament en sa forme cytotoxique. Cette conversion induit la mort des CSMs ainsi que la mort des cellules tumorales voisines par un mécanisme connu sous le nom d'effet secondaire (Hill et Vincent, 2021)

15.2 CAR-T cells

La thérapie par cellules T à récepteurs d'antigènes chimériques (CAR) représente une nouvelle méthode d'immunothérapie contre le cancer. Les cellules T du patient sont modifiées pour exprimer un récepteur spécifique qui se fixe sur l'antigène de la tumeur. Cette cellule modifiée est ensuite réintroduite dans le corps du patient pour combattre les cellules cancéreuses résistantes (Daniel Sur *et al* .,2020)

La thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique CAR-T est une immunothérapie qui utilise les lymphocytes T dont les récepteurs antigéniques sont modifiés génétiquement pour cibler et éliminer les cellules qui expriment un antigène spécifique à leur surface. Les cellules T prélevées dans du sang du patient (autologues) ou du sang d'un donneur sain (allogéniques) sont génétiquement modifiées pour exprimer un CAR spécifique.. Pour des raisons de sécurité, les cellules T CAR sont conçues pour cibler des antigènes tumoraux spécifiques sans nuire aux cellules normales.

Bien que la technologie des cellules CAR T ait été décrite il y a plus de vingt ans par Gross et ses collègues (Gross *et al.*, 1989.), sa mise en œuvre clinique est assez récente (Abdelkrim Hmadcha *et al.*, 2020) Le processus de cette approche thérapeutique est indiqué dans la figure

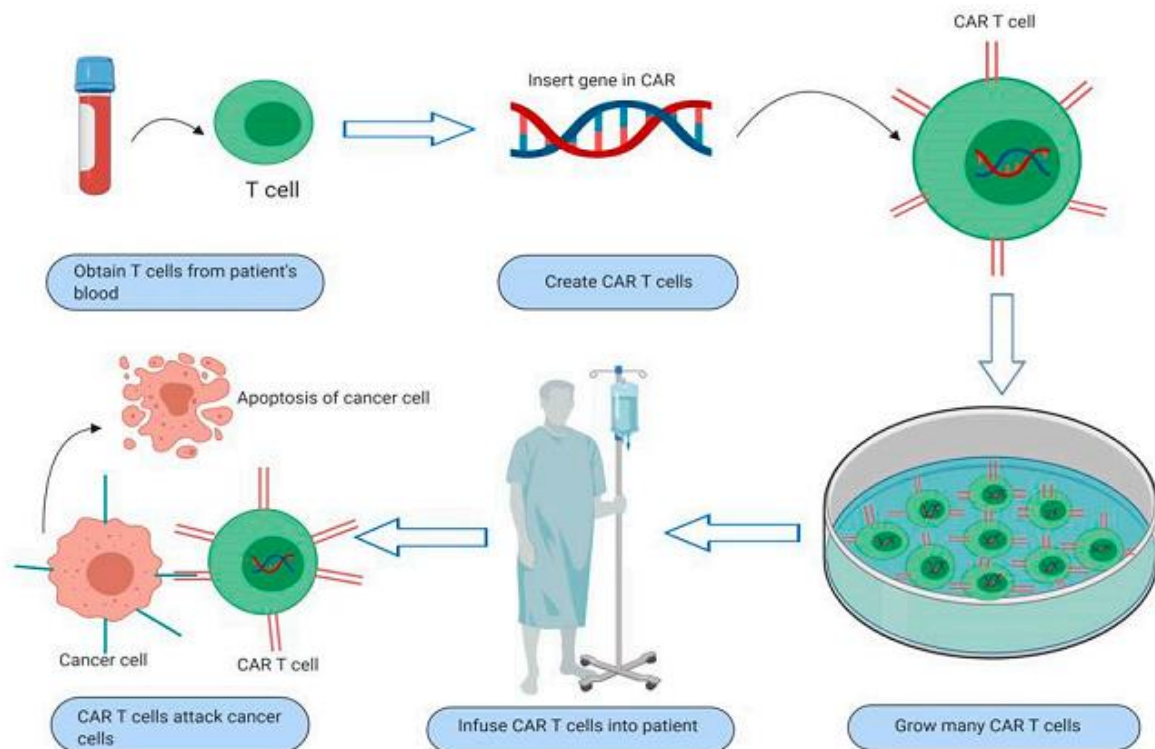


Figure 11 : Approche thérapeutique par cellules T à récepteur antigéniques chimériques (CAR). Processus d'extraction de cellules T normales du sang périphérique du patient ; intégration des CAR dans les cellules T en laboratoire ; culture et expansion *in vitro* des cellules T CAR qui sont réinjectées dans le sang du patient ; expansion *in vitro* des cellules T CAR qui sont réinjectées dans la circulation sanguine du patient ; les cellules T CAR prolifèrent et tuent les cellules tumorales qui portent l'antigène spécifique contre lequel les CAR sont dirigés. (Daniel *et al.*, 2020)

La plupart des travaux publiés se sont principalement concentrés sur hémopathies malignes, et les résultats concernant les tumeurs solides ne sont pas suffisamment probants pour être utilisés en clinique, en effet plusieurs défis doivent être relevés pour cette approche thérapeutique dans les tumeurs solides.

- **Antigènes cibles dans le traitement des cancers colorectaux par CAR-T cells**

Les cibles potentielles de la thérapie par cellules CAR T dans le CRC sont présentées dans la figure ci dessous. Les cellules CART72 ont été conçues comme des cellules CAR T de première génération de cellules CAR T qui ciblaient la glycoprotéine associée aux tumeurs (TAG)-72 et comprenaient un domaine de signalisation intracellulaire CD3-zeta.

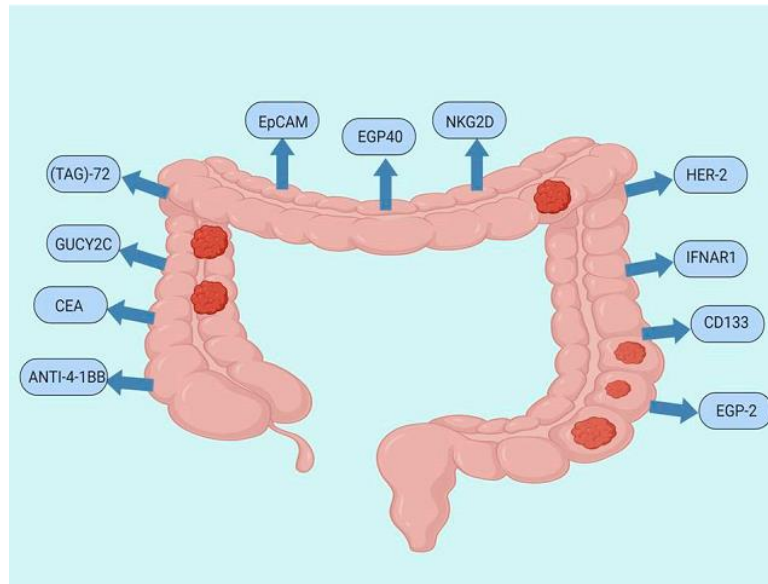


Figure 12 : Cibles de la thérapie par cellules CAR T dans le CCR : Anti-4-1BB ; CEA ; guanylylcyclase2C (GUCY2C) ; TAG-72 ; EpCAM ; glycoprotéine épithéliale 40 (EGP40) ; NKG2D ; HER-2 ; sous-unité 1 des récepteurs alpha et bêta de l'interféron (IFNAR1). 1(IFNAR1) ; prominine-1 (CD133) ; glycoprotéine épithéliale-2 (EGP-2). (Daniel *et al.*, 2020)

16 Essais de thérapies géniques dans le traitement des cancers colorectaux

La thérapie génique est une technique permettant de corriger les gènes défectueux responsables du développement d'une maladie. Dans la plupart des études de thérapie génique, un gène "normal" est inséré dans le génome pour remplacer un gène "anormal", responsable de la maladie. (Bhatt *et al.*, 2015)

Bien que les résultats précliniques de la thérapie génique pour le cancer colorectal soient prometteurs, la thérapie génique n'en est qu'à ses débuts. En voici les essais thérapeutiques les plus marquants dans l'histoire de la thérapie génique des cancers colorectaux.

16.1 Immunothérapie

L'immunothérapie est une nouvelle méthode pour le traitement du cancer colorectal. La cytokine IL-15 a montré un potentiel thérapeutique anticancéreux grâce à son potentiel de stimulation du système immunitaire. Pratiquement tous les essais réalisés jusqu'à maintenant ont utilisé l'ADN plasmidique comme système de délivrance, ce dernier présente beaucoup d'inconvénients, comme la faible efficacité de délivrance de gènes, ce qui a poussé les scientifiques à chercher de nouvelles méthodes pour délivrer efficacement les gènes

thérapeutiques. L'un des plus récents essais dans ce contexte est l'immunothérapie IL-15 pour le cancer du côlon utilisant l'ARNm transcrit *in vitro*. Pour cela un système protamine/liposome (CLPP) a été développé pour délivrer efficacement l'ARNm *in vivo*. Il a été démontré que le système CLPP conçu a la capacité de délivrer l'ARNm codant pour l'IL-15 aux cellules C26 avec une grande efficacité. (C26 : une lignée cellulaire de tumeur colique murine).

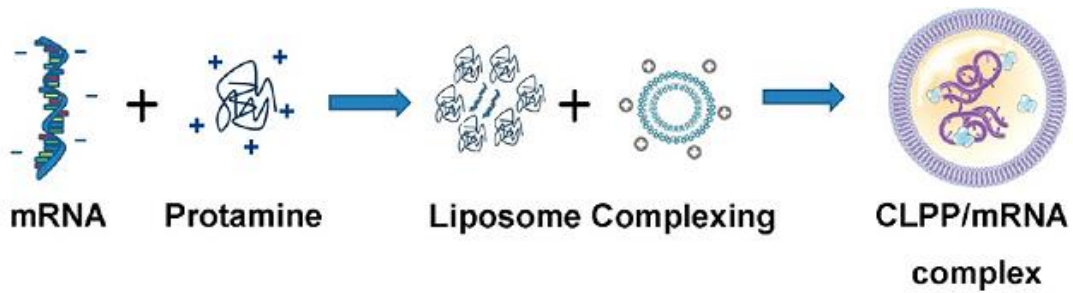


Figure 13 : Formation du complexe liposome cationique/protamine/ARNm (CLPP/ARNm)

L'administration locale ou systémique du complexe CLPP/mIL-15 a présenté des effets d'inhibition évidents sur plusieurs modèles murins de cancer sur les lignées C26, avec des taux d'inhibition allant jusqu'à 70 % dans le modèle de tumeur métastatique de la cavité abdominale C26, 55 % dans le modèle sous-cutané et 69 % dans le modèle de métastase pulmonaire, démontrant une efficacité et une sécurité élevées. Ces résultats ont démontré avec succès le fort potentiel thérapeutique du complexe CLPP/mIL-15 pour la thérapie immunogénique du cancer colorectal.

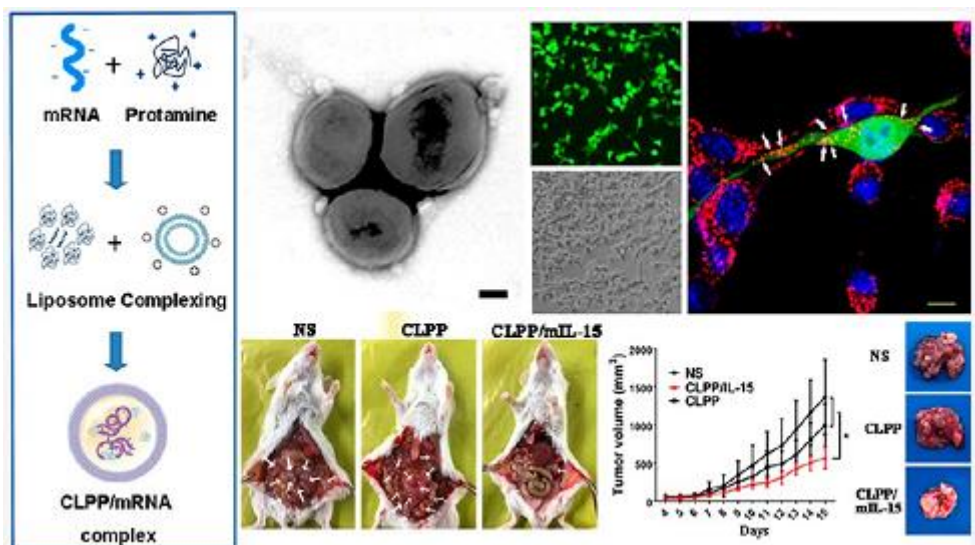


Figure 14 : Protocole thérapeutique utilisant le système (CLPP/ARNm) (Lei *et al.*, 2020)

16.2 La transfection de cellules cancéreuses colorectales avec le gène de la chimiokine MCP-3 (monocyte chemotactic protein-3) retarde la croissance des tumeurs et inhibe les métastases tumorales

Il est possible d'induire une réponse immunitaire anti-tumorale en transfectant les cellules cancéreuses colorectales avec le gène de la chimiokine MCP-3. Les chimiokines, une sorte de polypeptide de faible poids moléculaire, jouent un rôle central dans la défense de l'hôte et dans les conditions immunologiques telles que la réaction auto-immune et les tumeurs malignes. Il provoque l'inhibition de la croissance tumorale. Les chimiokines font partie de la superfamille des cytokines. Produites par divers types de cellules, qu'elles soient d'origine hématopoïétique ou non, les chimiokines régulent l'adhésion, le trafic, l'orientation et l'angiogenèse des leucocytes, et contribuent à la lymphopoïèse et à l'hématopoïèse. Il a été constaté qu'après transfection de la cellule de cancer colorectal CMT93 avec le gène MCP-3, la croissance tumorale a été retardée et les métastases tumorales ont été complètement inhibées en favorisant l'infiltration des cellules immunitaires dans le tissu tumoral (Jin-Yue Hu, *et al.* 2002).

16.3 Système CRISPR /Cas9 pour la correction des mutations des tumeurs colorectales

Le système CRISPR (clustered, regularly interspaced, short palindromic repeats)/CRISPR-associated protein 9 (Cas9) s'est révélé être un puissant outil d'édition du génome pour corriger les désordres génétiques. Cependant, la réussite de l'administration intracellulaire de CRISPR/Cas9, notamment sous forme de ribonucléoprotéine (RNP), reste difficile à mettre en œuvre en clinique. Plusieurs systèmes de délivrance intracellulaires efficaces de la RNP Cas9 dans les cellules 293T et les cellules tumorales colorectales ont été développés, et ont montré une forte activité d'édition de génome *in vitro*. On cite à titre d'exemple les nanocomplexes CP/Ad-SS-GD/RNP décorés d'acide hyaluronique (HA). Parmi les cibles les plus étudiées de ce système on note le gène KRAS, les résultats des différents essais thérapeutiques dans cet axe ont fourni des preuves que cette stratégie thérapeutique prometteuse contre le KRAS muté offre une nouvelle modalité thérapeutique d'édition du génome pour le traitement du cancer colorectal (Wan *et al.*, 2020)

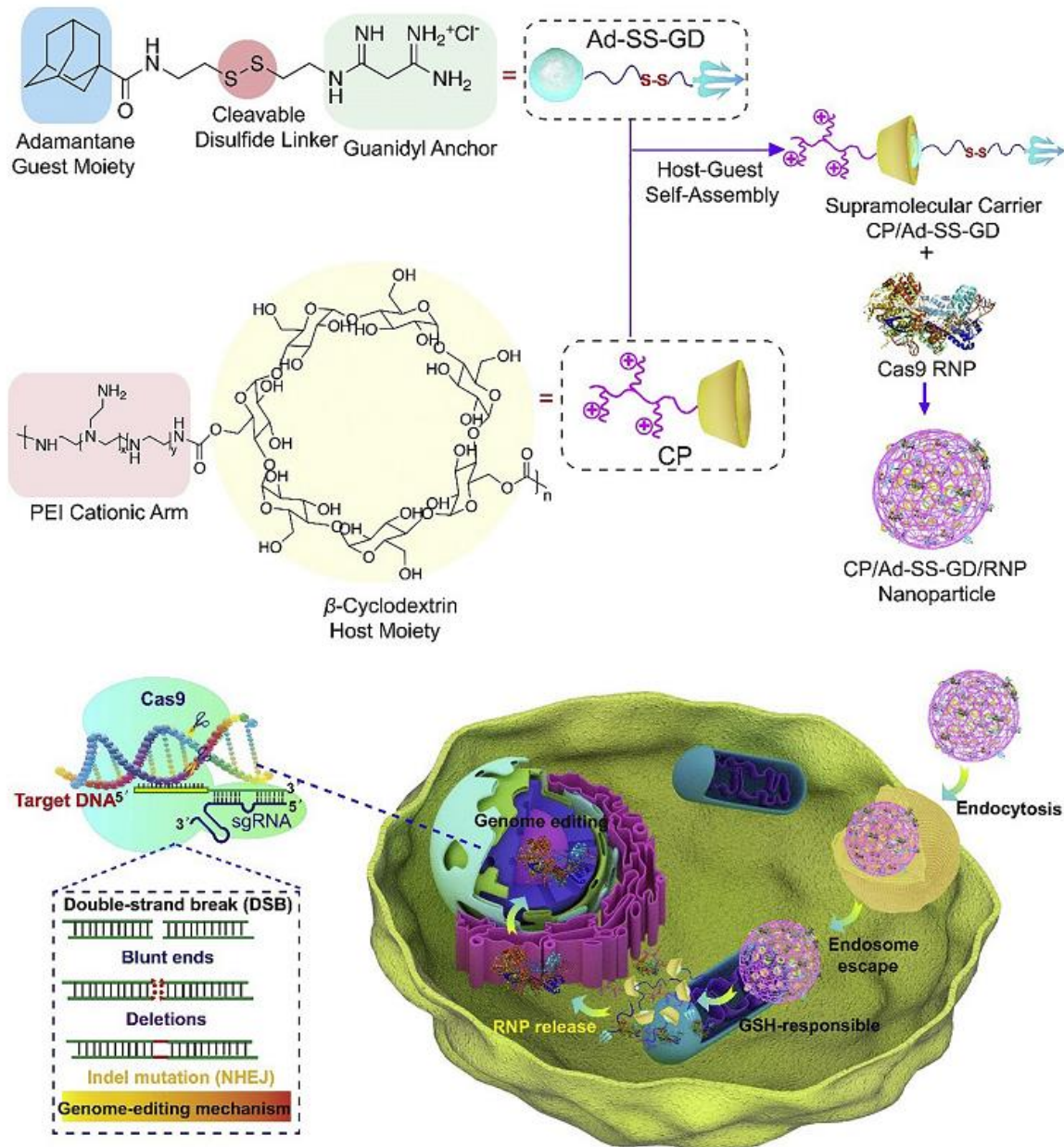


Figure 15 : Illustration schématique de la préparation du nano-assemblage CP/Ad-SS-GD/RNP et de la délivrance intracellulaire de RNP médiée par CP/Ad-SS-GD (Wan *et al.*, 2020)

16.4 Administration orale d'ADN plasmidique en utilisant les microbilles à ADN comme vecteurs

Cet essai thérapeutique avait pour but de développer et d'évaluer des microbilles de pectinate de calcium chargées de p53 pour l'administration orale comme une nouvelle alternative efficace pour la thérapie du cancer colorectal. Les mutations des gènes suppresseurs de tumeurs et des oncogènes sont parmi les mutations promotrices de tumorigénèse colorectale. p53 (également connu sous le nom de TP53 ou de protéine tumorale), régule le cycle cellulaire

et fonctionne donc comme un suppresseur de tumeurs. Une protéine p53 défectueuse pourrait permettre aux cellules anormales de proliférer et ne pourrait pas agir comme suppresseur de tumeur, ce qui entraînerait un cancer. Il est très bien rapporté que la perte d'une grande partie du chromosome 17p contenant le gène p53 a été observée dans 75 % des CCR. La perte du gène p53 est probablement l'événement clé dans la conversion d'un adénome sévèrement dysplasique en un carcinome. Les polymères cationiques sont fréquemment utilisés comme vecteurs non viraux pour l'administration de gènes qui en raison de leur charge positive, peuvent former un complexe avec l'ADN. (Bhatt *et al.*, 2015)

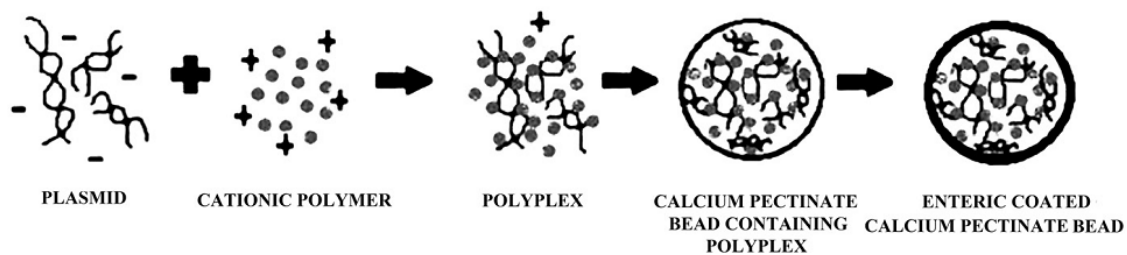


Figure 16 : Diagramme schématique de la conception du système vectoriel à microbilles (Bhatt *et al.*, 2015)

16.5 Thérapie génique par siRNA

Le succès de la thérapie par siRNA dépend fortement du vecteur utilisé, de la voie d'administration, de la cible spécifique ainsi de l'efficacité de l'administration *in vivo*. Les vecteurs les plus couramment utilisés pour l'administration des siRNA *in vivo* sont les liposomes et les polymères cationiques. Des essais cliniques sont en cours avec des vecteurs lipidiques qui permettent un verrouillage efficace des gènes cibles, mais présentent cependant une toxicité, cellulaire notamment pour l'administration en intraveineux. Les nanoparticules polymériques à base de poly (acide lactique-co-glycolique) (PLGA) sont apparues comme une alternative prometteuse pour la délivrance de siRNA, à cause de leur faible toxicité, profils de libération prolongée et stabilité de stockage à long terme et dans la circulation. Le PLGA est un polymère biocompatible et biodégradable qui résulte de la jonction des acides lactique et glycolique. Beaucoup de ces polymères PLGA ont été approuvés par la Food et la Drug Administration. (Sousa *et al.*, 2019)

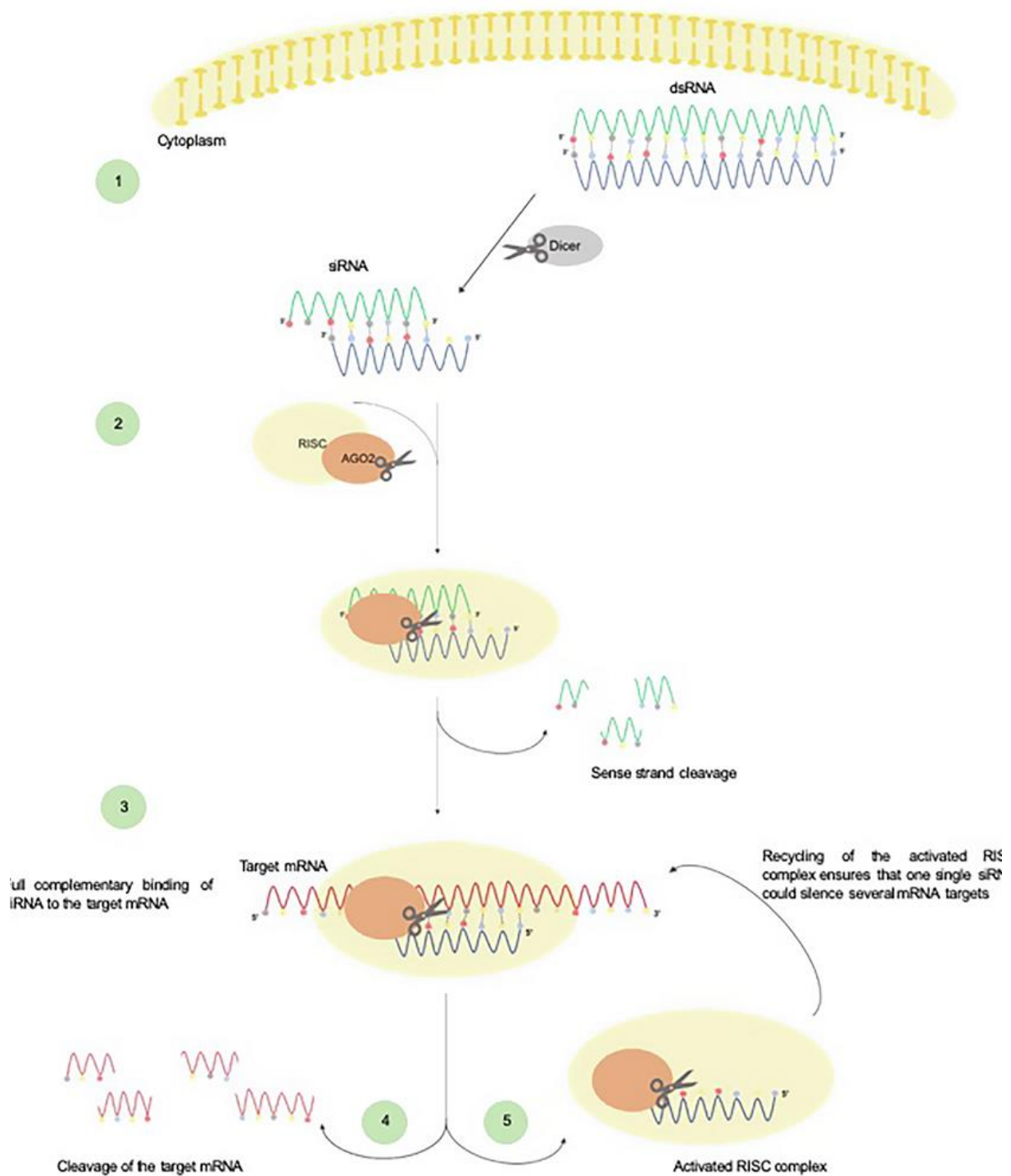


Figure 17 : Mécanisme de verouillage post-transcriptionnel des siRNA. (Étape 1) Dicer clive le dsRNA et donne naissance aux siRNA. (Étape 2) Le siRNA migre vers le complexe de verouillage induit par l'ARN (RISC) et l'endonucléaire. silencing complex (RISC) et l'endonucléase Argonaute-2 (AGO2) clive le brin sens. (Étape 3) Le brin guide du RISC activé sera entièrement complémentaire et se lie à l'ARN messager (ARNm) cible. (Étape 4) L'enzyme AGO2 clive l'ARNm reconnu, ce qui entraîne l'inhibition de la traduction des protéines. (Étape 5) Le RISC activé peut être recyclé ; ainsi, une seule molécule de si RNA peut réduire au silence plusieurs ARNm cibles (Sousa *et al.*, 2019).

Dans le même contexte d'administration de siRNA des essais ciblant les gènes apoptotiques ont été proposés. Les désordres d'apoptose ont depuis longtemps été considérés comme un mécanisme important de la cancérogenèse, et de là l'induction de l'apoptose des cellules tumorales peut être un moyen efficace lutte contre le cancer. L'athano-gène 1 associé à Bcl-2-associated athano-gène 1 (Bag-1) est un régulateur positif de Bcl2, un gène anti-apoptotique. Bag-1 est fortement exprimé dans le cancer colorectal, et joue un rôle critique dans la promotion des métastases, le mauvais pronostic, en particulier dans la fonction anti-apoptotique, et il peut-être une cible génétique importante pour la thérapie du cancer colorectal. Récemment, un nouveau vecteur de gène non viral, à base de nanoparticules magnétiques en or, véhiculant le plasmide pGPH1/GFP/ Neo-Bag-1-homo-825 a été testé dans le but de réduire au silence le gène Bag-1 pour traiter le cancer colorectal *in vivo* et *in vitro* (Huang *et al.*, 2019).

16.6 Thérapie génique du cancer du côlon par le transfert, du mutant Cys84Ala de la Survivine en utilisant des vecteurs AAV (Adeno Associated Viruses)

La réactivation de l'expression de la survivine est impliquée dans la carcinogénèse et l'angiogénèse dans le cancer du côlon. Des études *in vitro* précédentes ont montré que la mutation du résidu cystéine en position 84 (Cys84Ala) de la survivine génère un mutant dominant-négatif qui déclenche l'apoptose. La transduction de cellules de cancer du côlon avec rAAV-Sur-Mut(Cys84Ala) inhibe la prolifération cellulaire induit l'apoptose *in vitro*. En outre, l'expression du mutant de la survivine médiée par l'AAV a inhibé la tumorigénèse dans les cellules cancéreuses du côlon. L'injection intratumorale de rAAV-Sur-Mut(Cys84Ala) a induit de manière significative l'apoptose et a inhibé l'angiogénèse et la croissance tumorale dans un modèle de xénogreffe de cancer du côlon *in vivo*. Aucune cytotoxicité évidente pour les autres tissus n'a été observée (Shui ping *et al.*, 2005)

Les prodrogues enzymatiques ou gènes suicides constituent une autre stratégie de thérapie génique pour traiter les cancers colorectaux. Ces systèmes sont des alternatives à la chimiothérapie systémique, cette thérapie consiste en le transfert de gènes, par exemple via un vecteur viral pour exprimer des enzymes virales, bactériennes ou fongiques dans les cellules tumorales. L'enzyme peut convertir une prodrogue inactive en un métabolite toxique, entraînant la mort des cellules tumorales. Le principal obstacle de cette méthode est l'efficacité limitée du transfert de gènes au site de la tumeur par les vecteurs

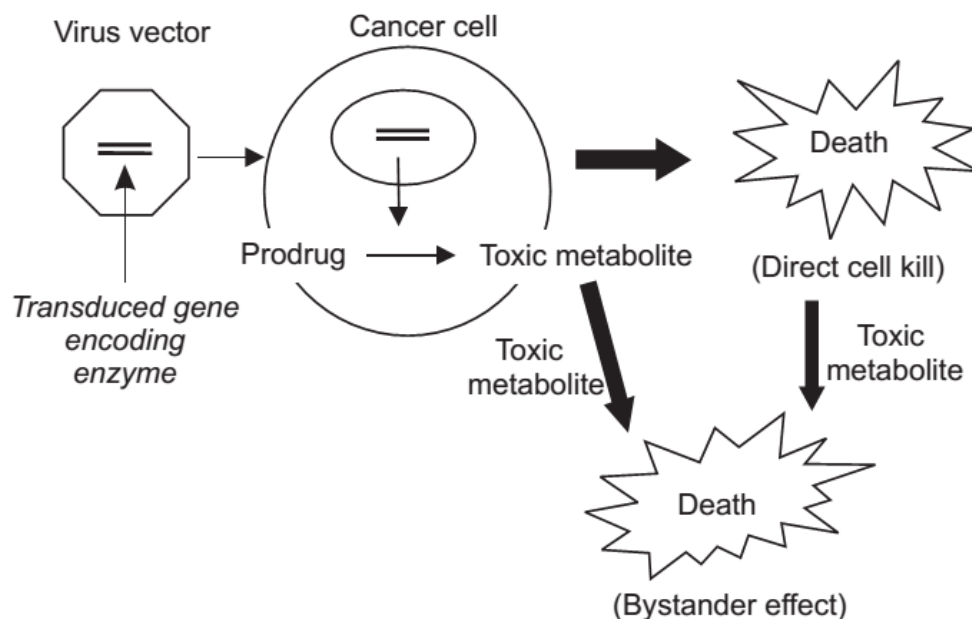


Figure 18 : Système de prologue enzymatique dirigé par un virus. Le gène transduit codant pour une enzyme qui convertit un promédicament non toxique en un métabolite toxique, conduisant à la mort des cellules cancéreuses. Le métabolite toxique peut tuer les cellules cancéreuses adjacentes non infectées. (Palmer *et al.*, 2002)

16.7 Adénovirus exprimant RIZ1 dans la thérapie génique suppresseur de tumeur des cancers colorectaux instables par microsatellites 1

De nombreuses tumeurs colorectales sont positives pour l'instabilité des microsatellites (MSI+). Ces tumeurs présentent souvent une mutation dans le gène à doigt de zinc du rétinoblastome, RIZ1 mais rarement des mutations de p53. Ces tumeurs ne répondent pas à la thérapie génique de p53 administrée par adénovirus, alors que le RIZ1 administré par adénovirus peut supprimer la croissance tumorale et induire l'apoptose, ce qui suggère que cette thérapie pourrait être utile pour le cancer colorectal MSI+ (Palmer *et al.*, 2002)

La mutation de K-ras est commune à de nombreuses tumeurs malignes du tractus gastro-intestinal. Elle constitue une cible potentielle pour la thérapie par oligonucléotides antisens. L'introduction d'oligonucléotides synthétiques capables de s'hybrider à des ARNm complémentaires spécifiques peut bloquer l'expression d'une protéine qui joue un rôle critique dans la croissance tumorale. Les études précliniques de la thérapie anti-sens K-ras suggèrent qu'il s'agit d'une thérapie sûre et relativement non toxique. (Palmer *et al.*, 2002)

Le cancer du côlon est le troisième cancer le plus fréquent et touche presque autant les femmes que les hommes (cancer mixte). Il est possible que le cancer colorectal ne cause aucun signe ni symptôme aux tout premiers stades de la maladie puisqu'il est alors très petit. Les symptômes apparaissent souvent au fur et à mesure que la tumeur se développe dans les tissus et organes voisins. D'autres affections médicales peuvent causer les mêmes symptômes que le cancer colorectal.

Les cancers du côlon se développent le plus souvent à partir de cellules de la muqueuse du gros intestin (dans 90 % des cas). Il s'agit d'adénocarcinomes dont on distingue deux types, Dans les seconds, les cellules cancéreuses contiennent du mucus, alors que dans les premiers le mucus est autour des cellules. La majorité des adénocarcinomes du côlon sont localisés dans la partie du gros intestin nommé sigmoïde.

Toutes les tumeurs du côlon ne sont pas des cancers : il existe également des tumeurs bénignes très fréquentes, surtout après 65 ans, les polypes (ou adénomes). En grossissant, ces lésions peuvent évoluer et conduire à la naissance d'un cancer.

Les formes familiales de cancers du côlon sont liées à des mutations génétiques. Deux familles de mutations ont été bien décrites : celles qui affectent le gène *Apc* et sont à l'origine la polypose rectocolique familiale, et celles des gènes *Msh2* et *6*, *Mlh1* et *2* et *Pms1* et *2* impliquées dans le syndrome de Lynch. La polypose rectocolique familiale est associée à l'apparition de nombreux polypes sur la muqueuse du côlon. Sans prise en charge et retrait de ces lésions, le risque de développer un cancer est proche de 100 %. Dans le syndrome de Lynch, il n'y a pas de polypose. Le risque de développer une maladie cancéreuse est donc moindre, même s'il reste particulièrement important. La chirurgie est la principale stratégie permettant de traiter un cancer du côlon. Toutefois, d'autres approches sont parfois utilisées, seules ou en association avec la chirurgie.

À l'avenir et avec l'évolution des connaissances de la biologie des cancers d'une part et l'augmentation des thérapies ciblées disponibles d'autre part, la caractérisation moléculaire de la tumeur pourrait ne pas se limiter à l'identification d'une altération moléculaire unique, mais pourrait intégrer un ensemble complexe de caractéristiques génomiques qui ferait de la tumeur de chaque patient une pathologie unique. Chaque patient se verrait alors proposer un traitement qui lui est spécifiquement adapté (médecine personnalisée).

Ce concept est encore du ressort de la recherche et n'a actuellement pas démontré son efficacité dans le cadre d'un programme de recherche clinique. Malheureusement, malgré des progrès énormes dans l'identification des gènes et des études fonctionnelles permettant de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques impliqués, peu de ressources thérapeutiques sont disponibles à ce jour pour le traitement des maladies génétiques afin d'obtenir un effet curatif. En raison de la particularité des maladies génétiques d'être causées par une anomalie de l'ADN induisant un défaut de fonctionnement cellulaire, plusieurs approches thérapeutiques « innovantes » ont été imaginées depuis déjà plus d'une trentaine d'années : la thérapie génique visant à corriger directement le défaut génétique causal ; et la thérapie cellulaire visant à remplacer des cellules défectueuses d'un tissu.

Références bibliographiques

- BEN SAHRA I., LE MARCHAND BRUSTEL Y. TANTI J.-F & BOST F., 2008. Obésité et cancers du colon et de la prostate implication des adipokines. *Obes Springer* .3: 72- 77.
- Bernier J J. 1984 .physiologie de la digestion chez l'homme normal et l'opéré du tube digestif. 2éme Ed , 100-103 .
- BERREBI.W., 2006. Hépatologie, gastro-entérologie. France : Groupe de Boeck : 336-343
- Bidard FC, Poupon MF., 2012. Biologie du processus métastatique. *Med Sci (Paris)*, 28 : 89–95.
- Bokemeyer, C., C.H Köhne, F. Ciardiello, H.J. Lenz, V. Heinemann, U. Klinkhardt, F. Beier, K. Duecker, J.H. van Krieken, and S. Tejpar., 2015. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 51:1243-1252.
- Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al., 2011. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA*. 305(22) :2304–2310.
- Brenner H, Kloor M, Pox CP., 2014. Colorectal cancer. *Lancet*, 383(9927):1490-1502.
- BUECHER.B, DE PAUW.A ., 2012. Les formes héréditaires des cancers colorectaux .*La Rev de Méd Intern* .33(9) : 471–474.
- Chan Andrew T , Edward L ., 2010. Giovannucci Gastroenterology. Author manuscript available in PMC 2011 Jun 1.Published in final edited form as: *Gastroenterology* .138(6): 2029–2043.
- Chen, C.F., M.Y. Huang, C.J. Huang, C.H. Wu, Y.S. Yeh, H.L. Tsai, C.J. Ma, C.Y. Lu, S.J. Chang, M.J. Chen, and J.Y. Wang., 2012. A observational study of the efficacy and safety of capecitabine versus bolus infusional 5-fluorouracil in pre-operative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 27:727736.
- CHEN Y., WANG X., & WANG J., 2012. Excess body weight and the risk of primary liver cancer: an updated meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Cancer*. Elsevier. 48(14):2137-45.
- Chung, C., and M. Christianson. 2014. Predictive and prognostic biomarkers with therapeutic targets in breast, colorectal, and non-small cell lung cancers: a systemic

review of current development, evidence, and recommendation. *J Oncol Pharm Pract* 20:11-28.

- Daniel H Palmer, Ming-Jen Chen and David J Kerr., 2002. Gene therapy for colorectal cancer. *British Medical Bulletin*.64: 201–225
- Daniel Sur, Andrei Havasi, CalinCainap, Gabriel Samasca,, Claudia Burz, OvidiuBalacescu , Iulia Lupan, , Diana Deleanu, and Alexandru Irimie., 2020.ChimericAntigenReceptor T-CellTherapy for Colorectal Cancer. *J. Clin. Med.*, 9, 182.
- Degirmenci, M., B. Karaca, G. Gorumlu, R. Durusoy, G. Demir Piskin, M.T. Bozkurt, Y. Cirak, D. Tunali, B. Karabulut, U.A. Sanli, and R. Uslu., 2010. Efficacy and safety of bevacizumab plus capecitabine and irinotecan regimen for metastatic colorectal cancer. *Med Oncol* 27:585-590
- Denoix PF (1946) Enquête permanente dans les centres anticancéreux, *Bull Inst Natl Hyg* 1:70–75
- De Roock, W., B. Claes, D. Bernasconi, J. De Schutter, B. Biesmans, G. Fountzilias, K.T. Kalogeras, V. Kotoula, D. Papamichael, et al., 2010. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 11:753-762
- Edge SB, Compton CC., 2010. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* (6):1471-1474.
- Ellis, Harold; Mahadevan, Vishy .,2014. "Anatomy of the caecum, appendix and colon". *Surgery.* **32** (4): 155–158.
- Fekkar A, Lampros A, Mayaux J, Poignon C, Demeret S, Constantin JM, Marcelin AG, Monsel A, Luyt CE, Blaize M., 2021. Occurrence of Invasive Pulmonary Fungal Infections in Patients with Severe COVID-19 Admitted to the ICU. *Am J Respir Crit Care Med.* Feb 1;203(3):307-317.
- Ferlay, J., I. Soerjomataram, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, D.M. Parkin, D. Forman, and F. Bray., 2015. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 136: 359-386.
- Friemel F; Jurry G., 2004. Physiologie de la digestion. *PCEM2* :1-25.

- Gabella G. Structure of muscle and nerves of gastrointestinal. In: Johnson L R; Christensen J; Jackson M J; Jacob E J; Walsh J H. Ed., 1987: 335-382.
- Gaillot D., 2006. Anatomie Chirurgicale du colon .Elsevier SAS :40–535
- Gammon A, Jasperson K, Kohlman W, Burt RW., 2009 Hamartomatous polyposis syn- dromes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*;23:219–31.
- GERHARDSSON DE VERDIER M & LONGNECKER MP.,1992. Eating frequency - a neglected risk factor for colon cancer?. *Cancer Causes Control*. 3:77-8.1
- Gershon M D; Kirchgessner A L; Wade P R., 1994. Functional anatomy of the enteric nervous system. In: Johnson LR, ed. *Physiology of the gastrointestinal tract*. 3rd Ed. New York: Raven Press. 381-422.
- GIOVANNUCCI E., RIMM EB & ASCHERIO A.,1995. Alcohol, low-methionine--lowfolate diets, and risk of colon cancer in men. *J Natl Cancer Inst*.87(4):265-73
- Golden, E.B., and L. Apetoh., 2015. Radiotherapy and immunogenic cell death. *Semin Radiat Oncol* 25:11-17
- Grady WM., 2004. Genomic instability and colon cancer. *Cancer Metastasis Rev* 23(1-2), :11-27.
- Gross, G.;Waks, T.; Eshhar, Z.,2002. Expression of immunoglobulin-T-cellreceptorchimericmolecules as functionalreceptorswithantibody-type specificity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1989, 86, 10024–10028.), Guyton A C. *Precis de physiologie medicale: physiologie gastrointestinale, motilité, contrôle nerveux et circulation sanguine* 12^{ème}epartie. Ed.Piccin (mississippi):680-690.
- Häfner, M.F., and J. Debus., 2016. Radiotherapy for Colorectal Cancer: Current Standards and Future Perspectives. *Visc Med* 32:172-177
- Hagger R; Gharaie S; Finlayson C; Kumar D., 1998. Regional and transmural density of interstitial cells of Cajal in human colon and rectum. *Am. J. Physiol*. 275. 38 : 1309–1316.
- Hagay, S., 2013, Prédispositions génétiques au cancer.
- Hanahan. D, R.A. Weinberg, The hallmarks of cancer., *Cell*. 100 (2000) 57–70. doi:10.1007/s00262-010-0968-0HERESBACH.D, D'ALLIUM.P-N, HERESBACH LE BERRE.N, CORBINAIS.S, PAGENAUL.M, BRETAGNE.J-F.,2003. Anomalies biologiques moléculaires des polypes coliques *Hépto-Gastro*, 10 (2) : 129-40.
- Herr, H.W., V.P. Laudone, R.A. Badalament, H.F. Oettgen, P.C. Sogani, B.D. Freedman, M.R. Melamed, and W.F. Whitmore., 1988. Bacillus Calmette-Guérin therapy alters the progression of superficial bladder cancer. *J Clin Oncol* 6:1450-145 .

- Hill A, Gallicchio VS., 2021. Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy for Advanced Colorectal Cancer: Potential Mechanisms of Therapy and Associated Risks. *J Stem Cell Res.* 2(2): 1-11.
- Hmadcha Abdelkrim, Alejandro Martin-Montalvo , Benoit R. Gauthierb, Bernat Soria and Vivian Capilla-Gonzalez.,2020, Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells for Cancer Therapy. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 8(43).
- HOWARD R A., FREEDMAN D M., & PARK Y.,2008. Physical activity, sedentary behavior, and the risk of colon and rectal cancer in the NIH-AARP Diet and- Health Study. *Cancer Causes & Control.* Springer. 19(9): 939-953.
- HOWE G., ARONSON KJ & BENITO E.,1997. The relationship between dietary fat intake and risk of colorectal cancer: evidence from combined analysis of 13 case-control studies. *Cancer Causes Control.* 8: 215 - 228.
- . Hureau J; Cady J; Kron B. *Anatomie du corps humain. Tome IV.* 1970; 80-84.
- Institut National du Cancer. *Les traitements du cancer de colon ; pages : 17- 23-26-29.*
- Edition Mars 2010
- INSTITUT NATIONAL DUCANCER *Les Maladies inflammatoires chroniques du colon* Edition 2011
- JÄGERSTAD M., LASER REUTERSWÄRD A & ÖSTE R REUTERSWÄRD., 1983. Creatine and Maillard reaction products as precursors of mutagenic compounds formed in fried beef. *ACS symposium series ; 215:507-519.*
- Jalilian, M., S. Davis, M. Mohebbi, B. Sugamaran, I.W. Porter, S. Bell, S.K. Warriar, and R. Wale., 2016. Pathologic response to neoadjuvant treatment in locally advanced rectal cancer and impact on outcome. *J Gastrointest Oncol* 7:603-608.
- James YE, et al.Étude 2016, anatomique du côlon pelvien. *Morphologie* 100(331) :216-222
- Jang, S.J. & Chen, K.C.,2010. From PCK to TPACK: Developing a Transformative Model for Pre-Service Science Teachers. *Journal of Science Education and Technology,* 19(6) : 553-564.
- Jasperson, K. W., Tuohy, T. M., Neklason, D. W., & Burt, R. W., 2010. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology,* 138(6): 2044-2058.
- Jian-Nan Li, Wei Li, Lan-Qing Cao, Ning Liu, Kai Zhang., 2020Efficacy of mesenchymal stem cells in the treatment ofgastrointestinalmalignancies. *World J GastrointestOncol* 12(4): 365-382) .

- Kalia, M. 2015. Biomarkers for personalized oncology: recent advances and future challenges. *Metabolism* 64:S16-21.
- Khiari, Houyem & Ayoub, W. & Khadhra, Hajer & Hsairi, Mohamed.,2017. Colorectal Cancer Incidence Trend and Projections in Tunisia (1994 - 2024). *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 18. 2733-2739.
- KERLIN, P., TUCKER, R. and PHILLIPS, S.F.,1983 , RAPID INTUBATION OF THE ILEO-COLONIC REGION OF MAN*. *Australian and New Zealand Journal of Medicine*, 13: 591-593.
- Kunzmann A.T, Coleman H.G, Huang W.Y., Cantwell M.M., Kitahara C.M & Berndt S.I., 2016. Fruit and vegetable intakes and risk of colorectal cancer and incident and recurrent adenomas in the PLCOcancer screening trial. *Int J Cancer*. 138(8):1851-61.
- KUSHI L.H., DOYLE C., & CULLOUGH M.C.M., 2012. American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. Atlanta. 62(1):30-67.
- Lafay, L., & Ancellin, R., 2015. Alimentation et cancer colorectal. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 50(5) : 262–270
- LEITZMANN M.F., 2011. Physical activity and genitourinary cancer prevention. Courneya KS and Friedenreich CM (Eds). *Physical Activity and Cancer*. Springer. Berlin. 3. 4372.
- LE MARCHAND L., HANKIN JH & WILKENS LR., 2001. Combined effects of welldone red meat, smoking, and rapid N-acetyltransferase 2 and CYP1A2 phenotypes in increasing colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 10:1259-1266.
- MALECKA-PANAS E., FLIGIEL S.E., RELAN N.K., DUTTA S. & MAJUMDAR A.P., 1996. Azoxymethane enhances ligand-induced activation of EGF receptor tyrosine kinase in the colonie mucosa of rats. *Carcinogenesis*. 17: 233-237.
- Matthew P. Kelley., Jonathan Efron ., Sandy H.Fang, Bashar Safar, Susan Gearhart .,2019,. *Operative Anatomy of the Colon, Rectum, and Anus , Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract 2* : 1662-1675.
- Meddah, D.,et al.,2009. Étude épidémiologique du cancer du côlon chez des patients de l'Ouestalgérien. *Journal Africain Du Cancer / African Journal of Cancer*, 1(1) :31–35.

- Mimori K, Fukagawa T, Kosaka Y, *et al.*, 2008. Hematogenous metastasis in gastric cancer requires isolated tumor cells and expression of vascular endothelial growth factor receptor-1. *Clin Cancer Res* 14 : 2609–2616.
- Mohamed Anajjar, Mohamed Essarghini, Faisal El Mouhafid, Yasser El Brahmî, Mbarek Yakka, Mohammed Elfahssi, Abderrahman Elhjouji, Abdelkader Ihirchiou, Aziz Zentar, Abdelmounaim Ait Ali .,2020. Tuberculose pancréatique : une forme fortement simulatrice de malignité. *PAMJ Clinical Medicine*.3(72).
- Monceau G,Wangner M,Doat S,Bardier A,Bachet J-B., 2014.Cancer du côlon:épidémiologie, diagnostic, bilan d’extension, traitement chirurgical et suivi .*Eur J Cancer*, 9(1):4-10.
- Morin F., Spano JP., Morère JF., 2007. Âge et cancer. In: Morère JF., Rainfray M. (eds) *Cancer du sujet âgé. Oncologie pratique*. Springer, Paris. .
- Nordlinger, B., & Benoist, S., 2004. Les cancers colorectaux: chirurgie des formes localisées du côlon et du rectum.*3T 3T Pathologie Biologie* ,3T 3T 52 (3) : 117-118.
- NORAT T, LUKANOVA A, FERRARI P & RIBOLI E., 2001. Meat consumption and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer*. 98:241-56.
- Øines, M., Helsingen, L.M., Bretthauer, M., Emilsson, L., 2017. Epidemiology and risk factors of colorectal polyps. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 31 :419–424.
- Ouedraogo, S., Tapsoba, T.W., Bere, B., Ouangre, E., Zida, M., 2019. Épidémiologie, traitement et pronostic du cancer colorectal de l’adulte jeune en milieu sub-saharien. *Bull. Cancer (Paris)* 106 :969–974.
- PEDEUTOUR.F., 2005. Processus de cancérisation au niveau cellulaire.
- Plótár, V., Liskay, G., Ladányi, A., & Tóth, E., 2013. New TNM classification (AJCC 2009) and the pathological significance of sentinel lymph node biopsy in malignant melanoma. *Magyar onkologia*, 57(2): 68-72
- Priyanka Bhatt, Nirav Khatri, Mukesh Kumar, Dipesh Baradia & Ambikanandan Misra.,2015 . Microbeads mediated oral plasmid DNA delivery using polymethacrylate vectors: an effectual groundwork for colorectal cancer. *Drug Deliv*. 22(6): 849–861
- PROBST-HENSCH NM, SINHA R & LONGNECKER MP., 1997. Meat preparation and colorectal adenomas in a large sigmoidoscopy-based case-control study in California (United States).*Cancer Causes Control*. 8:175-83.

- POTTER J.D.,1999. Risk factors for colon neoplasia-epidemiology and biology. *Eur J Cancer*. 31 :1033-38.
- POTTER J.D., SLATTERY M.L., BOSTICK R.M & GAPSTUR S.M., 1993. Colon cancer: a review of the epidemiology. *Epidemiol Rev* 15:499-545.
- RIBOLI E& NORAT T., 2003. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am J Clin Nutr* 78: 559S-69.
- Salaün, H.,Thariat, J., Vignot, M., Merrouche, Y., & Vignot, S., 2017. Obésité et cancer. *Bulletin DuCancer*, 104(1): 30–41.
- Scoazec, J. and J. Sabourin., 2010: septième édition de la classification TNM.” *Annales De Pathologie* 30: 2-6.
- Shan Wang,ZhiguoMiao ,Qiyuan Yang,Yimin Wang,and Jinzhou Zhang .,2018. The DynamicRoles of Mesenchymal Stem Cells in Colon Cancer. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 8 pages.
- SHOFF SM, NAWCOMB PA, LONGNECKER MP., 1997. Frequency of eating and risk of colorectal cancer in women. *Nutr cancer* . 27:22-25.
- Sibeï Lei, Xueyan Zhang, Ke Men, Yan Gao, Xijing Yang, Sisi Wu, Xingmei Duan, Yuquan Wei, and Rongsheng Tong.,2020. Efficient Colorectal Cancer Gene Therapy with IL-15 mRNA Nanoformulation . *Mol. Pharmaceutics*, 17: 3378–3391.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A., 2018. Cancer statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(1): 7–30.
- SINHA R, CHOW WH & KULLDORF M.,1999. Well-done, grilled red meat increases the risk of colorectal adenomas. *Cancer Res*.59:4320-4324.
- SOCIETE CANADIENNE DU CANCER Développement de la cellule cancéreuse Edition 2013.
- Sousa AR, Oliveira AV, Oliveira MJ, Sarmiento B.,2019. Nanotechnology-based siRNA delivery strategies for metastatic colorectal cancer therapy. *Int J Pharm.*;568:118530.
- Steinmetz, J., Spyckerelle,Y., Guéguen, R., & Dupré, C.,2007. Le tabac et l’alcool augmentent le risque d’adénomes etde cancers colorectaux. *La Presse Médicale*, 36(9), 1174–1182.)
- Stevens B, Allen NJ, Vazquez LE, Howell GR, Christopherson KS, Nouri N, Micheva KD, Mehalow AK, Huberman AD, Stafford B, Sher A, Litke AM, Lambris JD, Smith SJ, John SW, Barres BA.,2007. The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination. *Cell*.131(6):1164-78.

- Svrcek M, Cervera P, Hamelin R, Lascols O, Duval A, Flejou J-F., 2011. Cancer colorectal : les nouveaux rôles du pathologiste à l'ère de la biologie moléculaire et des thérapies « ciblées ». *Francoph Lab*, 428(5): 29–41.
- Takahashi K, S. Yamanaka., 2006. Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors, *Cell*. 126 :663– 676.
- Tao Wan, Yuxuan Chen, Qi Pan, Xiaojie Xu, Yu Kang, Xue Gao, Feihe Huang, Chuanbin Wu, , Yuan Ping 2020. Genome editing of mutant KRAS through supramolecular polymer-mediated delivery of Cas9 ribonucleoprotein for colorectal cancer therapy. *Journal of Controlled Release* 322 :236–247.
- TASSAN.N. CMIEL.NH, MAYNARD.J, FELMIMQ.N, LIVINQSTON.AL, WILLIAM.GT, et al., 2002. Inherited variants of MYH associated with somatic G: C-->T: A mutations in colorectal tumors *Nat Genet* .30(2): 227-32.
- Tricoli, J.V., Blair, D.G., Anders, C.K., Bleyer, W.A., Boardman, L.A., Khan, J., Kummar, S., Hayes-Lattin, B., Hunger, S.P., Merchant, M., Seibel, N.L., Thurin, M., Willman, C.L., 2016. Biologic and clinical characteristics of adolescent and young adult cancers: Acute lymphoblastic leukemia, colorectal cancer, breast cancer, melanoma, and sarcoma. *Cancer* 122: 1017–1028.
- THUN M.J., HENLEY S.J. & PATRONO C., 2002. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *J Natl Cancer Inst*. 94: 252-66.
- Tuyns, A., 2001. Alcohol et cancer. *Pathologie Biologie*, 49(9): 759–763.
- Vander A J; Sherman J H; Luciane D S., 1977. *Physiologie humaine*. MC Graw. Hill. Ed. M. 2^{ème} Ed: 378-380.
- Van Gijn, W., C.A. Marijnen, I.D. Nagtegaal, E.M. Kranenbarg, H. Putter, T. Wiggers, H.J. Rutten, L. Pahlman, B. Glimelius, C.J. van de Velde, and D.C.C. Group. 2011. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 12:575-582.
- Van Lier MG, Westerman AM, Wagner A, Looman CW, Wilson JH, de Rooij FW, et al., 2011. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz-Jeghers syndrome. ;60:141–7.

- Vano Y.-A. et al., 2009 Lien épidémiologique entre comportement alimentaire et cancer : exemple du cancer colorectal.
- Vasen H, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT., 1999. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* ,116:1453–1458.
- Viaud, S., C. Théry, S. Ploix, T. Tursz, V. Lapierre, O. Lantz, L. Zitvogel, and N. Chaput., 2010. Dendritic cell-derived exosomes for cancer immunotherapy: what's next? *Cancer Res* 70:1281-1285.
- WCRF/AICR(2007). Food, Nutrition, Physical activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective
- WCRF/AICR (2010). Systematic Literature Review - Continuous Update Project Report: The Associations between Food, Nutrition and Physical Activity and the Risk of Breast Cancer.
- WCRF/AICR (2011). The Associations between Food, Nutrition and Physical Activity and the Risk of Colorectal Cancer. Systematic Literature Review - Continuous Update Project Report.
- Wenbai Huang, Zhan'ao Liu, Guanzhou Zhou, Jianmin Ling, Ailing Tian, Nianfeng Sun., 2019. Nanotechnology-based siRNA delivery strategies for metastatic colorectal cancer therapy. *International Journal of Pharmaceutics* 568:118530.

Sites internet

- GLOBOCAN (2012): Estimated Cancer Incidence Mortality And Prevalence Worldwide in 2012. Disponible sur globocan.iarc.fr/
- Institut National du Cancer (2010). Dépistage organisé du cancer colorectal. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers> (consulté le 15.04.2017).
- Institut National du Cancer (2010). Les traitements du cancer du côlon. Disponible sur : www.e-cancer.fr (consulté le 27.04.2017).
- Institut National du Cancer (2010). Les traitements du cancer du rectum. Disponible sur : www.e-cancer.fr (consulté le 27.04.2017).
- Institut National du Cancer –INCa- (2010). Survie des patients atteints de cancer en France : état des lieux. Disponible sur : www.e-cancer.fr (consulté le 20.04.2012).

- National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Le Cancer colorectal en questions. Disponible à : www.cancer.gov/. Consulté le 6 octobre 2011.
- Société canadienne du cancer. Disponible à : www.cancer.ca/. Consulté le 6 octobre 2011
- World Health Organization (WHO). Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. WHO; 2020. Accessed Decembe11, 2020.

Annexe 1 :Regroupement des stades pour le cancer colorectal Stadification UICC/AJCC d'après THESAURUS NATIONAL DE CANCEROLOGIE DIGESTIVE (TNCD).

Stade UICC/AJCC	TNM			Explication
stade 0	Tis	N0	M0	On observe des cellules anormales seulement dans le revêtement interne (muqueuse) du côlon ou du rectum qui ne se sont pas propagées aux tissus plus profonds.
stade I	T1, T2	N0	M0	La tumeur envahit la deuxième couche du côlon ou du rectum (sous- muqueuse) ou la couche musculaire du côlon ou du rectum (muscleuse).
stade IIA	T3	N0	M0	La tumeur envahit la sous-séreuse (couche qui se trouve entre la muscleuse et la séreuse) ou bien le tissu entourant le côlon ou le rectum.
stade IIB	T4 a	N0	M0	La tumeur passe à travers (perfore) la membrane qui recouvre l'extérieur des organes abdominaux (péritoine viscéral).
stade IIC	T4 b	N0	M0	La tumeur envahit directement d'autres organes ou structures, dont d'autres segments du côlon ou du rectum par la séreuse (envahissement du côlon sigmoïde par un carcinome du caecum, par exemple).
stade IIIA	T1, T2	N1	M0	La tumeur est limitée à la paroi du côlon ou du rectum mais s'est propagée jusqu'à 3 ganglions lymphatiques régionaux.
	T1	N2a	M0	La tumeur envahit la sous-muqueuse et s'est propagée jusqu'à 4 à 6 ganglions lymphatiques régionaux.
stade IIIB	T3, T4a	N1	M0	La tumeur envahit la sous-séreuse ou le péritoine viscéral et s'est propagée jusqu'à 3 ganglions lymphatiques régionaux.
	T2,	N2a	M0	La tumeur envahit la musculaire muqueuse ou la sous-séreuse

	T3			et s'est propagée jusqu'à 4 à 6 ganglions lymphatiques régionaux.
	T1, T2	N2 b	M0	La tumeur est limitée à la paroi du côlon ou du rectum mais s'est propagée à au moins 7 ganglions lymphatiques régionaux.
stade IIIC	T4 a	N2a	M0	La tumeur s'est propagée au péritoine viscéral et à jusqu'à 4 à 6 ganglions lymphatiques régionaux.
	T3, T4a	N2 b	M0	La tumeur envahit la sous-séreuse ou le péritoine viscéral et s'est propagée à au moins 7 ganglions lymphatiques régionaux.
	T4 b	N1, N2	M0	La tumeur envahit directement d'autres organes ou structures, dont d'autres segments du côlon ou du rectum par la séreuse (envahissement du côlon sigmoïde par un carcinome du caecum, par exemple). La tumeur s'est également propagée à au moins 1 ganglion lymphatique régional.
stade IVA	tout T	tout N	M1a	Il est possible que la tumeur se soit propagée à travers la paroi du côlon ou du rectum et aux ganglions lymphatiques voisins. Le cancer s'est propagé vers 1 organe (foie, poumon ou ovaire par exemple) ou un ou plusieurs ganglions lymphatiques non régionaux.
stade IVB	tout T	tout N	M1b	Il est possible que la tumeur se soit propagée à travers la paroi du côlon ou du rectum et aux ganglions lymphatiques voisins. Le cancer s'est propagé dans plus de 1 organe ou au <u>péritoine</u> , qui tapisse la paroi interne de la cavité abdominale.

Le cancer colorectal constitue, par sa fréquence et par sa gravité, un problème de santé publique majeur. C'est le troisième cancer dans le monde après le cancer du poumon et le cancer du sein. Près d'un million de cancer colorectal sont diagnostiqués, et près d'un demi million de personnes en meurent chaque année.

Si la chirurgie constitue le traitement de base du cancer colorectal, la chimiothérapie et les thérapies ciblées seront parfois utilisées seules ou en association selon le stade de la maladie et la gravité de sa tumeurs. Quand l'équipe de soins décide quels traitements sera proposé, elle prend des éléments en considération comme, l'emplacement de la tumeur ou où le cancer est réapparu (récidive), le stade du cancer, L'état général de santé et ce que le patient préfère.

Parmi ces traitement : La chirurgie qui est le traitement principal de la plupart des cancers colorectaux. Selon le stade et l'emplacement de la tumeur, la chimiothérapie On a couramment recours à la leucovorine (acide folinique) pour traiter le cancer colorectal. Ce n'est pas un agent chimiothérapeutique, mais elle rend le 5-fluorouracil plus efficace. On a aussi L'immunothérapie renforce le système immunitaire ou l'aide à trouver les cellules cancéreuses et à les attaquer. et si le patient ne veut pas recevoir de traitement du cancer par envisager des soins qui visent à vous faire sentir mieux sans traiter le cancer même, peut-être parce que les traitements du cancer n'agissent plus, qu'il n'est plus probable qu'ils améliorent votre état ou que leurs effets secondaires sont difficiles à tolérer. D'autres raisons peuvent expliquer pourquoi vous ne pouvez pas ou ne voulez pas recevoir de traitement du cancer, on utilisant des Essais cliniques qui visent à trouver de nouvelles méthodes de prévention, de détection et de traitement du cancer.

Cette étude vient pour évaluer les différents essais thérapeutiques cellulaires et géniques utilisées dans le traitement du CCR, le but du traitement d'un cancer est d'obtenir la guérison, si la guérison n'est pas possible, le traitement cherche à arrêter l'évolution le plus longtemps possible Et de permettre au malade de mener une vie aussi proche de la normale que possible en atténuant les symptômes de la maladie.

Mots clé : Cancer colorectal, thérapie cellulaire, thérapie génique, thérapie ciblée.

Abstract

Colorectal cancer is a major public health problem due to its frequency and severity. It is the third most common cancer in the world after lung cancer and breast cancer. Nearly one million colorectal cancers are diagnosed, and nearly half a million people die from it each year.

While surgery is the primary treatment for colorectal cancer, chemotherapy and targeted therapies may be used alone or in combination depending on the stage of the disease and the severity of the tumor. When the health care team decides which treatments to offer, it takes into consideration such things as the location of the tumor or where the cancer has recurred (recurrence), the stage of the cancer, the patient's general health and what the patient prefers.

Among these treatments: Surgery which is the main treatment for most colorectal cancers. Depending on the stage and location of the tumor, chemotherapy Leucovorin (folinic acid) is commonly used to treat colorectal cancer. It is not a chemotherapeutic agent, but it makes 5-fluorouracil more effective. Immunotherapy also boosts the immune system or helps it find cancer cells and attack them. And if the patient does not want to receive cancer treatment by consider care that aims to make you feel better without treating the cancer itself, perhaps because cancer treatments no longer work, they are no longer likely to improve your condition or their side effects are difficult to tolerate. There may be other reasons why you can't or won't get cancer treatment, using clinical trials that aim to find new ways to prevent, detect and treat cancer.

This study comes to evaluate the various therapeutic cell and gene trials used in the treatment of CRC, the goal of treatment of a cancer is to obtain the cure. If the cure is not possible, the treatment seeks to stop the evolution as long as possible and allow the patient to lead a life as close to normal as possible by mitigating the symptoms of the disease.

Key words: Colorectal cancer, cell therapy, gene therapy, targeted therapy

تلخيص

يعد سرطان القولون والمستقيم ، بتواتره وشدته ، مشكلة صحية عامة كبرى. وهو ثالث سرطان في العالم بعد سرطان الرئة والثدي. يتم تشخيص ما يقرب من مليون سرطان القولون والمستقيم ، ويموت ما يقرب من نصف مليون شخص بسببه كل عام.

في حين أن الجراحة هي العلاج القياسي لسرطان القولون والمستقيم ، فإن العلاج الكيميائي والعلاجات المستهدفة تستخدم في بعض الأحيان بمفردها أو مجتمعة حسب مرحلة المرض وشدته الورم. عندما يقرر فريق الرعاية الصحية العلاجات التي يجب تقديمها ، فإنهم يأخذون في الاعتبار أشياء مثل موقع الورم أو مكان عودة السرطان (تكراره) ، ومرحلة السرطان ، والحالة الصحية العامة وما يفضله المريض.

ومن بين هذه العلاجات: الجراحة وهي العلاج الرئيسي لمعظم سرطانات القولون والمستقيم. اعتمادًا على مرحلة الورم وموقعه ، يشجع استخدام العلاج الكيميائي (حمض الفولينيك) لعلاج سرطان القولون والمستقيم. إنه ليس عامل علاج كيميائي ، ولكنه يجعل 5-فلورويوراسيل أكثر فعالية. كما أن العلاج المناعي يقوي جهاز المناعة أو يساعده في العثور على الخلايا السرطانية ومهاجمتها. وإذا كان المريض لا يرغب في تلقي علاج للسرطان من خلال التفكير في العلاج لجعلك تشعر بتحسن دون علاج السرطان نفسه ، ربما لأن علاجات السرطان لم تعد تعمل ولم يعد من المحتمل أن تحسن حالتك أو أن آثارها الجانبية يصعب تحملها. قد تكون هناك أسباب أخرى لعدم تمكنك أو لا ترغب في تلقي علاج السرطان ، بما في ذلك التجارب السريرية التي تهدف إلى إيجاد طرق جديدة للوقاية من السرطان واكتشافه وعلاجه.

تأتي هذه الدراسة لتقييم تجارب العلاج بالخلايا والجينات المختلفة المستخدمة في علاج سرطان القولون والمستقيم ، والهدف من علاج السرطان هو الحصول على العلاج ، إذا لم يكن العلاج ممكنًا ، فإن العلاج يسعى إلى وقف "التطور" لأطول فترة ممكنة و للسماح للمريض بأن يعيش حياة أقرب ما يكون إلى طبيعته عن طريق الحد من أعراض المرض

الكلمات المفتاحية: سرطان القولون والمستقيم ، العلاج بالخلايا ، العلاج الجيني ، العلاج الموجه

