

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

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



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I  
Frères Mentouri Constantine I University  
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biochimie - Biologie Cellulaire et Moléculaire

كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم الكيمياء الحيوية - البيولوجيا الخلوية و الجزيئية

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Physiologie Cellulaire et Physio-Pathologie (PCPP)*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

**Étude statistique et génétique par méta-analyse  
des cancers colorectaux dans la région de Constantine**

---

Présenté par :

BELALA Mhenia

Le 16/06/2022

CHAREB Roumeissa

Jury d'évaluation :

**Encadreur :** REZGOUN Mohamed Larbi (MC-A - Université frères Mentouri - Constantine 1).

**Examineur 1 :** ROUABAH Leila (PROF - Université frères Mentouri - Constantine 1).

**Examineur 2 :** OUNIS Leila (MC-A - Université frères Mentouri - Constantine 1).

Année universitaire  
2021 - 2022

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

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



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I  
Frères Mentouri Constantine I University  
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biochimie - Biologie Cellulaire et Moléculaire

كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم الكيمياء الحيوية - البيولوجيا الخلوية و الجزيئية

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Physiologie Cellulaire et Physio-Pathologie (PCPP)*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

**Étude statistique et génétique par méta-analyse  
des cancers colorectaux dans la région de Constantine**

---

Présenté par :

BELALA Mhenia

Le 16/06/2022

CHAREB Roumeissa

Jury d'évaluation :

**Encadreur :** REZGOUN Mohamed Larbi (MC-A - Université frères Mentouri - Constantine 1).

**Examineur 1 :** ROUABAH Leila (PROF - Université frères Mentouri - Constantine 1).

**Examineur 2 :** OUNIS Leila (MC-A - Université frères Mentouri - Constantine 1).

Année universitaire  
2021 - 2022

# Remerciements

*Nous remercions Allah le Tout-Puissant, qui nous a donné la volonté et la patience pour étudier et élaborer ce modeste travail.*

*Tout d'abord, ce travail ne serait pas riche et n'aurait pas été possible sans l'aide et la supervision de Monsieur : REZGOUN Mohamed Larbi nous ne cesserons de le remercier pour sa direction exceptionnelle, pour la confiance qu'il nous a accordée pour mener à bien ce travail, pour sa simplicité, son efficacité, et surtout sa rigueur scientifique, nous le remercions profondément pour son encouragement continu et aussi d'être toujours là pour nous écouter, nous aider et nous guider à retrouver le bon chemin par sa sagesse et ses précieux conseils. Ainsi que son soutien moral et sa preuve de compréhension, ce qui nous a donné la force et le courage d'accomplir ce projet.*

*Nous tenons à remercier également les respectables membres de jury : Madame ROUBAH Leila, présidente de jury et OUNIS Leila maître de conférences A, examinatrice de notre travail.*

*Nous remercions également Docteur BOUTRA et docteur DELMI et docteur BELMILI pour leur collaboration.*

*Enfin, nous remercions les plus sincères à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire ... ce travail ne serait pas riche et n'aurait pas été possible*

# Dédicaces

*Je dédie cet humble travail :*

*À mes chers et respectueux parents ABDERZZAK et NAÏMA pour leur soutien indéfectible, pour l'amour dont ils m'ont toujours entouré et pour l'éducation qu'ils m'ont offerte. Puisse Dieu tout puissant vous garder et vous procurer santé et bonheur.*

*À mon très cher frère ABDELHAKIM et sa femme MAROUA*

*À ma très chère sœur MOUNA ,À ma très chère tante HOURIA*

*À ma nièce ELINE et mon neveu ADEM*

*À tous les membres de la famille BELALA et HAMAMA sans aucune exception.*

*À mes très chères amies LYNA, AYA, ROUMEISSA, SARA et MAROUA .*

*À mon promoteur Monsieur REZGOUN Mohamed Larbi pour son suivi et son précieux conseil*

*À tous qui ont participé de près ou de loin pour la réalisation de ce travail.*

**Mhenia**

*Je dédie ce mémoire :*

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

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

*À mes chers oncles : Malek, Aziz, Zaki, Mmouloud, Bader, Sofiane et ma tante Amina, et leurs familles qui m'ont donné le soutien, l'aide et surtout pour les bons conseils pendant tout le parcours*

*À mes frères : Mouhamed et Abdou pour l'amour le soutien et l'aide moral*

*À mes adorables amies : Asma, Chourouk, Takwa, Nidhal, Bouthaina, Amina, Abir, Nada .... Pour leurs aides et leurs soutiens dans les moments difficiles*

*À mes proches amies et mes amis (es) de la promotion A toutes les personnes que j'aime*

***Roumaissa***

# *Abréviations*

**ADK** : Adénocarcinomes

**ANOVA** : ANalysis Of Variance

**APC** : Adenomatous Polyposis Coli

**CCR** : Cancer Colo-Rectal

**CIMP** : Island Methylator Phenotype

**CIN**: Chromosomal Instability

**CMA** : Comprehensive Meta-Analysis

**EGE** : Epidermal Growth Factor

**HNPCC** : Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer

**HWE** : Hardy-Weinberg Equilibrium

**IC** : Intervalle de Confiance

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**LOH** : Loss of Heterozygosity

**MSI** : Microsatellite instability

**MTHFR** : Méthylène Tetra-Hydro-Folate Réductase

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**OR** : Odds Ratio

**PAF** : Polypose Adénomateuse Familiale

**PRISMA** : Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

**SNP** : Single Nucleotide Polymorphism

**TGF** : Tumor Growth Factor

**TNM** : Tumor Node Metastasis

**UICC** : Union Internationale Contre le Cancer

**VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor

# Table des matières

Introduction

Page 01

## Partie bibliographique

### Chapitre I : Anatomie-physiologie du colon et du rectum

1. Anatomie .....	03
2. Histologie .....	04
3. Physiologie .....	05
4. Fonctions .....	06
5. Pathologies .....	07
5.1. Pathologies bénignes .....	07
5.2. Pathologies malignes .....	07
5.2.1. Adénomes .....	07
5.2.2. Adénocarcinomes .....	08

### Chapitre II : cancer colorectal

1. Épidémiologie.....	09
2. Classification des CCR .....	09
2.1. Adénocarcinomes .....	09
2.2. Cancers colorectaux rares .....	09
2.3. Métastases colorectales .....	10
3. Progression et diffusion de la maladie .....	10
3.1. Adénomes .....	10
3.2. Syndromes du cancer colorectal héréditaire .....	11
4. Classification histologique des CCR .....	12
5. Facteurs de risque .....	13
6. Dépistage .....	14
7. Symptomatologie clinique .....	16
8. Diagnostic .....	17
9. Thérapeutiques .....	17
9.1. Chirurgie .....	18
9.2. Radiothérapie .....	18
9.3. Chimiothérapie .....	18
9.4. Thérapeutiques ciblées .....	18

### Chapitre III : génétique du cancer colorectal

1. Altérations génétiques .....	19
1.1. Instabilité génomique .....	19
1.2. Mutations ponctuelles .....	20
1.3. Oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur du CCR .....	21
1.4. Voies de signalisation impliquées dans la progression tumorale .....	24

<b>2. Formes héréditaires</b> .....	26
2.1. Polypose adénomateuse familiale .....	26
2.2. Le syndrome de Lynch .....	27
<b>3. Épигénétique du cancer colorectal</b> .....	28

## **Partie pratique**

### **Patients et méthodes**

<b>1. Étude statistique</b> .....	29
1.1. Critères d'inclusion et d'exclusion .....	29
1.2. Collecte et exploitation des données .....	29
<b>2. Méta-analyse</b> .....	31
2.1. Caractéristiques des études incluses .....	31
2.2. Extraction de données .....	32
3.3. analyses statistiques .....	32

### **Résultats et discussion**

<b>1. Étude statistique</b> .....	34
1.1. Âge .....	34
1.2. Sexe .....	37
1.3. IMC .....	38
1.4. Motif de consultation .....	40
1.5. Pathologies associées .....	41
1.6. Antécédents familiaux .....	43
1.7. Marqueurs tumoraux .....	45
1.7.1. Antigène carbohydre 19-9 (CA 19-9) .....	45
1.7.2. Antigène carcino-embryonnaire (ACE) .....	47
1.8. Localisation de la tumeur et type histologique.....	48
1.8.1. Localisation anatomique du CCR .....	48
1.8.2. Aspect de la tumeur à l'endoscopie .....	50
1.8.3. Degré de différenciation de la tumeur .....	52
<b>2. Méta-analyse</b> .....	54
2.1. Sélection des études .....	54
2.2. Caractéristiques des études incluses .....	55
2.3. Vérification et ajustement de l'équilibre de Hardy-Weinberg .....	64
2.4. Analyse quantitative .....	67
2.5. Test d'hétérogénéité .....	73
2.6. Analyse de sensibilité et biais de publication .....	74
2.7. Discussion générale des résultats de la méta-analyse .....	84

<b>Conclusion et perspectives</b> .....	88
---	----

<b>Références bibliographiques</b> .....	90
--	----

## **Résumés**

# Liste des figures

<b>Figure 01.</b> Anatomie du gros intestin .....	03
<b>02.</b> Schéma simplifié du tube digestif .....	04
<b>03.</b> Organisation histologique de la muqueuse colique .....	05
<b>04.</b> Carcinogénèse colique selon le modèle de Vogelstein .....	11
<b>05.</b> Stades du CCR selon le National Cancer Institute .....	12
<b>06.</b> Carte à deux dimensions des gènes mutés dans les CCR .....	21
<b>07.</b> Modèle de la voie de signalisation Wnt dépendante de la $\beta$ -caténine .....	23
<b>08.</b> Voies de signalisation impliquées dans les cellules cancéreuses .....	24
<b>09.</b> Voies de signalisation impliquées dans le CCR .....	25
<b>10.</b> Répartition en tranches d'âge .....	34
<b>11.</b> Sex-ratio .....	37
<b>12.</b> Répartition selon le statut pondéral .....	38
<b>13.</b> Motif de consultation .....	40
<b>14.</b> Répartition selon la pathologie associée .....	41
<b>15.</b> Répartition selon la présence d'antécédents familiaux de cancers .....	44
<b>16.</b> Répartition selon le type de cancer présent dans la famille .....	44
<b>17.</b> Répartition selon le dosage du marqueur tumoral CA 19-9 .....	46

<b>18.</b> Répartition selon le dosage du marqueur tumoral ACE .....	47
<b>19.</b> Répartition selon le type(colon vs rectum) .....	49
<b>20.</b> Répartition selon la localisation de la tumeur colique .....	50
<b>21.</b> Répartition selon l'aspect de la tumeur à l'endoscopie .....	51
<b>22.</b> Répartition selon le degré de différenciation de la tumeur .....	52
<b>23.</b> Diagramme de flux PRISMA pour la sélection des études incluses dans la méta-analyse	55
<b>24.</b> Représentation graphique des fréquences génotypiques indiquées dans les études incluses	58
<b>25.</b> Représentation graphique des fréquences alléliques indiquées dans les études incluses	59
<b>26.</b> Conclusions rapportées par les études incluses dans notre méta-analyse .....	61
<b>27.</b> Fréquences génotypiques additionnées des études incluses dans la méta-analyse .....	63
<b>28.</b> Fréquences alléliques additionnées des études incluses dans notre méta-analyse .....	63
<b>29.</b> Graphique en forêt selon le modèle de comparaison allélique (C vs. T) .....	68
<b>30.</b> Graphique en forêt selon le modèle de comparaison récessif (CC vs. CT+TT) .....	68
<b>31.</b> Graphique en forêt selon le modèle de comparaison dominant (CC+CT vs. TT) .....	69
<b>32.</b> Graphique en forêt selon le modèle de comparaison co-dominant (CT vs. CC+TT) .....	69
<b>33.</b> Graphique en forêt selon le modèle de comparaison CC vs. TT .....	70
<b>34.</b> Graphique en forêt selon le modèle de comparaison CC vs. CT .....	70
<b>35.</b> Graphique en forêt selon le modèle de comparaison CT vs. TT .....	71
<b>36.</b> Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison allélique (C vs. T) .....	75

<b>37.</b> Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison récessif (CC vs. CT+TT) .....	76
<b>38.</b> Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison dominant (CC+CT vs. TT) ....	76
<b>39.</b> Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison codominant (CT vs. CC+TT) .	77
<b>40.</b> Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison CC vs. TT .....	77
<b>41.</b> Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison CC vs. CT .....	78
<b>42.</b> Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison CT vs. TT .....	78
<b>43.</b> Graphique en forêt (Leave-1-out) selon le modèle de comparaison allélique (C vs. T) .....	80
<b>44.</b> Graphique en forêt (Leave-1-out) selon le modèle de comparaison récessif .....	81
<b>45.</b> Graphique en forêt (Leave-1-out) selon le modèle de comparaison dominant .....	81
<b>46.</b> Graphique en forêt (Leave-1-out) selon le modèle de comparaison co-dominant .....	82
<b>47.</b> Graphique en forêt (Leave-1-out) selon le modèle de comparaison CC vs. TT.....	82
<b>48.</b> Graphique en forêt (Leave-1-out) selon le modèle de comparaison CC vs. CT .....	83
<b>49.</b> Graphique en forêt (Leave-1-out) selon le modèle de comparaison CT vs. TT .....	83

# Liste des tableaux

<b>Tableau I.</b> Comparaison des systèmes de stratification de TNM et de Dukes pour le CCR .....	13
<b>II.</b> Oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs altérés dans le CCR .....	22
<b>III.</b> Caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse .....	56
<b>IV.</b> Calcul de l'équilibre de Hardy-Weinberg ajusté pour les études incluses .....	65
<b>V.</b> Résultats des tests d'association selon les différents modèles de comparaison .....	67
<b>VI.</b> Analyse statistique par sous-groupe de l'effet de l'origine ethnique .....	72
<b>VII.</b> Résultats du test d'hétérogénéité .....	73

# Introduction

Le Cancer Colo-Rectal (CCR) est une tumeur maligne qui apparaît dans les cellules glandulaires tapissant la paroi du côlon ou du rectum. C'est un cancer qui se développe dans le gros intestin (Abes *et al.*, 2015). C'est un problème de santé publique majeur dans le monde, dont la fréquence est en croissance progressive. Il est le troisième cancer dans le monde chez les deux sexes réunis. Le taux d'incidence et de mortalité varient considérablement selon les pays, il y a 10 fois plus de cancer colorectal aux USA qu'en Afrique. Ces différences sont la conséquence du rôle essentiel de l'alimentation dans la survenue de ce cancer. Le CCR est rare avant l'âge de 45 ans et son incidence augmente très rapidement à partir de cet âge, et aussi bien chez l'homme que chez la femme (Benchabane *et al.*, 2020). En Algérie, le CCR est classé en deuxième position, après le cancer du poumon, chez les hommes et après le cancer du sein chez les femmes (Bray *et al.*, 2018), et son incidence demeure faible par rapport aux pays développés, en dépit du fait qu'elle est en constante augmentation (Abderrahmane *et al.*, 2015).

Le cancer colorectal est le plus souvent sporadique et il ne s'agit d'une affection héréditaire que dans environ 5% à 25% des cas. Il se développe généralement sur des lésions préexistantes développées depuis plusieurs années (Chalès *et al.*, 2004). Les principaux facteurs de risque sont les maladies inflammatoires du tube digestif, un antécédent personnel ou familial d'adénome ou de CCR, les prédispositions génétiques, la consommation excessive de viande rouge, des épices ou de tabagisme et la sédentarité (Dumas et Ménat, 2018). Les CCR « héréditaires » ou « familiaux » surviennent principalement dans le cadre de deux affections rares, à transmission autosomique dominante : la polypose adénomateuse familiale et le syndrome de Lynch ou HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer), pourvoyeuses respectivement de 1% et de 3% à 5% de l'ensemble des cancers colorectaux et associés à un niveau de risque de CCR considérable (Buecher *et al.*, 2009).

Contrairement aux CCR familiaux, affections mendéliennes monogéniques classiques transmises sur le mode autosomique dominant, la genèse des CCR sporadiques est méconnue et implique à la fois des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux et nutritionnels. Ces derniers interviendraient avec le fond génétique des individus, notamment avec des gènes de susceptibilité mineure, dont les allèles variants de faible pénétrance agissent de manière cumulative et constituent la base de la prédisposition génétique (Kwiatkowski, 2020). De ce fait, de nombreuses études ont été entreprises pour explorer l'implication de plusieurs variants alléliques de type SNP (Single Nucleotide Polymorphism), supposés délétères, dans la survenue du CCR (Sassano *et al.*, 2022).

L'un de ces gènes candidats, codant pour l'enzyme Méthylène Tetra-Hydro-Folate Réductase (MTHFR), avec ses deux polymorphismes C677T et A1298C les plus communs, a bénéficié d'un intérêt particulier (Shiao *et al.*, 2018). En effet, sur la base de données PubMed, le nombre d'entrées qui paraissent après avoir introduit les mots clefs « colorectal » et « MTHFR » est de 355 (recherche effectuée le 02/06/2022).

Dans notre travail de recherche, nous nous sommes assigné les deux objectifs suivants :

- Réaliser une étude statistique transversale, descriptive, avec recrutement rétrospectif et prospectif, monocentrique, conjointement au niveau des services de la chirurgie B (Ibn-Sina) et d'hépatogastro-entérologie du CHU Benbadis - Constantine. L'objectif étant de contribuer à déterminer le profil clinique et biologique, ainsi que les facteurs de risques génétiques et environnementaux associés au développement du CCR au niveau de cette région.
- Prospector par la réalisation d'une étude systématique de type méta-analyse regroupant toutes les publications parues entre le 01 janvier 2010 et 01 juin 2022, ayant été menées sur l'implication du polymorphisme le plus commun du gène *MTHFR* (OMIM : 607093), C677T (*rs1801133*) dans le risque de survenue du CCR.

**PARTIE**  
**BIBLIOGRAPHIQUE**

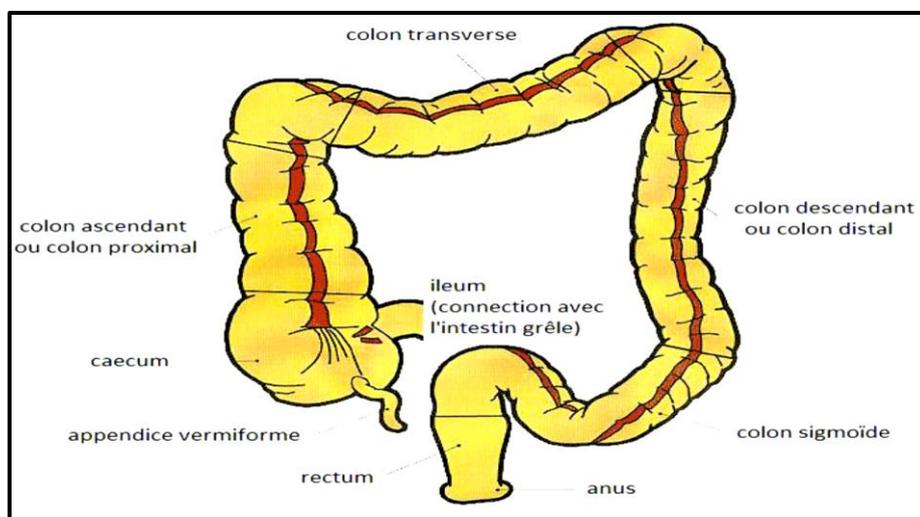
# CHAPITRE I

## ANATOMO-PHYSIOLOGIE DU COLON ET DU RECTUM

## 1. Anatomie

Le côlon (ou gros intestin) est la partie terminale du tube digestif, fait suite à l'intestin grêle et se termine par le rectum. Le côlon est situé dans l'abdomen, entre l'intestin grêle et le rectum et mesure environ 1,5 m. Il s'étend de la valvule iléo-caecale de Bauhin à la jonction recto-sigmoïdienne. Chirurgicalement le côlon est subdivisé en 8 parties, comprenant dans deux territoires (Ayed, 2011) :

- Le premier est le côlon droit contenant :
  - Le cæcum qui fait la fin de l'intestin grêle, c'est dans cette partie du côlon droit où se situe l'appendice.
  - Le côlon ascendant qui remonte jusqu'au niveau du foie et se termine par l'angle colique droit.
  - Le côlon transverse qui s'étend de l'angle colique droit à l'angle colique gauche mais ce territoire ne contient que les tiers droits du côlon transverse.
- Le deuxième territoire est le côlon gauche contenant :
  - Le tiers gauche du côlon transverse, qui se prolonge jusqu'à l'angle colique gauche.
  - Le côlon descendant qui descend de l'angle colique gauche jusqu'au niveau du bassin.
  - Le côlon ilio-pelvien qui se termine par le côlon sigmoïde (Isly, 2011) (figure 01).

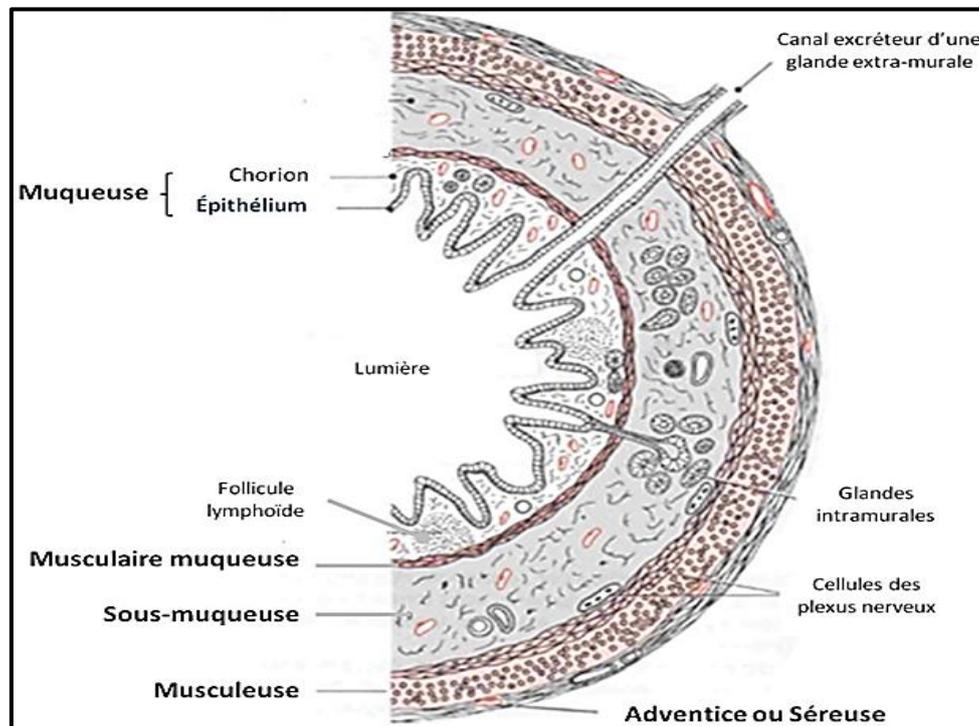


**Figure 01.** Anatomie du gros intestin (Guillemot, 2013).

Tandis que le rectum appartient aussi au petit bassin, il comprend la partie terminale du tube digestif, il prolonge le côlon sigmoïde, il est situé devant le sacrum; et il se spécifie par sa région renflée appelée ampoule rectale. Il est composé par deux parties, une partie supérieure qui fait immédiatement suite au côlon sigmoïde et une partie sous-jacente le canal anal (Bourouina, 2008).

## 2. Histologie

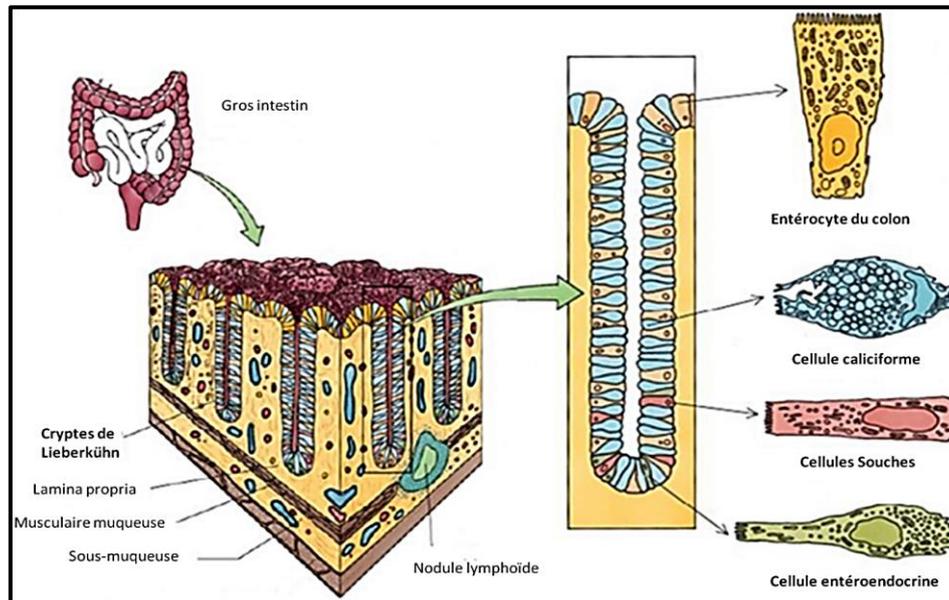
Le gros intestin comprend le côlon et le rectum et est le dernier segment du tube digestif. Comme l'ensemble du tube digestif, le tissu colique est divisé en muqueuse, sous-muqueuse, musculuse et séreuse. La muqueuse colique présente des glandes tubuleuses droites serrées, appelées cryptes de Lieberkühn, invaginées en forme de doigts vers la paroi musculaire. Le côlon contrairement à l'intestin grêle ne présente pas de villosités. La muqueuse colique comporte un épithélium prismatique simple contenant des cellules caliciformes (cellules à mucus ou cellules de goblet), des entérocytes (ou colonocytes), des cellules entéro-endocrines et des cellules souches. La muqueuse du rectum est similaire à celle du côlon, avec une abondance plus prononcée des cellules à mucus (Netter et Scott, 2019) (figure 02).



**Figure 02.** Schéma simplifié du tube digestif (Guillemot, 2013).

Les cellules souches permettent un renouvellement rapide de l'épithélium intestinal ; avec un renouvellement cellulaire en 3 à 5 jours. Les cellules souches, localisées au fond des cryptes, sont capables de s'auto-renouveler (division symétrique produisant deux cellules filles identiques) ce qui leur permet de maintenir leur pool constant. Les cellules souches sont également des cellules multipotentes ; leur division asymétrique conduit à la production de cellules filles capables de générer tous les types cellulaires de l'intestin. Ces cellules filles sont des cellules immatures dites « de transit » capables de se diviser, et qui se différencient en migrant vers le haut de la glande jusqu'à leur exfoliation dans la lumière intestinale (Todaro *et al.*, 2010).

Le maintien de l'homéostasie de ce tissu repose sur un équilibre dynamique entre les différents processus cellulaires (prolifération, différenciation, migration, apoptose...) et requiert des mécanismes de contrôle précis (Van der Flier et Clevers, 2009) (figure 03).



**Figure 03.** Organisation histologique de la muqueuse colique (Lardoire, 2011).

### 3. Physiologie

- **Synthèse :** le gros intestin est colonisé par de nombreuses bactéries commensales : elles se nourrissent des résidus alimentaires du rectum et synthétisent de la vitamine K et quelques vitamines du groupe B (thiamine, riboflavine, folate et B12). Parmi ces bactéries on trouve : *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogene*, *Streptococcus faecalis*, et *Clostridium perfringens*. Ces bactéries sont commensales dans l'intestin, mais peuvent devenir pathogènes si elles se localisent dans d'autres lieux, par exemple *Escherichia coli* dans la vessie. Les bactéries intestinales sont aussi responsables de la fermentation des résidus alimentaires non digérés, ce qui produit des gaz ou flatulences. Ces gaz comprennent le méthane, le dioxyde de carbone, l'hydrogène sulfureux, et l'hydrogène ; certains contribuent aux odeurs des selles. La quantité de gaz produite (habituellement entre 450 et 700 ml par jour) dépend du type de l'alimentation (Tortora et Derrickson, 2018).
- **Stockage :** la plupart des résidus alimentaires traversent le gros intestin en 12 à 72, mais le temps de transit dépend de nombreux facteurs parmi lesquels les fibres indigestes du régime alimentaire. L'intestin est capable de stocker de grandes quantités de déchets qui peuvent parvenir au rectum après une semaine ou plus (Tortora et Derrickson, 2018).

- **Élimination, défécation** : le côlon propulse son contenu vers le rectum par mouvements péristaltiques puissants, appelés mouvements de masse, qui sont liés au réflexe gastro-colique déclenché par la présence de nourritures dans l'estomac. Ces mouvements conduisent à la réplétion du rectum par les matières fécales déclenchant l'envie de déféquer. Habituellement le péristaltisme aide les matières fécales à se déplacer vers le rectum, tandis que la segmentation en assure le brassage. Quand le rectum, qui est normalement vide, est distendu par les matières fécales, le réflexe de défécation est déclenché par la partie sacrée de la moelle épinière. (Guenard, 2001 ; Tortora et Derrickson, 2018).

#### 4. Fonctions

Puisque la digestion est généralement complétée plus haut dans l'intestin, le côlon ne joue qu'un rôle secondaire dans ce processus. Les bactéries présentes dans le côlon peuvent cependant digérer, par putréfaction les protéines qui se présentent à ce niveau. Bien qu'il soit peu actif dans la digestion des nutriments, le côlon remplit tout de même plusieurs fonctions :

- Absorption de l'eau et des ions.
- Fermentation bactérienne des nutriments non absorbés.
- Entreposage des déchets et des matériaux non digestibles.
- Élimination des déchets et des matériaux non digestibles (Tortora et Derrickson, 2018).

Bien que le côlon ne soit pas un organe vital, ses fonctions contribuent de manière importante au bien-être général des humains. Sur le plan fonctionnel, le côlon peut être divisé en deux parties séparées au niveau du côlon transverse, soit le côlon droit et le côlon gauche. Le côlon droit (cæcum et côlon ascendant) joue un rôle majeur dans l'absorption de l'eau et des électrolytes, de même que dans la fermentation des sucres non digérés; le côlon gauche (côlon descendant, côlon sigmoïde et rectum) intervient surtout dans l'entreposage et l'évacuation des selles (Tortora et Derrickson, 2018). Afin d'accomplir ses rôles le plus efficacement possible, le côlon réagit à différents stimuli :

- La distension rectale : permet la transition entre la fonction d'entreposage (relaxation musculaire) que le côlon remplit et la fonction d'excrétion (contraction musculaire); réponse possible grâce à l'interaction des systèmes nerveux intrinsèque et extrinsèque.
- Une chute du volume circulant efficace : provoque, par l'entremise de l'aldostérone, une réabsorption accrue d'eau et d'ions.
- L'arrivée d'acides gras libres dans le côlon : entraîne la libération du peptide YY qui inhibe la plupart des fonctions du tube digestif, de la sécrétion gastrique à la motilité colique (Meddah, 2016).

## 5. Pathologies

### 5.1. Pathologies bénignes (polypes et polyposes)

Les petites tumeurs bénignes faisant saillie dans la lumière intestinale, que l'on regroupe sous le terme de polypes, sont très fréquentes et représentent pour certaines d'entre elles, le stade précoce habituel de développement des cancers colorectaux. Les tumeurs bénignes de grande taille de la paroi du côlon ou du rectum sont en revanche rares (Fofana, 2022).

Le terme de polype colorectal désigne une tumeur de petite dimension faisant saillie dans la lumière du côlon ou du rectum sans préjuger de sa nature histologique. Le polype peut être sessile (comme un verre de montre ou le sommet d'une colline posé sur la paroi, dans sa continuité), pédiculé (comme un champignon ou un battant de cloche, avec une tige et une tête), ou plan (relief peu ou pas perceptible en endoscopie standard), de nature bénigne ou maligne. Lorsqu'il existe de nombreux polypes (> 10), on parle de polypose (Bellesoeur *et al.*, 2016).

### 5.2. Pathologies malignes

#### 5.2.1. Adénomes

L'adénome est la seule tumeur bénigne colorectale susceptible de transformation maligne. Histologiquement, il se définit comme un foyer circonscrit de dysplasie épithéliale. La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) subdivise les adénomes polyploïdes en trois types : tubuleux, tubulo-villeux et vilieux, et en trois grades de dysplasie : légère, modérée, sévère (Fofana, 2022).

- **Adénomes tubulaires** : ce sont des lésions arrondies mesurant de 0.5 à 2 cm de diamètre, histologiquement ils sont constitués de glandes tubulaires bordées par un épithélium cylindrique.
- **Adénomes vilieux** : ils ont un aspect en touffes d'algue et ont une épaisseur +/- 0.6 cm et un diamètre de 1 à 5 cm. Ils sont plus souvent sessiles que pédiculés et constitués histologiquement de digitations épithéliales.
- **Adénomes tubulo-villeux** : ce sont des lésions surélevées, mesurant de 1 à 4 cm de diamètre. Histologiquement, ils sont constitués de digitations épithéliales analogues à celle des adénomes tubulaires, mais possèdent des structures vilieuses (Fofana, 2022).

**5.2.2. Adénocarcinomes**

Les Adénocarcinomes (ADK) représentant la très grande majorité de l'ensemble des tumeurs malignes du côlon et du rectum. Les ADK se développent à partir de l'épithélium glandulaire dont ils tendent à reproduire de près ou de loin la cytologie et l'architecture. Il n'y a pas de différences morphologiques entre les cancers du côlon et du rectum, l'aspect macroscopique est une combinaison de végétations, d'ulcérations et d'infiltrations (Fofana, 2022).

- La forme végétante, exophytique, irrégulière et friable est saillante dans la lumière colique et souvent ulcérée en surface. Cet aspect est fréquent dans le côlon droit, et entraîne rarement une sténose.
- La forme infiltrante est dure, rétractant la paroi colique, à l'origine d'une sténose qui réalise le cancer « en virole » plus fréquent dans le côlon gauche. La forme ulcéreuse pure est rare, et souvent associée aux formes précédentes (Tapily, 2019).

# **CHAPITRE II**

## **CANCER COLORECTAL**

## 1. Épidémiologie

Les cancers colorectaux, par leur fréquence et leur gravité, représentent un grave problème en cancérologie (Faivre, 2001). Dans tous les pays du monde, le taux de CCR est constamment plus élevé chez les résidents urbains. Chez les deux sexes, le cancer colorectal vient en troisième rang dans le monde avec 9% de tous les cas de cancers (Khayat, 2007). Le pronostic du cancer du côlon est corrélé à la précocité du diagnostic qui permet d'effectuer une exérèse curative (Gainant, 2006).

Dans le monde, le taux d'incidence du cancer colorectal varie considérablement entre les différentes régions du monde, Les pays à forte incidence (> 40/100 000 habitants) sont les États-Unis, le Canada, l'Australie, la Nouvelle-Zélande et certaines régions d'Europe (République tchèque et Slovaquie); alors que les pays à faible incidence, avec des taux relativement diminués, sont essentiellement l'Inde, l'Égypte et le centre-est de l'Afrique (Jemal *et al.*, 2016).

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

Dans les pays occidentaux, le cancer colorectal est le deuxième cancer le plus commun chez les femmes (après le cancer du sein) et le troisième chez l'homme (après les cancers de la prostate et du poumon) (Bouchardy Magnin *et al.*, 2011).

## 2. Classification des CCR

### 2.1. Adénocarcinomes

Plus de 90% des cancers colorectaux sont des adénocarcinomes. Il existe plusieurs types d'adénocarcinomes. Les plus fréquents (95%) sont les adénocarcinomes lieberkühniens. Il existe d'autres formes plus rares encore comme l'adénocarcinome mucineux ou colloïdes et les adénocarcinomes dits à cellules en bague à chaton (Schlachta et Sylla, 2018).

### 2.2. Cancers colorectaux rares

Dans moins de 5% des cas, d'autres tumeurs malignes se développent au niveau du côlon ou du rectum ; il s'agit notamment :

- **Des tumeurs carcinoïdes :** les tumeurs carcinoïdes sont assez rares et représentent environ 1,5% des CCR. Elles se développent à partir de cellules nerveuses digestives, qui sécrètent des hormones ou des neurotransmetteurs (Schlachta et Sylla, 2018).

- **De lymphomes** : les lymphomes sont des tumeurs qui se développent dans les organes lymphoïdes et notamment dans les ganglions lymphatiques.
- **De sarcomes** : les sarcomes regroupent différents types de tumeurs qui se développent à partir des os ou des tissus mous qui relient, soutiennent et entourent tous les organes du corps (muscles, tendons, graisse, etc.).
- **De mélanomes** : un mélanome est une tumeur qui se développe à partir de cellules appelées mélanocytes. Les mélanocytes sont présents essentiellement dans la peau, mais également dans les muqueuses de la bouche, du rectum (canal anal) ou des organes génitaux (Fofana, 2022).

### 2.3. Métastases colorectales

Les métastases sont des tumeurs cancéreuses qui proviennent d'un cancer situé dans un autre organe du corps. On parle aussi de tumeur secondaire. Le côlon et le rectum sont parfois envahis par des métastases issues de cancers situés dans l'ovaire, la prostate, l'estomac ou le sein. Le traitement de ces métastases dépend des traitements reçus pour le cancer d'origine, du nombre de métastases et de l'atteinte ou non d'autres organes (Schlachta et Sylla, 2018).

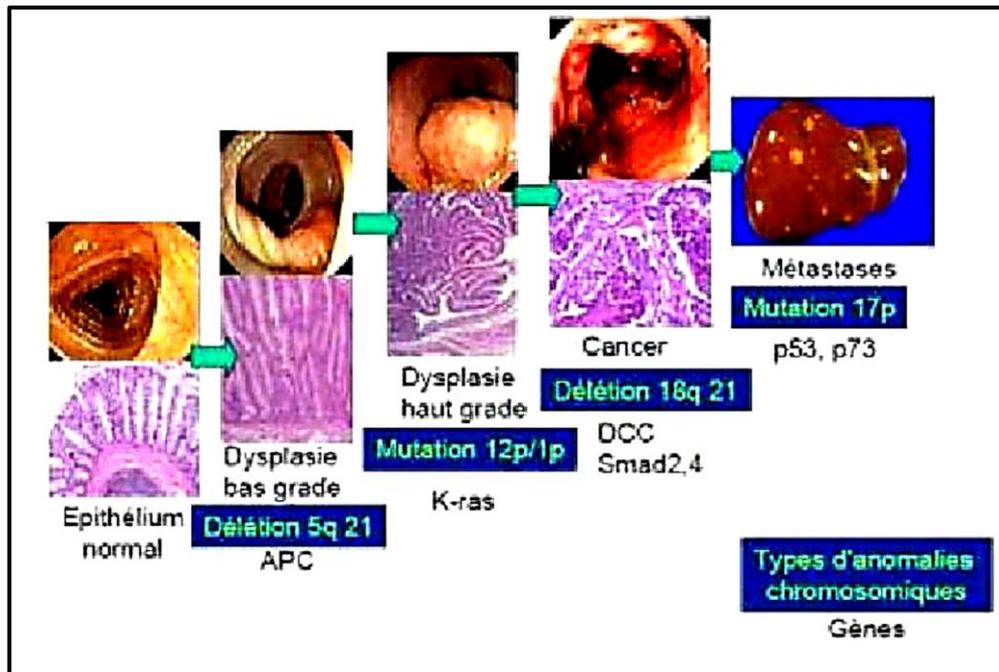
## 3. Progression et diffusion de la maladie

Les étapes du développement d'un CCR correspondent schématiquement aux différents stades cliniques. Un état précancéreux du côlon ou du rectum est caractérisé par des changements subis par les cellules qui les rendent plus susceptibles d'évoluer en cancer. Cet état n'est pas encore un cancer, mais il risque fortement de se transformer en CCR. Les états précancéreux les plus courants sont les adénomes et les syndromes du CCR héréditaires (Bibeau *et al.*, 2020).

### 3.1. Adénomes

Le point de départ est la muqueuse tapissant l'intérieur du côlon-rectum au sein de laquelle se développe tout d'abord une lésion tumorale précancéreuse, bénigne, due à une prolifération de cellules de la muqueuse colorectale appelée adénome. Il se présente visuellement comme un polype, pédiculé ou sessile. La prévalence de l'adénome dans la population est élevée : de 7% à 45 ans jusqu'à 33% après 65 ans chez les hommes (Faivre, 2001). Les adénomes avancés qui sont définis par leur taille (> 1 cm) et le degré de dysplasie (dysplasie de haut grade) dont le risque de transformation cancéreuse est plus élevé que pour les adénomes non avancés. La transformation cancéreuse de l'adénome passe par un stade de carcinome *in situ*, localisé à la muqueuse, pour évoluer vers le stade de carcinome infiltrant la paroi de l'intestin (phase invasive) (Fofana, 2022).

Cette progression correspond aux niveaux croissants de la classification de Vienne des néoplasies intra-épithéliales et des cancers superficiels (Dixon, 2002). La probabilité qu'au moins un adénome subisse une transformation adénocarcinomateuse est plus élevée si le nombre d'adénomes est supérieur à 3, si sa taille est supérieure à 1 cm, Ou s'il possède un contingent villositaire supérieur à 25% (Strum, 2016). La durée de la séquence adénome-cancer est estimée à plus de 10 ans en moyenne (Dancourt et Faivre, 2004) (figure 04).



**Figure 04.** Carcinogenèse colique selon le modèle de Vogelstein (Fearon et Vogelstein, 1990).

### 3.2. Syndromes du cancer colorectal héréditaire

Les syndromes rares du CCR héréditaire qui suivent sont des états précancéreux du côlon ou du rectum. Ils engendrent la formation de nombreux polypes dans le côlon et le rectum. Ces syndromes sont causés par un gène muté, ou modifié, qui peut être transmis des parents à leurs enfants. Ils font augmenter le risque de cancer colorectal (Rivera *et al.*, 2020).

Le syndrome de Lynch est aussi appelé cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC). C'est le type le plus courant de syndrome du cancer colorectal héréditaire. Chez la plupart des personnes atteintes du syndrome de Lynch, le nombre de polypes (petites masses présentes sur la muqueuse) n'est pas inhabituel. Si elles en ont, ils apparaissent à un plus jeune âge que chez la population générale et ils sont plus susceptibles de devenir cancéreux (Rivera *et al.*, 2020).

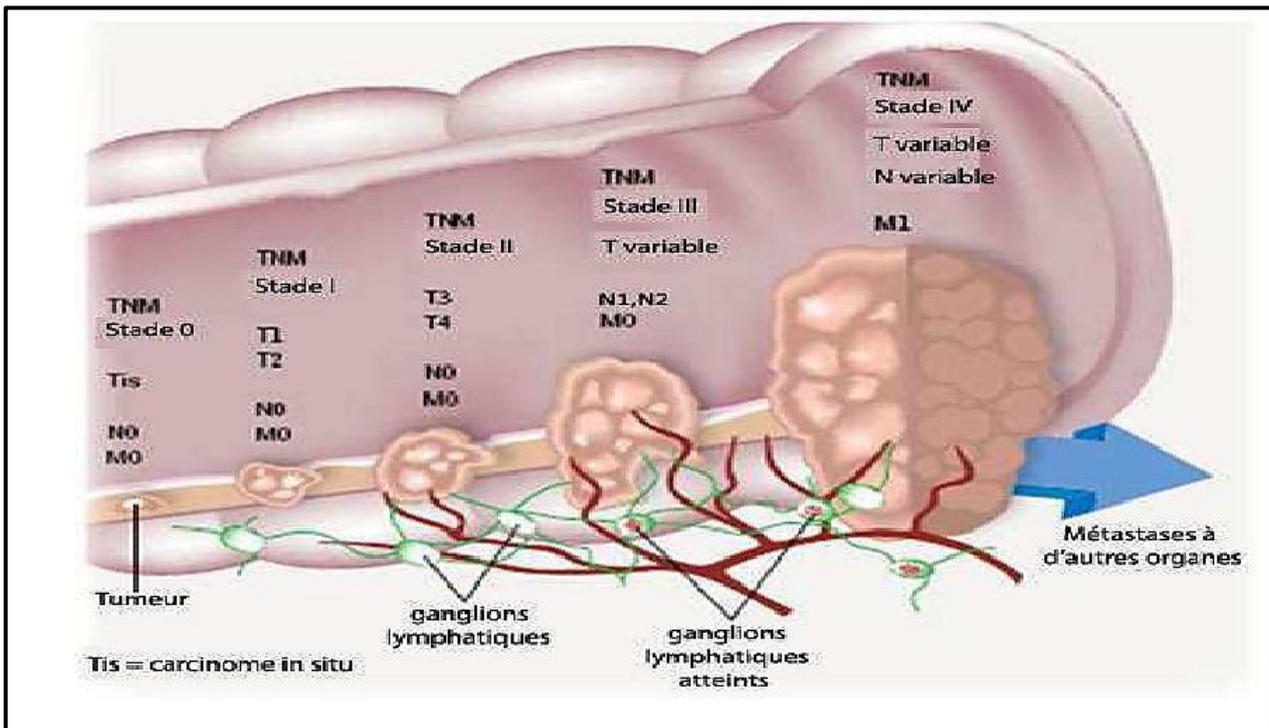
La polypose adénomateuse familiale (PAF) engendre la formation de centaines, voire de milliers, de polypes sur le revêtement du côlon et du rectum (Bibeau *et al.*, 2020).

Le syndrome de Peutz-Jeghers engendre la formation de nombreux hamartomes, ou polypes hamartomateux, dans le tube digestif, dont le côlon et le rectum (Bibeau *et al.*, 2020).

Le syndrome de polypose juvénile engendre la formation d’hamartomes dans le tube digestif, dont le côlon et le rectum. Ces hamartomes apparaissent habituellement avant l’âge de 20 ans. Chez certaines personnes atteintes de ce syndrome, seuls quelques hamartomes prennent naissance dans le tube digestif. D’autres ont plus de 100 hamartomes (Bibeau *et al.*, 2020).

**4. Classification histologique des CCR**

La classification TNM (T=taille de la tumeur primaire, N= atteinte éventuelle des ganglions lymphatiques (nodes en anglais), M= présence éventuelle de métastases) de l’Union Internationale Contre le Cancer (UICC) permet de caractériser les stades de progression tumorale maligne (figure 05).



**Figure 05.** Stades du CCR selon le National Cancer Institute (Fearon et Vogelstein, 1990).

Le stade des CCR au moment du diagnostic est généralement exprimé par un chiffre romain allant de 0 à IV. La signification de ces cinq stades est expliquée dans le tableau I.

**Tableau I.** Comparaison des systèmes de stratification de TNM et de Dukes pour le CCR (Winawer *et al.*, 1997).

Stage		TNM designation		Dukes' designation
0	Tis	NO	MO	—
I	T1	NO	MO	A
	T2	NO	MO	
II	T3	NO	MO	B
	T4	NO	MO	
III	Any T	N1	MO	C
	Any T	N2, N3	MO	
IV	Any T	Any N	M1	D

- Le stade 0 correspond aux carcinomes *in situ*,
- Le stade I aux cancers avec une extension uniquement locale et aux couches superficielles,
- Le stade II à une extension locale plus profonde,
- Le stade III à une dissémination locorégionale avec atteinte ganglionnaire,
- Le stade IV à une extension métastatique à distance.

L'identification du stade au moment de la prise en charge d'un patient est très importante puisque le pronostic d'une part et le choix du traitement optimal d'autre part en dépendent.

## 5. Facteurs de risque

La cause du CCR, complexe et non encore complètement élucidée, implique probablement l'environnement, le style de vie et la génétique.

- **Age :** de nombreuses publications indiquent que la majorité des nouveaux cas de CCR survient chez les sujets âgés de 50 ans et plus. Avant 50ans, les taux d'incidence sont faibles et proches entre les deux sexes puis augmente avec l'âge, plus rapidement chez l'homme que chez la femme (Davis *et al.*, 2011).
- **Hérédité et génétique :** les CCR sont sporadiques dans 80% des cas, surviennent dans 15% des cas dans un contexte d'agrégation familiale sans que l'on puisse véritablement identifier la part des facteurs génétiques, et dans 5% des cas surviennent sur un terrain de prédisposition génétique. Ainsi, on peut différencier trois groupes en fonction du niveau de risque, groupe à risque très élevé de développer un CCR, il correspond aux formes familiales (la polypose adénomateuse familiale, syndrome de Lynch), groupe à risque élevé en cas de maladies chroniques intestinales (maladie de Crohn), groupe à risque moyen : il correspond aux sujets de plus de 50 ans des deux sexes (Bresalier, 2003 ; Rivera *et al.*, 2020).

- **Environnement et régime alimentaire :** les explications sur les méfaits de la viande rouge ou transformée suggèrent trois éléments: le fer contenu dans les viandes rouges, la présence de nitrosamines et le mode de cuisson. Le fer est un oligo-élément essentiel à plusieurs processus métaboliques. Mais en quantité excessive, il est associé à une augmentation du risque de cancer. En passant dans le tube digestif, le fer héminique) entraîne des réactions oxydatives qui produisent des radicaux libres. En grande quantité, ces derniers peuvent endommager l'ADN menant à la production de cellules cancéreuses. Cela explique pourquoi les viandes blanches et les poissons, contenant beaucoup moins de fer, n'augmentent pas les risques de cancer. Selon Manceau *et al.*, 2014, une consommation excessive de viande rouge induit une association avec le risque de CCR probablement en rapport avec la cuisson des protéines qui serait source d'amines hétérocycliques carcinogènes, ainsi une alimentation faible en fibres conduit à l'apparition ou/ un développement du CCR.
- **Antécédents personnels de cancer :** le risque d'un deuxième CCR est supérieur chez les personnes ayant déjà eu un premier cancer dans cette région. Les femmes ayant un antécédent de cancer du sein, de l'ovaire de l'endomètre sont également plus à risque de développer un CCR, D'autres facteurs, tel l'alcool, tabac, calories, obésité, le diabète (état d'hyperinsulinémie) et manque d'activité physique pourraient favoriser le développement du CCR (Fernández-Peralta *et al.*, 2010).

## 6. Dépistage

Dans le cas du cancer, le dépistage consiste à détecter à son stade le plus précoce (guérison 9 fois sur 10 à un stade I) ou à détecter des éventuelles lésions précancéreuses et cela avant que la personne n'en ressente les symptômes. Le dépistage peut résulter d'une demande individuelle, spontanée ou privée. Mais il peut également se faire dans le cadre d'une action collective de santé publique (Parente, 2010).

- **Dépistage dans les groupes à risque moyen :** les personnes à risque moyen (cas général) sont candidates au dépistage généralisé par recherche d'un saignement occulte dans les selles. Ce dépistage concerne les hommes et les femmes de plus de 50 ans de la population générale qui ne sont ni à risque élevé ni à risque très élevé (De Gramont *et al.*, 2015) La recherche de saignement occulte dans les selles est une méthode adaptée à la détection des stades précoces. Il y a deux types de tests utilisant cette méthode : les tests au gaïac et les tests immunologiques (Faivre *et al.*, 2009).

- **Tests au gaïac (Hemoccult) :** le test au Gaïac consiste à récupérer deux petits fragments de selles sur 3 selles consécutives. Les fragments de selles doivent être déposés sur le papier réactif imprégné de Gaïac. Une fois renvoyé au centre de lecture, une goutte d'eau oxygénée est déposée, en cas de positivité une coloration bleue apparaît. Les coloscopies réalisées en cas d'Hemoccult positif retrouvent un adénome et/ou un cancer dans 42% des cas (De Gramont *et al.*, 2015).
- **Tests immunologiques :** le principe des tests immunochimiques repose sur la révélation spécifique de la présence d'hémoglobine humaine grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux reconnaissant la partie globine de l'hémoglobine. Ces tests sont plus spécifiques que les tests basés sur la mise en évidence de l'activité pseudo-péroxydasique. Leur sensibilité mesurée en laboratoire (à partir d'une perte de sang colique de 0,25 ml par jour) est supérieure à celle des tests au gaïac (à partir d'une perte de sang colique de 0,5 ml par jour). Enfin, la globine étant rapidement digérée dans l'estomac et l'intestin grêle, les tests immunologiques sont dans leur principe plus spécifique d'un saignement colorectal (Launoy, 2008).
- **Dépistage dans les groupes à risque élevé :** cette population comporte les personnes ayant des antécédents familiaux de CCR et celles atteintes de maladies inflammatoires chroniques du côlon (Pariante, 2014).
- **Dépistage dans les groupes à risque très élevé :** les sujets du groupe à risque très élevé sont atteints de maladies à transformation héréditaire, soit autosomale dominante à forte pénétrance : polypose adénomateuse familiale (PAF), CCR héréditaire sans polypose (HNPCC), soit récessive (polypose *MYH*) (Faivre *et al.*, 2009).
- **La polypose adénomateuse familiale :** la polypose adénomateuse familiale est responsable de moins de 1% des CCR. Cette maladie est caractérisée par le développement de plusieurs dizaines ou centaines d'adénomes, tapissant toute la lumière intestinale. Elle est due à des mutations du gène APC. La mutation responsable peut être identifiée chez 90% des sujets atteints, permettant un dépistage familial orienté : diagnostique génétique vers 10-12 ans recherchant la présence mutation identifiée chez le parent atteint, puis recto-sigmoïdo-scopies annuelles chez les sujets porteurs de la mutation (Pariante, 2014).
- **Syndrome de cancer du côlon héréditaire sans polypose :** chez les sujets atteints du syndrome HNPCC, une surveillance est proposée :

- Une coloscopie totale tous les deux ans dès l'âge de 25 ans ou cinq ans avant l'âge au moment du diagnostic du cas le plus précoce dans la famille,
- Un examen gynécologique annuel dès l'âge de 30 ans avec échographie endovaginale avec frottis aspiratif,
- La surveillance des autres cancers digestifs ou des voies urinaires ne fait pas l'objet d'un consensus du fait de leur moindre fréquence (Faivre *et al.*, 2009).
- **Polypose liée au gène MYH** : la polypose liée à une mutation du gène *MYH* est de connaissance plus récente. La particularité de cette prédisposition est sa transmission récessive, c'est-à-dire que les sujets atteints ont reçu un allèle muté de chacun de leurs parents et qu'un quart des enfants seront atteints. Il faut y penser devant une polypose sans PAF dans la famille (surtout dans les formes atténuées). Leurs descendants ne seront pas atteints sauf si leur conjoint est aussi porteur d'une mutation de *MYH*. Par prudence, un test génétique peut être proposé aux enfants (Faivre *et al.*, 2009).

## 7. Symptomatologie clinique

Certains symptômes peuvent également attirer l'attention et conduire à une consultation médicale : des troubles du transit intestinal : constipation soudaine ou qui s'aggrave, diarrhée qui se prolonge ou alternance de diarrhée et de constipation.

- Du sang visible dans les selles, que l'on attribuera trop facilement à des hémorroïdes.
- Une baisse des globules rouges du sang (anémie) : mesurée par l'hémoglobine.
- Des douleurs abdominales à type de coliques, évoluant par crises de 2 ou 3 jours, accompagnés parfois de gargouillements abdominaux.
- Une perte de poids inexplicquée et/ou une petite fièvre persistante.
- Parfois ce sont des complications qui font porter le diagnostic : obstruction intestinale, perforation de la tumeur dans la cavité abdominale (Rastoin, 2007).

Au fur et à mesure que la tumeur grossit, ces symptômes peuvent s'aggraver et entraîner des complications telles qu'une occlusion intestinale ou une péritonite :

- Une occlusion intestinale: la tumeur bouche complètement le côlon, empêchant le passage des selles et des gaz. Ceux-ci s'accumulent alors dans le côlon, qui augmente de volume. Une occlusion intestinale peut se manifester par des douleurs abdominales plus ou moins importantes, un gonflement du ventre, des vomissements et une absence de selles et de gaz. Elle nécessite une intervention médicale urgente. En effet, si le côlon continue à se distendre, il peut se perforer, ce qui représente un risque vital pour le patient (Hunt *et al.*, 2013).

- Une péritonite, infection grave de la membrane qui entoure tous les organes de l'abdomen (péritoine). Cette infection peut survenir lorsque le côlon s'est perforé. Elle nécessite une intervention chirurgicale en urgence (Hunt *et al.*, 2013).

## 8. Diagnostic

- **Le bilan initial :** le bilan initial a pour objectif de confirmer la présence d'un cancer, de le localiser et de définir de quel type de cancer il s'agit. Ce bilan comprend généralement une consultation avec un gastroentérologue, un examen de l'intérieur du côlon et du rectum (coloscopie, rectoscopie, sigmoïdoscopie), une biopsie et un examen anatomopathologique. Des analyses de sang sont également réalisées, notamment pour évaluer l'état de santé général du patient (pour diagnostiquer une anémie, par exemple) (Jankowski et Hawk 2013).
- **Le bilan d'extension :** le bilan d'extension a pour objectif de compléter le diagnostic. Il consiste à évaluer l'étendue du cancer, c'est-à-dire à déterminer jusqu'où il s'est propagé. C'est ce qui permet de définir le stade du cancer. Pour cela, les médecins vérifient en particulier si des ganglions lymphatiques sont touchés par des cellules cancéreuses. C'est l'examen anatomopathologique qui permet de le déterminer ; il peut être réalisé avant la chirurgie dans le cas des cancers du rectum ou après la chirurgie dans le cas des cancers du côlon. Les médecins vérifient également si des métastases se sont développées dans d'autres parties du corps. Plusieurs examens d'imagerie peuvent être réalisés. Le plus souvent, il s'agit d'un scanner du thorax, de l'abdomen et de la région pelvienne, avec injection d'un produit de contraste. Parfois, une échographie de l'abdomen et de la région pelvienne ou une IRM du foie sont proposées. Dans le cas du cancer du rectum, une échographie endorectale et/ou une IRM rectale sont aussi réalisées (Jankowski et Hawk, 2013).

## 9. Thérapeutiques

La prise en charge médicale du CCR représente un véritable défi pour les cliniciens. De nombreux progrès ont été réalisés ces dernières années dans la prise en charge de cette affection, tant au niveau des techniques chirurgicales qu'au niveau médicamenteux. En particulier, dans les maladies avancées, la résection des métastases hépatiques ou pulmonaires permet une augmentation de la survie pour un nombre de cas choisis et l'introduction de nouvelles molécules comme l'irinotécan (CPT-11) et l'oxaliplatine est venue renforcer la batterie de l'arsenal thérapeutique en chimiothérapie (Svrcek *et al.*, 2011).

### 9.1. Chirurgie

C'est le principal traitement, dans le cancer du côlon, consiste à retirer la partie de côlon où se manifeste le cancer. En cas de cancer du rectum, l'intervention qui consiste à enlever le rectum et permet le plus souvent de respecter la fonction du sphincter (muscle qui resserre l'anus en assurant la continence). Cependant, en cas de tumeur située trop près de l'anus, un anus artificiel est parfois inévitable. Dans certains cas, où il existe d'emblée des métastases, hépatiques ou pulmonaires, une chirurgie d'exérèse pourra être proposée, soit d'emblée si leur nombre ou leur taille sont limités, soit secondairement après réduction sous chimiothérapie (Bastien, 2009 ; De Calan *et al.*, 2004).

### 9.2. Radiothérapie

Généralement après la chirurgie, la chimiothérapie est utilisée afin d'éliminer d'éventuelles cellules cancéreuses que les examens n'auraient pas pu détecter. La chimiothérapie de base pour le cancer colorectal utilise des médicaments appelés fluoro-pyrimidines, administrés comme traitement unique (monothérapie) ou en association avec d'autres médicaments (thérapie associée) (Guennouni, 2014).

### 9.3. Chimiothérapie

La radiothérapie consiste à détruire la tumeur ou des cellules cancéreuses à l'aide de rayons X ou de particules de haute énergie. Dans le cancer du rectum, la radiothérapie ou la radio-chimiothérapie sont recommandées avant l'opération, chaque fois que possible. L'avantage principal de la radiothérapie est de réduire le risque de récurrence locale du cancer : elle diminue le risque que le cancer réapparaisse au même endroit (Chouikrat, 2015).

### 9.4. Thérapeutiques ciblées

Actuellement, de nombreuses études testent de nouveaux agents caractérisés par leur action sur des facteurs de croissance et sur les voies de signalisations intracellulaires comme les inhibiteurs des récepteurs de l'EGF (Epidermal Growth Factor) ou du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). En effet, l'inhibition de l'angiogenèse constitue une nouvelle voie d'approche pour le développement de nouveaux médicaments. Le développement de ces nouvelles molécules offre des perspectives très encourageantes dans le traitement du CCR au stade avancé ou métastatique (Svrcek *et al.*, 2011).

# CHAPITRE III

## GÉNÉTIQUE DU CANCER COLORECTAL

## 1. Altérations génétiques

Les adénocarcinomes coliques résultent d'altérations génétiques irréversibles dans les cellules de l'épithélium colique. Lors de la transformation maligne, les cellules vont subir une accumulation séquentielle d'altérations génétiques qui vont dépasser les mécanismes de contrôle de la cellule lui apportant des avantages de prolifération et de survie supérieurs aux cellules épithéliales normales (Hanahan et Weinberg, 2000). Les cellules tumorales se caractérisent par des mutations ponctuelles au sein de leurs gènes, ainsi que par une instabilité génomique importante ; toutes deux conduisant à l'altération de l'expression de certains gènes (Lemaire *et al.*, 2020).

Parmi les CCRs, on distingue les formes sporadiques (fortement majoritaires) des formes familiales (ou héréditaires) qui surviennent chez les individus porteurs de prédispositions génétiques. Dans les CCRs sporadiques, on relève les altérations génétiques uniquement dans les cellules somatiques. En revanche, dans les formes héréditaires, on retrouve des altérations dans les cellules germinales, les cellules tumorales présentant ces mêmes altérations accompagnées de nombreuses autres modifications *de novo* (Guillemot, 2013 ; El Bali *et al.*, 2021).

### 1.1. Instabilité génomique

L'instabilité génomique dans le cancer colorectal peut être due à trois mécanismes majeurs que sont l'instabilité chromosomique, l'instabilité microsatellitaire et le phénotype hyperméthylé des îlots CpG. Ces trois voies ne sont pas mutuellement exclusives, et l'on peut observer dans une tumeur colique plusieurs de ces phénotypes.

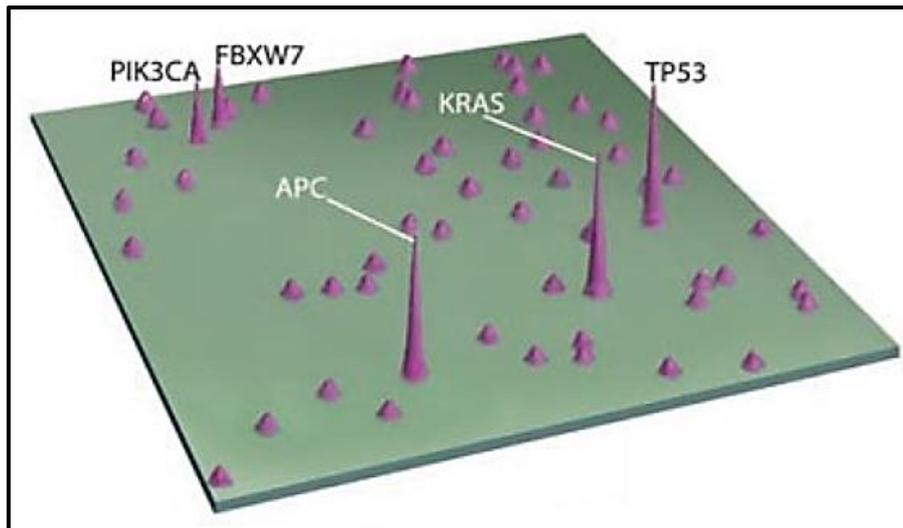
- L'instabilité chromosomique (Chromosomal Instability ou CIN) se traduit par des gains ou des pertes de chromosomes dans leur entier ou de larges fractions de chromosomes. La CIN a notamment pour conséquences un déséquilibre du nombre de chromosomes (aneuploïdie) et une fréquente perte d'hétérozygotie (Loss of Heterozygosity ou LOH) (Pino et Chung, 2010). La CIN est l'instabilité génomique la plus fréquemment observée dans les CCRs ; avec une CIN dans 65 à 70% des CCRs sporadiques (Laurent-Puig, 2010). Ainsi, le gain des chromosomes 7p, 7q, 8q, 13q, 20p et 20q, et la perte des chromosomes 8p, 18p et 18q - dans les CCRs - influencent l'expression des gènes localisés sur ces chromosomes (Habermann *et al.*, 2007).
- L'instabilité microsatellitaire (Microsatellite instability ou MSI) se caractérise par un nombre important de mutations dans les séquences des microsatellites (séquences d'ADN formées par la répétition continue de 1 à 4 nucléotides). La MSI est observée dans environ 15% des CCRs ; avec 3% des MSI associées au syndrome de Lynch et 12% retrouvées dans les cancers sporadiques (El Bali *et al.*, 2021).

- La MSI est due à un déficit dans le système de réparation des mésappariements de l'ADN (DNA Mismatch Repair System ou MMR system). Le système MMR est constitué d'une famille d'enzymes qui détectent et réparent les erreurs de réplication de l'ADN en phase S. Ainsi, la mutation des gènes MMR que sont *MSH2*, *MLH1*, *PMS1*, *PMS2* et *MSH6* conduit à un phénotype MSI (opposé au phénotype MSS ou Microsatellite stable). On note par exemple que la perte de la protéine MLH1 conduit à la perte totale de l'activité MMR (Boland et Goel, 2010). L'inactivation du système MMR empêche donc la correction des erreurs lors de la réplication de l'ADN, ce qui est à l'origine d'un phénotype mutateur (favorisant la survenue d'éléments oncologiques ultérieurs).
- Le phénotype méthylateur des îlots CpG (CpG Island Methylator Phenotype ou CIMP) consiste en l'hyperméthylation des îlots CpG de certains promoteurs entraînant l'extinction des gènes régulés par ces promoteurs. Cette altération épigénétique est notamment à l'origine du phénotype MSI dans les CCRs sporadiques avec l'hyperméthylation du promoteur du gène *MLH1* (Boland et Goel, 2010 ; El Bali *et al.*, 2021).

Cette instabilité génomique des cellules tumorales est rendue possible par un défaut de réponse aux dommages à l'ADN. En effet, dans une cellule normale, lors de l'apparition d'altérations génétiques irréversibles, des mécanismes de contrôle font entrer la cellule en sénescence ou en apoptose. Pour exemple, le facteur de transcription TP53, qui contrôle l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose, a directement été impliqué dans cet échappement avec une perte de fonction de TP53 dans 50 à 75% des CCRs (Leslie *et al.*, 2002).

## 1.2. Mutations ponctuelles

Dans leurs travaux publiés en 2007, le groupe de *Vogel Stein* a montré qu'une tumeur colique présentait environ 80 mutations différentes (mutations ponctuelles non synonymes, CCRs avec microsatellites stables). Certains gènes mutés sont communément partagés par les tumeurs analysées dans cette étude (*APC*, *KRAS*, *TP53*, *PIK3CA*, *FBXW7*, etc.). En revanche, la majorité des gènes relevés sont mutés chez moins de 5% des individus. Les auteurs en concluent que le paysage du génome du cancer se caractérise par quelques « montagnes » de gènes très souvent mutés et un nombre beaucoup plus grand de « collines » de gènes plus rarement mutés (Wood *et al.*, 2007). Autrement dit, seules quelques mutations sont communes à la majorité des CCRs, et chaque tumeur présente une combinaison unique d'altérations génétiques (Figure 06).



**Figure 06.** Carte à deux dimensions des gènes mutés dans les CCR (Wood *et al.*, 2007).

Le paysage du génome du cancer se caractérise par quelques « montagnes » de gènes mutés dans la majorité des tumeurs et par de très nombreuses « collines » de gènes peu fréquemment mutés. Il est à noter que parmi ces mutations, on distingue des mutations « conductrices » qui apportent, directement ou indirectement, un avantage sélectif de croissance à la cellule et des mutations « passagères » qui sont sans effet sur le processus néoplasique (Vogelstein *et al.*, 2013).

Dans une étude récente, le nombre de mutations dans certaines tumeurs de tissus à renouvellement rapide (tel que le côlon) a été directement corrélé à l'âge du patient. Cette corrélation implique, selon les auteurs, que plus de la moitié des mutations identifiées dans ces tumeurs surviennent dans la phase pré-néoplasique. Ces mutations dites pré-néoplasiques seraient des mutations « passagères », expliquant le fait qu'un patient âgé de 90 ans présente deux fois plus de mutations qu'un patient de 45 ans atteint d'une tumeur colorectale morphologiquement identique (Tomasetti *et al.*, 2013).

### 1.3. Oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur du CCR

L'ensemble des altérations génomiques (mutations ponctuelles, amplifications, translocations, modifications épigénétiques) conduit le processus de tumorigenèse en modifiant des gènes qualifiés de proto-oncogènes ou de gènes suppresseurs de tumeurs ; les altérations génétiques entraînent l'activation des proto-oncogènes, et l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs. On définit les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs comme des gènes, dont les mutations « conductrices » apportent un avantage sélectif de croissance aux cellules tumorales. Ainsi, dans le cancer colorectal, de nombreux gènes ont été identifiés pour être soit des oncogènes, soit des gènes suppresseurs de tumeurs (Tableau II) (Vogelstein *et al.*, 2013 ; El Bali *et al.*, 2021).

**Tableau II.** Oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs altérés dans le CCR (Vogelstein *et al.*, 2013).

	Gènes	Type de mutations	Voie de signalisation
Oncogènes	<i>BRAF</i>	Mutations ponctuelles (activent une activité kinase)	RAS
	<i>CCNE1</i>	Amplification génique	Wnt/APC/ $\beta$ -caténine
	<i>CDK8</i>	Amplification génique	Wnt/APC/ $\beta$ -caténine
	<i>CMYC</i>	Amplification génique (8q24)	Wnt/APC/ $\beta$ -caténine
	<i>CTNNB1</i>	Mutations ponctuelles et délétion en phase	Wnt/APC/ $\beta$ -caténine
	<i>EGRF</i>	Amplification génique	P13K, RAS
	<i>ERBB2</i>	Amplification génique (17q21.1)	P13K, RAS
	<i>IGF2</i>	Amplification génique (11p15.5)	P13K
	<i>KIT</i>	Mutations ponctuelles	P13K, RAS, STAT
	<i>KRAS</i>	Mutations ponctuelles	RAS
	<i>NRAS</i>	Mutations ponctuelles	RAS
	<i>PDGFR</i>	Mutations ponctuelles	P13K, RAS
	<i>PIK 3CA</i>	Mutations ponctuelles (activent une activité kinase)	P13K
Gènes suppresseurs de tumeur	<i>APC</i>	Décalage de phase (frame-shift), mutations ponctuelles, délétions ou perte allélique, mutation germinale dans FAP	Wnt/APC/ $\beta$ -caténine
	<i>ATM</i>	Mutations ponctuelles (kinase qui active et phosphoryle tp53)	Contrôle des dommages à l'ADN
	<i>FBXW7</i>	Mutations non-sens, mutations faux sens ou délétions	Wnt/APC/ $\beta$ -caténine
	<i>MLH1</i>	Mutations ponctuelles ou hyperméthylation du promoteur (CCR sporadique), mutation germinale dans HNPCC	Contrôle des dommages à l'ADN
	<i>MSH2</i>	Mutations ponctuelles, mutation germinale dans HNPCC	Contrôle des dommages à l'ADN
	<i>PTEN</i>	Délétions ou mutations non-sens	P13K
	<i>SMAD2</i>	Mutations non-sens, délétions ou perte allélique	TGF- $\beta$
	<i>SMAD3</i>	Mutations non-sens, délétions	TGF- $\beta$
	<i>SMAD4</i>	Mutations non-sens, mutations faux-sens ou perte allélique (18q)	TGF- $\beta$
	<i>TCF711 (TCF3)</i>	Translocation chromosomique avec fusion	Wnt/APC/ $\beta$ -caténine
	<i>TCF712 (TCF4)</i>	Décalage de phase (frame-shift) ou délétion locale	Wnt/APC/ $\beta$ -caténine
	<i>TGFHR2</i>	Décalage de phase (frame-shift) ou mutations non-sens	TGF- $\beta$
	<i>TP53</i>	Mutations ponctuelles ou délétion du chromosome 17p (perte allélique)	Contrôle des dommages à l'ADN
<i>VHT</i>	Mutations ponctuelles	P13K, RAS, STAT	

Les oncogènes peuvent coder pour des facteurs de croissance ou leurs récepteurs, des molécules de signalisation, des modulateurs du cycle cellulaire, et autres facteurs qui régulent la prolifération et la survie des cellules. Les gènes suppresseurs de tumeurs quant à eux maîtrisent la prolifération et la croissance cellulaire, les points de contrôle du cycle cellulaire, la mobilité, l'invasion, ou autres fonctions liées à la différenciation cellulaire normale (Boland et Goel, 2010).

Les oncogènes peuvent coder pour des facteurs de croissance ou leurs récepteurs, des molécules de signalisation, des modulateurs du cycle cellulaire, et autres facteurs qui régulent la prolifération et la survie des cellules. Les gènes suppresseurs de tumeurs quant à eux maîtrisent la prolifération et la croissance cellulaire, les points de contrôle du cycle cellulaire, la mobilité, l'invasion, ou autres fonctions liées à la différenciation cellulaire normale (Boland et Goel, 2010).

Du fait de son implication majeure dans la polypose adénomateuse familiale, le gène suppresseur de tumeur le plus étudié dans le cancer colorectal est le gène *APC* (Adenomatous Polyposis Coli). La mutation du gène *APC* semblerait être un évènement précoce du développement des adénomes. Contrairement à d'autres gènes mutés dans le cancer colorectal, la fréquence de mutation du gène *APC* est la même dans les petits adénomes que dans les adénomes avancés et les carcinomes. Les mutations du gène *APC* sont retrouvées dans les lésions précoces incluant les adénomes microscopiques. Parmi les adénomes et les carcinomes colorectaux sporadiques, 70 à 80% présentent des mutations somatiques du gène *APC* qui l'inactivent (les deux allèles du gène *APC* sont inactivés) (Fearon, 2011). La protéine APC est un partenaire de liaison et un régulateur de la  $\beta$ -caténine dans la voie de signalisation Wnt dépendante de la  $\beta$ -caténine. Dans approximativement 80% des CCRs dans lesquels les deux allèles du gène *APC* sont inactivés, la phosphorylation coordonnée et la dégradation de la  $\beta$ -caténine sont perturbées. En l'absence de la protéine APC, la  $\beta$ -caténine est stabilisée et les gènes cibles de la voie Wnt sont activés. La voie de signalisation Wnt est un élément clef de l'homéostasie intestinale et est essentielle pour une prolifération efficace dans les cryptes intestinales (Fevr *et al.*, 2007) (figure 07).

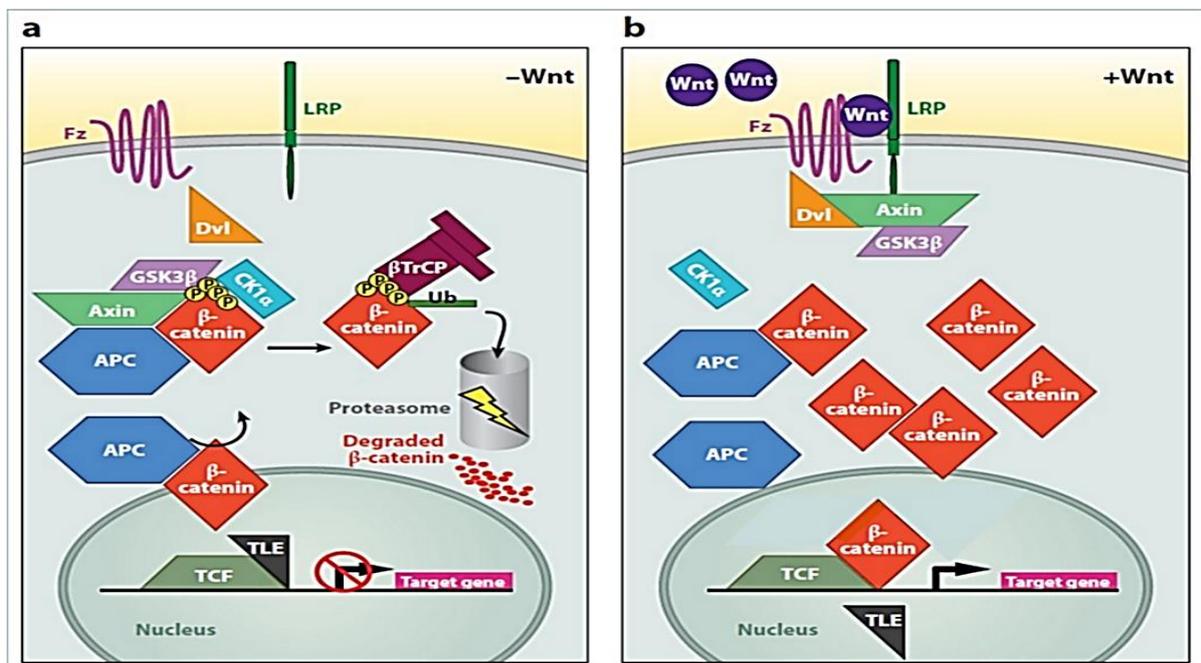
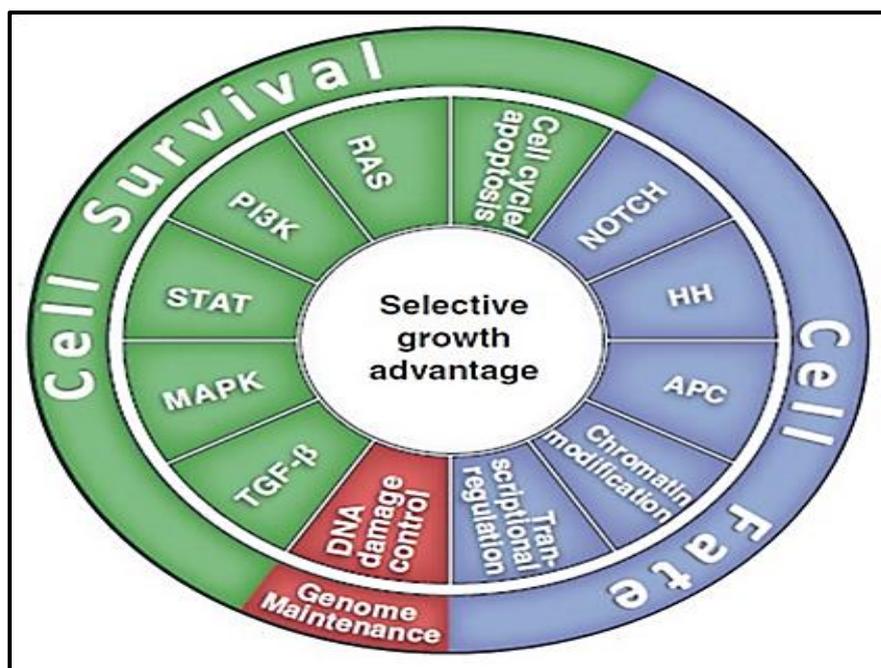


Figure 07. Modèle de la voie de signalisation Wnt dépendante de la  $\beta$ -caténine (Fearon, 2011).

Les gènes activés de la voie Wnt, le gène le plus crucial est probablement le proto-oncogène *c-myc*. Le facteur de transcription *c-myc* régule l'expression de gènes cibles impliqués dans divers processus cellulaires tels que l'apoptose, la progression du cycle cellulaire, la croissance cellulaire et la réplication de l'ADN (Dang *et al.*, 2006). Au travers des gènes qu'elle régule, la protéine *c-myc* participe à la progression tumorale des CCRs (Myant et Sansom, 2011). Par ailleurs, l'altération de la protéine APC, en plus des modifications transcriptionnelles qu'elle entraîne dans la voie Wnt/  $\beta$ -caténine, engendre des modifications à la périphérie des cellules tumorales, notamment dans les processus d'adhésion cellule-cellule et de migration cellulaire (Burgess *et al.*, 2011).

#### 1.4. Voies de signalisation impliquées dans la progression tumorale

L'ensemble des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs identifiés dans les cancers participe à des voies de signalisation qui sont perturbées lors du processus tumoral. Plus précisément, une analyse des mutations « conductrices » dans plusieurs types de tumeurs (côlon, poumons, mélanome, pancréas, sein, leucémie, etc.) a montré que toutes ces mutations survenaient dans des gènes impliqués dans un nombre restreint de voies de signalisation bien connues. Dans le cancer colorectal, les voies de signalisation Wnt/APC, PI3K, MAPK-RAS et TGF (Tumor Growth Factor) sont particulièrement concernées et nombre de leurs acteurs présentent des altérations génétiques. De plus, les 12 voies de signalisation mises en évidence peuvent elles-mêmes être associées à trois catégories d'avantages apportés à la cellule tumorale : le destin cellulaire (« cell fate »), la survie et le maintien du génome (figure 08) (Vogelstein *et al.*, 2013).



**Figure 08.** Voies de signalisation impliquées dans les cellules cancéreuses (Fearon, 2011).

Toutes les mutations conductrices mises en évidence dans l'étude de Vogelstein peuvent être répertoriées dans une ou plusieurs des 12 voies de signalisation placées dans le cercle du milieu. Ces mutations confèrent aux cellules tumorales un avantage sélectif de croissance. Les 12 voies de signalisation peuvent elles-mêmes être organisées en trois processus cellulaires, représentés dans le cercle extérieur (Fearon, 2011 ; Vogelstein *et al.*, 2013) (figure 09).

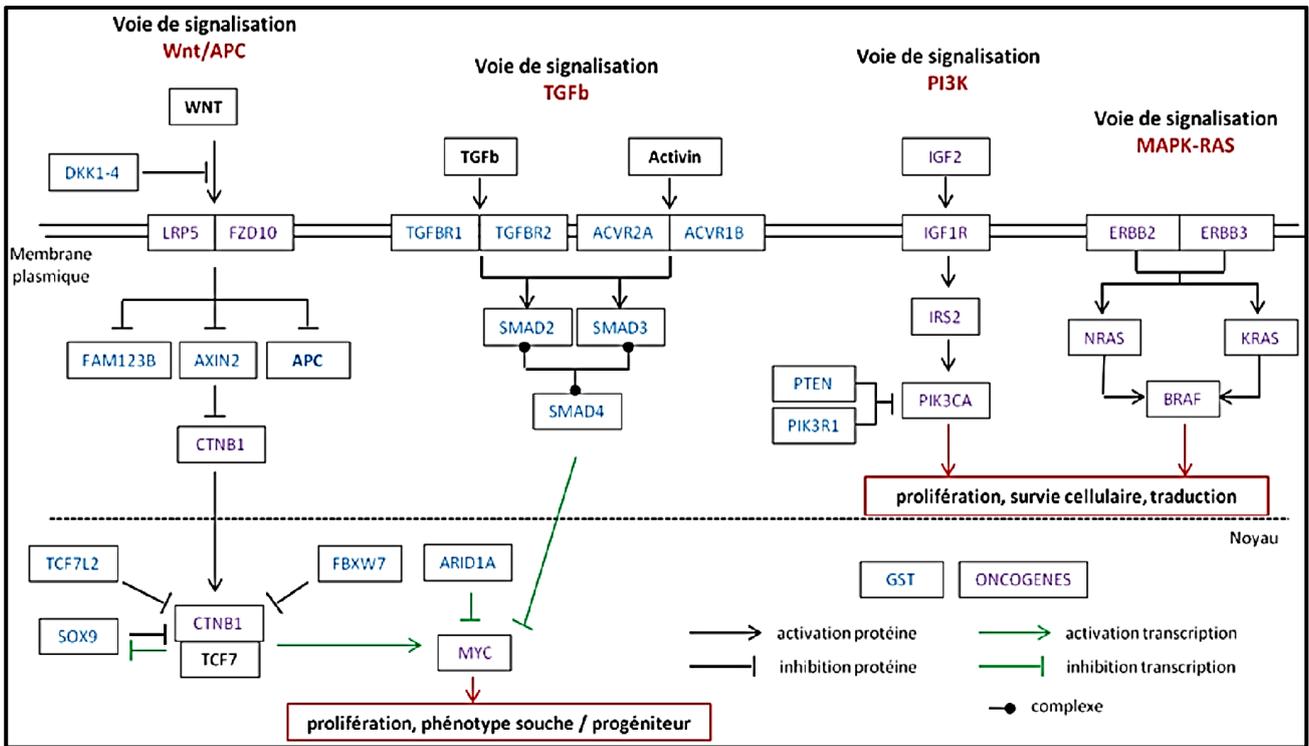


Figure 09. Voies de signalisation impliquées dans le CCR (SMAD et CTNNB, 2012).

Les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs exercent leurs fonctions au sein d'un nombre restreint de voies de signalisation. Dans le cancer colorectal, les principales voies de signalisation altérées sont les voies Wnt/APC, TGF , PI3K et MAPK-RAS. Tous les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs de ce modèle ne sont pas dérégulés dans une même tumeur, mais ils ont tous été montrés pour l'être dans une proportion non négligeable de CCRs

- **Le destin cellulaire :** le devenir d'une cellule est déterminé par la balance entre « division » et « différenciation ». Dans le cancer, de nombreuses altérations génétiques perturbent l'équilibre entre ces deux processus cellulaires en faveur de la division cellulaire ; les cellules différenciées étant plus susceptibles de mourir ou de devenir quiescentes. La voie de signalisation Wnt / APC, largement altérée dans le cancer colorectal, participe notamment au changement de destin de la cellule tumorale (Olivier *et al.*, 2011).

- **La survie :** les modifications génétiques introduites dans les cellules tumorales leur permettent de proliférer dans des conditions de concentrations faibles en nutriments (mutations des gènes *EGFR*, *ERBB2*, *PDGFR*, *TGF-R2*, *KIT*, *RAS*, *RAF*, *PIK3CA* et *PTEN*), et dans des conditions de concentrations en glucose plus faibles que celles nécessaires aux cellules normales (mutations des gènes *KRAS* ou *BRAF*). La progression dans le cycle cellulaire, et donc l'entrée en apoptose sont altérées par la mutation de gènes tels que *c-myc*. Enfin, la survie cellulaire est augmentée par la stimulation de l'angiogenèse suite à des mutations dans le gène *VHL* (entraînant la sécrétion de facteurs de croissance endothéliaux vasculaires) (Olivier *et al.*, 2011).
- **Le maintien du génome :** comme énoncé précédemment, dans des conditions saines, les cellules ayant subi des altérations génomiques sont éliminées de l'organisme grâce à des points de contrôle lors du cycle cellulaire. Dans les cellules tumorales, les mutations des gènes *TP53* et *ATM* abrogent ces points de contrôle. De plus, les altérations des gènes *MLH1* et *MSH2* (système MMR) entraînent une augmentation du taux de mutations ponctuelles dans la cellule tumorale. L'accélération de l'acquisition de mutations est en faveur de la cellule tumorale en orientant son destin et en lui apportant un gain de survie (Olivier *et al.*, 2011).

## 2. Formes héréditaires

Bien que les formes sporadiques soient majoritaires, 2 à 5% des cancers colorectaux surviennent dans le cadre de syndromes héréditaires bien définis, avec la transmission à la descendance de mutations dans les cellules germinales. Ces syndromes sont associés à des risques élevés de CCRs. La Polypose Adénomateuse Familiale (PAF) et le syndrome de Lynch représentent les deux syndromes les plus fréquents (Bibeau *et al.*, 2020 ; Rivera *et al.*, 2020).

### 2.1. Polypose adénomateuse familiale

La polypose adénomateuse familiale est le syndrome le plus connu de prédisposition héréditaire au cancer colorectal, elle représente ~0,5% de l'ensemble des CCRs (Fearon, 2011). La PAF se définit par une polypose (présence de 100 à 1000 polypes) au niveau du côlon chez au moins un membre de la famille. En l'absence de traitement chirurgical des polypes, tous les patients ayant une PAF classique développeront inéluctablement un cancer colorectal (Galiatsatos et Foulkes, 2006). Ce syndrome est dû à une mutation germinale sur le gène suppresseur de tumeur *APC* (Jasperson *et al.*, 2010 ; Rivera *et al.*, 2020).

Il se transmet à la descendance sur un mode autosomal dominant, cependant jusqu'à 25% des cas de PAF sont dus à des mutations *de novo* dans les cellules germinales et ne sont donc pas hérités (Galiatsatos et Foulkes, 2006). Par ailleurs, il existe également des formes atténuées de la PAF, avec un nombre variable de polypes adénomateux inférieur à 100. La localisation des mutations sur le gène APC a alors été corrélée au degré de sévérité de la polypose colique et au risque de développer un CCR (Nieuwenhuis et Vasen, 2007 ; Rivera *et al.*, 2020).

## 2.2. Le syndrome de Lynch

Le cancer colorectal héréditaire non polyposique (ou HNPCC), encore appelé syndrome de Lynch, est la forme la plus fréquente de prédisposition héréditaire au cancer colorectal ; les HNPCC représentant 2 à 4% de tous les CCRs (Hampel *et al.*, 2008). Ce syndrome HNPCC initialement décrit en 1913 par *Warthin*, puis complété par *Lynch* en 1966 (Lamoril *et al.*, 2006), et redéfini ultérieurement selon les critères d'Amsterdam rapportés par le consortium international sur le syndrome HNPCC en 1990. Ces critères ont été modifiés en 1998 afin d'intégrer le spectre tumoral du syndrome HNPCC (Buecher *et al.*, 2009). Ces critères, au nombre de trois, inclus :

- Au moins trois sujets atteints de cancers appartenant au spectre étroit du syndrome HNPCC (cancer colorectal, endomètre, intestin grêle, voies urinaires, estomac, ovaire, voies biliaires) et histologiquement prouvé ;
- Unis deux à deux par un lien de parenté au premier degré sur deux générations ;
- Un des cancers au moins s'étant déclaré avant l'âge de 50 ans.

Les individus atteints du syndrome de Lynch présentent un risque compris entre 50 et 80% de développer un cancer colorectal au cours de leur vie. Il s'agit d'un syndrome autosomal dominant dû à la mutation des gènes MMR dans les cellules germinales ; ces mutations se traduisant par un phénotype MSI. Les mutations des gènes *msh2* et *mlh1* rassemblent ainsi 70% des mutations connues dans le syndrome HNPCC. Enfin, bien que le syndrome HNPCC ne soit pas associé à une polypose, ces cancers colorectaux résultent également de la dégénérescence de polypes adénomateux (Guillemot, 2013 ; Rivera *et al.*, 2020).

Les altérations génétiques décrites précédemment mènent à la transformation des cellules normales en cellules néoplasiques. Les mécanismes de contrôle des cellules sont alors dépassés, les cellules tumorales prolifèrent de façon anarchique et forment une masse tumorale au niveau de la muqueuse colique. Cette masse tumorale va ensuite tendre à se développer, les cellules tumorales vont envahir les tissus voisins, voire se propager dans l'organisme pour former une métastase (El Bali *et al.*, 2021).

Cependant, le succès de cette progression tumorale dépend du succès de nombreux autres processus cellulaires. Les cellules cancéreuses vont notamment devoir se fournir en nutriments, survivre à l'hypoxie, se mouvoir dans les tissus et la circulation sanguine et déjouer le système immunitaire de l'hôte. Il est maintenant évident qu'ils dépendent tous, à la fois des propriétés intrinsèques des cellules tumorales, et à la fois d'interactions étroites et complexes entre les cellules tumorales et le reste des cellules de l'organisme. Parmi toutes les étapes du développement tumoral, les parties suivantes s'intéresseront uniquement à deux processus clés que sont l'angiogenèse et la formation des métastases (Guillemot, 2013 ; El Bali *et al.*, 2021).

### 3. Épigenétique du cancer colorectal

L'épigénétique fait à l'ensemble des modifications transmissibles et réversibles du profil d'expression des gènes qui ne s'accompagnent pas de changements dans la séquence d'ADN. La plus fréquente des modifications épigénétiques associées aux cancers correspond à l'hyperméthylation des îlots CpG du promoteur de multiples gènes et, notamment, de gènes suppresseurs de tumeurs ou de gènes impliqués dans les systèmes de réparation de l'ADN, responsables d'un défaut d'expression. Les deux autres mécanismes épigénétiques susceptibles d'interférer avec l'expression des gènes correspondent au remodelage de la chromatine du noyau et l'altération des fonctions des micro-ARN (Bouchardy Magnin *et al.*, 2011).

Les travaux consacrés au diagnostic moléculaire épigénétique du CCR sont très nombreux. L'hyperméthylation des promoteurs inactive de nombreux gènes suppresseurs dans le CCR : il s'agit des gènes *p16INK4*, *MGMT*, *GSTP1*, *CDH1*, *APC* et *TIMP3* situés respectivement sur les chromosomes 9, 10, 11, 16, 5 et 22. Ces altérations surviennent dès le stade précoce du développement de la tumeur. L'inactivation des gènes *RASSF2* et *SFRP2* sur les chromosomes 20 et 4 a été suggérée pour des applications diagnostiques. Une prévalence plus élevée de l'hyperméthylation des gènes *ALX4* et *SEPT9* (chromosomes 11 et 17) a été mise en évidence par PCR dans le plasma de sujets atteints de cancer colorectal par rapport aux témoins. Le biomarqueur *SEPT 9*, présenté comme un test plasmatique de diagnostic du cancer colorectal, a reçu en 2009 une licence aux États-Unis, et proposée comme test diagnostique sensible de la présence d'un cancer. Enfin, un ensemble de 7 marqueurs, les gènes *ANXA3*, *CLEC4D*, *TNFAIP6*, *LMNBI*, *PRRG4*, *VNN1* et *IL2RB*, situés respectivement sur les chromosomes 4, 12, 2, 5, 11, 8 et 22 ont été proposés à la suite d'une étude cas-témoins pour classer les sujets en catégories de risque pour le CCR avec une précision de 70%. Les études sur les ARN non codants sont moins nombreuses : cependant, l'intérêt diagnostique des miRNA, *miR-29a* et *miR92a*, circulant dans le plasma et dosés par RT-PCR, a été souligné (Lambert et Partensky, 2011 ; Rivera *et al.*, 2020).

# Partie pratique

# Patients et méthodes

## **I. Étude statistique**

Nous avons effectué entre le 02 mai et le 02 juin 2022, une étude statistique transversale, descriptive avec recrutement rétrospectif (du 01 janvier 2018 au 31 décembre 2021) et prospectif, monocentrique, conjointement au niveau des services de la chirurgie B (Ibn-Sina) et d'hépto-gastro-entérologie du CHU Benbadis - Constantine. L'objectif étant de contribuer à déterminer le profil clinique et biologique, ainsi que les facteurs de risques génétiques et environnementaux associés au développement du cancer colorectal au niveau de la région de Constantine. Les patients inclus dans notre étude ont été tous diagnostiqués avec un CCR typique confirmé histologiquement par des médecins cliniciens spécialistes au niveau de ladite structure de santé.

### **1.1. Critères d'inclusion et d'exclusion**

- Pour le recrutement prospectif, nous avons inclus dans notre prospection tous les patients, hommes ou femmes, hospitalisés au niveau des structures de santé citées précédemment pendant notre période d'étude. Pour le recrutement rétrospectif, nous avons inclus tous les patients dont les dossiers médicaux archivés ont été enregistrés entre le 01 janvier 2018 le 31 décembre 2021, et qui contenaient des informations exploitables dans notre étude.
- Nous avons exclu de notre recrutement prospectif, tous les patients ayant refusé de participer à l'étude, les patients âgés ou présentant des troubles neurologiques les empêchant de donner leurs consentements et/ou de répondre de manière cohérente au questionnaire établi. Pour le recrutement rétrospectif, nous avons exclu tous les patients dont les dossiers contenaient des informations incomplètes et/ou non exploitables, ainsi que ceux dont on nous a refusé l'accès.

### **1.2. Collecte et exploitation des données**

Pour le recrutement prospectif, les données utilisées dans notre étude ont été collectées à partir des dossiers des malades, ainsi que par la réalisation d'un questionnaire en marge de la consultation. Chaque patient est questionné individuellement après lui avoir expliqué l'objectif du travail et obtenu son consentement verbal. La date d'inclusion est définie comme la date de cette consultation. Le questionnaire est rempli auprès des patients pris en charge au niveau des services cités précédemment, et dans certaines situations, l'information est complétée auprès du médecin traitant ou par un contact téléphonique avec la patiente.

Pour le recrutement rétrospectif, les données utilisées dans notre étude ont été collectées exclusivement à partir des dossiers des malades. Nous avons reçu au préalable l'autorisation d'accès qui nous a été dispensée par les médecins-chefs responsables des unités concernées.

Dans notre étude, une fiche d'exploitation (annexe I) comprenant cinq volets a été établie et utilisée:

- **Caractéristiques socio-démographiques :** âge, sexe, âge auquel le diagnostic du CCR a été posé, ainsi que le motif de consultation.
- **Caractéristiques anthropométriques :** poids, taille et Indice de Masse Corporelle (IMC).
- **Caractéristiques clinique et biologiques :** localisation, type histologique, stade TNM (Tumor Node Metastasis), marqueurs biologiques (CA19:9, ACE, etc.), le bilan radiologique, ainsi que la thérapeutique utilisée. La présence d'antécédents personnels de maladies bénignes du sein et/ou familiaux de CCR ou toute autre pathologie cancéreuse a été prospectée. La présence d'éventuelles pathologies associées (comorbidités) a été relevée.
- **Caractéristiques liées aux antécédents familiaux :** type de cancer, âge du diagnostic, position dans la fratrie et lien de parenté.
- **Caractéristiques liées au mode de vie :** habitudes alimentaires (la consommation des viandes rouges, volailles, viandes blanches, fruits, légumes, et produits laitiers pendant la semaine), habitudes toxiques (consommation de tabac et alcool), ainsi que la pratique de l'activité physique (sport et/ou marche, ainsi que le rythme auquel l'activité en question est pratiquée).

Les données ont été traitées et analysées statistiquement avec le logiciel « Excel » Microsoft Office® 2016. La comparaison des données des deux régions a été faite en utilisant le test de l'ANOVA (ANalysis Of VAriance) disponible en ligne pour téléchargement gratuit sur le site <https://www.anastats.fr/>.

## II. Méta-analyse

Cette revue systématique de type méta-analyse visant à prospector l'implication du polymorphisme C677T de la *MTHFR* dans la cancérogenèse colorectale a été conçu selon les directives PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Page *et al.*, 2021) (annexe II).

Les études ont été recherchées dans les bases de données Web of Science, Embase, PubMed et Google Scholar pour tous les articles sur l'association entre les polymorphismes C677T de la *MTHFR* et le risque de CCR. Les mots-clefs suivants ont été utilisés : « colorectal cancer » ou « colon cancer », en combinaison avec « MTHFR ». La recherche était sans restriction de langue. Les listes de référence des revues et des articles récupérés ont été recherchées manuellement en même temps. Si plus d'un article a été publié par le même auteur en utilisant la même série de cas, nous avons sélectionné l'étude où le plus d'individus ont été étudiés.

### 2.1. Caractéristiques des études incluses

Les études ainsi trouvées sur la base de données interrogées ont été sélectionnées selon les critères suivants :

- Une exploration de l'association du polymorphisme en question (C677T), seul ou avec un autre polymorphisme du même gène ou un autre gène, et le risque de développer un CCR.
- Une étude construite selon le modèle du type cas-témoins est établie selon des critères définis : deux groupes indépendants (cohortes) de patients et de témoins, avec des critères d'inclusion et d'exclusion bien définis pour chaque groupe.
- La disponibilité dans la publication de la taille des deux cohortes (patients et témoins) avec les fréquences génotypiques des trois génotypes (homozygote sauvage, hétérozygote et homozygote muté) et/ou alléliques (allèle sauvage et allèle muté) permettant le calcul de l'Odds Ratio (OR) et de la valeur *p*.
- Les publications parues entre le 01 janvier 2010 et 01 juin 2022.

Ont été exclues :

- Les études sur le CCR prospectant uniquement l'effet de polymorphismes autres que celui sélectionné dans notre étude, et ce même s'il s'agit de ceux du même gène (A1298C de la *MTHFR* par exemple)
- Les études de pharmacogénétique prospectant l'effet des polymorphismes sélectionnés dans la réponse à une thérapeutique particulière du CCR.
- Les études seraient exclues de la méta-analyse si la distribution des génotypes n'est pas conforme à l'équilibre de *Hardy-Weinberg* (HWE : *Hardy-Weinberg* Equilibrium).
- Les publications parues antérieures au le 01 janvier 2010.

### 2.2. Extraction de données

Les données ont été extraites séparément de tous les articles éligibles. Les articles inclus ont été organisés et les informations suivantes ont été obtenues :

- Le premier auteur de la recherche, l'année de publication, la source de contrôle, le pays d'origine et l'origine ethnique des sujets.
- Preuve de l'équilibre de *Hardy-Weinberg*.
- Méthode de génotypage.
- Fréquences génotypiques du groupe CC, CT, TT du CCR et du groupe témoin.

Après cela, une évaluation rigoureuse de la littérature a été effectuée. Différentes ethnies ont été classées comme asiatiques, caucasiennes. Si les données originales sur la fréquence des génotypes n'étaient pas disponibles dans les articles pertinents, une demande a été envoyée à l'auteur correspondant pour obtenir des données supplémentaires. De plus, le test d'équilibre de *Hardy-Weinberg* a également été calculé et ajusté manuellement.

### 2.3. Analyses statistiques

Pour commencer, la valeur  $p$  de l'équilibre *Hardy-Weinberg* des groupes de patients et de témoin a été calculée en ligne (<https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>), comme le stipule les données de la littérature, une valeur  $p$  inférieure à 0,05 pourrait être considéré comme non conforme à l'équilibre de *HWE*.

La force de l'association entre le CCR et le polymorphisme d'intérêt a été estimée à l'aide des OR, avec les Intervalles de Confiance (IC) à 95% correspondants et la valeur  $p$  calculée par le logiciel Comprehensive Meta-Analysis (CMA) Software 3.0 disponible en téléchargement gratuit de la version d'essai sur le site : <https://www.meta-analysis.com/>

Les OR et la valeur de  $p$  regroupés dans un modèle à effets fixes et un modèle à effets aléatoires du test d'association ont été réalisés sous 7 modèles génétiques : pour le modèle récessif (CC vs. CT+TT), le modèle dominant (CC+CT vs. TT), modèle co-dominant (CT vs. CC+TT), modèle CC vs. TT, modèle CC vs. CT, modèle CT vs. TT, et le contraste allélique (C vs. T).

Un graphique en forêt ou « forest plot » pour chaque modèle a été générée par le logiciel CMA. Nous avons également effectué les analyses stratifiées en tenant compte de l'origine ethnique, pays et équilibre de *HWE*, ainsi que de la taille de l'échantillon d'étude (patients CCR et témoins sains). Les statistiques  $Q$  de Cochran pour tester l'hétérogénéité et les statistiques  $I^2$  pour quantifier la proportion de la variation totale due à l'hétérogénéité ont été calculées. Une valeur de  $p$  supérieure au niveau nominal de 0,05 pour la statistique  $Q$  indique un manque d'hétérogénéité entre les études, permettant l'utilisation d'un modèle à effets fixes (la méthode *Mantel-Haenszel*) ; sinon, le modèle à effets aléatoires (la méthode *DerSimonian* et méthode de *Laird*) a été utilisée. Pour explorer les sources d'hétérogénéité entre les études, nous avons effectué également des analyses de méta-régression logistique par CMA Software 3.0.

Plusieurs méthodes ont été utilisées pour évaluer le biais de publication potentiel. Une inspection visuelle de l'asymétrie du graphique en entonnoir (funnel plot) générée a été effectuée. La méthode de corrélation des rangs de Begg et la méthode de régression pondérée d'Egger ont été utilisées pour évaluer statistiquement le biais de publication et une valeur de  $p \leq 0,05$  a été considérée comme statistiquement significative. Toutes ces analyses ont été réalisées aussi à l'aide du logiciel CMA, version 3.0 (<https://www.meta-analysis.com/>).

Afin d'examiner l'influence des publications hypothétiquement biaisées, nous avons réalisé une méta-analyse de type « Leave-1-out » et généré les graphiques en forêt correspondants. Il s'agit en fait de plusieurs méta-analyses au nombre des études incluses, qui se font en excluant une étude à chaque analyse. Il est habituel que les études produisent des tailles d'effet exagérées, ce qui peut fausser les résultats globaux. La méta-analyse à élimination directe est utile pour étudier l'influence de chaque étude sur l'estimation globale de la taille de l'effet et pour identifier les études influentes.

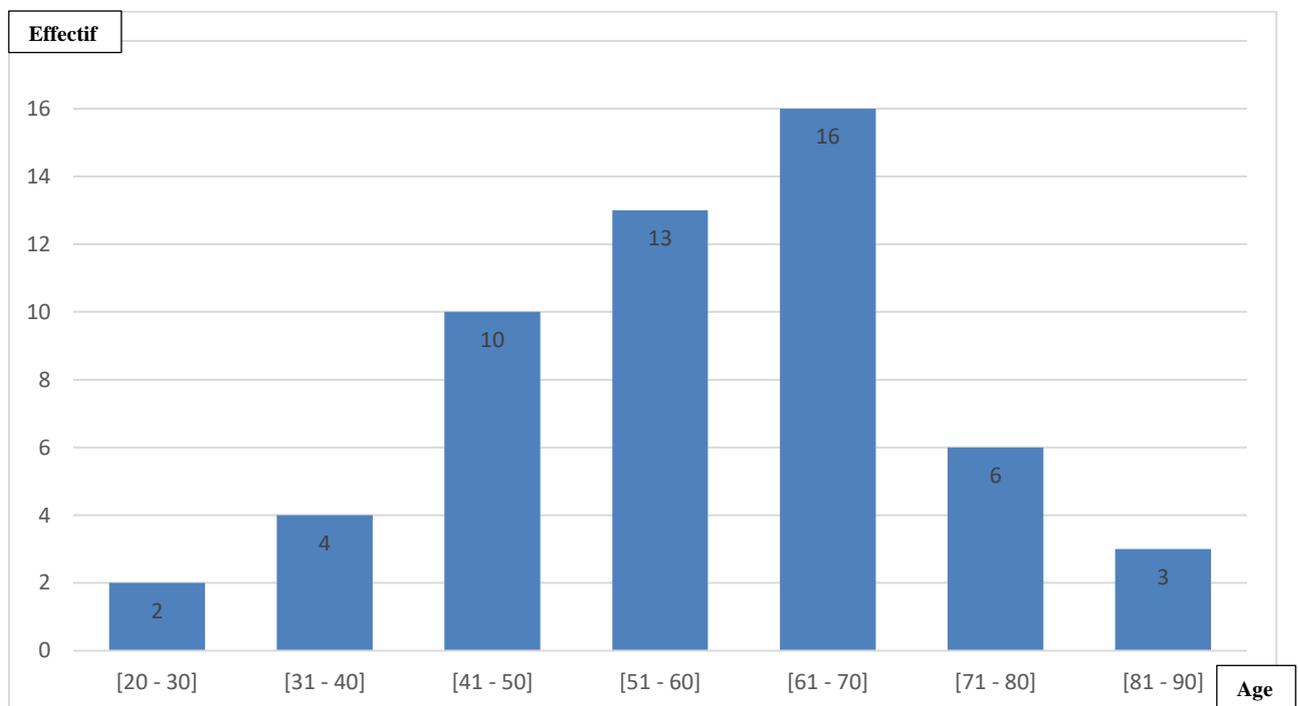
**Résultats  
et  
discussion**

## I. Étude statistique

Entre le 01 mars et le 31 mai 2022, 54 patients présentant un CCR typique confirmé par un médecin spécialiste ont été enrôlés dans notre étude.

### 1.1. Âge

La moyenne d'âge auquel le diagnostic de CCR a été posé pour nos patients était de 58,09 ans ( $\pm 13,63$ ), le plus jeune patient avait 30 ans, le plus âgé 84 ans. Dans notre étude, 07 tranches d'âges ont été définies par intervalle de 10 ans. Les résultats obtenus sont illustrés dans la figure ci-dessous (figure 10).



**Figure 10.** Répartition en tranches d'âge.

L'analyse de cette représentation montre que la fréquence des CCR augmente graduellement avec l'âge, de façon plus marquée à partir de 50 ans, avec des pics de fréquence pour les tranches d'âges [61 à 70], [51 à 80], et à un moindre degré celle des patients âgés entre [41 à 50] ans, avec respectivement 16 (29,63%), 13 (24,07%) et 10 (18,52%). Nous avons constaté, dans notre cohorte que 38 patients (70,37%) étaient âgés de plus de 50 ans, alors que 16 patients (29,63%) avaient 50 ans ou moins.

La distribution du CCR en fonction de l'âge du diagnostic est extrêmement changeante d'une région géographique à l'autre comme cela a été remarqué dans de nombreuses études. En effet, en France, au Royaume-Uni, au Canada et aux États-Unis, le CCR reste une pathologie typique du sujet âgé. Il se manifeste généralement au-delà de 70 ans et est très rare chez le sujet de moins de 45 ans. Ces sujets de moins de 45 ans représentent en effet moins de 4% de l'ensemble des patients en Europe. La proportion des sujets jeunes est plus élevée en Asie où elle varie entre 13 et 18%. En Afrique, les différentes prospections rapportent des proportions de sujets jeunes très variées qui vont de 25 à 45% (Ouedraogo *et al.*, 2019).

Dans notre résultat, l'âge moyen de diagnostic est 58,09 ans ( $\pm 13,63$ ), ce qui concorde avec celui décrit dans une étude marocaine sur la thématique montrant que l'âge moyen des patients était de 58 ans (Rouibaa *et al.*, 2013).

Nos résultats concordent également avec ceux de plusieurs études réalisées et qui montre que le CCR apparaît généralement à partir de 50 ans. Une étude réalisée dans l'Ouest algérien sur une population de 501 patients, montre que l'apparition d'un CCR augmente progressivement avec l'âge, quel que soit le sexe, et la tranche d'âge la plus touchée semble être celle des 40 à 69 ans (Meddah *et al.*, 2009).

Une autre étude de Ghalek (2011) a rapporté que la tranche d'âge la plus touchée est celle des [60 - 69] ans pour les deux sexes. Par contre, les résultats d'autres études faites par Boudemia *et al.*, 2019 et Lotfi *et al.*, 2020, indiquent que le pic de fréquence du CCR se situe entre 50 ans et 59 ans chez les femmes, tandis que chez les hommes, il oscille entre 60 et 69 ans.

La survenue d'un CCR est rare avant 40 ans. La fréquence du cancer colorectal chez les jeunes est faible dans les pays occidentaux, et une étude a été réalisée à l'hôpital Rothschild et à l'hôpital militaire Bégin (Paris) a montré que seulement 4,2% des malades avaient moins de 40 ans. Le cancer colorectal du sujet jeune (avant 45 ans) est une maladie souvent d'emblée agressive, de localisation plutôt distale avec fréquemment une faible différenciation tumorale. La majorité de ces tumeurs surviennent en dehors des syndromes héréditaires connus (syndrome de Lynch ou polypose) (Fadlouallah *et al.*, 2010).

En résumé, selon la littérature, et comme pour la plupart des cancers, l'âge est un facteur de risque important de cancer colorectal. Avant 40 ans, les cancers colorectaux sont rares. Le risque augmente à partir de 50 ans et s'accroît jusqu'à 80 ans. Environ 94% des cancers colorectaux se manifestent chez les personnes de plus de 50 ans (Fadlouallah *et al.*, 2010).

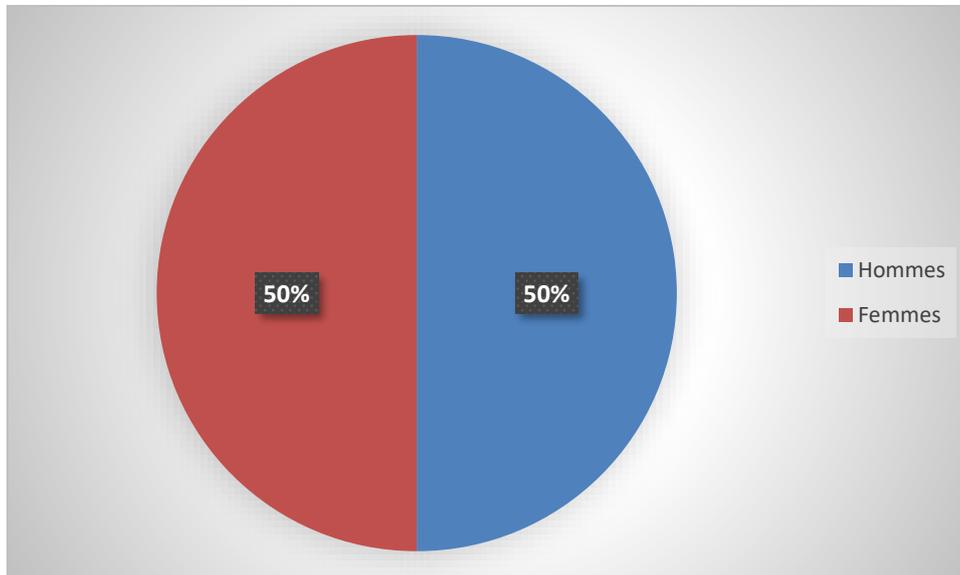
Dans notre série, 16 patients (29,63%) avaient 50 ans ou moins ce qui est contradiction avec les données rapportées essentiellement sur des populations européennes. En effet, il a été signalé dans de nombreux rapports que l'incidence des cancers colorectaux chez la population jeune de moins de 50 ans est faible dans les pays occidentaux ne dépassant pas 8%, tandis que des incidences plus élevées ont été décrites dans certains pays notamment les pays du moyen orient où la population jeune représente 15 à 35% des cas, plusieurs hypothèses ont été suggérées dont la susceptibilité génétique, mais il semble que la jeunesse de la population générale soit l'explication la plus raisonnable (Selves et Olschwang, 2009).

Il a été rapporté également dans plusieurs études que l'âge moyen au moment du diagnostic diffère entre hommes et femmes. En effet, selon un rapport publié en 2006 par la haute autorité de santé française, l'âge moyen au moment du diagnostic du cancer colorectal est de 69,5 ans chez l'homme et de 72,8 ans chez la femme (4% de cancers colorectaux sont identifiés avant 50 ans), alors que l'âge médian au moment du décès par cancer colorectal est de 75 ans chez l'homme et de 80 ans chez la femme (HAS, 2006).

Dans ce sens, et à la lumière de ces données, nous avons voulu vérifier sur notre série s'il y'a une différence significative par rapport à l'âge moyen au moment du diagnostic entre hommes et femmes. Nous avons constaté que pour nos patients de sexe masculin, la moyenne d'âge auquel le diagnostic de CCR était de 58,52 ans ( $\pm 13,89$ ), avec des extrêmes allant de 35 à 81 ans. Pour nos patientes atteintes d'un CCR, cet âge était en moyenne de 58,26 ( $\pm 13,20$ ), avec des extrêmes allant de 31 à 84 ans. La comparaison des deux moyennes en utilisant le test ANOVA a donné une valeur de  $p = 0,9479$  largement supérieure au seuil de significativité choisi (0,05), ce qui suggère qu'il n'existe aucune différence significative concernant l'âge du diagnostic entre nos deux sexes dans notre série. Néanmoins, la taille relativement réduite de notre série (27 hommes et 27 femmes) nous pousse à interpréter ces résultats avec une grande prudence.

### 1.2. Sexe

Dans notre population d'étude, nous avons relevé la présence de 27 (50%) hommes et 27 (50%) femmes. Le sexe-ratio H/F est de 1 (figure 11).



**Figure 11.** Sex-ratio.

Quels que soit le pays, les taux d'incidence du cancer colorectal sont légèrement plus élevés chez les hommes que chez les femmes. Néanmoins, les résultats de notre étude ont montré que le nombre des femmes et des hommes atteints du CCR était égal, et ce en contradiction avec la majorité des données de la littérature qui rapporte une nette prédominance masculine, avec un sexe-ratio homme/femme qui se situe aux alentours de 1,5 (Ouedraogo *et al.*, 2019).

Cette non-concordance de nos résultats avec ses études antérieures à la nôtre peut être expliquée par un biais statistique due au fait que la taille de notre échantillon est très limitée. En effet, très peu d'études rapportent cette égalité entre hommes et femmes, et à notre connaissance, aucun n'a mentionné une nette prédominance féminine. À titre d'exemple, nos résultats sont pareils avec ceux d'une étude rétrospective marocaine réalisée au CHU de Rabat durant la période 2010-2011, montrant presque une quasi-égalité de l'incidence du CCR entre les femmes et les hommes avec 50,75% des femmes et 49,24% des hommes. Le sexe-ratio de cette étude est 0,97 (El Housse *et al.*, 2015).

Il est à mentionner que pour certains auteurs, le sexe-ratio (homme/femme) est une caractéristique épidémiologique qui différencie le cancer du rectum de celui du colon avec un chiffre voisin de 2 pour le rectum et de 1 à 1,5 pour le colon (Faivre *et al.*, 2001).

### 1.3. IMC

La valeur de l'IMC au moment du diagnostic a été précisée pour 48 (88,88%) de nos patients. Cette valeur n'était pas énoncée pour 6 (11,12%) d'entre eux. La moyenne de l'IMC des femmes enrôlées dans notre cohorte était de 24,07 ( $\pm$  5,24) avec des écarts conséquents allant de 13,77, minimum, à un maximum de 35,79.

Dans notre cohorte, 24 patients (50%) avaient une corpulence normale définie par un IMC compris entre  $18,5 \leq \text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$ . Un total de 14 (29,17%) était en surpoids ( $25 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$ ). Cinq (10,42%) patients de notre population d'étude présentaient des problèmes d'obésité allant de l'obésité modérée (de classe I :  $30 \leq \text{IMC} < 35$ ) (6,25%) à l'obésité sévère (de classe II :  $35 \leq \text{IMC} < 40$ ) (4,17%). Aucun des patients inclus dans notre série ne présentait un IMC qui correspond à une obésité dite morbide (de classe III :  $40 \leq \text{IMC}$ ). Il est à signaler que 5 patients (10,42%) de notre population d'étude étaient en insuffisance pondérale (figure 12).

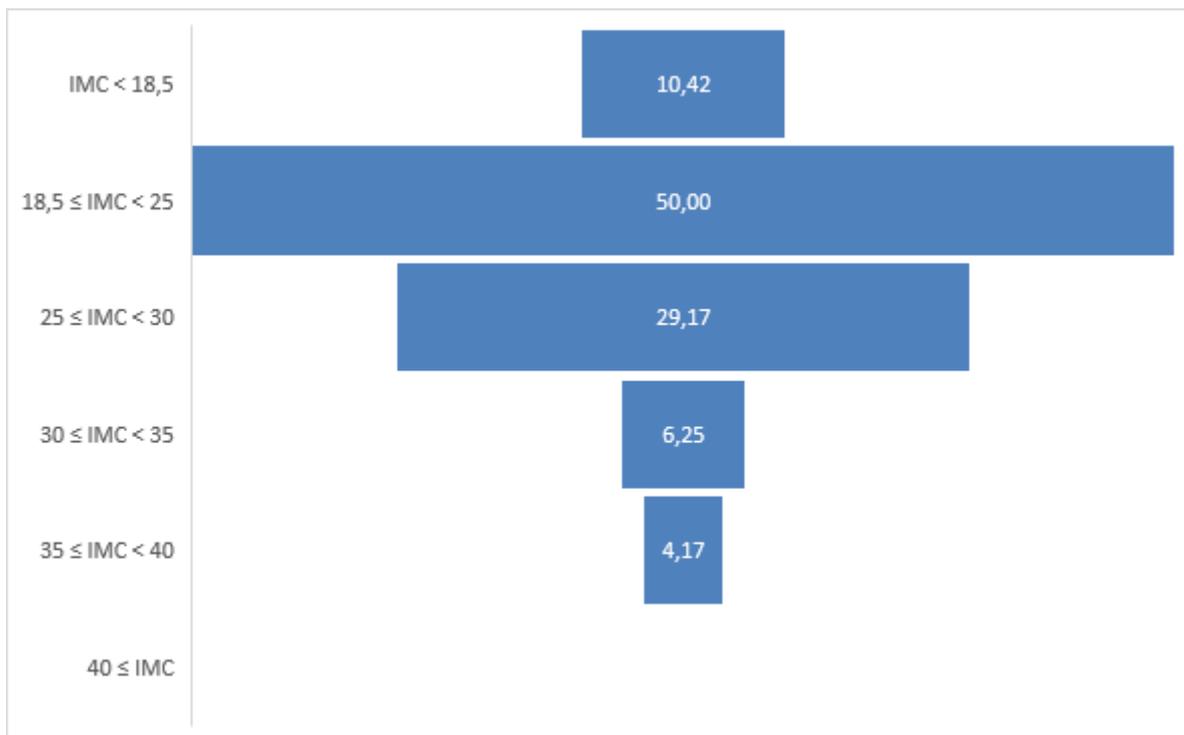


Figure 12. Répartition selon le statut pondéral.

Plusieurs études ont confirmé qu'un apport calorique élevé, une obésité de type androïde ainsi que la sédentarité sont associés à un risque augmenté de CCR (Dai *et al.*, 2007). Néanmoins, cette tendance n'a pas été observée dans notre étude. En effet, dans notre série, 24 patients (50%) avaient une corpulence normale et 5 patients (10,42%) uniquement de notre population d'étude présentaient des problèmes d'obésité. Cette observation pourrait être expliquée par la taille réduite de notre population d'étude.

Une méta-analyse réalisée en 2010 regroupant 56 études cas-témoins et de cohorte, a démontré que les personnes ayant un surpoids ont un risque accru de plus de 24% développer un CCR, et que les personnes obèses ont un risque encore plus élevé, estimé à environ 41% de développer cette pathologie cancéreuse, et ce en comparaison avec les personnes ayant une corpulence normale (Chan and Giovannucci, 2010).

Une étude réalisée par l'association américaine du CCR montre que le risque associé à un IMC élevé (supérieur à 30 kg / m<sup>2</sup>) était de 1,8 et 1,2 par rapport à un IMC inférieur à 25 kg/m<sup>2</sup> (Useros et Foncillas, 2016).

Une autre étude menée aux États-Unis révèle que deux tiers des cancéreux nouvellement diagnostiqués avec un CCR sont en surpoids (IMC est plus de 25) et la moitié de ces derniers sont obèses. Cette étude cas-témoins met en évidence que 14%, 44%, 32% et 13% des patients atteints de CCR ont respectivement, un poids insuffisant, un poids normal, un surpoids et une obésité. Pour la population des témoins, ces proportions en fonction de la corpulence étaient de 9%, 68%, 18% et 5%. Les test statistiques réalisés concluent à l'existence d'une corrélation entre l'obésité et l'augmentation du risque de cancer colorectal (Blomain et Waldman, 2016).

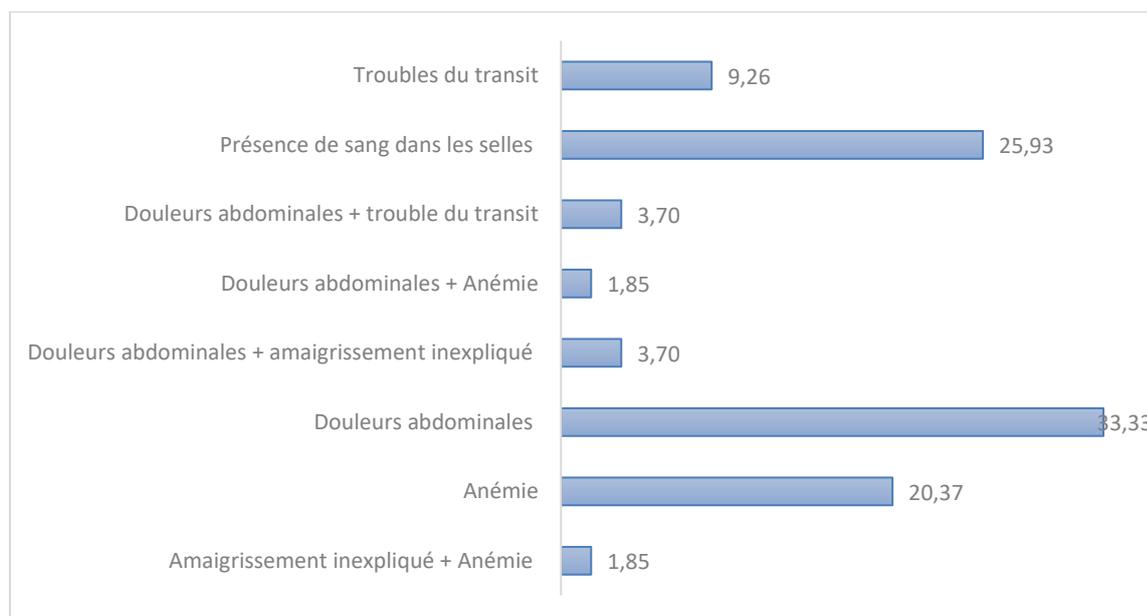
Le mécanisme par lequel l'obésité et/ou un apport énergétique élevé participeraient à la cancérogenèse colorectale a été intenté à l'insuline. Cette hypothèse est née des similitudes observées entre les facteurs nutritionnels potentiellement liés au risque de CCR et ceux liés à la résistance à l'insuline. Les suites de la résistance à l'insuline sont une hyperinsulinémie, une glycémie élevée et une augmentation des taux sanguins de triglycérides et d'acides gras non-estérifiés. De plus, l'hyperinsulinémie en cas de résistance à l'insuline conduit à une prolifération cellulaire et à une inhibition de l'apoptose. Ces effets sont modulés uniquement dans le foie, les muscles et les adipocytes (Andreelli et Amouyal, 2011).

Par ailleurs, l'insuline est une hormone de croissance des cellules épithéliales de la muqueuse colique. Ainsi, l'hyperinsulinémie en cas de résistance à l'insuline conduit à une élévation des taux sanguins de IGF-1 (Insulin Growth Factor) qui en se fixant sur les récepteurs coliques induit une hyper-prolifération cellulaire (Andreelli et Amouyal, 2011).

Concernant l'effet de l'obésité sur le risque de CCR, les résultats sont plus hétérogènes. En effet, si l'obésité est considérée comme un facteur probable de risque de CCR chez l'homme, les résultats chez la femme sont moins concluants. Une étude américaine a rapporté que le rapport entre le tour de taille et le tour de hanches serait plus déterminant que l'indice de masse corporelle chez la femme (Chan et Giovannucci, 2010).

### 1.4. Motif de consultation

Dans notre série, les motifs de consultation à l'origine de la découverte de l'atteinte varient entre patients. Le plus fréquent est représenté par des douleurs abdominales isolées chez 18 (33,33%) de nos patients ou associées à un amaigrissement 2 (3,70%), une anémie 1 (1,85%) ou un trouble du transit 2 (3,70%). Le deuxième signe qui de la pathologie qui a alerté 14 (25,93%) nos patients les poussant à consulter est la présence de sang dans les selles. L'anémie a constitué le motif de consultation pour 11 (20,37%) de nos patients. Les autres signes, assez rares, sont l'amaigrissement inexplicable et les troubles du transit ayant poussé respectivement 1,85% et 9,26% des patients atteints de CCR à consulter (figure 13).



**Figure 13.** Motif de consultation.

Il est important de se rappeler que même à un stade avancé, le CCR est le plus souvent asymptomatique. Selon les études menées sur cette pathologie cancéreuse, les premiers symptômes typiques sont des douleurs abdominales, des changements de consistance des selles et un saignement rectal (Faivre *et al.*, 2009).

Les résultats de notre étude rejoignent ce qui a été décrit dans la littérature avec la prédominance des douleurs abdominales (33,33%) et des rectorragies (25,93%). Néanmoins, les troubles du transit habituellement fréquents comme signe d'appel du CCR ont été rapportés à une fréquence relativement faible (9,26%) en comparaison avec ce qui est mentionné habituellement dans la littérature.

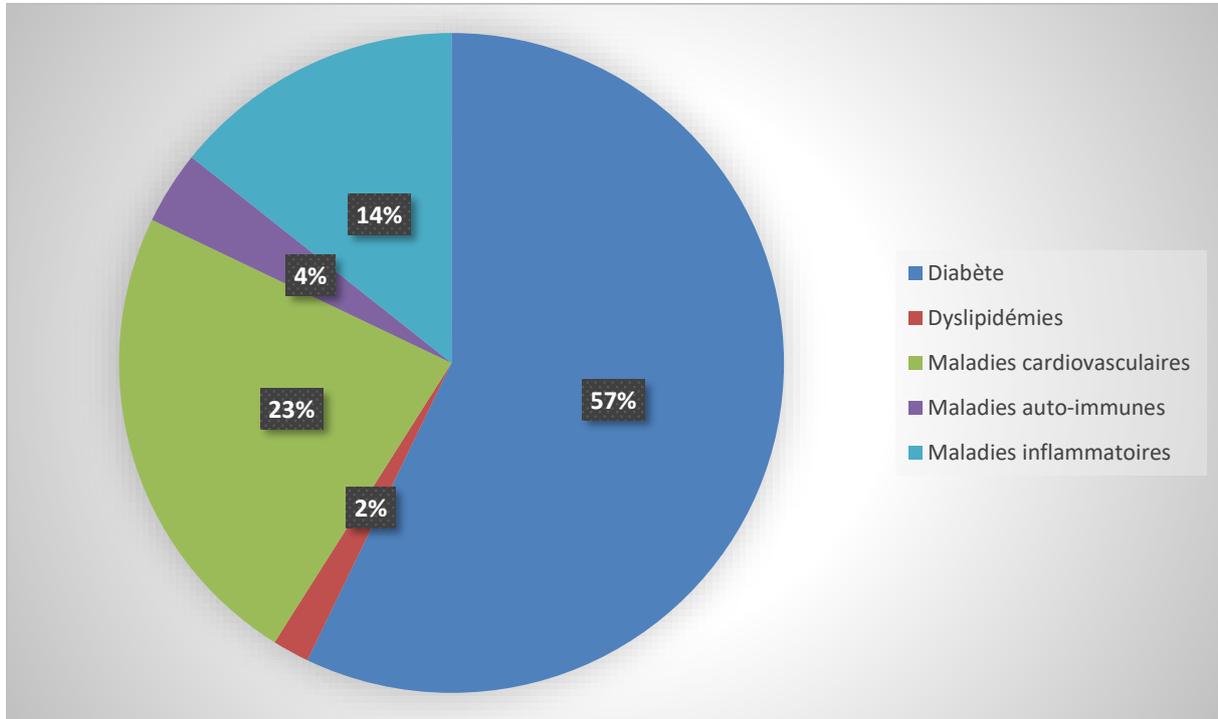
Le diagnostic de cancer colorectal est porté devant des symptômes, tels que les douleurs abdominales, les rectorragies (présence de sang dans les selles) et les troubles du transit, dans près de 72% des cas. Le mode de présentation initiale dans les différentes études est caractérisé par la prédominance de manière significative de deux symptômes : les douleurs abdominales et rectorragies. L'anémie arrive au second plan avec une fréquence non négligeable (El Housse *et al.*, 2015). Les résultats de notre étude ne rejoignent pas ce qui a été décrit dans la littérature, et ce avec une fréquence très inférieure des signes de rectorragies et des troubles de transit, mais d'un autre côté, une fréquence plus élevée des signes liés à l'anémie.

Il est à signaler que ces signes diffèrent selon le lieu de l'atteinte (colon / rectum), ainsi que la localisation de la tumeur. À titre d'exemple, les cancers du côlon ascendant ont tendance à être volumineux et à saigner de manière occulte, ce qui occasionne un syndrome anémique. Les cancers du côlon descendant provoquent des symptômes d'occlusion intestinale (par exemple des crampes, des changements de consistance ou de calibre des selles) (Olschwang et Eisinger, 2005).

### **1.5. Pathologies associées**

Chez nos patients atteints d'un CCR enrôlés dans cette étude, plusieurs pathologies associées à cette atteinte ont été relevées. Ces pathologies associées sont dominées par le diabète présent chez 32 (59,26%) de nos patients, suivis par les maladies cardiovasculaires et les maladies inflammatoires présentes respectivement chez 13 (24,07%) et 8 (14,81%) d'entre eux. La présence de maladies auto-immunes a été relevée chez 2 (3,70%), alors que la présence de dyslipidémies n'a été constatée que chez 1 (1,85%) patient.

Il est aussi intéressant de signaler que, parmi les patients qui présentaient comme pathologie associée au CCR une maladie inflammatoire, deux d'entre eux étaient atteints de la maladie de Crohn (figure 14).



**Figure 14.** Répartition selon la pathologie associée.

Dans notre série, la liste des pathologies associées au CCR est dominée par le diabète présent chez 32 (59,26%) de nos patients. Une corrélation entre le diabète et la survenue de plusieurs types de cancers a clairement été démontrée. On observe en effet chez les patients diabétiques une augmentation de survenue de ces pathologies cancéreuses, notamment pancréatiques, hépatiques et cancers colorectaux (Gariani *et al.*, 2010).

Le risque de survenue de cancer colorectal, augmenté en cas de diabète, s'explique non seulement par l'hyperinsulinémie, mais également par un temps de transit intestinal plus long entraînant un plus grand temps d'exposition aux agents potentiellement cancérogènes pour la muqueuse intestinale chez les diabétiques. Il a été également observé chez les patients diabétiques des concentrations, dans la lumière intestinale, d'acides biliaires importants qui pourraient favoriser l'oncogenèse (Larsson *et al.*, 2005). Toujours dans ce sens, une méta-analyse de 15 études a clairement démontré que les personnes diabétiques ont 30% plus de risques de développer un CCR comparativement aux non-diabétiques (Chan et Giovannucci, 2010).

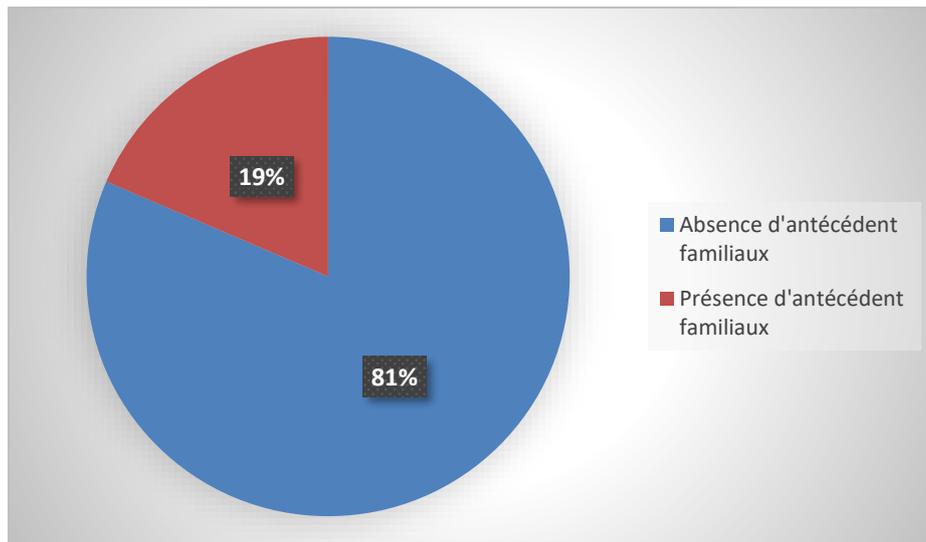
Par apport aux maladies cardiovasculaires relevées chez 13 (24,07%) de nos patients, nos résultats concordent avec d'autres études qui ont montré que l'hypertension artérielle, l'un des composantes du syndrome métabolique est associée à un risque accru CCR dans les régions européennes. À titre d'exemple, dans une étude cas-témoins multicentrique en Italie et en Suisse, les auteurs ont conclu à une relation entre le syndrome métabolique et le CCR chez l'homme (Radišauskas *et al.*, 2016).

Les maladies inflammatoires arrivent au troisième rang des pathologies associées au CCR dans notre série (14,81%). Ces données concordent avec de nombreuses autres que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, essentiellement la maladie de Crohn et les recto-colites ulcéreuses hémorragiques, sont particulièrement associées au CCR (Ouedraogo *et al.*, 2019). En effet, il a été rapporté que la rectocolite ulcéro-hémorragique est liée à un risque relatif de CCR de 1,7 à 2,5 en fonction de l'étendue de la rectocolite, de l'âge au diagnostic et de l'ancienneté de la maladie, n'apparaissant qu'après 20 ans d'évolution (Harrak, 2015). Dans la maladie de Crohn, le risque relatif de CCR est encore discuté, mais pourrait atteindre jusqu'à 57 dans les formes étendues diagnostiquées avant 30 ans (Lotfi *et al.*, 2020). Pour rappel, dans notre série on a trouvé deux patients qui étaient atteints de cette maladie.

D'autres facteurs peuvent être ordonnés dans cette catégorie de pathologies associées au CCR et qui accroîtrait le risque de l'atteinte de façon significative comme cela a été rapporté dans de nombreuses études. En effet, selon de nombreux auteurs, et en cas d'antécédent de radiothérapie abdominale notamment dans l'enfance, le risque augmentant avec la dose et l'association à des agents alkylants ainsi qu'en cas de radiothérapie prostatique pour les cancers du rectum. La cholécystectomie augmenterait aussi le risque de cancer du côlon droit. L'acromégalie et la transplantation rénale seraient également des facteurs de risque de CCR (Lin, 2009).

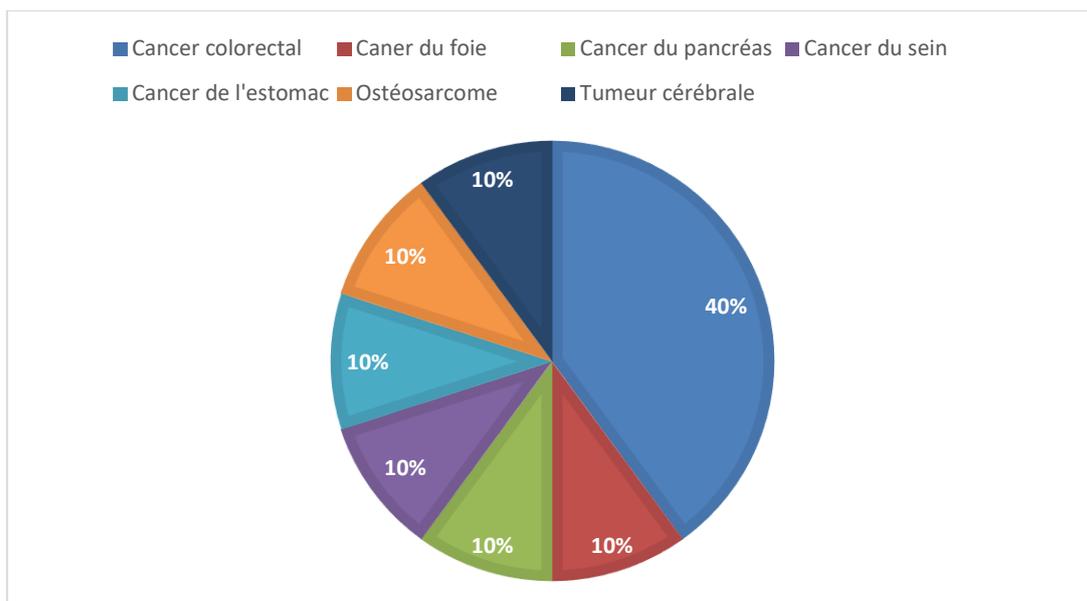
### **1.6. Antécédents familiaux**

Sur les 54 patients de notre cohorte, 44 (81,48%) n'avait aucun antécédent familial de cancers, alors que 10 (18,52%) avaient des antécédents familiaux de pathologies cancéreuses (figure 15).



**Figure 15.** Répartition selon la présence d'antécédents familiaux de cancers.

Comme mentionné précédemment, dix de nos patients inclus dans cette étude présentaient des antécédents familiaux de cancers. En effet, ces patients avaient dans leurs fratries respectives des atteintes par diverses pathologies cancéreuses. Quatre (40%) d'entre eux ont rapporté l'existence d'antécédents familiaux de CCR chez des apparentés au premier degré (père ou frère). Pour les autres (60%), il s'agit de pathologies cancéreuses diverses autres que le CCR retrouvées à la même fréquence (10%) chez nos patients avec antécédents familiaux de cancers : cancer du foie, du pancréas, du sein, de l'estomac, ostéosarcome et tumeur cérébrale (figure 16).



**Figure 16.** Répartition selon le type de cancer présent dans la famille.

Il est aujourd'hui admis qu'un antécédent au premier degré de cancer colorectal expose à un risque supérieur à celui de la population générale et est fonction du nombre d'apparentés atteints et de l'âge du cas index lors du diagnostic. Ce risque relatif est de 2 pour un apparenté, et atteint 2,8 à 5,7 s'il existe deux apparentés atteints ou plus. Il est de 3,7 à 5,4 lorsque le diagnostic du cas index est porté avant 45 ans, diminuant ensuite régulièrement pour rejoindre le risque des sujets sans antécédents pour les diagnostics portés après 70 ans (Figueiredo *et al.*, 2018).

D'après les résultats de cette étude, on a trouvé que les malades ayant des antécédents familiaux de CCR représentent 18,52% de la population, donc la forme héréditaire est assez rare par rapport à la forme sporadique. Ces résultats sont en accord avec l'étude française qui a retrouvé que le CCR survient le plus souvent de manière sporadique et il ne s'agit d'une affection héréditaire que dans environ 5% des cas (Rougier *et al.*, 2005).

Nos résultats rejoignent également ceux obtenus par Lotfi *et al.*, 2020 ayant travaillé sur une population algérienne de la même région géographique et qui ont montré que le CCR survient le plus souvent de manière sporadique dans 96% des cas.

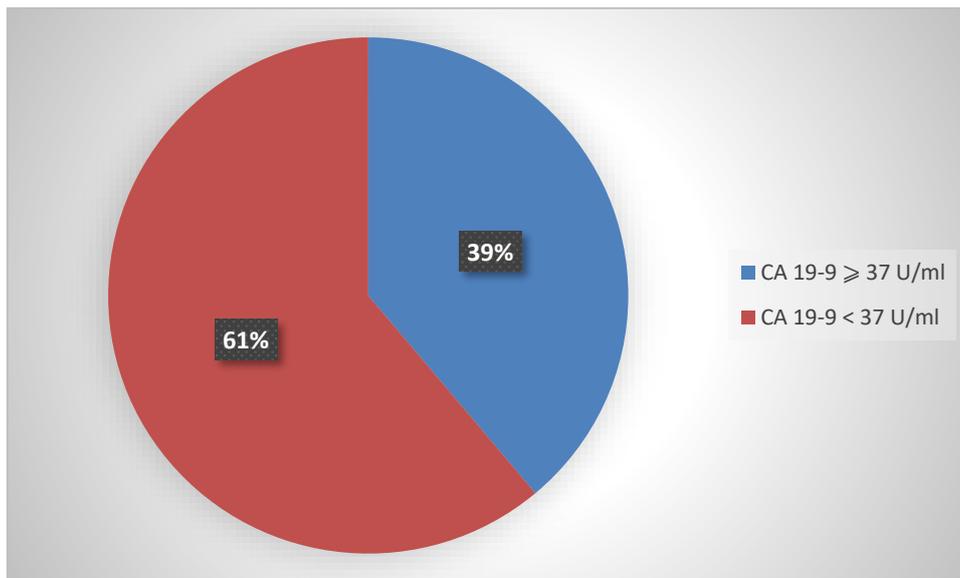
### 1.7. Marqueurs tumoraux

Les principaux marqueurs tumoraux sanguins utilisés en cancérologie digestive sont l'antigène Carcino-Embryonnaire (ACE), le CA19:9 et l'alpha fœto-protéiné (aFP). Ce sont des substances protéiques endogènes dont la sécrétion peut être augmentée lors d'un processus pathologique et notamment lors de l'activation de certains gènes au cours de l'oncogenèse (Phelip *et al.*, 2013). Ces marqueurs tumoraux jouent un rôle important dans la surveillance des CCR au cours du traitement et durant leur suivi à long terme. Ils constituent une aide au diagnostic, et ils sont aussi parfois des facteurs pronostiques et/ou prédictifs (Guennouni, 2014).

#### 1.7.1. Antigène carbohydate 19-9 (CA 19-9)

CA 19-9 est le terme courant pour désigner l'antigène carbohydate sialyl Lewis. Cet antigène est une protéine qu'on détecte à la surface de certaines cellules cancéreuses. On peut l'observer dans le sang quand il est libéré par les cellules cancéreuses. Le seuil généralement admis est de 37 U/ml (Phelip *et al.*, 2013).

Pour nos patients, le dosage du CA 19-9 a été réalisé pour 39 (72,22%) d'entre eux, alors que les autres (27,78%) n'ont pas bénéficié de cette analyse. Pour ceux dont le dosage du CA 19-9 a été réalisé, la moyenne obtenue était de  $299,47 \pm 393,77$ . La valeur minimale était de 6,1 et un maximum de 1200. Nos résultats indiquent que pour ces patients dont le taux pour ce marqueur tumoral a été calculé, seulement 38,88% avaient une valeur supérieure à la norme (CA 19-9  $\geq$  37 U/ml), alors que pour 61,12% d'entre eux, cette valeur était dans les normes (CA 19-9  $<$  37 U/ml) (figure 17).



**Figure 17.** Répartition selon le dosage du marqueur tumoral CA 19-9.

Le taux du CA19-9 est élevé dans 17 à 32,7% des CCR, il dépend de l'extension tumorale. Sa sensibilité est faible pour les stades précoces est toujours inférieure à celle de l'ACE à tous les stades, il est de ce fait moins demandé (Phelip *et al.*, 2013). Ces données rejoignent celles rapportées dans notre étude qui en sont similaires et indiquent pour ce marqueur un taux normal dans 61,12% des cas et élevé dans 38,88% des cas.

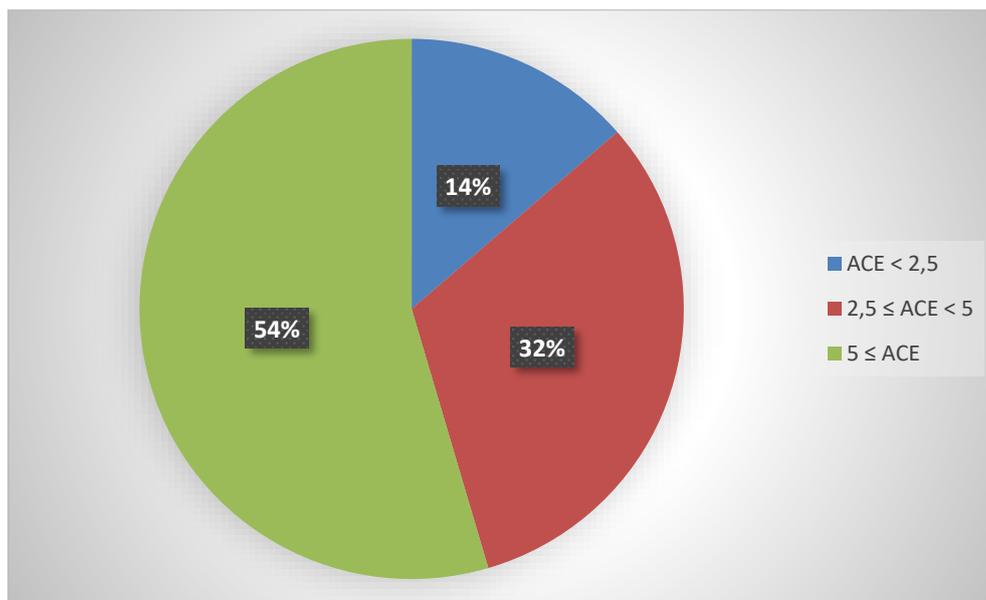
Un taux normal du marqueur CA19-9 n'exclut pas l'existence d'un CCR, néanmoins un taux élevé signifie que le stade de la maladie est déjà avancé (El Housse *et al.*, 2015). La présence ou l'élévation des taux de CA 19-9 est associée le plus souvent au développement d'un cancer, mais aussi à des pathologies bénignes variées. De ce fait, ils sont rarement utiles pour le dépistage ou pour la détection précoce des CCR (Sidibé, 2015). Plus généralement, le CA19-9 utilisé avec l'arrêt du traitement, le dosage des marqueurs va permettre de vérifier que la maladie est contrôlée, stabilisée ou éradiquée (Pichona *et al.*, 2007 ; Bell *et al.*, 2008).

### 1.7.2. Antigène carcino-embryonnaire (ACE)

L'Antigène Carcino-Embryonnaire (ACE) est une protéine produite par le fœtus et qui, en temps normal, ne peut plus être détectée dans le sang après la naissance. Chez l'adulte, l'ACE peut être retrouvé à la surface des cellules de l'intestin grêle, du côlon, du rectum, du pancréas, du poumon et du rein (Phelip *et al.*, 2013).

L'antigène peut être produit en plus grande quantité par certaines cellules cancéreuses ou inflammatoires et être détecté dans la circulation sanguine de l'adulte à cette occasion. Ce sont les cancers colorectaux qui produisent le plus d'ACE. Mais d'autres cancers peuvent être en cause : cancer de l'ovaire, du pancréas et parfois du poumon. Enfin, certaines maladies chroniques inflammatoires des intestins (maladie de Crohn, rectocolite ulcéro-hémorragique) peuvent aussi être à l'origine d'une majoration du taux d'ACE. Les valeurs seuils habituelles sont comprises entre 2,5 et 5  $\mu\text{g/L}$  (Elmachtani *et al.*, 2012).

Dans notre série, seulement 22 patients (40,74%) ont pu bénéficier d'un dosage de l'ACE. Pour les autres (59,26%), le dosage de cet antigène n'a pas été réalisé. Pour les patients dont le résultat du dosage de l'ACE a été formulé, 13,63% avaient une valeur inférieure au seuil de 2,5 ( $\text{ACE} < 2,5$ ), 31,82 avaient une valeur dans les seuils habituels ( $2,5 \leq \text{ACE} < 5$ ), alors que 54,53% avaient des valeurs supérieures à la limite de 5  $\mu\text{g/L}$  (figure 18).



**Figure 18.** Répartition selon le dosage du marqueur tumoral ACE.

De nombreuses études ont montré que la sensibilité de l'ACE varie selon les stades, elle est faible pour les stades précoces et augmente au fur et à mesure que le stade est plus avancé (Fernandes, 2005 ; Elmachtani *et al.*, 2012). Nos résultats confirment les données de la littérature, car nous avons trouvé une différence significative de l'ACE selon les stades de la maladie. Ces résultats sont proches de ceux obtenus par l'étude de Abaza *et al.*, 2010.

Une étude menée par Slentz *et al.*, 1994 sur 428 sujets atteints de CCR rapporte un taux de survie à 5 ans significativement meilleur chez les patients ayant un taux initial d'ACE normal (<5ng/ml), comparé à ceux avec un taux élevé (>5ng/ml). Dans les résultats d'Abaza *et al.*, 2010 ils montrent que le taux de survie à 2 ans chez les malades était significativement meilleur chez les patients ayant un taux initial inférieur ou égal à 10 ng/ml, par rapport à ceux dont le taux est supérieur à 10 ng/ml. Dans notre série, montre que le taux initial de l'ACE normal (<5ng/ml), comparé à ceux avec un taux élevé (>5ng/ml) est concorde avec la littérature faite en Tunisie.

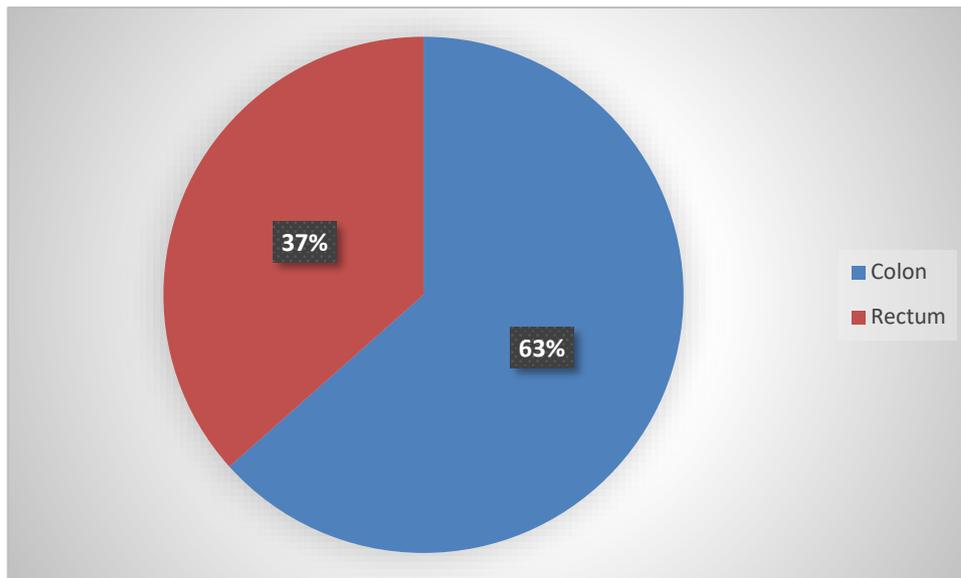
Nous avons constaté après une revue de la littérature que ce marqueur n'est pas utilisé dans le cadre du dépistage et du diagnostic précoce des CCR parce que sa concentration peut être élevée dans la plupart des adénocarcinomes avancés et dans plusieurs pathologies bénignes. Pr contre, l'ACE est le premier indicateur de récurrence dans 38,2% des cas et le marqueur de choix pour surveiller les patients atteints de CCR. Il permet d'évaluer l'efficacité du traitement, après une résection chirurgicale d'un CCR ou de métastases hépatiques d'un CCR, un taux préopératoire élevé d'ACE doit se normaliser dans les 4 à 6 semaines. La persistance d'un taux anormal de l'ACE après ce délai indique la présence d'un reliquat tumoral et semble associée à un risque de récurrence tumorale précoce (Phelip *et al.*, 2013)

### **1.8. Localisation de la tumeur et type histologique**

#### **1.8.1. Localisation anatomique du CCR**

Le terme de CCR regroupe l'ensemble des tumeurs et polypes qui peuvent se développer au niveau du côlon et du rectum. Selon la littérature, la répartition des CCR selon les sites est la suivante : colon distal 20%, colon proximal 30 à 40 % et rectum 30 à 40% (HAS, 2006).

Dans notre série de patients, les formes de CCR constatées sont pour la plupart des formes de cancers du côlon et ce dans 63,42% des cas, alors que pour les autres, 36,58%, il s'agit d'un cancer du rectum (figure 19).

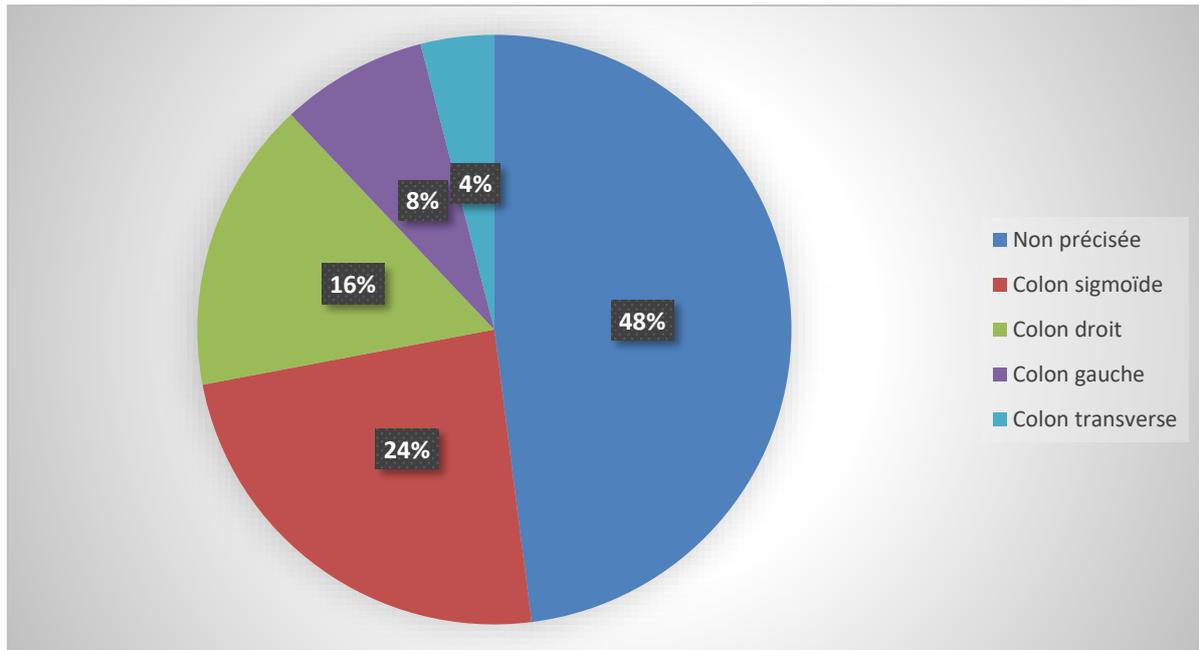


**Figure 19.** Répartition selon le type (colon vs rectum).

Concernant la localisation anatomique de ce type de cancer, nos résultats montrent que le colon est touché dans 63,42% des cas, et le rectum touché 36,58%, On peut donc conclure que le colon est le plus affecté par le cancer chez les deux sexes, et ce en accord avec plusieurs études. En effet, environ un tiers des cas sont localisés dans le rectum, dans les derniers 15 cm du gros intestin, et environ 40% des cas de CCR touchent le rectum et 60% le côlon, où la localisation principale est la section sigmoïde (Seintou *et al.*, 2012 ; Chetioui *et al.*, 2021).

Ceci en accord avec plusieurs études. En effet, selon l'Institut National du Cancer (INCa), le pourcentage des malades atteints d'un cancer colique est 73% alors que ceux qui sont atteints d'un cancer rectal est 27%. Sur les 40 500 nouveaux cas de CCR qui ont été diagnostiqués en France en 2011, les deux tiers étaient localisés au niveau du côlon, et un peu moins d'un tiers au rectum (Pourcel *et al.*, 2013).

Pour les cancers du côlon pris séparément, la localisation de la tumeur révélée par endoscopie varie. En effet, il est à signaler que la localisation exacte de la tumeur sur le colon n'a pas été précisé pour 48% des patients avec un cancer coliques. Pour les autres ou cela a été précisé, la tumeur se situe par ordre décroissant de fréquence dans le côlon sigmoïde (24%), colon droit (16%), colon gauche (8%), côlon transverse (4%) (figure 20).

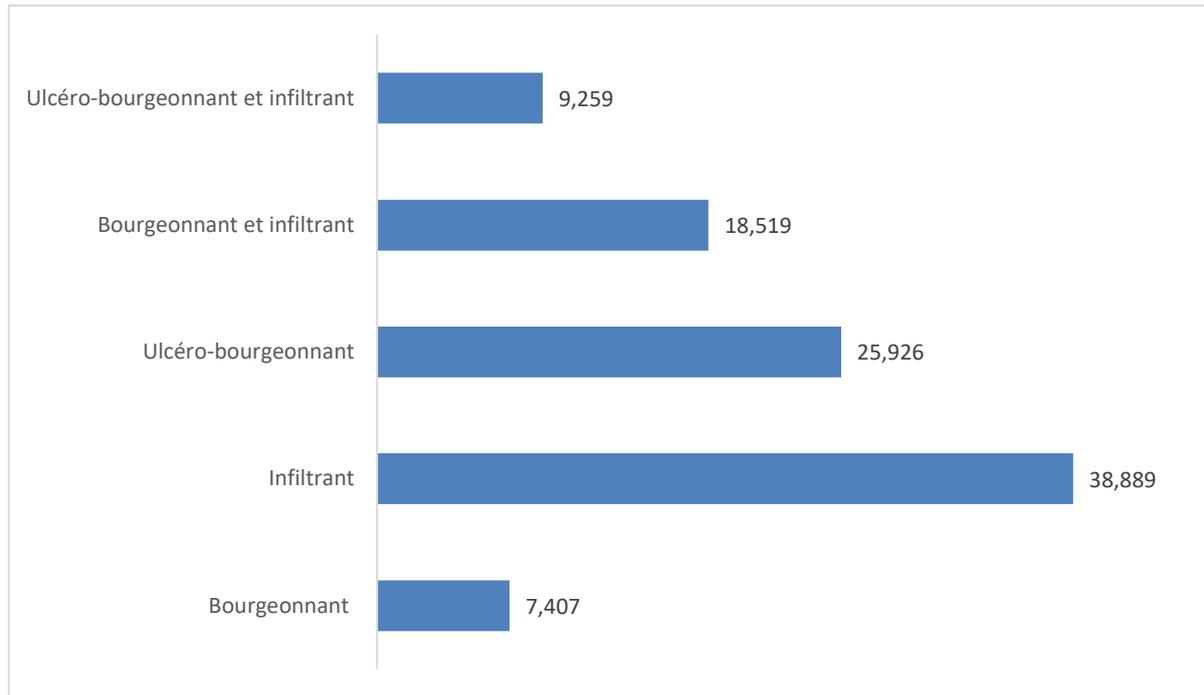


**Figure 20.** Répartition selon la localisation de la tumeur colique.

En ce qui concerne la localisation de ce type de cancer, nos résultats montrent que les parties les plus touchées sont le côlon sigmoïde avec (24%) des cas, colon droit (16%) des cas, côlon gauche (8%) des cas. Ces données sont analogues avec l'étude de Ziada-Bouchaar (2017) montre que le cancer du côlon sigmoïde occupe la première place, suivi par le côlon droit, puis le cancer du le côlon gauche et enfin, le cancer du côlon transverse. Nos résultats sont analogues aussi avec la littérature qui, selon une étude faite en Californie, monte une diminution de l'incidence du cancer du côlon gauche (Nakad *et al.*, 2002).

### 1.8.2. Aspect de la tumeur à l'endoscopie

L'aspect à l'endoscopie met en évidence la présence des cinq formes répertoriées dans la littérature. Les plus fréquentes étaient les formes infiltrantes retrouvées chez 21 patients (38,89%), suivis par les formes ulcéro-bourgeonnantes rencontrées chez 14 (25,93%), ainsi que les formes bourgeonnantes et infiltrantes trouvées chez 10 de nos patients (18,52%). D'autres formes, moins répandues, sont retrouvées à des fréquences relativement faibles. Il s'agit des formes ulcéro-bourgeonnantes et infiltrantes retrouvées chez 5 (9,26%) des patients, ainsi que les formes exclusivement bourgeonnantes rencontrées chez 4 (7,41%) de nos patients (figure 21).



**Figure 21.** Répartition selon l’aspect de la tumeur à l’endoscopie.

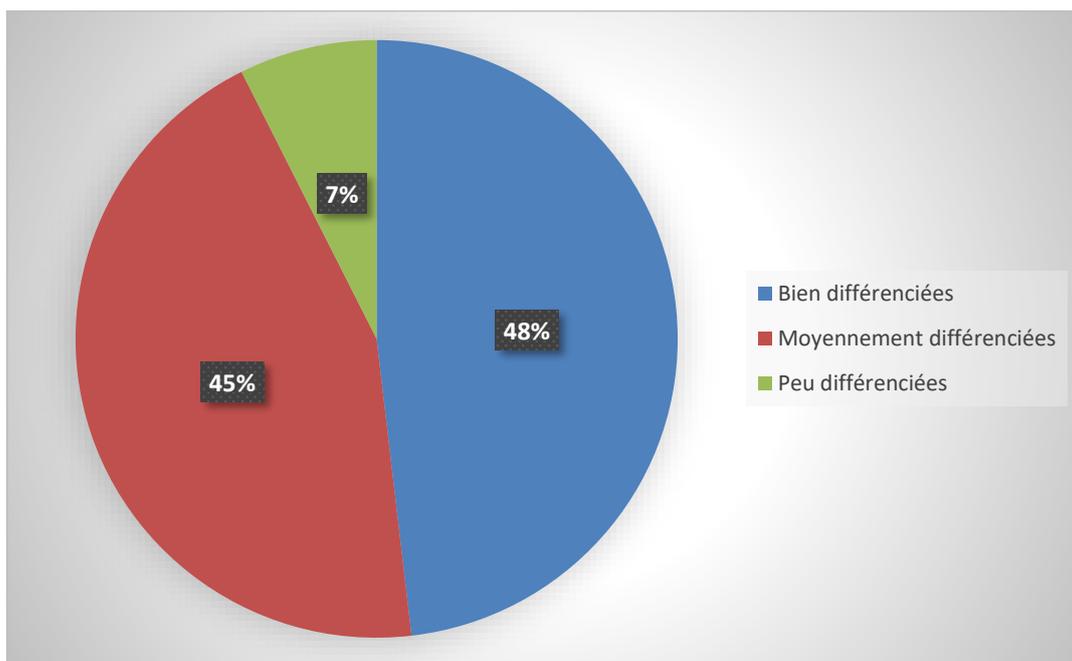
Selon la littérature, la forme ulcéro-bourgeonnante est la forme la plus fréquente, elle représente 43 à 65% des cas. La tumeur est visualisée sous forme d’ulcération à bords surélevés et fond cratériforme, entourée d’un bourrelet grossièrement circulaire dont le versant externe est recouvert de muqueuse saine. Leur extension est circulaire et sténosante réalisant un aspect en virole. Arrive en deuxième position la forme végétante exophytique, irrégulière et friable, est saillante dans la lumière colique et souvent ulcérée en surface. Cet aspect est fréquent dans le côlon droit, et entraîne rarement une sténose. Elle représente 25% des cas. Après viennent les formes infiltrantes ainsi que les formes ulcéreuses : la forme infiltrante a un aspect dur, rétractant la paroi colique, à l’origine d’une sténose qui réalise le cancer « en virole » plus fréquent dans le côlon gauche, alors que la forme ulcéreuse pure est très rare, et souvent associée aux formes précédentes (Belhamidi *et al.*, 2018).

Nos résultats ont mis en évidence une répartition différente de celle répertoriée dans la littérature. En effet, comme mentionné précédemment, dans notre série, et en dépit du fait que nous avons retrouvé les cinq formes répertoriées dans la littérature. Ces formes ont été retrouvées selon un ordre décroissant de fréquence : infiltrantes (38,89%), ulcéro-bourgeonnantes (25,93%), bourgeonnantes et infiltrantes (18,52%), ulcéro-bourgeonnantes et infiltrantes (9,26%) et exclusivement bourgeonnantes (7,41%).

Notre étude montre que l'aspect microscopique le plus dominant est l'infiltrant avec 38% suivie par l'ulcéro-bourgeonnant, bourgeonnant et infiltrant respectivement ce qu'il ne rejoint pas avec une étude faite en 2018 par Belhamidi *et al* montrant que la forme ulcéro-bourgeonnante est la plus fréquente. Elle représente 65% des cas alors que la forme végétante représente 25%. En comparant aux autres séries, on constate également une fréquence plus élevée de la forme ulcéro-bourgeonnante dans notre étude avec une fréquence de 91,6% des cas dans la littérature.

### 1.8.3. Degré de différenciation de la tumeur

Selon le niveau de différenciation de la tumeur, dans notre cohorte, 26 (48,15%) de nos patients présentaient des tumeurs bien différenciées, 24 (44,44%) des tumeurs moyennement différenciées, alors que 4 (7,41) avaient des formes peu différenciées de CCR (figure 22).



**Figure 22.** Répartition selon le degré de différenciation de la tumeur.

Le niveau de différenciation de la tumeur colorectale existe en 3 niveaux ; bien, moyennement ou peu différenciées. Les tumeurs bien différenciées ont une structure glandulaire, avec une sécrétion conservée ou diminuée, et un stroma fibro-vasculaire en quantité équilibrée avec la prolifération épithéliale. Les tumeurs moyennement différenciées comportent des tubes glandulaires irréguliers, riches en mitose, et des massifs cellulaires pleins. Les tumeurs peu ou indifférenciées n'ont que de rares structures glandulaires (Dem *et al.*, 2000).

L'étude cytopathologique montre que l'adénocarcinome bien différencié est l'aspect histologique constaté dans 48%, c'est le plus dominant suivi des formes moyennement et peu différenciées avec des fréquences respectives de 45% et 7% de notre population étudiée. Ces résultats sont analogues à ceux de la littérature qui rapportent que la forme bien différenciée apparaît dominante 58,6% suivie des formes moyennement et peu différenciées avec des fréquences respectives de 27,3 et 14,1% (Ghalek *et al.*, 2011).

## II. Méta-analyse

### 2.1. Sélection des études

Afin d'apporter une contribution à la précision de l'implication du polymorphisme C677T (*rs1801133*) du gène *MTHFR* (OMIM : 607093), comme facteur de risque impliqué dans la survenue des cancers colorectaux, nous avons été amenés à réaliser une revue systématique de type méta-analyse.

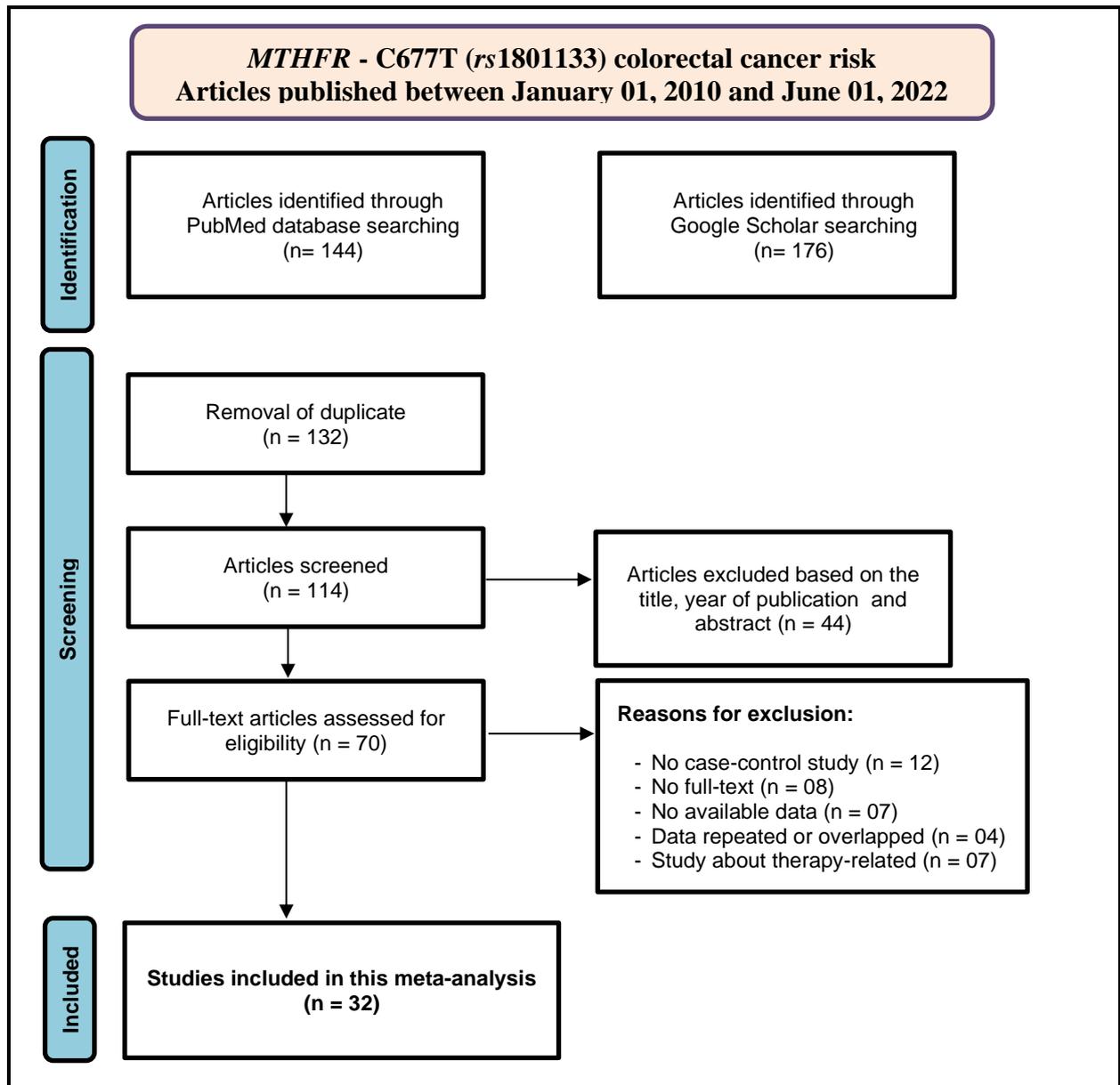
Notre méta-analyse a été éditée selon les recommandations du guide PRISMA. Il s'agit d'une liste de contrôle comprenant 27 critères (annexe II) montrant comment chaque volet de l'étude doit être réalisé. Toutes les méta-analyses publiées ces dernières années tiennent compte de ces critères qui deviennent quasi-universelles.

Basés sur les critères inclusion et exclusion de recherche d'études et d'étude d'éligibilité de ces études, et conformément au guide PRISMA, nous avons créé dans un premier temps un Diagramme de flux qui expose de manière standardisée un aperçu graphique des résultats de la recherche des études éligibles à inclure dans la méta-analyse. Il expose, d'une manière hiérarchisée, le nombre d'articles d'abord identifiés, puis combien ont été rejetés dans le cadre de la sélection, et finalement combien ont été inclus dans la méta-analyse (figure 23).

L'interrogation des bases de données en utilisant les mots clefs sélectionnés (Colon cancer ou Colorectal cancer, *MTHFR*, C677T) nous a permis l'identification de 176 articles dans la base de données Google Scholar et 144 articles dans la base de données PubMed. Après avoir éliminé les doublons, nous sommes arrivés à 132 articles. Par la suite nous avons exclu les résultats non pertinents pour arriver un total de 114 articles qui ont été lus. D'emblée, 44 articles ont été rejetés sur la base de l'année (antérieures à 2010) et du titre de la publication. Au final, 70 articles ont été soumis à nos critères d'éligibilité. Nous en avons exclu 22 pour plusieurs raisons :

- Études sur la thématique, mais qui ne sont pas construites sur le modèle cas-témoins (n = 12),
- Impossibilité d'avoir le texte intégral de la publication (n = 08),
- Absence de données exploitables (fréquences génotypique et allélique) (n = 07),
- Données répétées ou superposées (n = 04),
- Études en pharmacogénétique en rapport avec le rôle du polymorphisme dans la sensibilité aux traitements (n = 07).

Au final, nous avons inclus un total de 32 études dans notre méta-analyse (figure 23).



**Figure 23.** Diagramme de flux PRISMA pour la sélection des études incluses dans la méta-analyse.

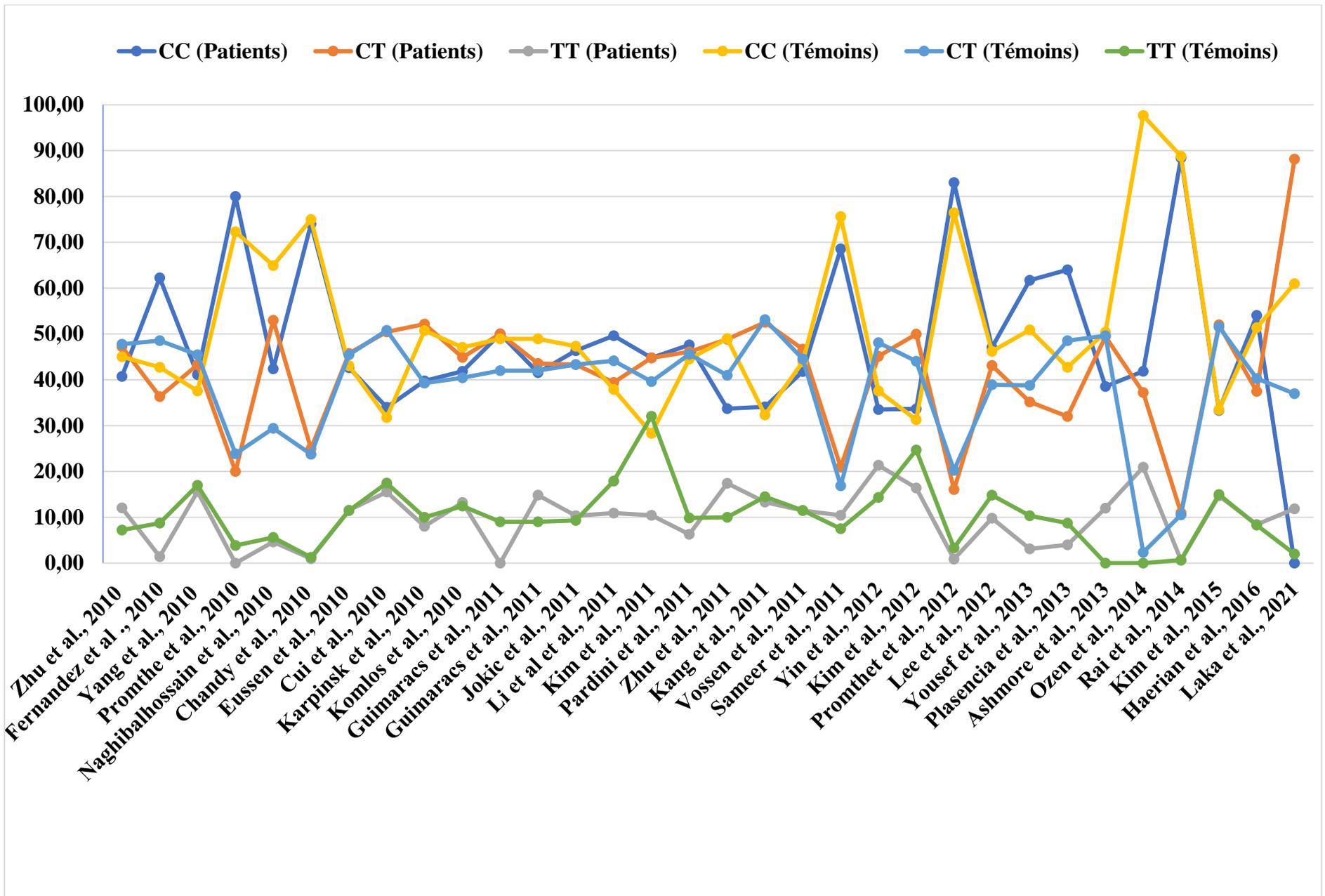
## 2.2. Caractéristiques des études incluses

Les caractéristiques détaillées des études incluses dans notre méta-analyse sont détaillées dans le tableau III. Les fréquences génotypiques et alléliques rapportées par ces études sont représentées graphiquement dans les figures 24 et 25.

**Tableau III.** Caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse.

	Auteur et année de l' étude	Présence ou absence d' association	Pays	Patients										Témoins											
				Cohorte	CC	CC (%)	CT	CT (%)	TT	TT (%)	C	C (%)	T	T (%)	Cohorte	CC	CC (%)	CT	CT (%)	TT	TT (%)	C	C (%)	T	T (%)
1	Zhu et al., 2010	Oui	Chine	216	88	40,74	102	47,22	26	12,04	278	64,35	154	35,65	111	50	45,05	53	47,75	8	7,21	153	68,92	69	31,08
2	Fernandez et al., 2010	Non	Espagne	143	89	62,24	52	36,36	2	1,40	230	80,42	56	19,58	103	44	42,72	50	48,54	9	8,74	138	66,99	68	33,01
3	Yang et al., 2010	Oui	Corée	141	58	41,13	61	43,26	22	15,60	177	62,77	105	37,23	165	62	37,58	75	45,45	28	16,97	199	60,30	131	39,70
4	Promthe et al., 2010	Oui	Chine	130	104	80,00	26	20,00	0	0,00	234	90,00	26	10,00	130	94	72,31	31	23,85	5	3,85	219	84,23	41	15,77
5	Naghibalhossain et al., 2010	Oui	Iran	151	64	42,38	80	52,98	7	4,64	208	68,87	94	31,13	231	150	64,94	68	29,44	13	5,63	368	79,65	94	20,35
6	Chandy et al., 2010	Oui	Inde	100	74	74,00	25	25,00	1	1,00	173	86,50	27	13,50	80	60	75,00	19	23,75	1	1,25	139	86,88	21	13,13
7	Eussen et al., 2010	Non	Europe	1329	567	42,66	608	45,75	154	11,59	1742	65,54	916	34,46	2366	1019	43,07	1076	45,48	271	11,45	3114	65,81	1618	34,19
8	Cui et al., 2010	Non	Corée	1829	622	34,01	923	50,46	284	15,53	2167	59,24	1491	40,76	1700	540	31,76	863	50,76	297	17,47	1943	57,15	1457	42,85
9	Karpinsk et al., 2010	Oui	Islande	186	74	39,78	97	52,15	15	8,06	245	65,86	127	34,14	140	71	50,71	55	39,29	14	10,00	197	70,36	83	29,64
10	Komlos et al., 2010	Non	Hongrie	951	398	41,85	427	44,90	126	13,25	1223	64,30	679	35,70	939	442	47,07	380	40,47	117	12,46	1264	67,31	614	32,69
11	Guimaracs et al., 2011	Oui	Brésil	12	6	50,00	6	50,00	0	0,00	18	75,00	6	25,00	188	92	48,94	79	42,02	17	9,04	263	69,95	113	30,05
12	Guimaracs et al., 2011	Oui	Brésil	101	42	41,58	44	43,56	15	14,85	128	63,37	74	36,63	188	92	48,94	79	42,02	17	9,04	263	69,95	113	30,05
13	Jokic et al., 2011	Non	Croatie	300	139	46,33	130	43,33	31	10,33	408	68,00	192	32,00	300	142	47,33	130	43,33	28	9,33	414	69,00	186	31,00
14	Li et al et al., 2011	Oui	Chine	137	68	49,64	54	39,42	15	10,95	190	69,34	84	30,66	145	55	37,93	64	44,14	26	17,93	174	60,00	116	40,00
15	Kim et al., 2011	Non	Corée	67	30	44,78	30	44,78	7	10,45	90	67,16	44	32,84	53	15	28,30	21	39,62	17	32,08	51	48,11	55	51,89
16	Pardini et al., 2011	Oui	Tchèque	666	317	47,60	307	46,10	42	6,31	941	70,65	391	29,35	1376	613	44,55	627	45,57	136	9,88	1853	67,33	899	32,67
17	Zhu et al., 2011	Oui	Inde	86	29	33,72	42	48,84	15	17,44	100	58,14	72	41,86	100	49	49,00	41	41,00	10	10,00	139	69,50	61	30,50

18	Kang et al., 2011	Non	Corée	255	87	34,12	134	52,55	34	13,33	308	60,39	202	39,61	448	145	32,37	238	53,13	65	14,51	528	58,93	368	41,07
19	Vossen et al., 2011	Oui	Allemagne	1762	737	41,83	823	46,71	202	11,46	2297	65,18	1227	34,82	1811	795	43,90	807	44,56	209	11,54	2397	66,18	1225	33,82
20	Sameer et al., 2011	Oui	Inde	86	59	68,60	18	20,93	9	10,47	136	79,07	36	20,93	160	121	75,63	27	16,88	12	7,50	269	84,06	51	15,94
21	Yin et al., 2012	Oui	Chine	370	124	33,51	167	45,14	79	21,35	415	56,08	325	43,92	370	139	37,57	178	48,11	53	14,32	456	61,62	284	38,38
22	Kim et al., 2012	Oui	Corée	787	265	33,67	393	49,94	129	16,39	923	58,64	651	41,36	656	205	31,25	289	44,05	162	24,70	699	53,28	613	46,72
23	Promthet et al., 2012	Oui	Thaïlande	112	93	83,04	18	16,07	1	0,89	204	91,07	20	8,93	242	185	76,45	49	20,25	8	3,31	419	86,57	65	13,43
24	Lee et al., 2012	Oui	Corée	531	250	47,08	229	43,13	52	9,79	729	68,64	333	31,36	1004	464	46,22	391	38,94	149	14,84	1319	65,69	689	34,31
25	Yousef et al., 2013	Non	Jordanie	128	79	61,72	45	35,16	4	3,13	203	79,30	53	20,70	116	59	50,86	45	38,79	12	10,34	163	70,26	69	29,74
26	Plasencia et al., 2013	Oui	Espagne	50	32	64,00	16	32,00	2	4,00	80	80,00	20	20,00	103	44	42,72	50	48,54	9	8,74	138	66,99	68	33,01
27	Ashmore et al., 2013	Oui	Corée	625	241	38,56	309	49,44	75	12,00	791	63,28	459	36,72	522	263	50,38	259	49,62	0	0,00	785	75,19	259	24,81
28	Ozen et al., 2014	Oui	Turquie	86	36	41,86	32	37,21	18	20,93	104	60,47	68	39,53	212	207	97,64	5	2,36	0	0,00	419	98,82	5	1,18
29	Rai et al., 2014	Oui	Inde	155	137	88,39	17	10,97	1	0,65	291	93,87	19	6,13	294	261	88,78	31	10,54	2	0,68	553	94,05	35	5,95
30	Kim et al., 2015	Oui	Corée	477	159	33,33	248	51,99	70	14,68	566	59,33	388	40,67	514	172	33,46	265	51,56	77	14,98	609	59,24	419	40,76
31	Haerian et al., 2016	Non	Iran	1123	607	54,05	421	37,49	95	8,46	1635	72,80	611	27,20	1298	667	51,39	523	40,29	108	8,32	1857	71,53	739	28,47
32	Laka et al., 2021	Oui	Iran	59	0	0,00	52	88,14	7	11,86	52	44,07	66	55,93	100	61	61,00	37	37,00	2	2,00	159	79,50	41	20,50
<b>TOTAL</b>				<b>13151</b>											<b>16165</b>										



**Figure 24.** Représentation graphique des fréquences génotypiques indiquées dans les études incluses dans la méta-analyse.

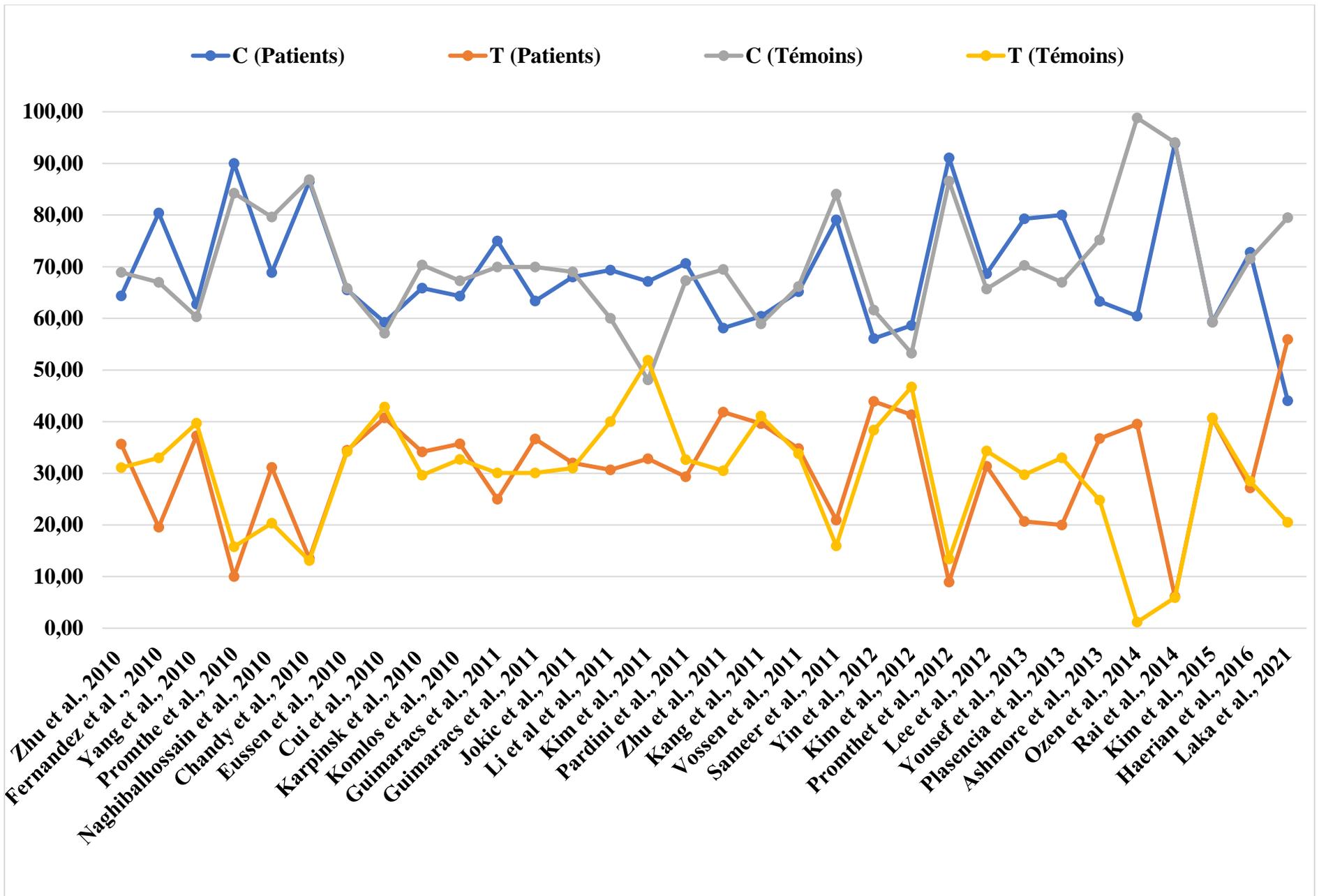


Figure 25. Représentation graphique des fréquences alléliques indiquées dans les études incluses dans la méta-analyse.

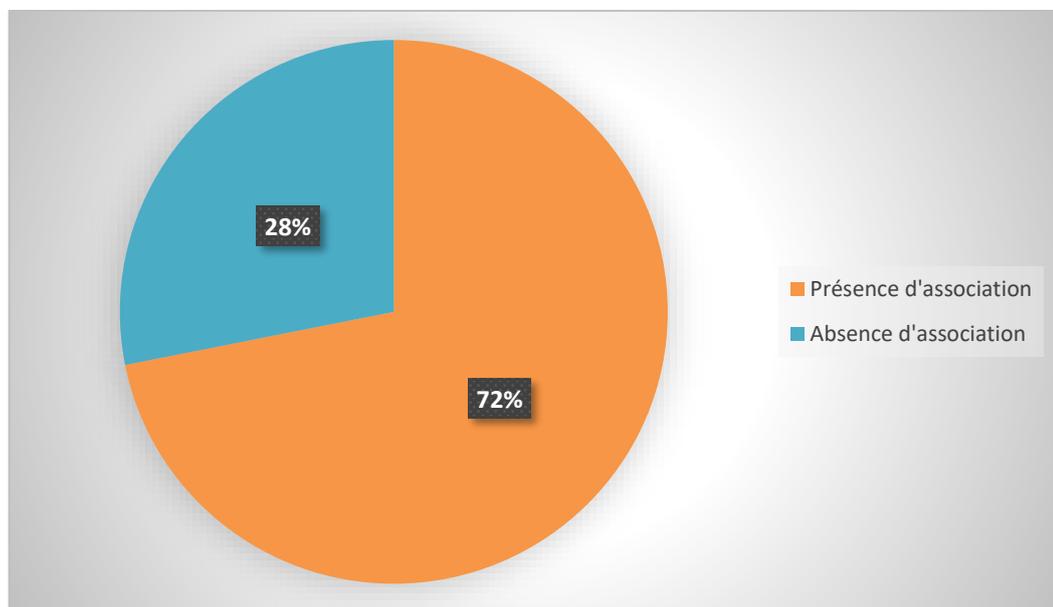
Les 32 études incluses dans notre méta-analyse sont toutes des études construites selon le modèle cas-témoins, publiées de 2010 à 2022, ayant prospecté l'implication du polymorphisme C677T du gène *MTHFR* comme facteur de risque impliqué dans la survenue des cancers colorectaux. Ces études ont été classées par ordre chronologique, de la plus ancienne (2010) à la plus récente (2021) et sont présentées ainsi comme suit : Zhu *et al.*, 2010 ; Fernandez *et al.* , 2010 ; Yang *et al.*, 2010 ; Promthe *et al.*, 2010 ; Naghibalhossain *et al.*, 2010 ; Chandy *et al.*, 2010 ; Eussen *et al.*, 2010 ; Cui *et al.*, 2010 ; Karpinsk *et al.*, 2010 ; Komlos *et al.*, 2010 ; Guimaracs *et al.*, 2011 ; Guimaracs *et al.*, 2011 ; Jokic *et al.*, 2011 ; Li *et al et al.*, 2011 ; Kim *et al.*, 2011 ; Pardini *et al.*, 2011 ; Zhu *et al.*, 2011 ; Kang *et al.*, 2011 ; Vossen *et al.*, 2011 ; Sameer *et al.*, 2011 ; Yin *et al.*, 2012 ; Kim *et al.*, 2012 ; Promthet *et al.*, 2012 ; Lee *et al.*, 2012 ; Yousef *et al.*, 2013 ; Plasencia *et al.*, 2013 ; Ashmore *et al.*, 2013 ; Ozen *et al.*, 2014 ; Rai *et al.*, 2014 ; Kim *et al.*, 2015 ; Haerian *et al.*, 2016 ; Laka *et al.*, 2021.

Il est à préciser que l'équipe de Guimaracs *et al.*, ont réalisé deux études sur la thématique la même année (2011), mais sur deux séries différentes de la population brésilienne, et qui ont fait l'objet de deux publications différentes. De même, Kim *et al.*, ont publiés trois études sur la thématique, réalisées toutes sur la population sud-coréenne : la première en 2011, la deuxième en 2012 et la troisième en 2015.

Les études incluses ont été réalisées dans des pays différents (Allemagne, Brésil, Chine, Corée du Sud, Croatie, Espagne, Hongrie, Iran, Islande, Jordanie, Tchèque, Thaïlande, Turquie), et sur différentes ethnies (caucasiens, asiatiques). Il est à signaler que l'étude de Eussen *et al.*, 2010, l'une des plus larges en terme taille de cohorte dans notre méta-analyse et qui a porté sur 1329 patients atteints d'un CCR et 2366 témoins présumés sains, a été menée sur des individus provenant de plusieurs pays européens. Il est à préciser également que plusieurs études ont été réalisées dans le même pays, mais sur des cohortes différentes : 8 études en Corée du Sud, 4 en Chine, 4 en Inde, 3 en Iran, 3 en Espagne et 2 au Brésil.

Il est à évoquer également que les auteurs de ces études ont utilisé diverses techniques de Biologie Moléculaire pour la mise en évidence du polymorphisme d'intérêt. Pour la plupart, ces auteurs ont réalisé une PCR-RFLP (18 études), dans 8 d'entre elles, il a été procédé à une RT-PCR, alors que dans 6 études les auteurs ont opté pour un séquençage Sanger.

Ces 32 études ayant examiné l'association entre le polymorphisme C677T du gène *MTHFR* et le risque de survenue d'un cancer colorectal ont rapporté des résultats assez contradictoires. Sur ces études, 23 d'entre elles (71,88%) ont rapporté une association positive et suggèrent que l'allèle T présent en une seule copie chez les hétérozygotes CT et en deux copies chez les homozygotes TT, constitue bien un facteur de risque probable, statistiquement établi, de la pathologie cancéreuse étudiée (Zhu *et al.*, 2010 ; Yang *et al.*, 2010 ; Promthe *et al.*, 2010 ; Naghibalhossain *et al.*, 2010 ; Chandy *et al.*, 2010 ; Karpinsk *et al.*, 2010 ; Guimaracs *et al.*, 2011 ; Guimaracs *et al.*, 2011 ; Li *et al et al.*, 2011 ; Pardini *et al.*, 2011 ; Zhu *et al.*, 2011 ; Vossen *et al.*, 2011 ; Sameer *et al.*, 2011 ; Yin *et al.*, 2012 ; Kim *et al.*, 2012 ; Promthet *et al.*, 2012 ; Lee *et al.*, 2012 ; Plasencia *et al.*, 2013 ; Ashmore *et al.*, 2013 ; Ozen *et al.*, 2014 ; Rai *et al.*, 2014 ; Kim *et al.*, 2015 ; Laka *et al.*, 2021). Neuf études seulement (28,13%), dont trois menées des populations de la Corée du Sud, ont infirmé la présence d'une telle association et rapportent qu'il n'y a aucune différence statistiquement positive dans la distribution des fréquences génotypiques et alléliques entre les patients et les témoins saines (Fernandez *et al .*, 2010 ; Eussen *et al.*, 2010 ; Cui *et al.*, 2010 ; Komlos *et al.*, 2010 ; Jokic *et al.*, 2011 ; Kim *et al.*, 2011 ; Kang *et al.*, 2011 ; Yousef *et al.*, 2013 ; Haerian *et al.*, 2016) (figure 26).



**Figure 26.** Conclusions rapportées par les études incluses dans notre méta-analyse.

Il est intéressant de signaler que des études qui ont été menées sur des populations provenant du même pays ont pu conclure à des résultats contradictoires. À titre d'exemple, et concernant les 8 études menées en Corée du Sud, cinq d'entre elles ont conclu à la présence d'une association statistiquement significative, alors que les trois autres ont rapporté le résultat contraire. La même observation a été constatée également sur les trois études menées en Iran ou deux ont conclu à la présence d'un effet délétère de l'allèle T, alors que la troisième, la plus récente (2016), n'a pas reproduit ce résultat.

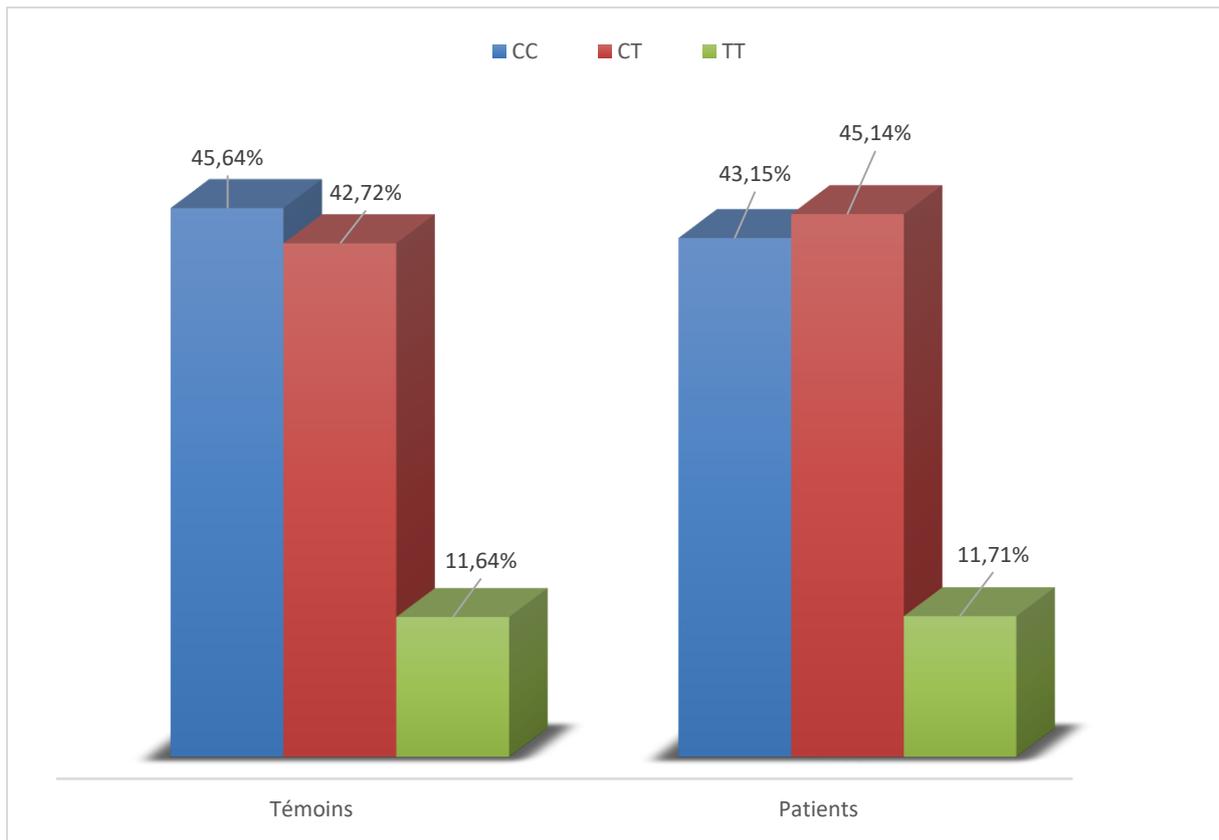
D'un autre côté, les études génétiques construites sur le modèle cas-témoins menées depuis plusieurs années sur les cancers colorectaux différents par rapport aux entités cliniques de cette pathologie cancéreuse incluses dans leurs populations des patients. En effet, certaines études incluent dans la population des patients uniquement les cas de cancer du côlon, alors que d'autres regroupent ensemble ceux du colon et du rectum. D'autres études incluent exclusivement un type histologique particulier, alors que d'autres ont été entreprises sur des formes héréditaires de cette pathologie cancéreuse.

Dans notre série d'études incluses dans cette méta-analyse, tous les auteurs ont inclus des patients atteints d'un cancer colorectal, indépendamment de la localisation, du type histologique et de l'aspect héréditaire.

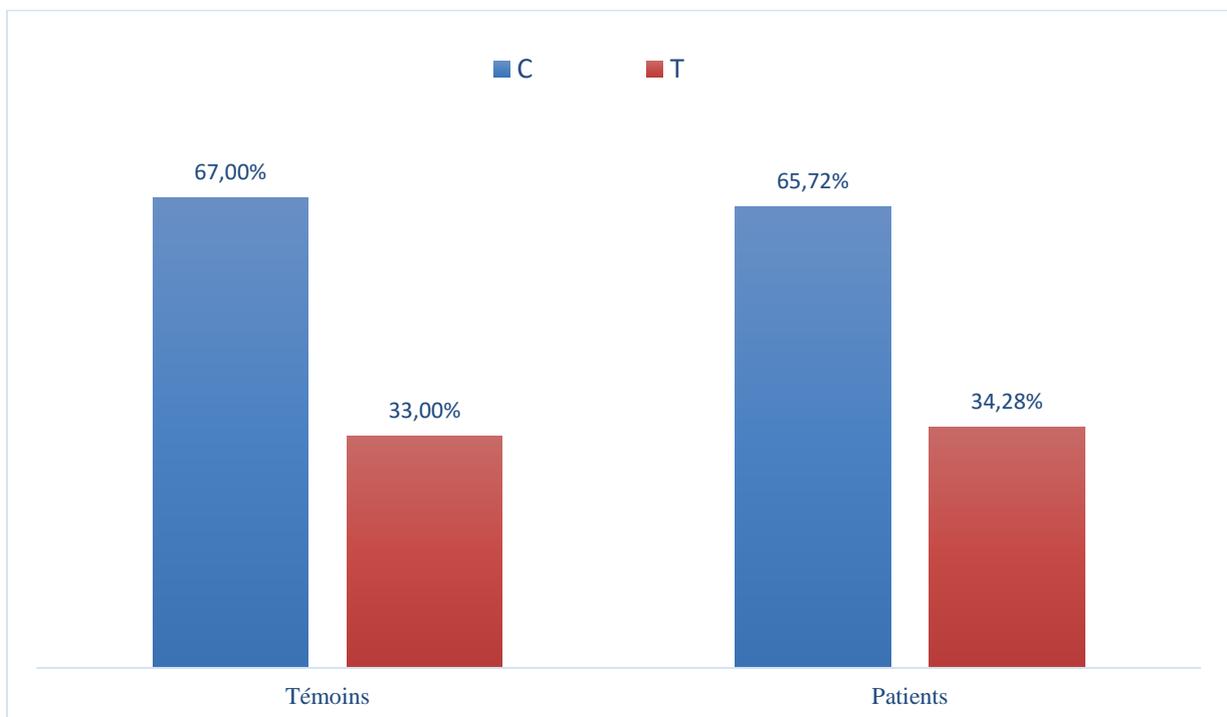
Notre méta-analyse inclut un total de 13151 patients atteints d'un CCR et 16165 témoins supposés sains en bonne santé apparente. Cet effectif assez consistant dans les deux cohortes de patients et de témoins sera garant de la fiabilité des résultats qui seront obtenus à l'issue de cette méta-analyse.

Dans la population des patients, l'assemblage des résultats rapportés par les 32 études incluses dans notre méta-analyse indique des fréquences des génotypes CC, CT et TT qui sont respectivement de 43,15%, 45,14% et 11,71%. Alors que les fréquences des allèles C et T sont respectivement de 65,72% et 34,28%. Pour les populations témoins, les fréquences génotypiques obtenues après les avoir additionnées étaient de 45,64%, 42,72% et 11,64% respectivement pour les génotypes CC, CT et TT. Pour les allèles, les fréquences calculées étaient de 67,00% pour l'allèle C et 33,00% pour l'allèle T.

Les fréquences génotypiques et alléliques additionnées des études incluses dans notre méta-analyse sont résumées dans les figures ci-dessous (figure 27 et 28).



**Figure 27.** Fréquences génotypiques additionnées des études incluses dans la méta-analyse.



**Figure 28.** Fréquences alléliques additionnées des études incluses dans notre méta-analyse.

L'observation des fréquences génotypiques et alléliques calculées à partir des données publiées dans les études que nous avons incluses dans cette méta-analyse révèle des fréquences génotypiques et alléliques révèlent des différences notables, particulièrement dans celles des génotypes homozygotes sauvage (CC) et hétérozygote (CT). En effet, dans la cohorte des patients, le génotype hétérozygote était le plus fréquent (45,14%) suivi par le génotype homozygote CC (43,15%), alors que dans la cohorte des témoins sains, nous avons noté l'inverse. En effet, le génotype CC était le plus fréquent (45,64%), suivi du génotype CT (42,72%). Il est à noter aussi que, dans les deux cohortes de patients et de témoins, le génotype homozygote muté, le moins fréquent dans les deux séries, est retrouvé à des fréquences très similaires : 11,71% pour les patients vs.11,64%. En ce qui concerne les fréquences alléliques obtenues dans les deux cohortes, les proportions obtenues étaient très proches ; respectivement de 65,72% et 67,00% pour l'allèle C et 34,28% et 33,00% pour l'allèle T.

Face à ces données assez confuses qui ne permettent pas de tirer des conclusions claires quant à l'implication du polymorphisme C677T de la *MTHFR* dans la genèse des cancers colorectaux, la réalisation d'une étude systématique de type méta-analyse est l'approche idéale pour trancher la question de la présence ou l'absence de risque potentiel conféré par l'allèle délétère T. Dans ce sens, nous avons entrepris la réalisation d'une méta-analyse incluant toutes les études sélectionnées précédemment selon les critères du guide PRISMA. Les données correspondantes aux études incluses dans notre méta-analyse ont été introduites dans le logiciel utilisé à cette fin (CMA software 3.0).

### **2.3. Vérification et ajustement de l'équilibre de *Hardy-Weinberg***

Dans le cadre de la réalisation d'une méta-analyse d'études de type cas-témoins, il est fortement recommandé de débiter par une vérification, suivie d'un ajustement, de l'équilibre de *Hardy-Weinberg*. Les résultats obtenus sont détaillés dans le tableau ci-après

Tableau IV. Calcul de l'équilibre de *Hardy-Weinberg* ajusté pour les études incluses dans la méta-analyse.

Auteur	Pays	CC Cas	CT Cas	TT Cas	CC Témoins	CT Controls	TT Témoins	HW P value	HW-ajusté P value
Zhu et al., 2010	Chine	88	102	26	50	53	8	0,2276	0,5188
Fernandez et al., 2010	Espagne	89	52	2	44	50	9	0,3219	0,5602
Yang et al., 2010	Corée	58	61	22	62	75	28	0,5157	0,7501
Promthe et al., 2010	Chine	104	26	0	94	31	5	0,2432	0,5188
Naghibalhossain et al., 2010	Iran	64	80	7	150	68	13	0,1629	0,4529
Chandy et al., 2010	Inde	74	25	1	60	19	1	0,7108	0,8795
Eussen et al., 2010	Europe	567	608	154	1019	1076	271	0,6077	0,8455
Cui et al., 2010	Corée	622	923	284	540	863	297	0,1326	0,4253
Karpinsk et al., 2010	Islande	74	97	15	71	55	14	0,4913	0,7486
Komlos et al., 2010	Hongrie	398	427	126	442	380	117	0,0137	0,0877
Guimaracs et al., 2011	Brésil	6	6	0	92	79	17	0,9945	0,9945
Guimaracs et al., 2011	Brésil	42	44	15	92	79	17	0,9945	0,9945
Jokic et al., 2011	Croatie	139	130	31	142	130	28	0,8227	0,9196
Li et al et al., 2011	Chine	68	54	15	55	64	26	0,3326	0,5602
Kim et al., 2011	Corée	30	30	7	15	21	17	0,1329	0,4253
Pardini et al., 2011	Tchèque	317	307	42	613	627	136	0,184	0,4529
Zhu et al., 2011	Inde	29	42	15	49	41	10	0,7421	0,8795
Kang et al., 2011	Corée	87	134	34	145	238	65	0,0391	0,203
Vossen et al., 2011	Allemagne	737	823	202	795	807	209	0,8463	0,9196
Sameer et al., 2011	Inde	59	18	9	121	27	12	0	0
Yin et al., 2012	Chine	124	167	79	139	178	53	0,742	0,8795
Kim et al., 2012	Corée	265	393	129	205	289	162	0,0032	0,0256
Promthet et al., 2012	Thaïlande	93	18	1	185	49	8	0,0444	0,203
Lee et al., 2012	Corée	250	229	52	464	391	149	0	0
Yousef et al., 2013	Jordanie	79	45	4	59	45	12	0,4396	0,7034
Plasencia et al., 2013	Espagne	32	16	2	44	50	9	0,3219	0,5602
Ashmore et al., 2013	Corée	241	309	75	263	259	0	0	0
Ozen et al., 2014	Turquie	36	32	18	207	5	0	0,8621	0,9196
Rai et al., 2014	Inde	137	17	1	261	31	2	0,3181	0,5602
Kim et al., 2015	Corée	159	248	70	172	265	77	0,1254	0,4253
Haerian et al., 2016	Iran	607	421	95	667	523	108	0,7012	0,8795
Laka et al., 2021	Iran	0	52	7	61	37	2	0,1766	0,4529

Les études d'association cas-témoins sont basées sur l'analyse directe d'un polymorphisme en comparant la fréquence des génotypes des patients atteints de la pathologie à celle des témoins appariés. Pour cela, des calculs sont réalisés par la loi du  $\chi^2$ , calculée à partir d'un test de  $\chi^2$ , qui ne peut être réalisé que pour les populations en équilibre d'*Hardy-Weinberg*, c'est-à-dire que les génotypes doivent être distribués de façon aléatoire dans la population. Cette loi du  $\chi^2$  permet de comparer les valeurs obtenues aux valeurs attendues. Le résultat de cette loi, appelé *p*-value, est compris entre 0 et 1 et correspond à la chance d'obtenir par hasard le même résultat sous l'hypothèse nulle. Un résultat est significatif pour des valeurs inférieures à 5% avec un intervalle de confiance de 95% et un degré de liberté égal à 1.

Il est à signaler que toutes les études incluses dans notre méta-analyse indiquent dans les publications correspondantes que les fréquences génotypiques rapportées dans leurs populations respectives de patients et de témoins étaient en équilibre de *HWE*. Néanmoins, nos calculs par le logiciel utilisé rapportent que les génotypes des deux cohortes de plusieurs de ces études ne le sont pas, car la valeur de *p* de l'équilibre de *HWE* ajusté était inférieure au seuil de significativité traditionnellement fixé à 0,05. En effet, sur les 32 études incluses dans notre méta-analyse, sept d'entre elles n'étaient pas en équilibre *HWE* : Komlos *et al.*, 2010 ; Kang *et al.*, 2011 ; Sameer *et al.*, 2011 ; Kim *et al.*, 2012 ; Lee *et al.*, 2012 ; Promthet *et al.*, 2012 ; Ashmore *et al.*, 2013. Pour quatre d'entre elles (Sameer *et al.*, 2011 ; Kim *et al.*, 2012 ; Lee *et al.*, 2012 ; Ashmore *et al.*, 2013), même l'ajustement par le logiciel de méta-analyse utilisé était impossible. Cela révèle des fréquences génotypiques qui sont très éloignées de cet équilibre. Il est facile de constater sur le tableau résumant les fréquences génotypiques de ces études, que la fréquence du génotype homozygote muté (TT) est très faible, ou ces fréquences sont trop différentes de la tendance générale de répartition du polymorphisme relevée chez les témoins.

Ces études dont les populations ne sont pas en équilibre peuvent introduire un biais certain dans notre étude, ce qui pourra fausser les conclusions de l'étude d'association réalisée par cette méta-analyse. Nous tiendrons compte de ce constat dans l'interprétation finale des résultats obtenus.

## 2.4. Analyse quantitative

Les principaux résultats de cette méta-analyse sont répertoriés dans le tableau V (résultats des tests d'association). Les diagrammes en forêt (Forest plot) des modèles de comparaisons de méta-analyses sont présentés aux figures 29, 30, 31, 32, 33, 34 et 35.

**Tableau V.** Résultats des tests d'association selon les différents modèles de comparaison.

<i>Modèle</i>		<i>OR</i>	<i>95%-CI</i>	<i>p-value</i>
<b>Modèle allélique (C vs. T)</b>	Fixed effect	1,0061	[0,9710; 1,0426]	0,7358613241
	Random effect	1,0520	[0,9389; 1,1786]	0,3823207595
<b>Modèle récessif (CC vs. CT+TT)</b>	Fixed effect	0,9075	[0,8416; 0,9785]	0,011539286
	Random effect	0,9161	[0,7734; 1,0852]	0,3106834175
<b>Modèle dominant (CC+CT vs. TT)</b>	Fixed effect	1,0261	[0,9775; 1,0772]	0,2981772974
	Random effect	1,0623	[0,9323; 1,2103]	0,3644049687
<b>Modèle hétérozygote (CT vs. CC+TT)</b>	Fixed effect	1,0587	[1,0092; 1,1105]	0,0195715775
	Random effect	1,1105	[0,9940; 1,2405]	0,0638048832
<b>CC vs. TT</b>	Fixed effect	0,9214	[0,8496; 0,9993]	0,0480226945
	Random effect	0,9364	[0,7687; 1,1407]	0,5140068788
<b>CC vs. CT</b>	Fixed effect	0,8916	[0,8235; 0,9654]	0,0046740693
	Random effect	0,8837	[0,7618; 1,0252]	0,1028943866
<b>CT vs. TT</b>	Fixed effect	1,0431	[0,9912; 1,0978]	0,1051748012
	Random effect	1,0790	[0,9578; 1,2156]	0,2112233574

- **Fixed effect:** méthode d'estimation à effet fixe : variance inverse.
- **Random effect:** Méthode d'estimation des effets aléatoires de DerSimonian-Laird.

Les résultats des tests d'association selon les différents modèles de comparaison, avec la méthode d'estimation à effet fixe ainsi que celle des effets aléatoires, ont mis évidence, selon plusieurs modèles, des associations significatives avec des valeurs inférieures au seuil de significativité fixé à 0,05. En effet, nous avons relevé des associations positives selon le modèle récessif à effet fixe ( $p = 0,011$ ), selon le modèle hétérozygote à effet fixe également ( $p = 0,019$ ), ainsi que selon les modèles de comparaison à effet fixe de CC vs. TT et CC vs. CT dont les valeurs de  $p$  étaient respectivement 0.048 et 0.004. Ces résultats suggèrent que l'allèle T, récessif, supposé délétère, constitue un facteur de risque probable dans la survenue des cancers colorectaux chez les individus qui en sont porteurs ; les individus avec le génotype TT et à un moindre degré ceux avec le génotype CT. L'analyse des représentations graphiques en forêt confirme cette observation.

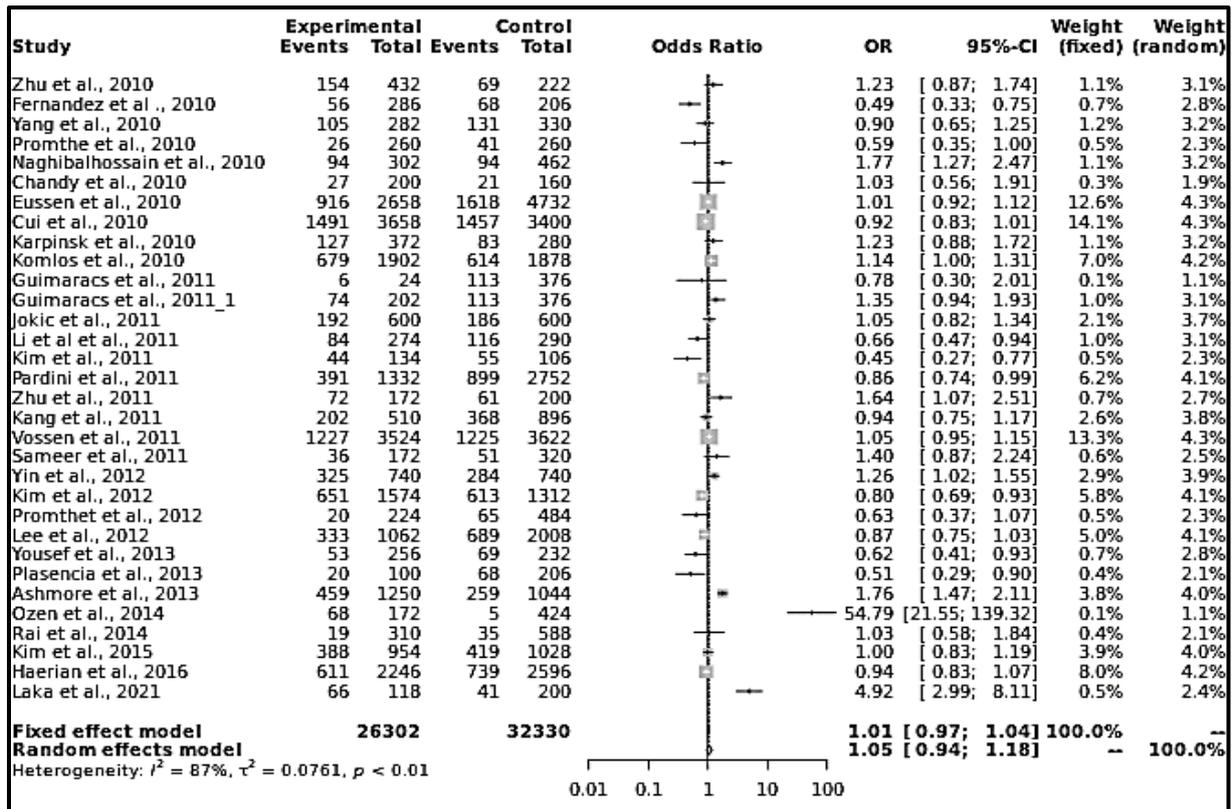


Figure 29. Graphique en forêt selon le modèle de comparaison allélique (C vs. T).

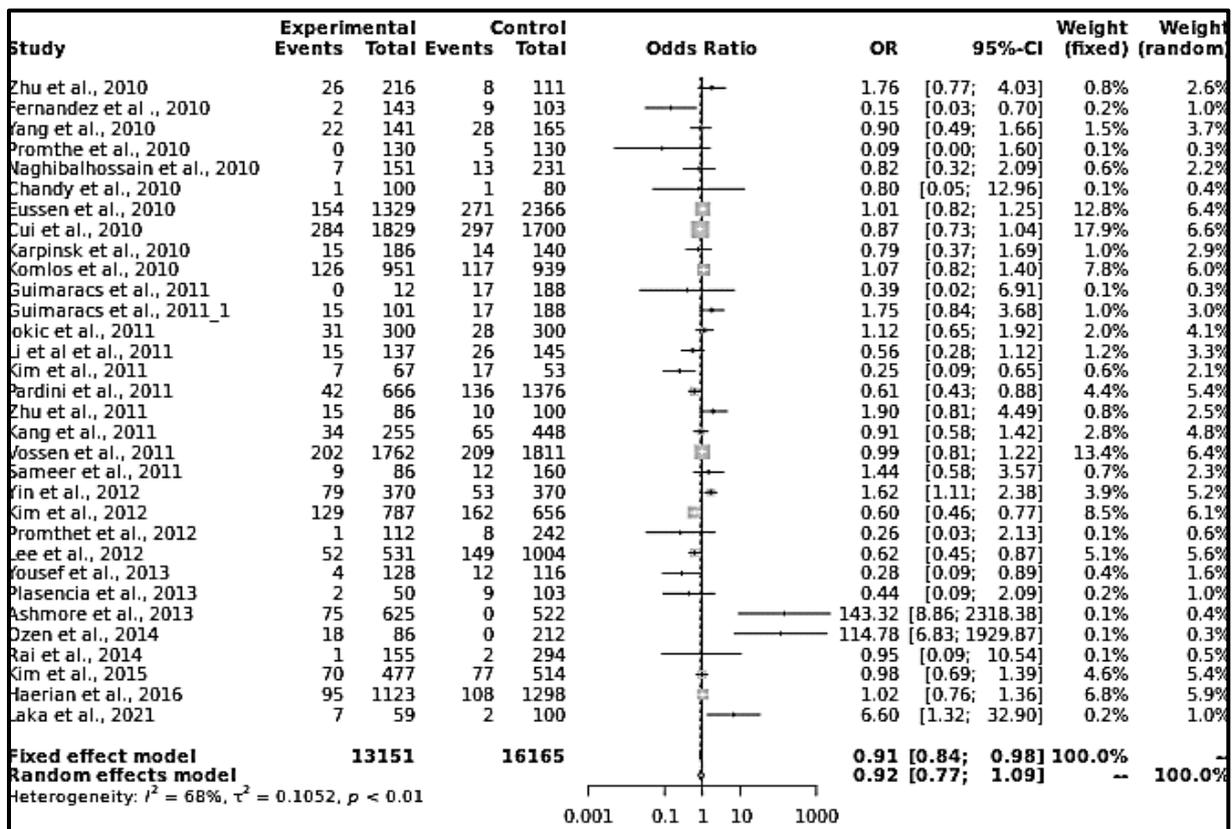


Figure 30. Graphique en forêt selon le modèle de comparaison récessif (CC vs. CT+TT).

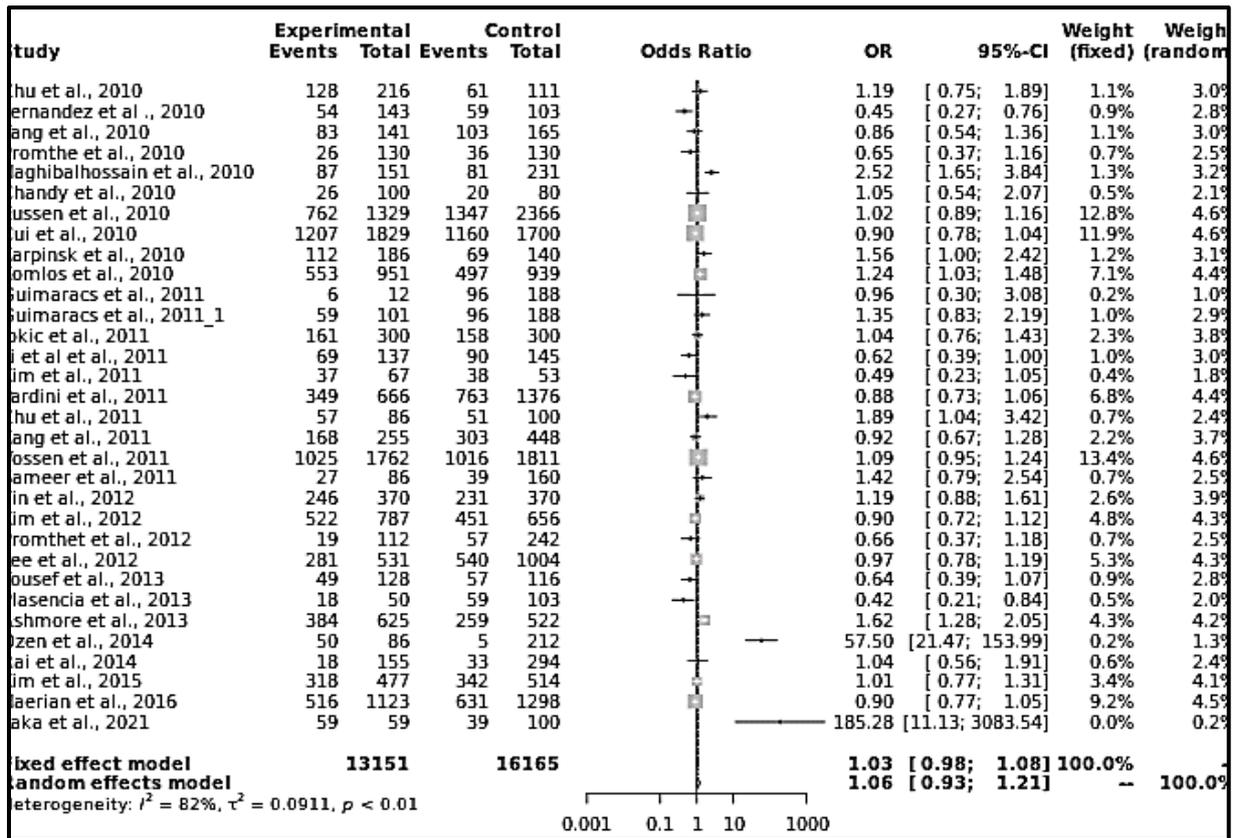


Figure 31. Graphique en forêt selon le modèle de comparaison dominant (CC+CT vs. TT).

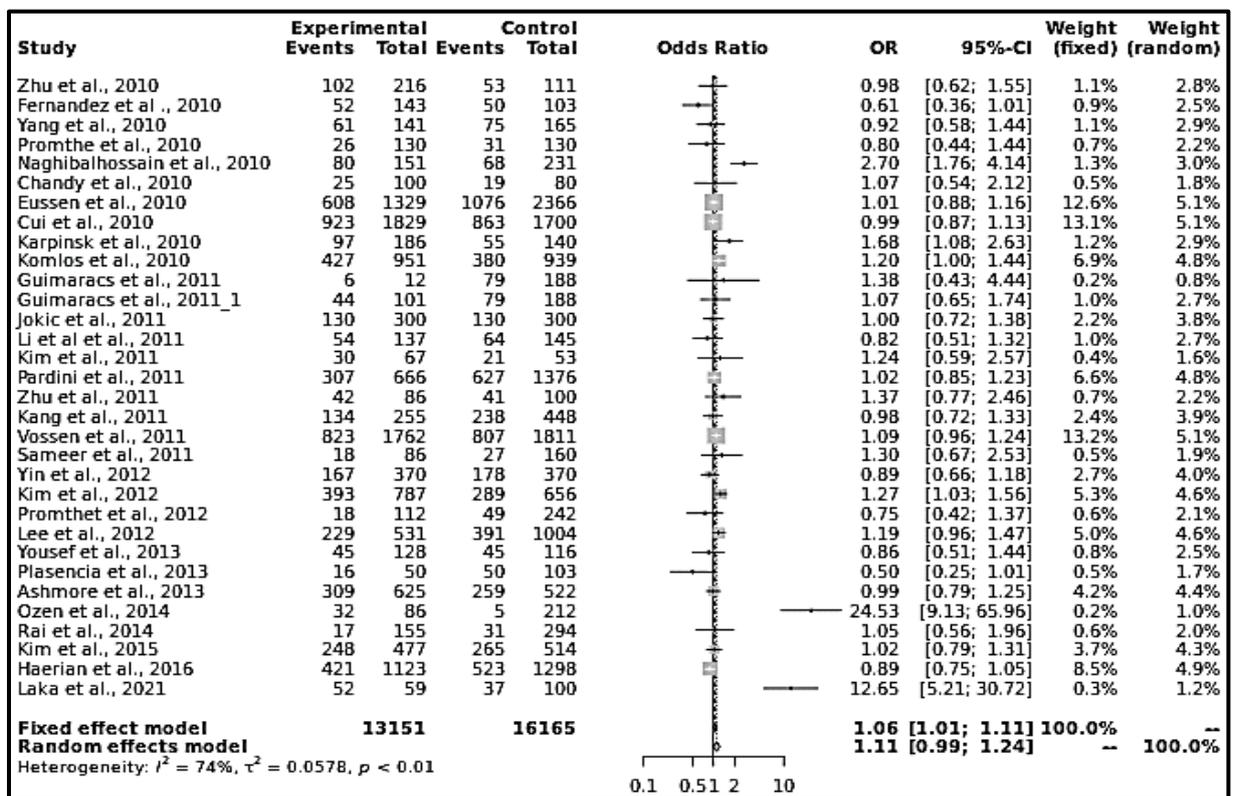


Figure 32. Graphique en forêt selon le modèle de comparaison co-dominant (CT vs. CC+TT).

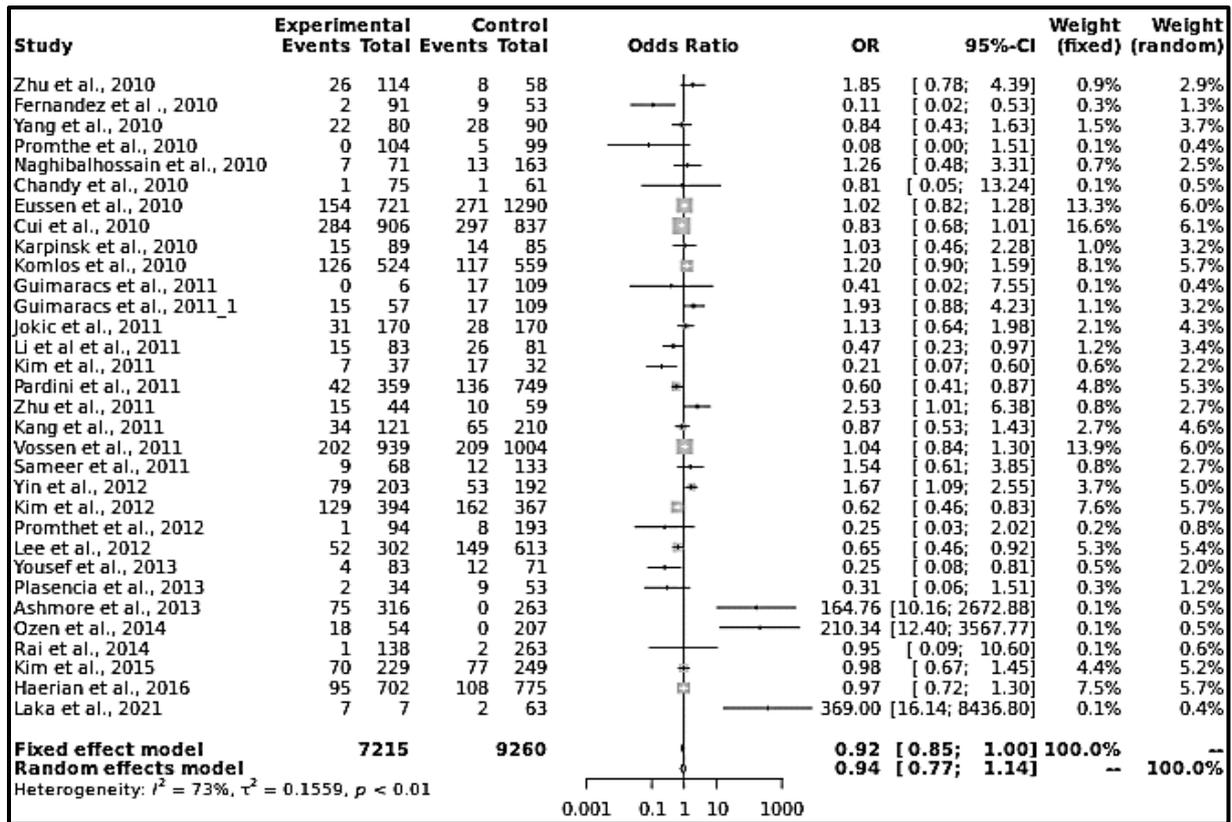


Figure 33. Graphique en forêt selon le modèle de comparaison CC vs. TT.

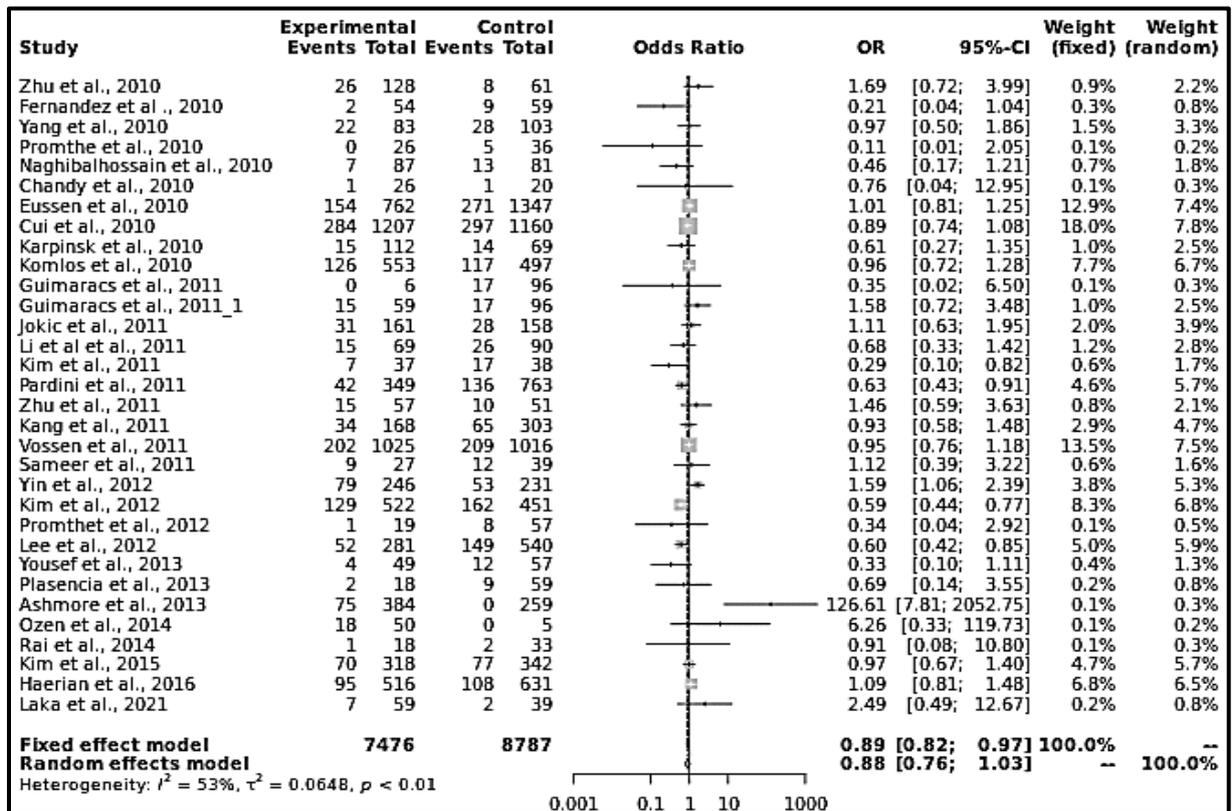


Figure 34. Graphique en forêt selon le modèle de comparaison CC vs. CT.

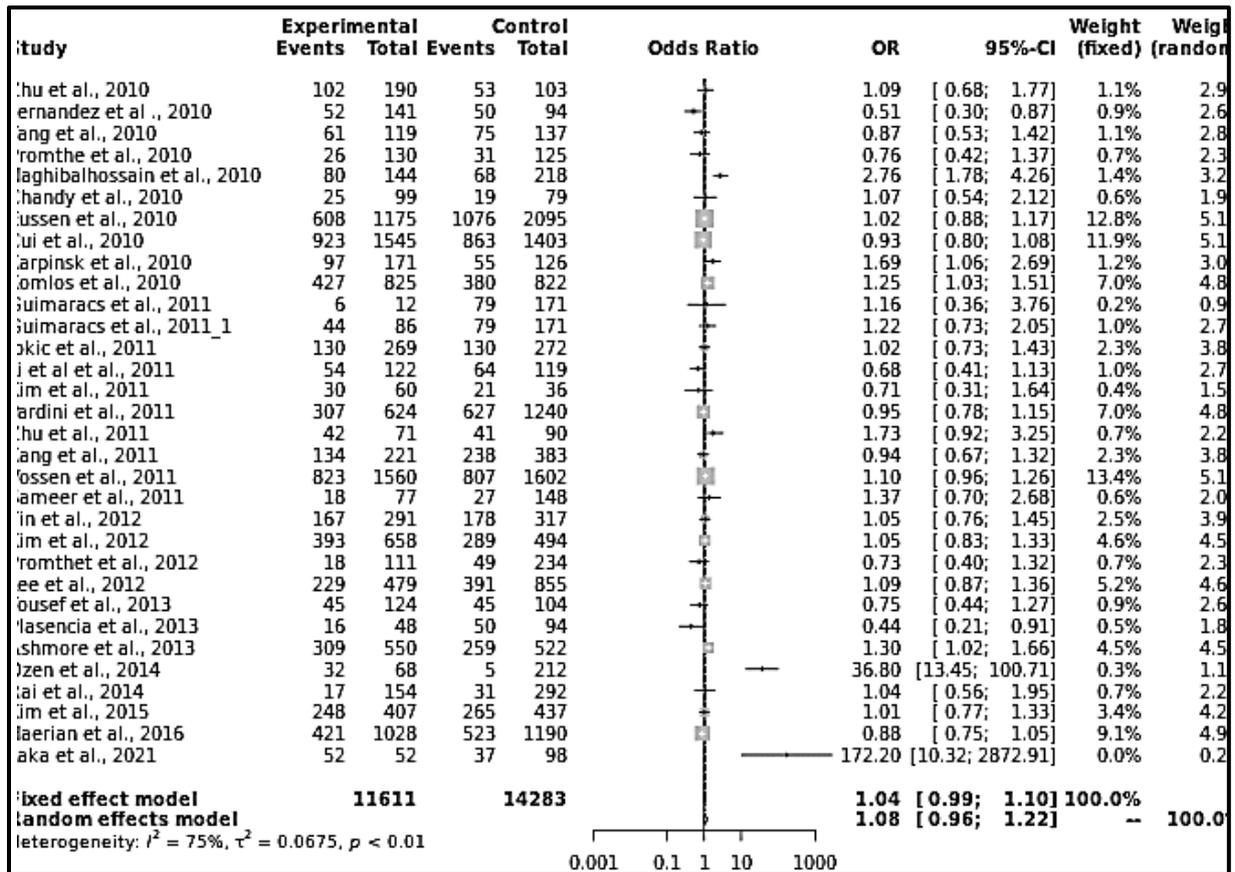


Figure 35. Graphique en forêt selon le modèle de comparaison CT vs. TT.

Nous avons par la suite, dans cette méta-analyse, essayé d'examiner l'effet de ce l'origine ethnique, caucasienne et asiatique, prises séparément.

Comme pratiquement pour tous les variants alléliques de type SNP, il subsiste une grande hétérogénéité dans la distribution du polymorphisme C677T de la *MTHFR* dans la population générale à travers le monde, suggérant ainsi un effet probable de l'origine ethnique de la population d'étude qui doit être pris en considération dans la réalisation de toute étude systématique de type cas-témoins, car les études incluses ont été réalisées dans des pays différents et sur différentes ethnies ce qui introduit un probable biais de confusion.

Il est à préciser que pour il est pour les 32 études incluses dans notre méta-analyse, aucune n'a été réalisée spécifiquement sur des populations afro-américaines. Dans ce sens, l'analyse statistique par sous-groupe de l'effet de l'origine ethnique sera réalisée uniquement pour les deux ethnies : asiatiques vs caucasiens. Les résultats que nous avons obtenus sont mentionnés dans le tableau ci-dessous (tableau VI).

**Tableau VI.** Analyse statistique par sous-groupe de l'effet de l'origine ethnique (asiatiques vs caucasiens).

Modèle	Ethnie	Nombre d' études	Test d'association			Test d'hétérogénéité			Biais de publication
			OR	95% CI	p-value	Modèle	p-value	I <sup>2</sup>	
<b>Modèle allélique (C vs. T)</b>	Overall	32	1.0520	[0,9389; 1,1786]	0,382321	Random	0	0,8727	0,3741
	Asian	20	1,0611	[0,9162; 1,2290]	0,428649	Random	0	0,8616	0,367
	Caucasian	12	1,0421	[0,8552; 1,2699]	0,682327	Random	0	0,8962	0,7244
<b>Modèle récessif (CC vs. CT+TT)</b>	Overall	32	0,9161	[0,7734; 1,0852]	0,310683	Random	0	0,6753	0,7237
	Asian	20	0,935	[0,7404; 1,1806]	0,57196	Random	0	0,6914	0,3955
	Caucasian	12	0,899	[0,6915; 1,1688]	0,426572	Random	0,0007	0,66	0,6575
<b>Modèle dominant (CC+CT vs. TT)</b>	Overall	32	1,0623	[0,9323; 1,2103]	0,364405	Random	0	0,8154	0,3069
	Asian	20	1,0443	[0,8978; 1,2148]	0,574094	Random	0	0,737	0,2489
	Caucasian	12	1,1081	[0,8653; 1,4190]	0,415925	Random	0	0,884	0,6602
<b>Modèle hétérozygote (CT vs. CC+TT)</b>	Overall	32	1,1105	[0,9940; 1,2405]	0,063805	Random	0	0,7425	0,1449
	Asian	20	1,1121	[0,9664; 1,2796]	0,137998	Random	0	0,7074	0,1529
	Caucasian	12	1,1144	[0,9172; 1,3540]	0,275532	Random	0	0,8008	0,5167
<b>CC vs. TT</b>	Overall	32	0,9364	[0,7687; 1,1407]	0,514007	Random	0	0,727	0,5632
	Asian	20	0,959	[0,7325; 1,2555]	0,760582	Random	0	0,728	0,2322
	Caucasian	12	0,9153	[0,6717; 1,2472]	0,574998	Random	0	0,732	0,6781
<b>CC vs. CT</b>	Overall	32	0,8837	[0,7618; 1,0252]	0,102894	Random	0,0002	0,535	0,9173
	Asian	20	0,9008	[0,7209; 1,1256]	0,358104	Random	0,0001	0,621	0,6235
	Caucasian	12	0,9166	[0,8127; 1,0338]	0,155934	Fixed	0,1349	0,3197	0,3335
<b>CT vs. TT</b>	Overall	32	1,0790	[0,9578; 1,2156]	0,211223	Random	0	0,7473	0,2083
	Asian	20	1,0613	[0,9272; 1,2147]	0,38799	Random	0,0001	0,6264	0,147
	Caucasian	12	1,1186	[0,8905; 1,4052]	0,335251	Random	0	0,8451	0,598

Après la génération des calculs par le logiciel de méta-analyse, et prenant en considération la variation ethnique et populationnelle entre les études incluses, les résultats obtenus suggèrent qu'il n'y a aucune différence de l'effet possiblement délétère attribué à l'allèle T entre Asiatique et Caucasiens.

Il est à rappeler que dans notre méta-analyse, nous avons inclus 20 études réalisées sur des populations provenant de la région de l'Asie, et 12 études sur des populations caucasiennes provenant, pour la plupart, de pays européens.

## 2.5. Test d'hétérogénéité

Les résultats du test d'hétérogénéité selon les cinq modèles génétiques de comparaison sont tous très significatifs, car inférieurs au seuil de 0,05. Il est intéressant de noter que, pour ces sept modèles de comparaison, la valeur de  $p$  est inférieure même à 0,01 ce qui révèle une extrême hétérogénéité dans les fréquences génotypiques et alléliques rapportées par les études incluses dans notre méta-analyse.

**Tableau VII.** Résultats du test d'hétérogénéité.

Modèle	$\tau^2$	H	$I^2$	Q	$p$ -value
<b>Modèle allélique (C vs. T)</b>	0,08	2,80	0,87	243,54	0,00
<b>Modèle récessif (CC vs. CT+TT)</b>	0,11	1,75	0,68	95,46	0,00
<b>Modèle dominant (CC+CT vs. TT)</b>	0,09	2,33	0,82	167,93	0,00
<b>Modèle hétérozygote (CT vs. CC+TT)</b>	0,06	1,97	0,74	120,41	0,00
<b>CC vs. TT</b>	0,16	1,91	0,73	113,56	0,00
<b>CC vs. CT</b>	0,06	1,47	0,54	66,66	0,00
<b>CT vs. TT</b>	0,07	1,99	0,75	122,70	0,00

- $\tau^2$  : écart-type estimé des effets sous-jacents entre les études,
- H : Hétérogénéité,
- $I^2$  : pourcentage de variation entre les études due à l'hétérogénéité plutôt qu'au hasard,
- Q : la mesure de Cochran de l'hétérogénéité est, qui est calculée comme la somme pondérée des différences au carré entre les effets des études individuelles et l'effet groupé entre les études, les pondérations étant celles utilisées dans la méthode de regroupement.

En raison de cette forte hétérogénéité, nous avons effectué une méta-régression logistique et une analyse de sous-groupes pour explorer les sources potentielles d'hétérogénéité avec les covariables suivantes : origine ethnique (asiatique, caucasienne) et approches de génotypage (PCR-RFLP, RT-PCR ou séquençage).

Après avoir estimé la contribution potentielle de ces deux variables, nous n'avons observé aucune valeur de  $p$  inférieure au seuil de 0,05, ce qui signifiait que cette hétérogénéité constatée dans notre méta-analyse ne pourrait pas être attribuée à l'origine ethnique ou à la technique de génotypage utilisée.

D'autres facteurs de confusion existent tels que la taille des cohortes des patients et des témoins très différentes entre études avec des extrêmes allant de 12 (Guimaracs *et al.*, 2011) à 1829 (Cui *et al.*, 2010) pour la cohorte des patients, des extrêmes allant de 53 (Kim *et al.*, 2011) à 2366 (Eussen *et al.*, 2010) pour la population des témoins. Une autre explication est que la variation interindividuelle de ce polymorphisme dans la population générale pourrait expliquer cette hétérogénéité.

### 2.6. Analyse de sensibilité et biais de publication

Les graphiques en entonnoir de Begg (aussi appelés « funnel plot ») ont été générés par le logiciel utilisé (figures 36, 37, 38, 39, 40, 41 et 42) et le test d' Egger a été réalisé selon les recommandations de l'approche PRISMA pour évaluer l'effet du biais de publication (tableaux VI et VII) de la littérature sur le polymorphisme *MTHFR* C677T et le risque global de survenue d'un cancer colorectal inclus dans la méta-analyse.

La réalisation d'un funnel-plot (graphique en forme d'entonnoir inversé) permet de montrer, en fonction de la précision des études ou de la taille de l'échantillon en ordonnée d'une part, et de la taille de l'effet du facteur de risque étudiée (effect size) en abscisse d'autre part, que certaines publications sont manquantes : la répartition des points n'est pas homogène autour de la vraie valeur, ne remplissant pas une image en entonnoir inversée.

L'examen des graphiques en entonnoir généré par le logiciel de méta-analyse utilisé a permis de mettre en évidence un biais statistique dans plusieurs publications retenues dans cette étude et ce selon un ou plusieurs modèles de comparaison.

En effet, les études de Ozen *et al.*, 2014 menée sur une population turque, et celles de Laka *et al.*, 2021 réalisée sur une population iranienne, ont démontré un biais statistique important par rapport aux autres études incluses dans la méta-analyse, et ce selon les sept modèles génétiques de comparaison (figures 36, 37, 38, 39, 40, 41 et 42). Cela peut être expliqué par la taille assez faible de la cohorte des patients atteints de CCR qui était respectivement de 86 et 59 patients, et ce en comparaison avec les autres études.

Nous avons relevé également que l'étude réalisée par Ashmore *et al.*, 2013 sur une population originaire de la Corée du Sud comprenant 625 patients atteints de CCR et 522 témoins présumé sains est présentée comme étant biaisée par le logiciel, et ce selon les modèles de comparaison récessif (TT vs. TC+CC), TT vs. CC et TT vs. TC (figures 37, 40 et 42).

Il est intéressant de noter que ces trois études statistiquement biaisées selon notre méta-analyse ont conclu toute à présence d'un effet probable du polymorphisme étudié comme facteur de risque de cette pathologie cancéreuse.

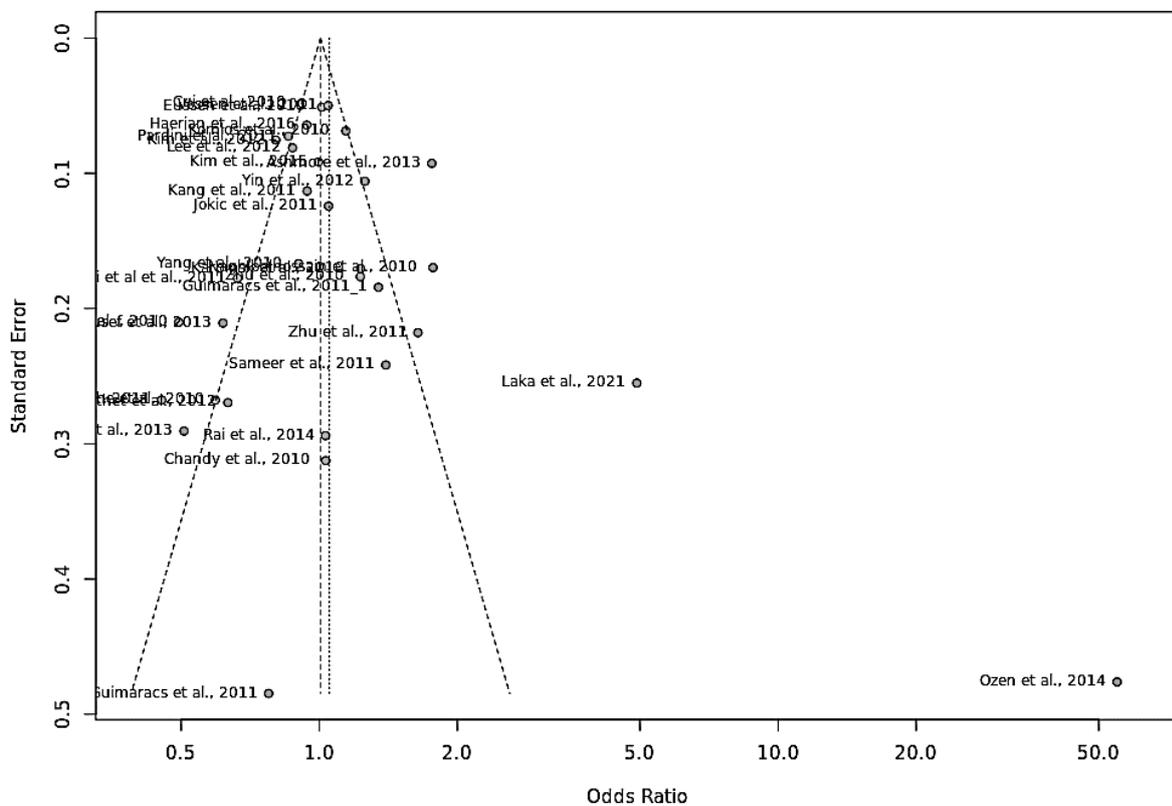


Figure 36. Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison allélique (C vs. T).

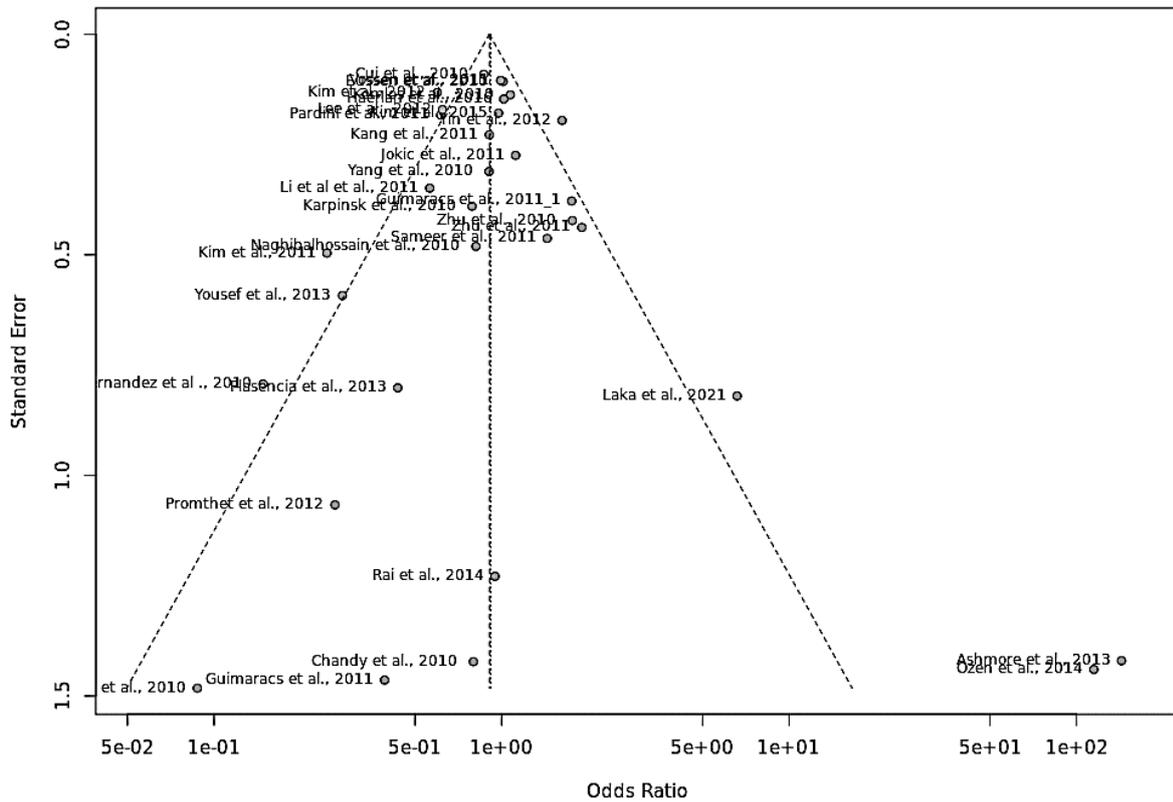


Figure 37. Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison récessif (CC vs. CT+TT).

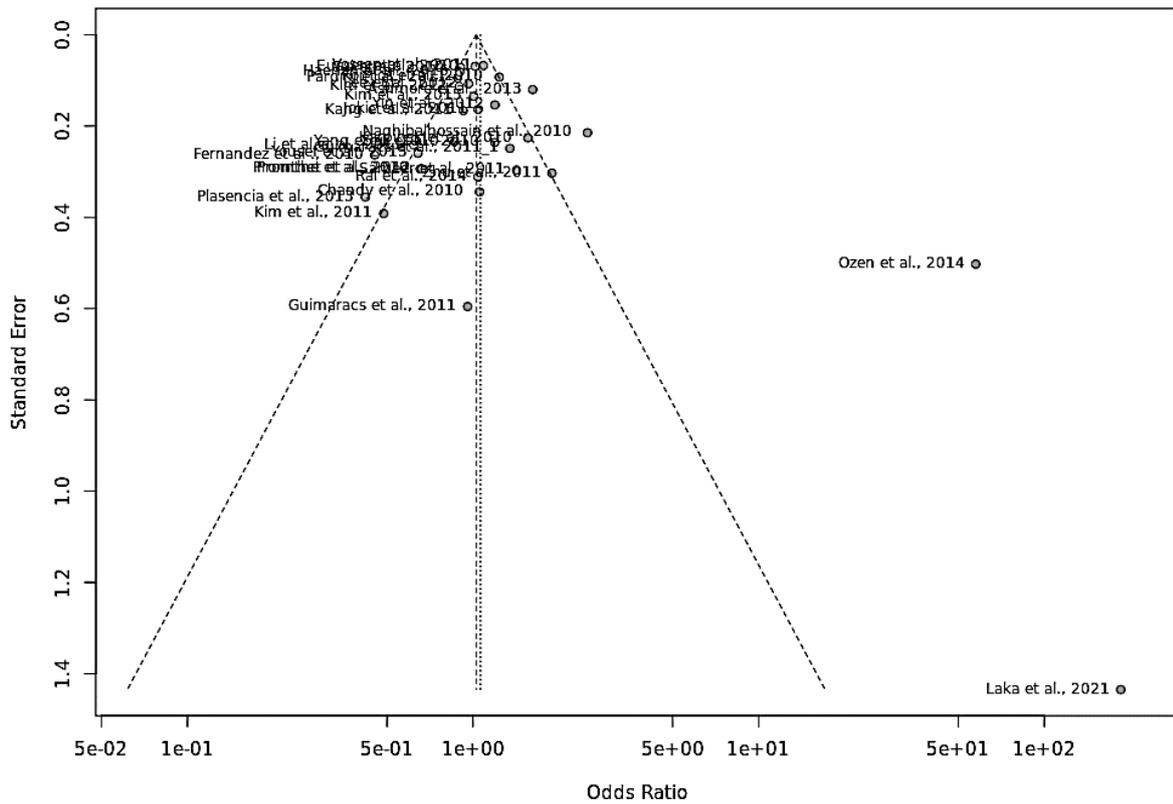


Figure 38. Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison dominant (CC+CT vs. TT).

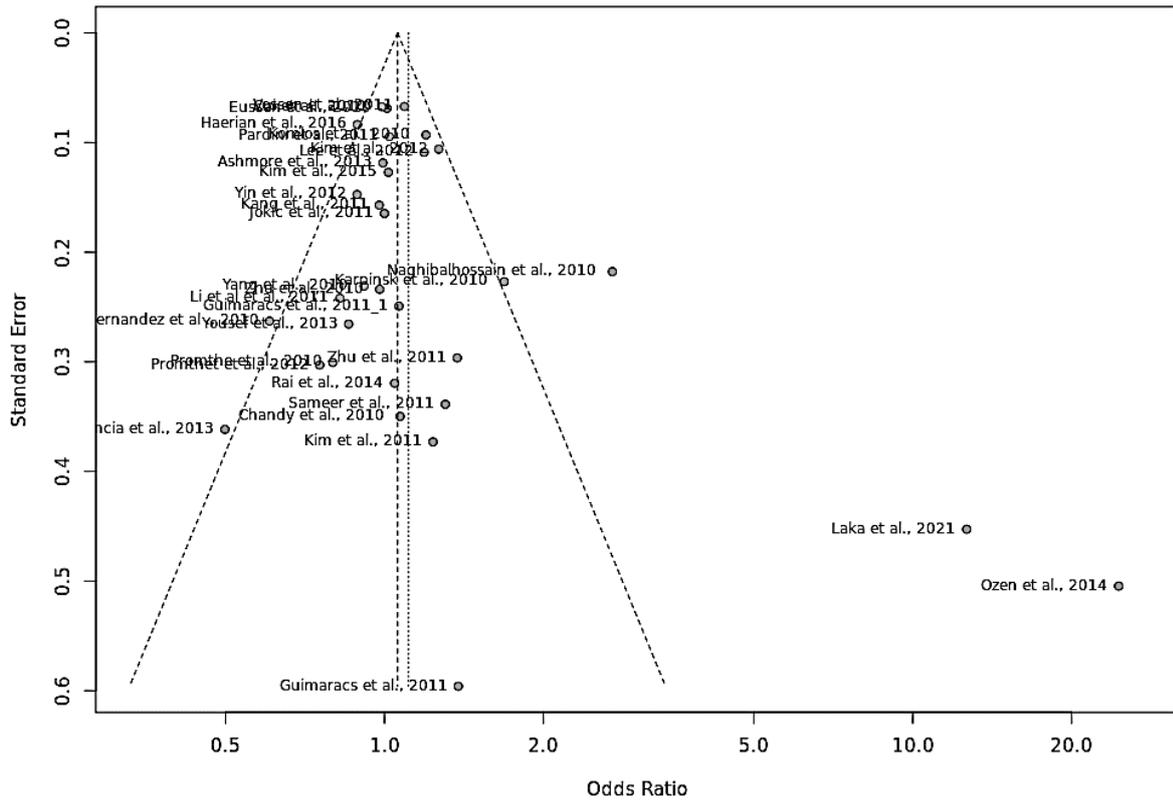


Figure 39. Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison codominant (CT vs. CC+TT).

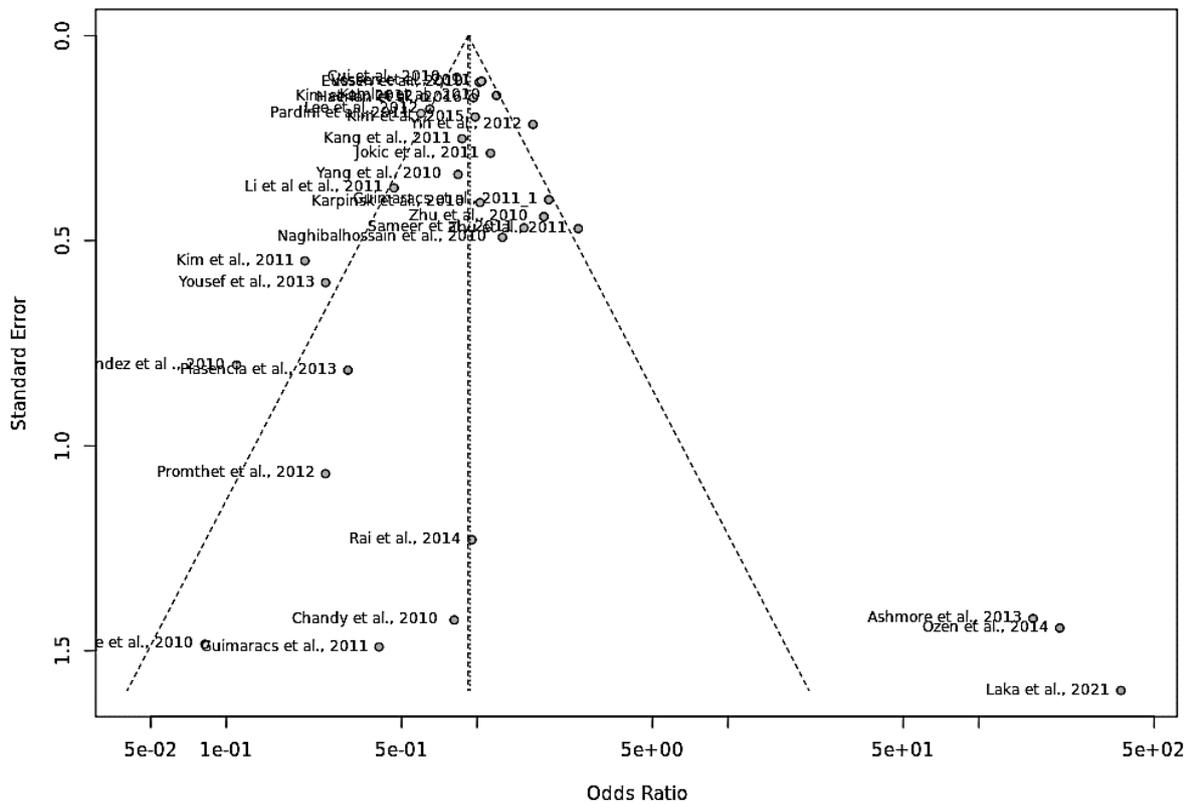


Figure 40. Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison CC vs. TT.

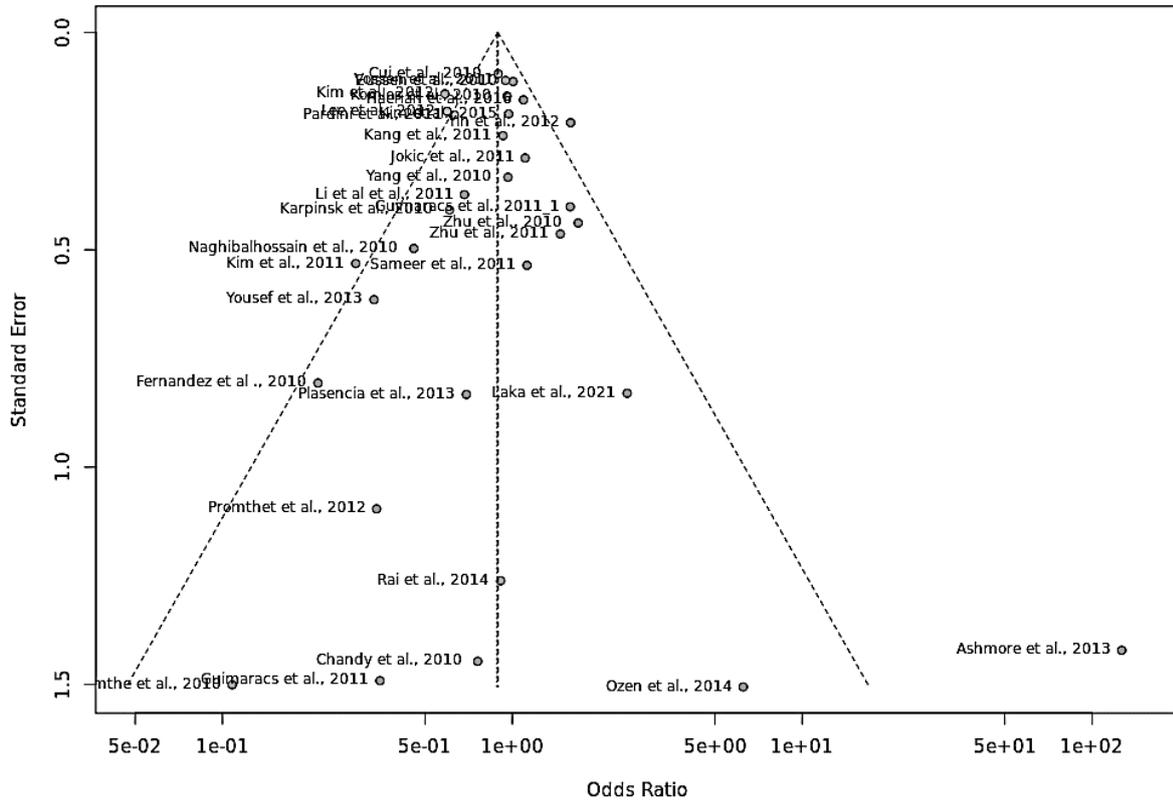


Figure 41. Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison CC vs. CT.

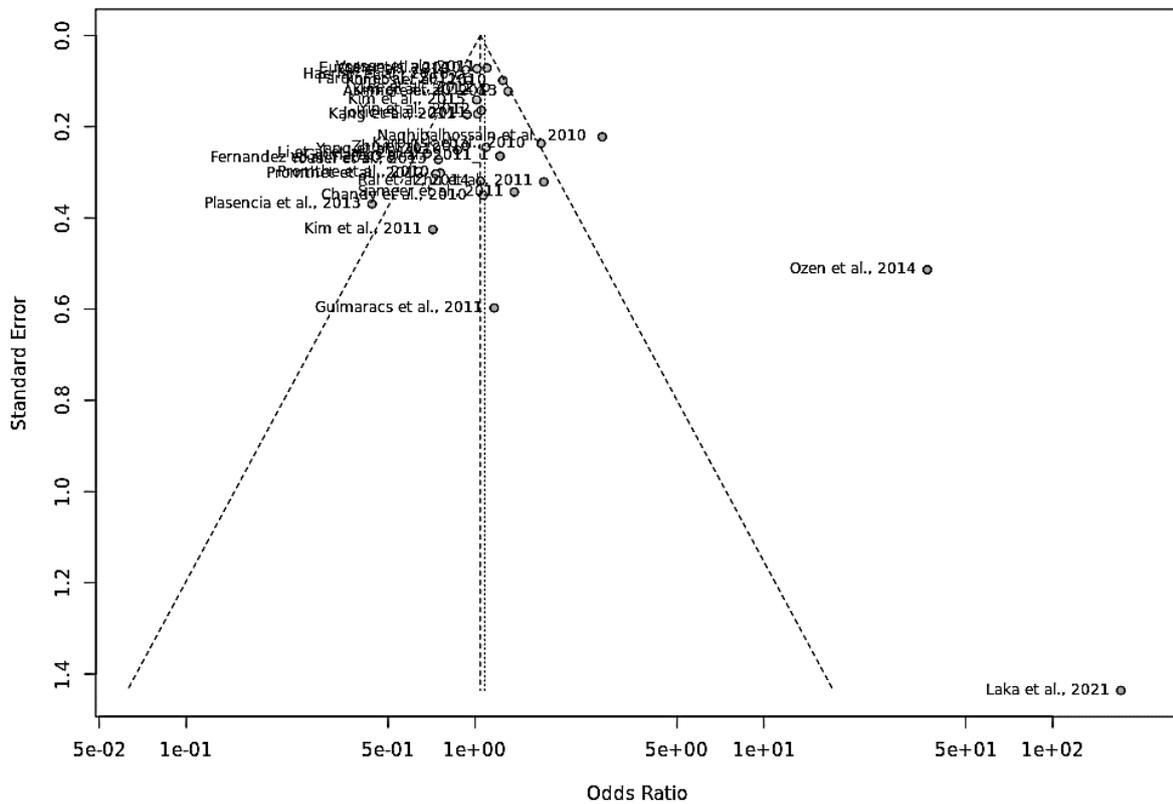


Figure 42. Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison CT vs. TT.

Comme c'est le cas pour toutes les études bâties sur le modèle cas-témoins, celles incluses dans notre méta-analyse examinant l'effet du polymorphisme C677T du gène *MTHFR* et le risque de survenue d'un CCR rapportent des conclusions opposées. En effet, comme cela a été exposé au début, sur les 32 études incluses dans cette revue systématique, 23 d'entre elles ont affirmé la présence de cette association, alors que 9 d'entre elles rapportent le fait que ce variant n'a aucune conséquence sur le risque de survenue de type de cancers.

Face à des conclusions aussi hétérogènes, particulièrement dans ce cas de figure, et selon les recommandations du guide PRISMA pour la réalisation d'une revue systématique, il est indispensable de procéder à la recherche d'un biais de publication.

À l'instar de ce qui a été mentionné précédemment, les présentations graphiques en entonnoir ont permis de mettre en exergue des biais de publications plus ou moins importants dans plusieurs études incluses dans notre méta-analyse (Ozen *et al.*, 2014 ; Laka *et al.*, 2021 et à un moindre niveau celle de Ashmore *et al.*, 2013).

En ce qui concerne le test d'Egger appliqué selon les sept modèles génétiques de comparaison, que ce soit en tenant compte de l'hétérogénéité qui peut être due à l'origine ethnique (caucasiens ou asiatiques), toutes les valeurs de  $p$  relatives à ce test de biais étaient supérieures au seuil de significativité fixé à 0,05 ce qui nous permettent de conclure à l'absence d'un potentiel biais de publication qui peut être dû à ce facteur de confusion, et qui peut fausser les résultats de notre méta-analyse..

Afin d'examiner l'influence des publications hypothétiquement biaisées, nous avons réalisé une méta-analyse de type « Leave-1-out » et généré les graphiques en forêt correspondants. Il s'agit en fait de plusieurs méta-analyses au nombre des études incluses, qui se font en excluant une étude à chaque analyse. Il est habituel que les études produisent des tailles d'effet exagérées, ce qui peut fausser les résultats globaux. La méta-analyse à élimination directe est utile pour étudier l'influence de chaque étude sur l'estimation globale de la taille de l'effet et pour identifier les études influentes.

En plus des trois études citées précédemment, et dont nous avons signalé un probable biais de publication à l'issue de la réalisation des graphiques en entonnoir (Ozen *et al.*, 2014 ; Laka *et al.*, 2021 et à un moindre niveau celle de Ashmore *et al.*, 2013), et qui a été confirmé également par la méthode Leave-1-out, nous avons également trouvé un biais de publication dans deux autres études : Cui *et al.*, 2010 et Kim *et al.*, 2012. Ces deux études ont été menées sur des populations issues de la Corée du Sud. Néanmoins, celles de Cui *et al.*, 2010 a conclu à l'absence d'une association statistiquement significative, alors que celle de Kim *et al.*, 2012 a conclu à l'incrimination du variant allélique étudié comme facteur de risque de survenue du CCR.

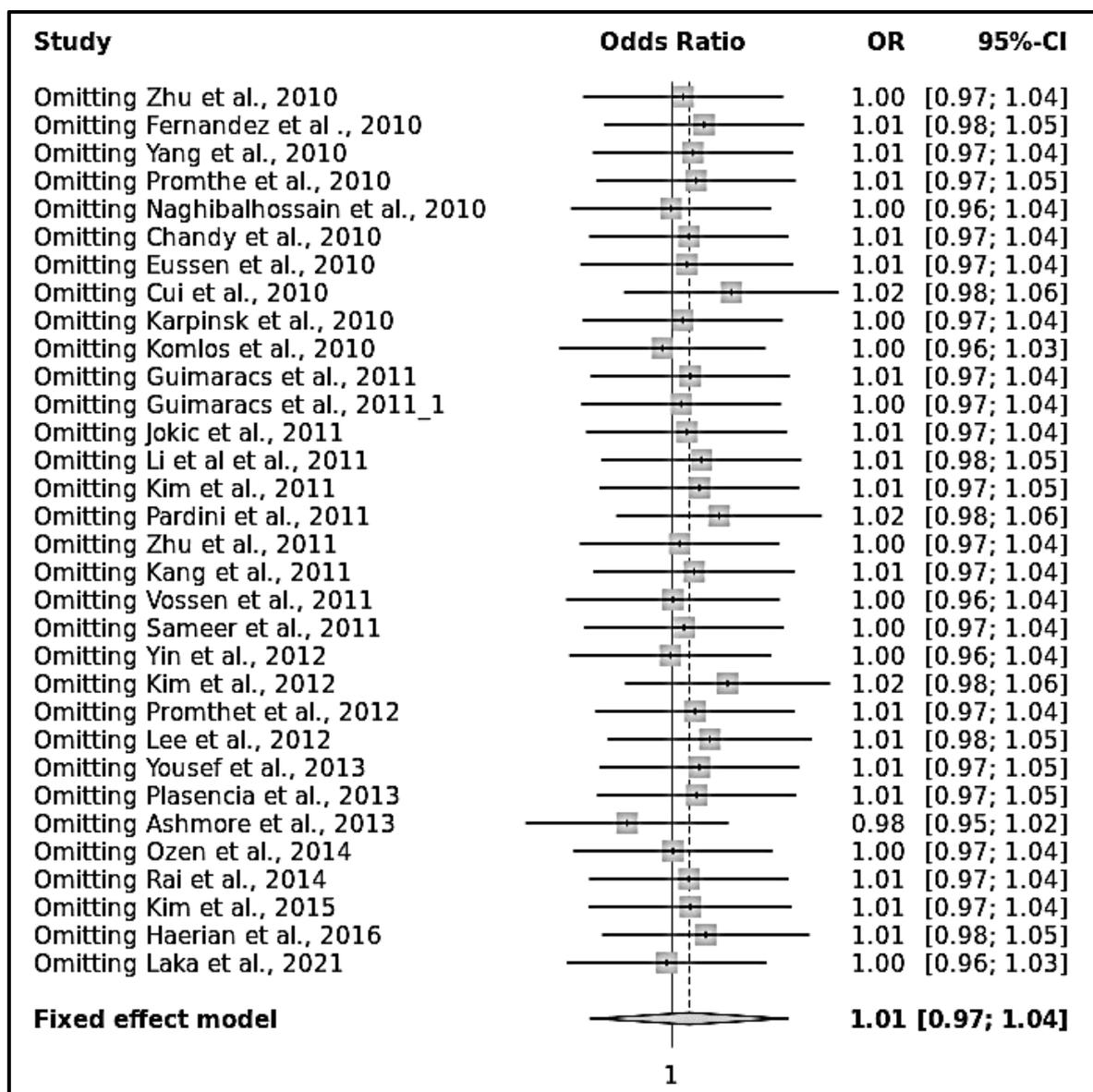


Figure 43. graphique en forêt (Leave-1-out) selon le modèle de comparaison allélique (C vs. T).

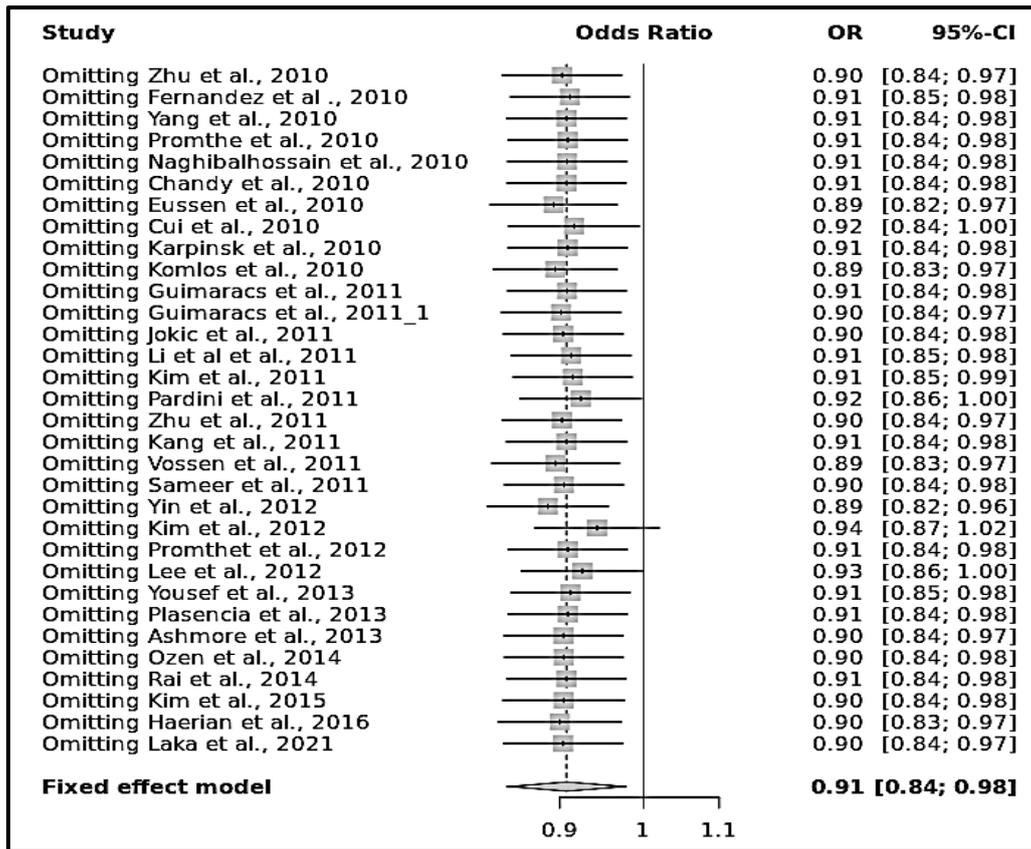


Figure 44. graphique en forêt (Leave-1-out) selon le modèle de comparaison récessif (CC vs. CT+TT).

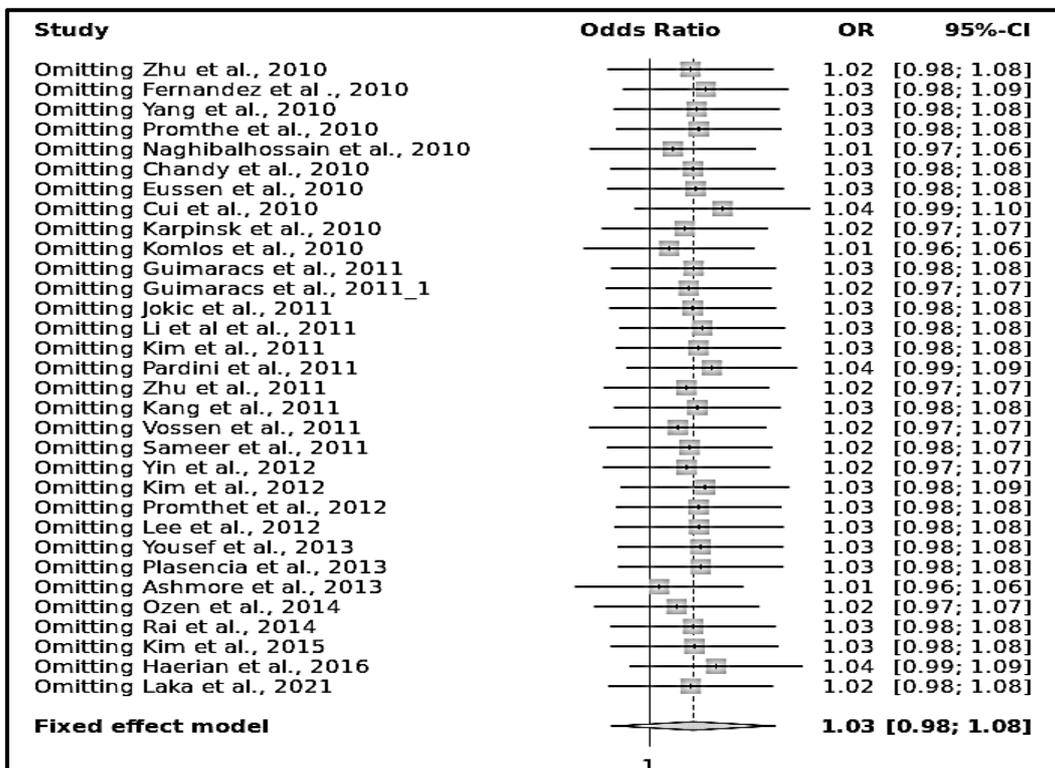


Figure 45. graphique en forêt (Leave-1-out) selon le modèle de comparaison dominant (CC+CT vs. TT).

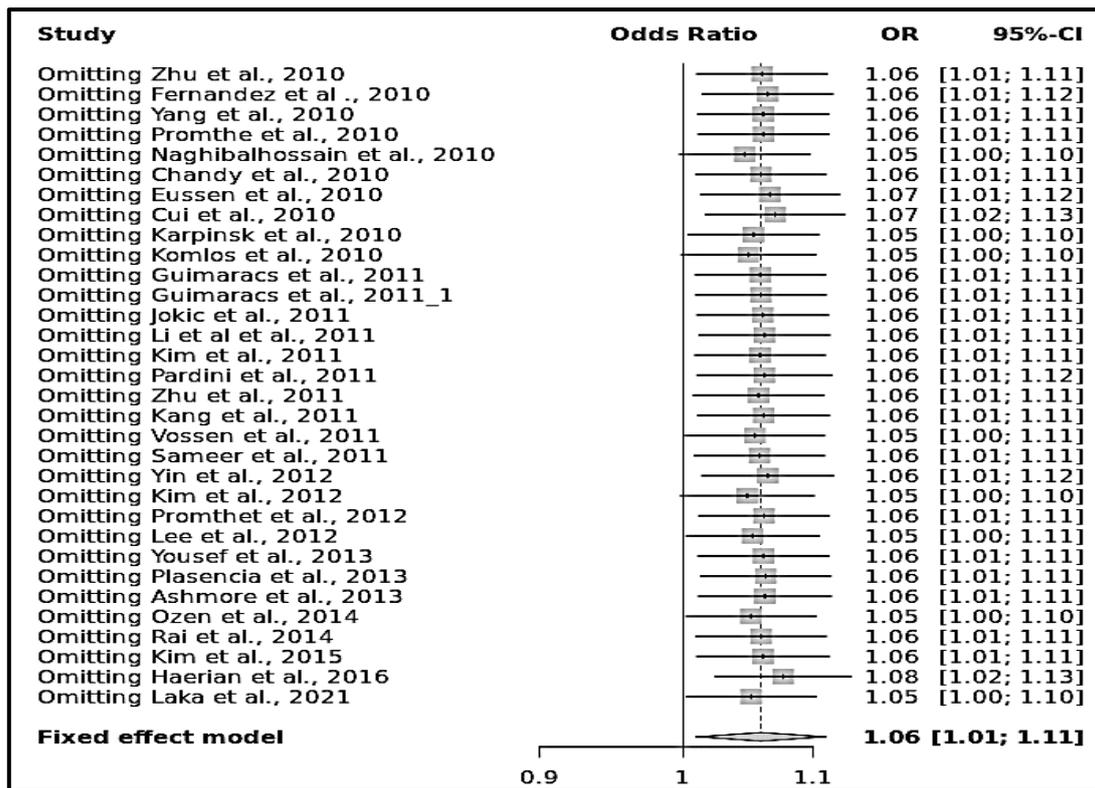


Figure 46. graphique en forêt (Leave-1-out) selon le modèle de comparaison co-dominant (CT vs. CC+TT).

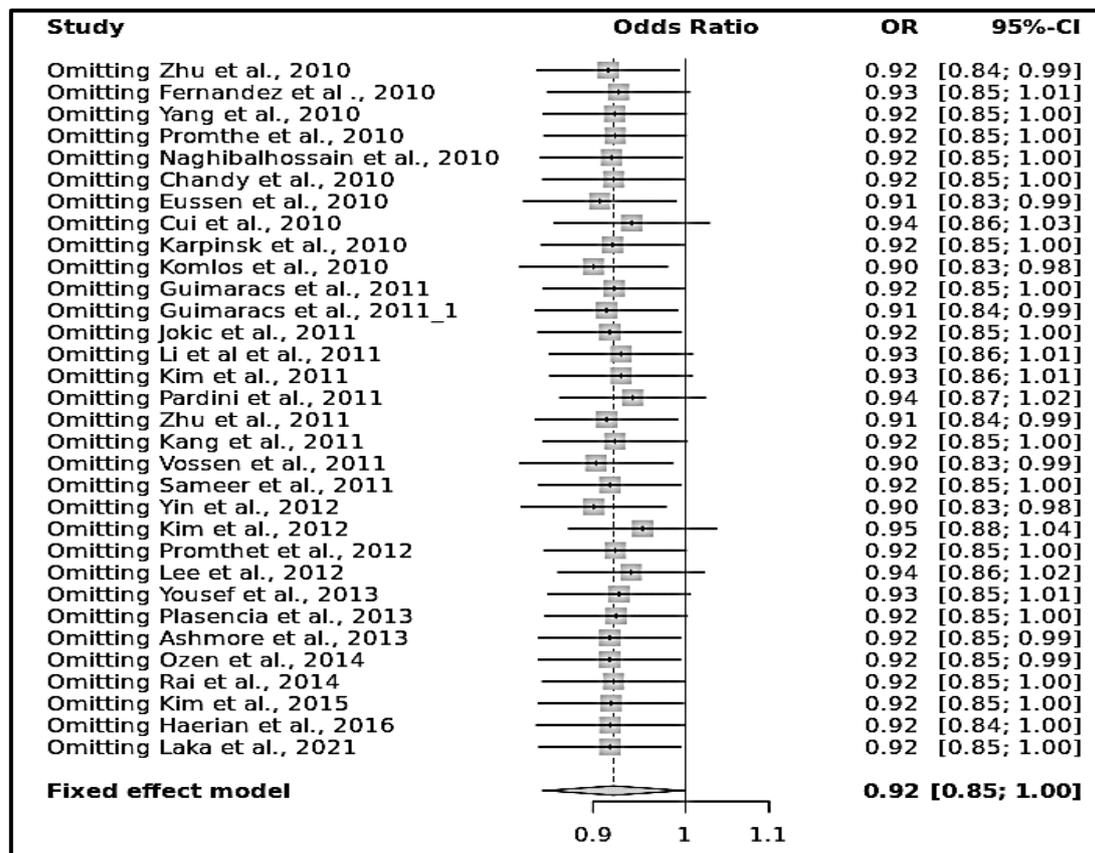


Figure 47. graphique en forêt (Leave-1-out) selon le modèle de comparaison CC vs. TT.

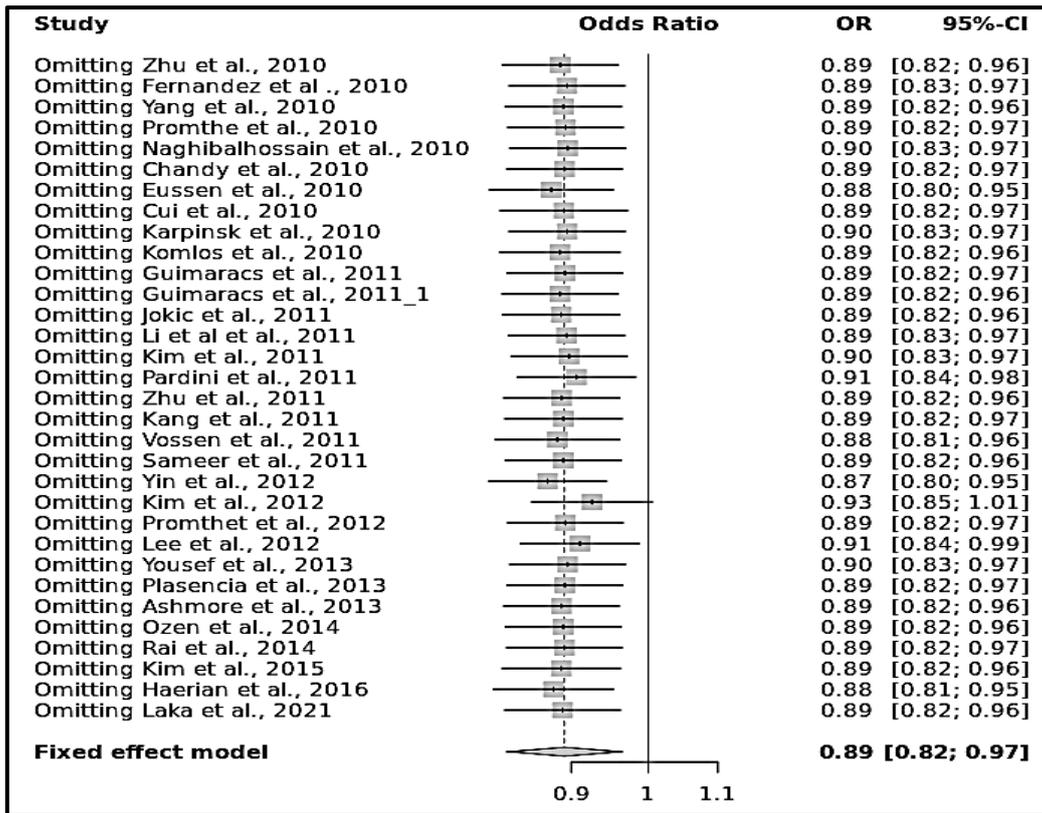


Figure 48. graphique en forêt (Leave-1-out) selon le modèle de comparaison CC vs. CT.

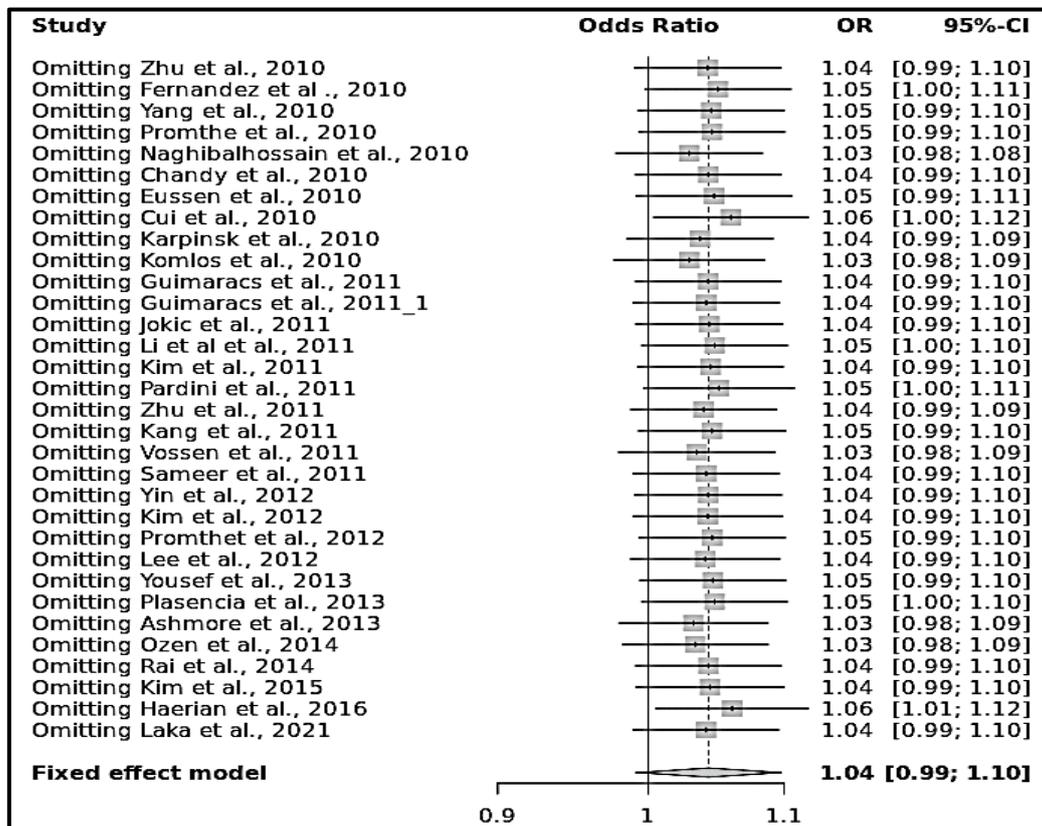


Figure 49. graphique en forêt (Leave-1-out) selon le modèle de comparaison CT vs. TT.

Néanmoins, même en laissant à chaque fois une des études supposées biaisées, possédant le plus étroit des intervalles de confiance, cela ne modifie pas considérablement l'estimation de l'effet supposé délétère du polymorphisme étudié. D'ailleurs, sur les graphiques en forêt de la méta-analyse à exclure, et pour tous les modèles génétiques de comparaison, on note qu'il n'y a pas d'effet dramatique sur la taille globale de l'effet du variant allélique lorsqu'une étude individuelle est omise.

### 2.7. Discussion générale des résultats de la méta-analyse

Les CCR représentent l'une des pathologies cancéreuses les plus fréquentes en Algérie. On distingue globalement les formes familiales, rares, et les formes sporadiques, plus répandues. Les premières sont dues à des mutations délétères dans des gènes de prédisposition majeure connus (*APC*, *MSH* et *MLH*), alors que les secondes sont induites par l'effet conjugué de facteurs de risque génétiques et environnementaux dont la nature exacte, et surtout la contribution relative, restent encore inconnues (Rivera *et al.*, 2020).

Afin de préciser la composante génétique des formes sporadiques de CCR, plusieurs chercheurs s'y sont employés à mettre en place des études d'association construites selon le cas-témoins et portant sur des variants génétiques supposés délétères mais à faible pénétrance. Par cette approche « gènes candidats », plusieurs polymorphismes, portés par plusieurs gènes, impliqués dans diverses voies métaboliques, ont été explorés (Kwiatkowski, 2020 ; Sassano *et al.*, 2022).

La cancérogenèse est un événement complexe qui implique plusieurs mécanismes moléculaires parmi lesquels l'altération des processus de méthylation fait partie intégrante. Les folates jouent un rôle essentiel dans le transfert des groupements méthyles (-CH<sub>3</sub>) qui approvisionnent également la synthèse des acides nucléiques et la méthylation de plus d'une centaine de molécules. Les folates sont engagés dans la synthèse des acides nucléiques et participent, en conséquence, à la division cellulaire (Lambert et Partensky, 2011).

L'acide folique, qui est obtenu uniquement à partir de l'alimentation ou de compléments alimentaires, est indispensable pour la synthèse et la réparation de l'ADN, grâce à l'enzyme *MTHFR*. Une insuffisance en acide folique peut mener à une mauvaise incorporation de l'uracile dans l'ADN et à un excès de cassures doubles-brins de l'ADN. Il peut également provoquer des anomalies de méthylation de la cytosine au sein des îlots CpG. Une méthylation anormale de l'ADN change le profil d'expression des gènes ; c'est l'une des principales causes de d'altérations génétiques conduisant au cancer (Duthie, 2011).

Les modifications dans la répartition des groupements méthyles lorsque le métabolisme des folates est altéré a un impact sur la méthylation et la synthèse de l'ADN, ces deux processus cellulaires étant indispensables dans la transformation néoplasique en général, et la cancérogenèse colorectale en particulier. La méthylation des résidus cytosine des îlots CpG est un processus épigénétique qui est important dans la régulation de l'expression des gènes et qui joue aussi un rôle dans le maintien de la stabilité de l'ADN. L'hyper-méthylation des régions promotrices des gènes se traduit par une perte de fonction des gènes suppresseurs de tumeur, alors qu'une diminution globale de la méthylation de l'ADN conduit inévitablement à des instabilités chromosomiques et une augmentation des événements mutationnels. D'un autre côté, la diminution du taux de synthèse des désoxy-thymidylates menant à une mauvaise incorporation d'uracile au cours de la synthèse de l'ADN est un deuxième mécanisme par lequel une carence en folates peut troubler l'intégrité de l'ADN et promouvoir la cancérogenèse. Un accroissement du taux d'uracile de l'ADN et des cassures chromosomiques se manifestent chez les individus déficients en folates ce qui peut être restauré par l'augmentation de la prise de folates (Duthie, 2011 ; Menezo *et al.*, 2022).

Dans cette voie métabolique des folates, le gène le plus étudié est celui de la *MTHFR*, et notamment le polymorphisme Cys677Thr qui a été démontré comme diminuant l'activité de l'enzyme. Cette réduction d'activité n'est pas forcément liée à un effet protecteur ou prédisposant de ce polymorphisme pour le CCR. En effet, différentes publications montrent un effet protecteur, mais d'autres études montrent un effet prédisposant. Cette grande différence dans l'effet de ce polymorphisme doit être due au biais inhérent aux études d'association de type cas-témoins. Aussi, on ne doit pas perdre de vue que d'autres gènes (*MTR*, *MTRR* et *TYMS*), impliqués dans cette même voie métabolique, ont également montré des polymorphismes associés au risque de CCR (Figueiredo *et al.*, 2013).

Il a été supposé également qu'un déficit en folate due à la présence éventuelle d'un polymorphisme génétique peut-être parfaitement compensé par une alimentation riche ou une supplémentation sous forme de compléments (Kim, 2007). En effet, la diminution du risque de CCR associée aux légumes peut être attribuée en partie à la présence d'acide folique et de B12, qui interviennent dans les voies de méthylation de l'ADN. Différentes études ont montré qu'une faible consommation d'acide folique augmentait le risque de cancers et d'adénomes colorectaux. Ces données posent le problème de la supplémentation en acide folique pour les populations exposées aux déficits en folates (Menezo *et al.*, 2022).

Les études d'association de type cas-témoins sont plus pertinentes pour la prospection de l'effet supposé de variants génétiques qui sont communs dans la population générale, et qui, à la différence des mutations, sont présents à une fréquence supérieure à 1%. Les études cas-témoins ont une puissance statistique bien supérieure aux études de liaison pour la détection de gènes de faible prédisposition, et sont assez facile à mettre en place. Néanmoins, ce type d'étude nécessite d'être en possession de plusieurs centaines de patients atteints de la pathologie à étudier, et un nombre similaire ou supérieur de témoins (Witte *et al.*, 1999). Il est décevant de constater que dans notre méta-analyse, 7 études avaient un nombre de patients inférieure à 100, et deux autres avaient un nombre de témoins également inférieur à 100. Toujours par rapport à cet aspect, nous avons noté que sur les 32 études incluses dans notre méta-analyse 19 présentent un nombre de témoins largement supérieur à celui des patients (ce qui est d'ailleurs recommandé dans ce type de prospection), dans 3 d'entre elles les deux cohortes sont d'effectif égal, alors que dans 10 études, la taille de la cohorte des patients est bien supérieure à celle des témoins.

Aussi, il est recommandé que les deux cohortes « patients » et « témoins » doivent être le plus possible similaires aux niveaux de l'âge, de la région géographique, de la proportion hommes/femmes et d'un point de vue ethnique (Clayton *et al.*, 2005) ; paramètres qui ne sont pas évoqué dans la majorité des publications que nous avons incluses.

À la suite de l'enrôlement des patients et témoins, les études des variants alléliques seront réalisées en comparant la distribution des génotypes dans la population « témoins » et « patients ». Une différence de distribution importante donne une indication sur le rôle possible qu'ils peuvent jouer dans la pathologie étudiée. Néanmoins, les résultats générés par ce type d'étude sont à prendre avec beaucoup de précautions, car des difficultés peuvent être rencontrées lors de l'interprétation des résultats (Witte *et al.*, 1999 ; Clayton *et al.*, 2005).

Un des points très importants dans ce type d'études d'association, et qui a longtemps été ignoré, est la taille de cohortes utilisées. En effet, de nombreuses études ont mis en avant des facteurs (génétiques et/ou environnementaux) influençant une pathologie en se basant sur des cohortes de taille insuffisante (quelques dizaines). Les études peuvent montrer l'association d'un polymorphisme à une pathologie alors qu'il n'intervient nullement dans le mécanisme physiopathologique (Zhang *et al.*, 2022).

Les résultats des études cas-témoins examinant l'association entre le polymorphisme C677T de la *MTHFR* et les cancers colorectaux sont difficilement interprétables, car la répétition de ce polymorphisme dans la population générale montre des disparités indéniables. En effet, les données actuelles suggèrent que l'allèle T (C677T) dit « muté », souvent supposé délétère, est rarement retrouvé chez les africains, les asiatiques et les hispaniques à l'état homozygote, et que le génotype *MTHFR* 677TT est particulièrement rencontré chez les caucasiens plus que dans d'autres ethnies, contemplant ainsi un gradient descendant Nord-Sud pour cet SNP. En conséquence, la fréquence du génotype homozygote muté est très faible dans les populations africaines subsahariennes en comparaison avec les populations du Nord continent. Une des hypothèses avancées pour expliquer cette discordance serait un régime alimentaire particulièrement riche en folates dans les populations européennes, due à un meilleur niveau et hygiène de vie, ce qui pourrait annuler, ou du moins minimiser, l'effet de ce polymorphisme (Izmirli, 2013). Par ailleurs, comme le rapportent de nombreuses publications, les bénéfices éventuels d'une supplémentation en folates pourraient aisément combler une éventuelle déficience de l'activité enzymatique de la *MTHFR* due à ce polymorphisme (Menezo *et al.*, 2022).

La discordance dans les résultats des études incluses dans notre méta-analyse peut être expliquée par des différences dans les populations étudiées. En effet, divers fonds génétiques, des variations ethniques et géographiques, ainsi qu'aux différentes expositions aux facteurs de risque environnementaux, entre autres l'alimentation qui joue un rôle certain dans la genèse des cancers colorectaux, sont d'autant de facteurs de confusion et d'hétérogénéité dans une méta-analyse pouvant conduire à ces observations.

Même si à l'heure actuelle des résultats de plusieurs centaines d'études d'association entre le polymorphisme C677T de la *MTHFR* et le risque de CCR ont été publiés, le bilan des connaissances acquises est insuffisant. En effet, et à quelques exceptions près, la taille relativement faible des populations étudiées et de ce fait une puissance statistique insuffisante, pourrait en partie expliquer la discordance des résultats. De plus, il est admis que l'effet phénotypique de ce polymorphisme génique est modulé par d'autres facteurs génétiques ainsi que par des facteurs environnementaux. Cette interférence est un exemple important de l'interaction gène-environnement dans le développement phénotypique. Il est donc probable que ce polymorphisme n'entraîne qu'une altération minime qui ne contribue à la cancérogenèse colorectale qu'en présence d'un fond génétique particulier et/ou en présence de facteurs environnementaux favorisant.

**Conclusion**  
**et**  
**Perspectives**

Le cancer colorectal représente encore de nos jours un sérieux problème de santé publique mondiale ; c'est le 3<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent dans le monde. Il existe de grandes disparités de son incidence dans les différentes régions géographiques. Les habitudes alimentaires, le mode de vie et la prédisposition héréditaire ont été invoqués pour expliquer sa survenue. Les principaux facteurs de risque reconnu du CCR sont l'âge supérieur à 50 ans, les maladies inflammatoires intestinales, un antécédent personnel ou familial d'adénome ou de CCR, une prédisposition génétique, la consommation excessive de viande rouge ou de boissons alcoolisées, le tabagisme, ainsi que l'obésité.

Notre étude statistique a mis en évidence des différences dans le profil épidémiologique, clinique et biologique de ces pathologies, et ce en comparaison avec les données publiées de la littérature. Ces différences pourraient être attribuées à un biais statistique dû à la taille assez réduite de notre échantillon. Il est important de signaler que nous avons rencontré d'immenses difficultés pour accéder aux dossiers patients atteints de CCR ce qui a limité notre étude. Aussi, l'une des limites de notre étude est que nous avons voulu prospecter l'implication de plusieurs facteurs de risques génétiques et environnementaux associés au développement du CCR au niveau de cette région, et ce par la réalisation d'un questionnaire. Malheureusement, on nous a refusé l'accès aux patients.

Dans notre étude génétique de type méta-analyse, nous avons voulu vérifier la contribution du polymorphisme C677T de la *MTHFR* comme facteur de risque impliqué dans la survenue des CCR. Nos résultats confirment les données de la littérature qui incrimine ce variant génique, et suggèrent que l'allèle T, récessif, supposé délétère, constitue un facteur de risque probable dans l'apparition des CCR chez les individus qui en sont porteurs : ceux avec un génotype TT et à un moindre degré CT. Ces résultats positives ne doivent pas nous faire perdre de vue que l'effet phénotypique de ce polymorphisme génique n'est pas simple à déterminer. En effet, il est modulé par d'autres facteurs génétiques ainsi que par des facteurs environnementaux, particulièrement ceux liés au métabolisme des folates (apport nutritionnel et supplémentation). Il est donc très vraisemblable que ce polymorphisme n'entraîne qu'une altération minimale du métabolisme cellulaire, et qui ne contribue à la cancérogenèse colorectale qu'en présence d'un fond génétique particulier et/ou en présence de facteurs (d'autres polymorphismes délétères) et environnementaux (mauvaises habitudes alimentaires) favorisant.

Le pronostic du cancer colorectal s'est nettement amélioré ces dernières années aux pays développés grâce à un diagnostic plus précoce, mais il reste toujours sombre dans notre pays vu le retard diagnostic, d'où l'intérêt du dépistage chez toutes les personnes à risque. Encore faut-il identifier correctement ces personnes dites à risque.

À la lumière de ce travail de recherche, nous voyons comme perspectives :

- La nécessité de mettre en place des études statistiques, multicentriques, à l'échelle nationale afin de définir le profil épidémiologique, clinique et biologique de ces pathologies dans la population algérienne. Ces études épidémiologiques doivent porter une attention particulière aux facteurs de risques génétiques (formes héréditaires et agrégats familiaux) et environnementaux (habitudes alimentaires et mode de vie) conditionnés par les disparités socio-économiques.
- Établir, en collaboration avec les laboratoires de biologie moléculaire du pays, une banque de données concernant les polymorphismes de la *MTHFR* pour les patients (diverses pathologies) et témoins. Ces données nous permettront d'avoir une idée claire sur la constitution génétique pour ces SNP dans la population algérienne et servira de points de départ pour la réalisation d'études ultérieures. Ces bases de données peuvent être élargies à d'autres polymorphismes et à d'autres gènes.

# Références bibliographiques

1. Abaza, H., Ghanem, A., Jmal, A., Boussen, H., Harzallah, L., Rahal, K., & Guemira, F. (2010). Intérêt des Dosages Sériques de la Protéine C Réactive (CRP), de l'Antigène Carcino Embryonnaire (ACE) et de la Lacticodéshydrogénase (LDH) dans le Cancer Colorectal. *Tunisie médicale*, 88(6), 409-413.
2. Abes, F., Adjaouti, Z., & Belaidi, M. (2015). *Etude rétrospective et prospective du cancer colorectal en général et de la thérapie ciblée impliquée dans son traitement en particulier* (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri)
3. Andreelli, F., & Amouyal, C. (2011). Insulinorésistance et cancers: Insulin resistance and cancers. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 5(1), 23-28.
4. Ashmore, J.H., Lesko, S.M., Muscat, J.E., Gallagher, C.J., Berg, A.S., Miller, P.E. et al. (2013) Association of dietary and supplemental folate intake and polymorphisms in three FOCM pathway genes with colorectal cancer in a population-based case-control study. *Gene. Chromosome Canc.* 52, 945-953
5. Ayed, Y., Boussabbeh, M., Zakhama, W., Bouaziz, C., Abid, S., & Bacha, H. (2011). Induction of cytotoxicity of Pelagia noctiluca venom causes reactive oxygen species generation, lipid peroxydation induction and DNA damage in human colon cancer cells. *Lipids in Health and Disease*, 10(1), 1-10.
6. Belhamidi, M. S., Sinaa, M., Kaoukabi, A., Krimou, H., Menfaa, M., Sakit, F., & Choho, A. (2018). Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer colorectal: à propos de 36 caswe. *The Pan African Medical Journal*, 30.
7. Bellesoeur, A., Cabel, L., Hutt, É., & Moustarhfir, M. (2016). *Cancérologie*. Éditions Vernazobres-Grego
8. Benchabane, H., Moulahem, F., & Abbes, A. E. (2020). *Effet oxydant de l'oxaliplatine dans le cancer colorectal* (Doctoral dissertation, Université de jijel).
9. Bibeau, F., Léger, A., Bazille, C., & Selves, J. (2020, April). Les cancers colorectaux héréditaires vus par le pathologiste. In *Annales de Pathologie* (Vol. 40, No. 2, pp. 105-113). Elsevier Masson.
10. Blomain, E. S., & Waldman, S. A. (2016). Does obesity promote the development of colorectal cancer?. *Expert review of anticancer therapy*, 16(5), 465-467.
11. Boland, C.R., and Goel, A. (2010). Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 138, 2073-2087.e3

12. Bouchardy Magnin, C., Lutz, J. M., & Kühni, C. (2011). *Le cancer en Suisse: Etat et évolution de 1983 à 2007*. Office fédéral de la statistique (OFS); Institut National pour l'Epidémiologie et l'Enregistrement du Cancer (NICER); Registre Suisse du cancer de l'enfant (RSCE).
13. Boudemia, R., Bourouaiah, N., & Abbes, A. E. (2019). *Contribution à l'étude des cancers colorectaux chez des patients de l'Est Algérien, étude cas-témoins sur l'effet de metformine* (Doctoral dissertation, Université de Jijel).
14. Boutron-Ruault, M. C., & Laurant Puig, P. (2000). Epidémiologie, cancérogenèse, facteurs de risque, prévention et dépistage du cancer colorectal. *Rambaud JC. Traité de gastro-entérologie. Eds Flammarion, Médecine-Sciences, Paris, 541-552.*
15. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians, 68*(6), 394-424.
16. Buecher, B., Kirzin, S., Karoui, M., Ansquer, Y., & Parc, Y. (2009). Chirurgie prophylactique dans le cadre du syndrome HNPCC/LYNCH. *Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique, 14.*
17. Buecher, B., Molière, D., & De Pauw, A. (2009). Les nouveautés dans les formes héréditaires des cancers colorectaux. *Côlon & rectum, 3*(4), 222-229.
18. Burgess, A.W., Faux, M.C., Layton, M.J., and Ramsay, R.G. (2011). Wnt signaling and colon tumorigenesis--a view from the periphery. *Exp. Cell Res. 317, 2748-2758.*
19. Chalès, G., Guggenbuhl, P., Cador-Rousseau, B., & Grosbois, B. (2004). Histiocytoses héréditaires et sporadiques. *EMC-Rhumatologie-Orthopedie, 1*(5), 406-422.
20. Chan, A. T., & Giovannucci, E. L. (2010). Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology, 138*(6), 2029-2043.
21. Chandy, S., Sadananda Adiga, M. N., Ramachandra, N., Krishnamoorthy, S., Ramaswamy, G., Savithri, H. S., & Krishnamoorthy, L. (2010). Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms & colorectal cancer in India. *Indian Journal of Medical Research, 131*(5), 659.
22. Chetioui, I., Chetioui, C., & Megdoud, M. (2021). *Étude statistique du cancer dans la région du Souf*. (Doctoral dissertation, Université El-Oued).
23. Chouikrat, R. (2015). *Nanoparticules multifonctionnelles excitables par les rayons X pour la thérapie photodynamique* (Doctoral dissertation, Université de Lorraine).

24. Clayton, D. G., Walker, N. M., Smyth, D. J., Pask, R., Cooper, J. D., Maier, L. M., ... & Todd, J. A. (2005). Population structure, differential bias and genomic control in a large-scale, case-control association study. *Nature genetics*, 37(11), 1243-1246.
25. Cui, L., Shin, M., Kweon, S., Kim, H.N., Song, H., Piao, J. et al. (2010) Methylene tetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in patients with gastric and colorectal cancer in a Korean population. *BMC Cancer* 10, 1471-2407.
26. Dai, Z., Xu, Y. C., & Niu, L. (2007). Obesity and colorectal cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *World journal of gastroenterology: WJG*, 13(31), 4199.
27. Dancourt, V., & Faivre, J. (2004). Épidémiologie et dépistage des cancers colo-rectaux: Cancers colo-rectaux. *La revue du praticien*, 54(2), 135-142.
28. Dang, C.V., O'Donnell, K.A., Zeller, K.I., Nguyen, T., Osthus, R.C., and Li, F. (2006). The c-Myc target 130 gene network. *Semin. Cancer Biol.* 16, 253-264.
29. Davis, D. M., Marcet, J. E., Frattini, J. C., Prather, A. D., Mateka, J. J., & Nfonsam, V. N. (2011). Is it time to lower the recommended screening age for colorectal cancer?. *Journal of the American College of Surgeons*, 213(3), 352-361.
30. De Calan, L., Gayet, B., Bourlier, P., & Perniceni, T. (2004). Chirurgie du cancer du rectum par laparotomie et par laparoscopie. *EMC-Chirurgie*, 1(3), 231-274.
31. de Figueiredo Junior, A. G., Serafim, P. V. P., de Melo, A. A., Felipe, A. V., Turco, E. G. L., da Silva, I. D. C. G., & Forones, N. M. (2018). Analysis of the lipid profile in patients with colorectal cancer in advanced stages. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 19(5), 1287.
32. De Gramont, A., Housset, M., Nordlinger, B., & Rougier, P. (2009). *Le cancer colorectal en question*. Fondation ARCAD, Aide et recherche en cancérologie digestive.
33. De Leon, M. P., Sassatelli, R., Benatti, P., & Roncucci, L. (1993). Identification of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in the general population. The 6-year experience of a population-based registry. *Cancer*, 71(11), 3493-3501.
34. Delgado-Plasencia, L., Medina-Arana, V., Bravo-Gutierrez, A., Perez-Palma, J., Alvarez-Arguelles, H., Salido-Ruiz, E. et al. (2013) Impact of the MTHFR C677T polymorphism on colorectal cancer in a population with low genetic variability. *Int. J. Colorectal Dis.* 28, 1187-1193
35. Dem, A., Kasse, A. A., Diop, M., Gaye-Fall, M. C., Doui, A., Diop, P. S., & Toure, P. (2000). Epidemiological and therapeutic aspects of rectal cancer in Senegal: 74 cases at the Cancer Institute of Dakar. *Dakar Medical*, 45(1), 66-69.

36. Dixon, M. F. (2002). Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut*, 51(1), 130-131.
37. Dumas, A., & Ménat, É. (2018). *Cancer: être acteur de votre traitement*. Éditions Leduc.
38. Duthie, S. J. (2011). Folate and cancer: how DNA damage, repair and methylation impact on colon carcinogenesis. *Journal of inherited metabolic disease*, 34(1), 101-109.
39. El Bali, M., Bakkach, J., & Bennani Mechita, M. (2021). Colorectal cancer: From genetic landscape to targeted therapy. *Journal of Oncology*, 2021.
40. El Housse, H., Ajbara, W., Amsaguine, S., El Amrani, N., Drissi, H., Ahallat, M., & Radallah, D. (2015). Profils épidémiologique et anatomoclinique d'une population marocaine atteinte de cancer colorectal. *Journal Africain du Cancer/African Journal of Cancer*, 7(2), 95-99.
41. Elmachtani, I. S., Dami, A., Bouhsain, S., Ouzzif, Z., Tellal, S., Derouiche, M., ... & Alkandry, S. (2012). Intérêt des marqueurs tumoraux sériques dans les cancers digestifs. *Carcinologie Pratique en Afrique*.
42. Eussen, S. J., Vollset, S. E., Iglund, J., Meyer, K., Fredriksen, Å., Ueland, P. M., ... & Riboli, E. (2010). Plasma folate, related genetic variants, and colorectal cancer risk in EPIC. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 19(5), 1328-1340.
43. Fadlouallah, M., Benzoubeir, N., Errabih, I., Krami, H. E., Ahallat, M., Ouazzani, L., & Ouazzani, H. (2010). Le cancer colorectal chez le sujet jeune: à propos de 40 cas. *Journal africain du cancer/African Journal of Cancer*, 2(2), 112-115.
44. Faivre, J. (2001). *Epidémiologie et prévention du cancer colorectal*. Springer Science & Business Media.
45. Faivre, J., Lepage, C., & Viguier, J. (2009). Cancer colorectal: Du diagnostic au dépistage. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 33(8-9), 660-671.
46. Fearon, E. R., & Vogelstein, B. (1990). A genetic model for colorectal tumorigenesis. *cell*, 61(5), 759-767.
47. Fearon, E. R. (2011). Molecular genetics of colorectal cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 6, 479-507.
48. Fernandes, L. C., Kim, S. B., & Matos, D. (2005). Cytokeratins and carcinoembryonic antigen in diagnosis, staging and prognosis of colorectal adenocarcinoma. *World journal of gastroenterology: WJG*, 11(5), 645.

49. Fernández-Peralta, A. M., Daimiel, L., Nejda, N., Iglesias, D., Medina Arana, V., & González-Aguilera, J. J. (2010). Association of polymorphisms MTHFR C677T and A1298C with risk of colorectal cancer, genetic and epigenetic characteristic of tumors, and response to chemotherapy. *International journal of colorectal disease*, 25(2), 141-151.
50. Fevr, T., Robine, S., Louvard, D., and Huelsken, J. (2007). Wnt/beta-catenin is essential for intestinal homeostasis and maintenance of intestinal stem cells. *Mol. Cell. Biol.* 27, 7551-7559.
51. Figueiredo, J. C., Levine, A. J., Crott, J. W., Baurley, J., & Haile, R. W. (2013). Folate-genetics and colorectal neoplasia: what we know and need to know next. *Molecular nutrition & food research*, 57(4), 607-627.
52. Fofana, Y. M. (2022). Etude de la pathologie colorectale à Bamako au moyen de la coloscopie.
53. Galiatsatos, P., and Foulkes, W.D. (2006). Familial adenomatous polyposis. *Am. J. Gastroenterol.* 101, 385-398.
54. Gariani, K., Tran, C., & Philippe, J. (2010). Diabète et cancer: une association pernicieuse. *Revue médicale suisse*, 6(252), 1193-1194.
55. Ghalek, M. (2011). *Etude épidémiologique anatomopathologique et génotypique du cancer du côlon dans une population de l'Ouest Algérien* (Doctoral dissertation, Université d'Oran1-Ahmed Ben Bella).
56. Guennouni, N. (2014). *Cancer colorectal et utilité clinique des marqueurs biologiques* (Doctoral dissertation).
57. Guillemot, É. (2013). *Étude des couples Chimiokines/Récepteurs comme nouvelles cibles thérapeutiques des cancers colorectaux métastasés: études précliniques* (Doctoral dissertation, Université Nice Sophia Antipolis).
58. Guimaraes, J.L.M., Ayrizono, M.D.L., Coy, C.S.R. and Lima, C.S.P. (2011) Gene polymorphisms involved in folate and methionine metabolism and ~ increased risk of sporadic colorectal adenocarcinoma. *Tumor Biol.* 32, 853-861.
59. Habermann, J.K., Paulsen, U., Roblick, U.J., Upender, M.B., McShane, L.M., Korn, E.L., Wangsa, D., Krüger, S., Duchrow, M., Bruch, H.-P., et al. (2007). Stage-specific alterations of the genome, transcriptome, and proteome during colorectal carcinogenesis. *Genes Chromosomes Cancer* 46, 10-26.

60. Haerian, M.S., Haerian, B.S., Molanaei, S., Kosari, F., Sabeti, S., Bidari-Zerepoosh, F. et al. (2016) MTHFR rs1801133 polymorphism and susceptibility to colorectal cancer in Iranian population: evidence of a case-control study and meta-analysis. *Pharmacogenomics* 17, 1957-1965.
61. Hampel, H., Frankel, W. L., Martin, E., Arnold, M., Khanduja, K., Kuebler, P., ... & de la Chapelle, A. (2008). Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 26(35), 5783.
62. Harrak, S. (2015). *Etude épidémiologique des cancers colorectaux à propos de 339 cas* (Doctoral dissertation).
63. HAS, Service de communication 2, avenue du Stade de France, F-93218 Saint-Denis La Plaine Cedex, France correspondance: www. has-sante. fr. (2006). Recommandations pour la pratique clinique: Choix des thérapeutiques du cancer du rectum. Novembre 2005. *Oncologie*, 8(8), 773-784.
64. Hemminki, K., & Li, X. (2001). Familial colorectal adenocarcinoma from the Swedish family-cancer database. *International journal of cancer*, 94(5), 743-748.
65. Hunt, R., Quigley, E., Abbas, Z., Eliakim, A., Emmanuel, A., Goh, K. L., ... & Gonvers, J. J. (2013). Prise en charge des symptômes gastro-intestinaux courants dans la communauté.
66. Isly, D. G. (2011). *Peningkatan Kemampuan Menulis Argumentasi Siswa Kelas X SMA Negeri 2 Bukittinggi Melalui Strategi Belajar Aktif Tipe Pemilihan Kartu* (Doctoral dissertation, Universitas Negeri Padang).
67. Izmirli, M. (2013). A literature review of MTHFR (C677T and A1298C polymorphisms) and cancer risk. *Molecular biology reports*, 40(1), 625-637.
68. Jankowski, J., & Hawk, E. (Eds.). (2012). *Handbook of gastrointestinal cancer*. John Wiley & Sons.
69. Jokić, M., Brčić-Kostić, K., Stefulj, J., Ivković, T. C., Božo, L., Gamulin, M., & Kapitanović, S. (2011). Association of MTHFR, MTR, MTRR, RFC1, and DHFR gene polymorphisms with susceptibility to sporadic colon cancer. *DNA and cell biology*, 30(10), 771-776
70. Kabouri, K. (2000). Cancer colorectal chez le jeune de moins de 40 ans à propos de 110 cas. *CHU Ibn Sina, Rabat*.
71. Kang, B. S., Ahn, D. H., Kim, N. K., & Kim, J. W. (2011). Relationship between metabolic syndrome and MTHFR polymorphism in colorectal cancer. *Journal of the Korean Society of Coloproctology*, 27(2), 78.

72. Karpinski, P., Myszk, A., Ramsey, D., Misiak, B., Gil, J., Laczmanska, I. et al. (2010) Polymorphisms in methyl-group metabolism genes and risk of sporadic colorectal cancer with relation to the CpG island methylator phenotype. *Cancer Epidemiol.* 34, 338-344.
73. Katballe, N., Christensen, M., Wikman, F. P., Ørntoft, T. F., & Laurberg, S. (2002). Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer in Danish colorectal cancer patients. *Gut*, 50(1), 43-51.
74. Kim, J. W., Park, H. M., Choi, Y. K., Chong, S. Y., Oh, D., & Kim, N. K. (2011). Polymorphisms in genes involved in folate metabolism and plasma DNA methylation in colorectal cancer patients. *Oncology reports*, 25(1), 167-172.
75. Kim, J., Cho, Y.A., Kim, D.H., Lee, B.H., Hwang, D.Y., Jeong, J. et al. (2012) Dietary intake of folate and alcohol, MTHFR C677T polymorphism, and colorectal cancer risk in Korea. *Am. J. Clin. Nutr.* 95, 405-412.
76. Kim, J.W., Jeon, Y.J., Jang, M.J., Kim, J.O. and Chong, S.Y. (2015) Association between folate metabolism-related polymorphisms and colorectal cancer risk. *Mol. Clin. Oncol.* 3, 639-648.
77. Kim, Y. I. (2007). Folate and colorectal cancer: An evidence-based critical review. *Molecular nutrition & food research*, 51(3), 267-292.
78. Komlosi, V., Hitre, E., Pap, E., Adleff, V., R ´ eti, A., Sz ´ ekely, E. et al. (2010) ´ SHMT1 1420 and MTHFR 677 variants are associated with rectal but not colon cancer. *BMC Cancer* 10, 1471-2407.
79. Kwiatkowski, F. (2020). *Modélisation des arbres onco-généalogiques et application à la détermination de phénotypes cancéreux spécifiques favorisant une exploration génotypique ciblée* (Doctoral dissertation, Université Clermont Auvergne(2017-2020)).
80. Lak, R., Kazemi, E., Aavani, P., Alaei, F., & Pashizeh, F. (2021). Association analysis of C677T and A1298C polymorphisms in MTHFR gene in patients with colorectal cancer susceptibility. *Central Asian Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences Innovation*, 1(2), 74-80.
81. Lambert, R., & Partensky, C. (2011). Cancers de l'œsophage, de l'estomac et du colorectum: la révolution épigénétique. *Cancéro digest*.
82. Lamoril, J., Deybach, J. C., & Bouizegarène, P. (2006). L'instabilité des microsatellites dans les cancers du côlon. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 21(4), 211-222.
83. Larsson, S. C., Orsini, N., & Wolk, A. (2005). Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(22), 1679-1687.

84. Launoy, G. (2009). Les progrès du dépistage du cancer colorectal liés à l'utilisation des nouveaux tests immunologiques de recherche de sang dans les selles. *Pathologie Biologie*, 57(6), 488-492.
85. Laurent-Puig, P., Agostini, J., & Maley, K. (2010). Oncogénèse colorectale. *Bulletin du cancer*, 97(11), 1311-1321.
86. Lee, J. E., Wei, E. K., Fuchs, C. S., Hunter, D. J., Lee, I. M., Selhub, J., ... & Giovannucci, E. (2012). Plasma folate, methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), and colorectal cancer risk in three large nested case-control studies. *Cancer Causes & Control*, 23(4), 537-545.
87. Lemaire, J., Larrue, R., Perrais, M., Cauffiez, C., & Pottier, N. (2020). Aspects fondamentaux du développement tumoral. *Bulletin du Cancer*, 107(11), 1148-1160.
88. Leslie, A., Carey, F. A., Pratt, N. R., & Steele, R. J. C. (2002). The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *British Journal of Surgery*, 89(7), 845-860.
89. Li, H., Xu, W.L., Shen, H.L., Chen, Q.Y., Hui, L.L., Long, L.L. et al. (2011) Methylenetetrahydrofolate reductase genotypes and haplotypes associated with susceptibility to colorectal cancer in an eastern Chinese Han population. *Genet. Mol. Res.* 10, 3738.
90. Lin, O. S. (2009). Acquired risk factors for colorectal cancer. *Cancer Epidemiology*, 361-372.
91. Liu, K., & Kaffes, A. J. (2011). the diagnosis and investigation of obscure gastrointestinal bleeding. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 34(4), 416-423.
92. Lotfi, C., Chahra, K., & Chayma, A. (2020). Cancer colorectal dans la maladie inflammatoire chronique de l'intestin: risque, pathogénèse, prévention et diagnostic.
93. Lynch, H. T., Shaw, M. W., Magnuson, C. W., Larsen, A. L., & Krush, A. J. (1966). Hereditary factors in cancer: study of two large midwestern kindreds. *Archives of internal medicine*, 117(2), 206-212.
94. Manceau, G., Wagner, M., Doat, S., Bardier, A., Bachet, J. B., Dubreuil, O., ... & Karoui, M. (2014). Cancer du côlon: épidémiologie, diagnostic, bilan d'extension, traitement chirurgical et suivi. *EMC-Gastro-entérologie*, 9(3), 1-20.
95. Martinez-Useros, J., & Garcia-Foncillas, J. (2016). Obesity and colorectal cancer: molecular features of adipose tissue. *Journal of translational medicine*, 14(1), 1-12.
96. Meddah, D. *Facteurs de risque et étude de quelques marqueurs dans le cancer du colon dans l'ouest Algérien* (Doctoral dissertation, Université Mohamed Boudiaf des Sciences et de la Technologie-Mohamed Boudiaf d'Oran).

97. Meddah, D., Meddah, B., Tir Touil, A., Ghalek, M., & Sahraoui, T. (2009). Étude épidémiologique du cancer du côlon chez des patients de l'Ouest algérien. *Journal africain du cancer/African Journal of Cancer*, 1(1), 31-35.
98. Menezo, Y., Elder, K., Clement, A., & Clement, P. (2022). Folic Acid, Folinic Acid, 5 Methyl TetraHydroFolate Supplementation for Mutations That Affect Epigenesis through the Folate and One-Carbon Cycles. *Biomolecules*, 12(2), 197.
99. Naghibalhossaini, F., Mokarram, P., Khalili, I., Vasei, M., Hosseini, S. V., Ashktorab, H., ... & Abdollahi, K. (2010). MTHFR C677T and A1298C variant genotypes and the risk of microsatellite instability among Iranian colorectal cancer patients. *Cancer genetics and cytogenetics*, 197(2), 142-151.
100. Nakad, A., Farchakh, E., Gallez, J. F., HAUTERS, P., Landenne, J., & MALVAUX, P. (2002). Incidence et histoire naturelle des cancers coliques au stade II dans un hôpital général. *Louvain médical*, 121(6), 193-199.
101. Netter, F. H., & SCOTT, J. (2019). *Atlas d'anatomie humaine*. Elsevier Health Sciences.
102. Nieuwenhuis, M.H., and Vasen, H.F.A. (2007). Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 61, 153-161.
103. Olivier, S., Mir, A. M., Michalski, J. C., & Lefebvre, T. (2011). Signalisation et prédispositions métaboliques liées au cancer colorectal. *médecine/sciences*, 27(5), 514-520.
104. Olschwang, S., & Eisinger, F. (2005). *Prédisposition héréditaire aux cancers: côlon, rectum et utérus*. John Libbey Eurotext.
105. 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. *Bulletin du Cancer*, 106(11), 969-974.
106. Ozen, F., Sen, M. and Ozdemir, O. (2014) Methylenetetrahydrofolate reductase gene germ-line C677T and A1298C SNPs are associated with colorectal cancer risk in the Turkish population. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 15, 7731-7735.
107. Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ... & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *International Journal of Surgery*, 88, 105906.

108. Pardini, B., Kumar, R., Naccarati, A., Prasad, R. B., Forsti, A., Polakova, V., ... & Vodicka, P. (2011). MTHFR and MTRR genotype and haplotype analysis and colorectal cancer susceptibility in a case-control study from the Czech Republic. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 721(1), 74-80.
109. Parente, S. (2010). *Diagnostic moléculaire des cancers colorectaux métastatiques: Facteurs prédictifs de réponse aux thérapies ciblées anti-EGFR et organisation du génotypage KRAS en Lorraine* (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré).
110. Phelip, J. M., Clavel, L., & Rinaldi, L. (2013). Les marqueurs sanguins tumoraux en cancérologie digestive. *Hépto-gastro & oncologie digestive*, 20(8), 641-648.
111. Pino, M. S., & Chung, D. C. (2010). The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology*, 138(6), 2059-2072.
112. Pourcel, G., Ledesert, B., Bousquet, P. J., Ferrari, C., Viguier, J., & Buzyn, A. (2013). Délais de prise en charge des quatre cancers les plus fréquents dans plusieurs régions de France en 2011 et 2012. *Bulletin du cancer*, 100(12), 1237-1250.
113. Promthet, S. S., Pientong, C., Ekalaksananan, T., Wiangnon, S., Poomphakwaen, K., Songserm, N., ... & Tokudome, S. (2010). Risk factors for colon cancer in Northeastern Thailand: interaction of MTHFR codon 677 and 1298 genotypes with environmental factors. *Journal of epidemiology*, 1006080172-1006080172.
114. Promthet, S., Pientong, C., Ekalaksananan, T., Songserm, N., Poomphakwaen, K., Chopjitt, P. et al. (2012) Risk factors for rectal cancer and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in a population in northeast Thailand. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 13, 4017-4023.
115. Radišauskas, R., Kuzmickienė, I., Milinavičienė, E., & Everatt, R. (2016). Hypertension, serum lipids and cancer risk: A review of epidemiological evidence. *Medicina*, 52(2), 89-98.
116. Rai, P.S., Pai, G.C., Alvares, J.F., Bellampalli, R., Gopinath, P.M. and Satyamoorthy, K. (2014) Intraindividual somatic variations in MTHFR gene polymorphisms in relation to colon cancer. *Pharmacogenomics* 15, 349-359.
117. Rastoin, J. L. (2007). Chapitre 1-Risques et sûreté alimentaire dans un contexte de mondialisation. In *MediTERRA 2007* (pp. 29-71). Presses de Sciences Po.
118. Rivera, F., Mendoza, Y., & Medina, H. (2020). Hereditary colorectal cancer syndromes. *Iranian Journal of Colorectal Research*, 8(4), 157-169.
119. Rougier, P., Mitry, E., Dominguez, S., & Taïeb, J. (2005). *Les cancers digestifs*. Springer Science & Business Media.

120. Rouibaa, F., Bakkar, M., Seddik, H., Addioui, T., Filali, F. Z., Akka, R., ... & Aourarh, A. (2013). Intérêt des prothèses métalliques expansives dans la prise en charge de l'occlusion tumorale colique: expérience d'un service hospitalier Marocain. *Pan African Medical Journal*, 14(1).
121. Sameer, A. S., Shah, Z. A., Nissar, S., Mudassar, S., & Siddiqi, M. A. (2011). Risk of colorectal cancer associated with the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism in the Kashmiri population. *Genet Mol Res*, 10(2), 1200-10.
122. Sassano, M., Mariani, M., Quaranta, G., Pastorino, R., & Boccia, S. (2022). Polygenic risk prediction models for colorectal cancer: a systematic review. *BMC cancer*, 22(1), 1-21.
123. Schlachta, C. M., & Sylla, P. (Eds.). (2018). *Current Common Dilemmas in Colorectal Surgery*. Springer International Publishing.
124. Seintou, A., Gaydarov, N., Lombardi, T., & Samson, J. (2012). Histoire naturelle et transformation maligne du lichen plan buccal. 1ère partie: mise au point. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*, 18(2), 89-107.
125. Selves, J., & Olschwang, S. (2009). Étude des cancers coliques du sujet jeune. *médecine/sciences*, 25, 25-28.
126. Shiao, S. P. K., Lie, A., & Yu, C. H. (2018). Meta-analysis of homocysteine-related factors on the risk of colorectal cancer. *Oncotarget*, 9(39), 25681.
127. Slentz, K., Senagore, A., Hibbert, J., Mazier, W. P., & Talbott, T. M. (1994). Can preoperative and postoperative CEA predict survival after colon cancer resection?. *The American surgeon*, 60(7), 528-31.
128. Smad, T., & Ctnnb, S. (2012). Exome-sequence analysis. *Nature*, 487, 19.
129. Soraya, T., Youcef, Z., Salah, A., Chahinez, M., Saber, M., & Samy, K. Colorectal Cancer: Epidemiological Study, Clinical, Pathological an Immunohistochemical Examination in Patients of Eastern Algeria.
130. Strum, W. B. (2016). Colorectal adenomas. *New England Journal of Medicine*, 374(11), 1065-1075.
131. Svrcek, M., Cervera, P., Hamelin, R., Lascols, O., Duval, A., & Fléjou, J. F. (2011). Cancer colorectal: les nouveaux rôles du pathologiste à l'ère de la biologie moléculaire et des thérapies «ciblées». *Revue francophone des laboratoires*, (428), 29-41.

132. Tapily, M. (2019). *Cancers du côlon en occlusion: Aspects diagnostique et thérapeutique dans le service de chirurgie «A» du CHU du Point G* (Doctoral dissertation, USTTB).
133. Terry, P., Ekobom, A., Lichtenstein, P., Feychting, M., & Wolk, A. (2001). Long-term tobacco smoking and colorectal cancer in a prospective cohort study. *International journal of cancer*, *91*(4), 585-587.
134. Todaro, M., Francipane, M. G., Medema, J. P., & Stassi, G. (2010). Colon cancer stem cells: promise of targeted therapy. *Gastroenterology*, *138*(6), 2151-2162.
135. Tomasetti, C., Vogelstein, B., and Parmigiani, G. (2013). Half or more of the somatic mutations in cancers of self-renewing tissues originate prior to tumor initiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* *110*, 1999-2004.
136. Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2018). *Anatomie et physiologie*. De Boeck supérieur.
137. Van Der Flier, L. G., & Clevers, H. (2009). Stem cells, self-renewal, and differentiation in the intestinal epithelium. *Annual review of physiology*, *71*, 241-260.
138. Vasen, H. F. A., Mecklin, J. P., Khan, P. M., & Lynch, H. T. (1991). The international collaborative group on hereditary non-polyposis colorectal cancer (ICG-HNPCC). *Diseases of the Colon & Rectum*, *34*(5), 424-425.
139. Vogelstein, B., Papadopoulos, N., Velculescu, V.E., Zhou, S., Diaz, L.A., Jr, and Kinzler, K.W. (2013). Cancer genome landscapes. *Science* *339*, 1546-1558.
140. Vossen, C. Y., Hoffmeister, M., Chang-Claude, J. C., Rosendaal, F. R., & Brenner, H. (2011). Clotting factor gene polymorphisms and colorectal cancer risk. *J Clin Oncol*, *29*(13), 1722-1727.
141. Witte, J. S., Gauderman, W. J., & Thomas, D. C. (1999). Asymptotic bias and efficiency in case-control studies of candidate genes and gene-environment interactions: basic family designs. *American journal of epidemiology*, *149*(8), 693-705.
142. Wood, L.D., Parsons, D.W., Jones, S., Lin, J., Sjöblom, T., Leary, R.J., Shen, D., Boca, S.M., Barber, T., Ptak, J., et al. (2007). The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science* *318*, 1108-1113.
143. Yang, X. X., Li, F. X., Yi, J. P., Li, X., Sun, J. Z., & Hu, N. Y. (2010). Impact of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism on the risk of gastric cancer, colorectal cancer and lung cancer. *Guangdong Med J*, *31*, 2375-2378.
144. Yin, G., Ming, H., Zheng, X., Xuan, Y., Liang, J., & Jin, X. (2012). Methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism and colorectal cancer risk: A case-control study. *Oncology Letters*, *4*(2), 365-369.

145. Yousef, A., Shomaf, M., Berger, S., Ababneh, N., Bobali, Y., Ali, D. et al. (2013) Allele and genotype frequencies of the polymorphic methylenetetrahydrofolate reductase and colorectal cancer among Jordanian population. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 14, 4559-4565
146. Zhang, Z., Xiao, X., Zhou, W., Zhu, D., & Amos, C. I. (2022). False positive findings during genome-wide association studies with imputation: influence of allele frequency and imputation accuracy. *Human Molecular Genetics*, 31(1), 146-155.
147. Zhu, F., Wang, Y. M., & Zhang, Q. M. (2010). A case-control study of plasma homocysteine, serum folate, the polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase in colorectal cancer. *Dongnan Da Xue Xue Bao*, 29.
148. Zhu, Q., Jin, Z., Yuan, Y., Lu, Q., Ge, D., & Zong, M. (2011). Impact of MTHFR gene C677T polymorphism on Bcl-2 gene methylation and protein expression in colorectal cancer. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 46(4), 436-445.
149. Ziada-Bouchaar, H., & Abadi, N. *Étude des gènes de prédisposition aux cancers colorectaux* (Doctoral dissertation, Université frères Mentouri - Constantine 1).

# Annexes

## Questionnaire sur le cancer colorectal

### Généralités :

N° de Dossier : ..... Âge : ..... Sexe .....

### Paramètres anthropométriques du patient :

Taille : ..... Poids actuel : ... IMC : .....

### Signes cliniques :

Douleurs abdominales  Troubles du transit  Anémie

Présence de sang dans les selles  Amaigrissement inexplicé

Occlusion intestinale

### Caractéristiques cliniques au diagnostic :

Diagnostic de la maladie : .....

Âge au moment du diagnostic: ..... Année de diagnostic : .....

Diabète : oui  non  Dyslipidémies : oui  non

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

Maladies auto-immunes  Maladies inflammatoires

Nombre de ganglions prélevés  Nombre de ganglions envahis

### Données sur le mode de vie et les facteurs de risque :

Tabagisme : Oui  Non  Nb de cig/je.... Nb de cig/sem..... Année.....

Autre tabac : Oui  Non  type : ..... Combien d'années .....

Alcool : Oui  Non  Combien d'années .....

Drogue Oui  Non  Combien d'années.....

Pratique d'une activité physique (sport, marche....) : oui  non

Alimentation riche en : Graisse  Protéine

Consommation de viande rouge :

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

Consommation de volaille ou de viande blanche :

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

Consommation de matière grasse : les bonnes graisses  Mauvaises graisses

Consommation de légume :

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

Consommation de fruit :

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

Produits laitiers : Types .....

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

## Fiche de renseignement du patient

### Généralité :

N° de Dossier : ..... Âge : ..... Sexe .....

### Paramètres anthropométriques de patient :

Taille : ..... Poids actuel : ... IMC : ....

### Signes cliniques :

Douleurs abdominales  Troubles du transit  Anémie

Présence de sang dans les selles  Amaigrissement inexplicable

Occlusion intestinale

### Caractéristiques cliniques au diagnostic :

Diagnostic de la maladie : .....

Âge au moment du diagnostic: ..... Année de diagnostic : .....

Diabète : oui  non  Dyslipidémies : oui  non

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

Maladies auto-immunes  Maladies inflammatoires

Autres ATCD personnels.....

### Antécédents tumoraux personnels :

- .....

### Antécédents familiaux :

Type de cancer du père : ..... Type de C de la mère : .....

Âge de diagnostic : ..... Âge de diagnostic : .....

Type de C du frère..... Type de C de la sœur.....

Âge de diagnostic..... Âge de diagnostic.....

### Analyses biologiques :

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

### Examens cliniques:

Endoscopie: .....

Écho/ Scanner : .....

### Thérapie et traitements:

Chirurgie seule .....

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

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

Durée du traitement.....

Nombre de cures :.....

### Caractéristiques tumorales :

#### A- Données macroscopiques :

- **Localisation tumorale** : rectum  côlon sigmoïde  côlon sigmoïde

- colon transverse  colon droit

- **Aspect** : bourgeonnant  t infiltrant plan  Ulcéro-bourgeonnant

- Infiltrant

- **Polypes synchrones** : Absents   présents

- **Métastases synchrones** : Absentes  présentes

#### B- Données histologiques :

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

- **Envahissement en profondeur** : Intra-muqueux (Tis  Limité à la sous muqueuse(T1)  Limité à la musculieuse (T2)

Envahissement à la sous-séreuse (T3)

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

**Stades pTNM** : .....



# PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	
<b>ABSTRACT</b>			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	
<b>METHODS</b>			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	



# PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>RESULTS</b>			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
<b>DISCUSSION</b>			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
<b>OTHER INFORMATION</b>			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

# Résumés

# Statistical and genetic study by meta-analysis of colorectal cancers in the region of Constantine

## Abstract:

**Context :** Colo-Rectal Cancer (CCR), the most common digestive cancer, is a major global health problem. It is the third most common cancer and the fourth leading cause of cancer deaths in the world, accounting for about 1,2 million new cases and 600,000 deaths per year. The incidence of CCR remains relatively low in Algeria compared to developed countries. Nevertheless, this has been steadily increasing in recent years.

**Objectives:** In our research work, we have set ourselves the objective, initially, of carrying out a statistical study at the CHU Benbadis - Constantine to help determine the clinical and biological profile, and the genetic and environmental risk factors associated with the development of the JRC in this region. Secondly, a meta-analysis was conducted to examine the involvement of the most common polymorphism of the *MTHFR* gene (OMIM: 607093), C677T (*rs1801133*) in the risk of CRC occurrence.

**Results:** The statistical study was conducted on a series of 54 patients with CRC. The average age at which CRC was diagnosed was 58.09 years ( $\pm 13.63$ ) and no difference was found between the two sexes ( $p=0.9479$ ). The H/F sex ratio was 1, while the CCR is characterized by male predominance. For BMI, 50% of our patients had normal body size while 29.17% were overweight, and 10.42% had obesity problems. The reasons for consultation revealing the impairment are represented by abdominal pain (33.33%), followed by the presence of blood in the stool (25.93%). CCR-related pathologies in our series are dominated by diabetes (59.26%), followed by cardiovascular (24.07%) and inflammatory (14.81%) diseases. The presence of family history of cancerous pathologies was reported in 18.52%, of which 40% reported the existence of a history of CRC in first-degree relatives (father or brother). Dosing of the CA 19-9 and ACE tumor markers were performed for 72.22% and 40.74% of our patients. In our series, tumors are located mostly on the colon (63.42%) and to a lesser extent on the rectum (36.58%). The endoscopic appearance is dominated by infiltrating forms (38.89%) and ulcero-budding forms (25.93%). The tumors had essentially a well-differentiated histologic appearance (48.15%) or a medium-differentiated appearance (44.44%). The results of our meta-analysis showed significant associations according to the recessive model ( $p=0.011$ ), heterozygous ( $p=0.019$ ), CC vs. TT ( $p=0.048$ ) and CC vs. CT ( $p=0.004$ ), which suggests that the T-allele, recessive, presumed deleterious, constitutes a probable risk factor in the occurrence of CRC in individuals who are carriers: TT genotype and to a lesser degree CT.

**Conclusion:** The prognosis of the CCR has improved markedly in recent years in developed countries thanks to earlier diagnosis, but it remains gloomy in our context given the delayed diagnosis, hence the interest of screening all people at risk. A better understanding of gene-gene and gene-environment interference should make the screening approach more effective.

**Keywords:** colorectal cancers, genetic, meta-analysis.

# دراسة إحصائية ووراثية عن طريق التحليل البعدي لسرطان القولون والمستقيم في منطقة قسنطينة

## الملخص:

سياق الدراسة: يعد سرطان القولون والمستقيم أكثر أنواع سرطان الجهاز الهضمي شيوعاً فهو يمثل مشكلة صحية عالمية كبرى. إنه ثالث أكثر أنواع السرطان شيوعاً والسبب الرابع لوفيات السرطان في العالم، ويمثل ما يقرب من 1.2 مليون حالة جديدة و600000 حالة وفاة سنوياً. لا يزال معدل الإصابة بسرطان القولون والمستقيم منخفضاً نسبياً في الجزائر مقارنة بالدول المتقدمة. ومع ذلك، فإنه في تزايد مستمر في السنوات الأخيرة.

الأهداف: في عملنا البحثي، وضعنا لأنفسنا هدفاً، مبدئياً، لإجراء دراسة إحصائية على مستوى المستشفى الجامعي بقسنطينة من أجل تحديد الملامح السريرية والبيولوجية، وكذلك عوامل الخطر الجينية والعوامل البيئية المرتبطة بتطور سرطان القولون في هذه المنطقة. ثانياً، قمنا من خلال إجراء تحليل بعدي بفحص تدخل الأشكال الجينية الأكثر شيوعاً لجين *MTHFR* (OMIM: 607093)، *C677T* (*rs1801133*) في خطر حدوث سرطان القولون والمستقيم.

النتائج: أجريت الدراسة الإحصائية على سلسلة من 54 مريضاً مصاباً بسرطان القولون والمستقيم كان متوسط العمر الذي تم فيه تشخيص 58.09 سنة ( $\pm 13.63$ ) ولم يوجد فرق بين الجنسين ( $p=0.9479$ ) كانت نسبة الذكور إلى الإناث 1، في حين تتميز بهيمنة الذكور. بالنسبة لمؤشر كتلة الجسم، فإن 50% من مرضانا ذوي اوزان طبيعية بينما 29.17% يعانون من زيادة الوزن، و10.42% يعانون من مشاكل السمنة. تتمثل أسباب الاستشارة الكاشفة عن الإصابة في آلام البطن (33.33%)، يليها وجود دم في البراز (25.93%). يهيمن مرض السكري على الأمراض المرتبطة بسرطان القولون والمستقيم في سلسلتنا (59.26%) تليها أمراض القلب والأوعية الدموية (24.07%) ثم الأمراض الالتهابية (14.81%). تم الإبلاغ عن وجود تاريخ عائلي من الأمراض السرطانية في 18.52%، منهم 40% أفادوا بإصابة أقارب من الدرجة الأولى (الأب أو الأخ). تم إجراء جرعة CA 19-9 وعلامات الورم ACE لـ 72.22% و40.74% من مرضانا. في سلسلتنا، تقع الأورام بشكل رئيسي في القولون (63.42%) وبدرجة أقل في المستقيم (36.58%). المظهر في التنظير يغلب عليه ارتشاح (38.89%) وأشكال مهدئة (25.93%). كان للأورام بشكل أساسي مظهر نسجي جيد التمايز (48.15%) أو متمايز بشكل معتدل (44.44%). كشفت نتائج التحليل البعدي عن ارتباطات مهمة وفقاً للنقطة المتنتحية ( $p=0,011$ ) متباينات اللواقح ( $p=0,019$ ) CC مقابل ( $p=0,048$ ) TT و CT مما يشير الى ان اليل المتنتحي المفترض انه ضار يشكل عامل خطر محتملا في حدوث سرطان القولون والمستقيم لدى الافراد حاملي TT الوراثي وبدرجة اقل CT.

الاستنتاج: تحسن تشخيص سرطان القولون والمستقيم بشكل ملحوظ في السنوات الأخيرة في البلدان المتقدمة بفضل التشخيص المبكر، لكنه لا يزال متأخراً لدينا نظراً للتأخير في التشخيص، ومن هنا تأتي أهمية الفحص لجميع الأشخاص المعرضين للخطر. إن الفهم الأفضل لتدخلات الجينات والجينات والبيئة يجب أن يجعل نهج الفحص أكثر فعالية.

الكلمات المفتاحية: سرطان القولون والمستقيم، دراسة وراثية، التحليل البعدي.

**Année universitaire : 2021-2022**

**Présenté par : BELALA Mhenia et CHAREB Roumeissa**

**Étude statistique et génétique par méta-analyse  
des cancers colorectaux dans la région de Constantine**

**Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Physiologie Cellulaire et Physio-Pathologie**

**Contexte :** le Cancer Colo-Rectal (CCR), le plus fréquent des cancers digestifs, représente un problème majeur de santé mondiale. C'est le 3<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent et la 4<sup>ème</sup> cause de mortalités par cancer dans le monde, représentant environ 1,2 million de nouveaux cas et 600 000 décès par an. L'incidence du CCR demeure relativement faible en Algérie par rapport aux pays développés. Néanmoins, celle-ci est en constante augmentation ces dernières années.

**Objectifs :** dans notre travail de recherche, nous nous sommes assignés comme objectif, dans un premier temps, la réalisation d'une étude statistique au niveau du CHU Benbadis - Constantine afin de contribuer à déterminer le profil clinique et biologique, ainsi que les facteurs de risques génétiques et environnementaux associés au développement du CCR au niveau de cette région. Dans un deuxième temps, nous avons examiné par la réalisation d'une méta-analyse l'implication du polymorphisme le plus commun du gène *MTHFR* (OMIM : 607093), C677T (*rs1801133*) dans le risque de survenue du CCR.

**Résultats :** l'étude statistique a été réalisée sur une série de 54 patients atteints d'un CCR. La moyenne d'âge auquel le diagnostic de CCR a été posé était de 58,09 ans ( $\pm 13,63$ ) et aucune différence n'a été trouvée entre les deux sexes ( $p=0,9479$ ). Le sexe-ratio H/F était de 1, alors que le CCR est caractérisé par une prédominance masculine. Pour l'IMC, 50% de nos patients avaient une corpulence normale alors que 29,17% étaient en surpoids, et 10,42% présentaient des problèmes d'obésité. Les motifs de consultation révélateurs de l'atteinte sont représentés par des douleurs abdominales (33,33%), suivis de la présence de sang dans les selles (25,93%). Les pathologies associées au CCR dans notre série sont dominées par le diabète (59,26%), suivi par les maladies cardiovasculaires (24,07%) et inflammatoires (14,81%). La présence d'antécédents familiaux de pathologies cancéreuses a été rapportée dans 18,52%, dont 40% d'entre eux ont rapporté l'existence d'antécédents de CCR chez des apparentés au premier degré (père ou frère). Le dosage des marqueurs tumoraux CA 19-9 et ACE ont été réalisés respectivement pour 72,22% et 40,74% de nos patients. Dans notre série, les tumeurs sont situées sur majoritairement sur le côlon (63,42%) et à un moindre degré sur le rectum (36,58%). L'aspect à l'endoscopie est dominé par les formes infiltrantes (38,89%) et ulcéro-bourgeonnantes (25,93%). Les tumeurs avaient essentiellement un aspect histologique bien différencié (48,15%) ou moyennement différencié (44,44%). Les résultats de notre méta-analyse ont mis évidence des associations significatives selon le modèle récessif ( $p=0,011$ ), hétérozygote ( $p=0,019$ ), CC vs. TT ( $p=0,048$ ) et CC vs. CT ( $p=0,004$ ), ce qui suggère que l'allèle T, récessif, supposé délétère, constitue un facteur de risque probable dans la survenue des CCR chez les individus qui en sont porteurs : génotype TT et à un moindre degré CT.

**Conclusion :** le pronostic du CCR s'est nettement amélioré ces dernières années aux pays développés grâce à un diagnostic plus précoce, mais il reste toujours sombre dans notre contexte vu le retard diagnostic, d'où l'intérêt du dépistage chez toutes les personnes à risque. Une meilleure compréhension des interférences gène-gène et gène-environnement devrait rendre plus efficace l'approche de dépistage.

**Mots-clefs :** cancers colorectaux, génétique, méta-analyse.

**Laboratoires de recherche :** Biologie Moléculaire et Cellulaire (UFM Constantine 1).

**Encadreur :** REZGOUN Mohamed Larbi (MC-A - Université frères Mentouri - Constantine 1).

**Examinateur 1 :** ROUABAH Leila (PROF - Université frères Mentouri - Constantine 1).

**Examinateur 2 :** OUNIS Leila (MC-A - Université frères Mentouri - Constantine 1).