

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Constantine I
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
-Département de Biochimie et Biologie Moléculaire-

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master II

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie moléculaire et cellulaire

Spécialité : Biologie cellulaire physiologie et physiopathologie

Intitulé :

Détection des facteurs de risque associés au
Syndrome de Lynch dans l'Est Algérien

Présenté par :

Soutenu le : 26/06/2014

Benmesbah Hanene

Moudjari Amina

Devant le jury d'évaluation :

Président du jury : Mme Rouabah L

Professeur.UCI

Rapporteur : Mme Bouchar Ziada.H

Maitre assistante UC 1

Examineur : Mme Rezgoune Chellat D

Maitre de Conférence UCI

2013-2014

*À cœur vaillant rien d'impossible
À conscience tranquille tout est accessible
Quand il y a la soif d'apprendre
Tout vient à point à qui sait attendre
Quand il y a le souci de réaliser un dessein
Tout devient facile pour arriver à nos fins*

*Malgré les obstacles qui s'opposent
En dépit des difficultés qui s'interposent
Les études sont avant tout
Notre unique et seul atout
Ils représentent la lumière de notre existence
L'étoile brillante de notre réjouissance*

*Souhaitant que le fruit de nos efforts fournis
Jour et nuit, nous mènera vers le bonheur fleuri
Aujourd'hui, ici rassemblés auprès des jurys,
Nous prions dieu que cette soutenance
Fera signe de persévérance
Et que nous serions enchantés*

Par notre travail honoré

*Je dédie ce travail à toute
personne souffrant du
Cancer*

Merci Allah (mon dieu) de m'avoir donné la capacité d'écrire
et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au
bout du rêve et le bonheur de lever mes mains vers le ciel et de
dire « YA KAYOUM »

Remerciements :

- ❖ Nous exprimons notre sincère gratitude à notre encadreur Mme Bouchar Ziada Hadia pour sa précieuse et honorable aide dans l'orientation et la direction de ce travail.
- ❖ Nous remercions Professeur Rouabah Leila pour nous avoir fait l'honneur de présider ce jury.
- ❖ Nous remercions Mme Rezgoune Chellat D Pour avoir accepté de faire partie de notre jury.
- ❖ Nous remercions professeur Filali et docteur Chirouf pour nous avoir acceptés dans le service.
- ❖ Nous tenons sincèrement à remercier toute personne ayant collaboré de loin ou de près a réalisé ce travail.
- ❖ Enfin, un chaleureux remerciement pour les malades qui ont accepté de nous recevoir et répondre honnêtement à notre questionnaire.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail,
À toutes les personnes atteintes de cette maladie,
À leurs proches qui souffrent auprès d'eux,
À la mémoire de mon cher père, et mon adorable djedou,
À ma chère mère qui a toujours été là pour moi, et qui ma donné
un magnifique modèle de labeur et de persévérance.
J'espère qu'elle trouvera dans ce travail toute ma reconnaissance et
tout mon amour.
À mes adorables sœurs Ouisssem et Assia pour leur patience,
À ma Grand-mère que dieu la garde pour nous,
Mon beau frère Lotfi
À Toute ma famille ma tante hadda, Kani, sa famille et mon
oncle samir et sa famille, et ma tante Fatima, limia et Djahaida.
À mes proches ami(e)s, Ilhem, Sarah, Imène , Chouaib, Amine
et Souheib pour leurs soutient et encouragements, À toutes les
personnes qui connaissent Hanene de près ou de loin.

Hanene

Dédicace

Je dédis ce travail à toutes les personnes que j'aime.

*À mes parents Ahmed et Fadila pour m'avoir toujours soutenu,
que dieu vous garde et vous protège.*

À mon cher frère Chrafeddine.

À mes adorables sœurs Wafa Zahra Chaima et Rania.

À mon neveu Amine Abd elkodous qui je l'aime.

À ma Grand-mère que dieu la garde pour nous,

À Mon beau frère Kacem.

À mes tantes et mes oncles .

À mes cousins et mes cousines.

À mes amies d'enfance Sihem Rokia.

, À toutes les personnes qui connaissent Amina de près ou de loin.

Amina

Résumé :

Le syndrome de Lynch, ou Cancer Colorectal Hériditaire sans Polypose ou HNPCC, est la forme héréditaire la plus fréquente du cancer colorectal mais ne présente que 5% dans les pays développés. Son diagnostic repose sur la réunion des informations individuelles et généalogiques définis en 1991, et revus en 1999 appelés critères d'Amsterdam.

L'objectif de cette étude a été d'évaluer l'incidence de cette catégorie importante du CCR et de déterminer la corrélation entre certains facteurs de risque suspectés associés à la survenue de ce cancer dans l'Est Algérien. Il s'agit d'une étude qui a porté sur 73 patients durant un mois au service d'Oncologie médicale.

Selon ces critères, notre étude révèle 9,6 % qui présentaient un syndrome de lynch dont les sujets atteints développent principalement des CCR et de l'endomètre. Le CCR augmente avec l'âge chez les deux sexes avec une prédominance masculine 57.53%. On a pu déduire qu'un certain nombre de facteurs qui semblent être associés à un risque de cancer colorectal : le tabagisme qui pourrait contribuer dans l'apparition du cancer (47.93%), la consommation de fruits et de fibres alimentaires peut diminuer le risque de tumeurs colorectales (20.54%), L'excès du poids et l'obésité n'étaient pas significatifs dans notre étude (Obésité : 6.84%) alors que la sédentarité présentait chez 57.53% de nos malades.

Les associations observées soutiennent l'hypothèse que les CCR pourraient être modifiés par des facteurs environnementaux. Cela nécessite une enquête plus approfondie dans le but d'amélioration des connaissances des effets de ces facteurs sur le risque de cancer colorectal en particulier chez les personnes atteintes de HNPCC dont ils présentent déjà un risque héréditaire.

Mots Clés : Le syndrome de Lynch – HNPCC- Amsterdam -Bethsda

المخلص:

متلازمة لانش أو سرطان القولون والمستقيم الوراثي بدون زوائد هو الشكل الأكثر شيوعا وراثيا لسرطان القولون والمستقيم و لكن 5% فقط في البلدان المتقدمة. ويستند التشخيص على تلبية المعلومات الفردية و الأنساب وضعت في عام 1991 و المعدلة في عام 1999 تدعى معايير أمستردام. كان الهدف من هذه الدراسة لتقييم تأثير هذه الفئة الهامة من مركز الحقوق الدستورية، وتحديد العلاقة بين بعض عوامل الخطر المرتبطة يشتهه وقوع هذا السرطان في شرق الجزائر. هذا هو الدراسة التي ركزت على 73 مريضا خلال شهر واحد خدمة علم الأورام الطبية.

وفقا لهذه المعايير، كشفت دراستنا أن 9.6% كانت متلازمة لينش. التي تؤثر أساسا على الأفراد في تطوير CCR و بطانة الرحم. CCR يزيد مع تقدم العمر في كلا من الجنسين الأغلبية الذكور 57.53%. يمكننا أن نخلص إلى أن عددا من العوامل التي يبدو أنها تترافق مع خطر الإصابة بسرطان القولون والمستقيم: التدخين من شأنه أن يساعد في تطور السرطان (47.93%) ، واستهلاك الفاكهة والألياف يمكن أن تقلل من خطر وكانت أورام القولون والمستقيم (20.54%) ، الوزن الزائد والسمنة لم تكن كبير كبيرة في دراستنا (السمنة: 6.84%) ، في حين قدم الخمول 57.53% من مرضانا. الجمعيات تدعم الفرضية القائلة بأن CCR يمكن تعديلها من قبل العوامل البيئية. و هذا يتطلب مزيدا من التحقيق من أجل تحسين معرفة آثار هذه العوامل على خطر الإصابة بسرطان القولون والمستقيم وخاصة عند الأشخاص الذين لديهم HNPCC معرضين بالفعل إلى خطر وراثي.

الكلمات المفتاحية: متلازمة لينش – HNPCC - امستردام - BETHSDA

Summary:

Lynch syndrome, or hereditary nonpolyposis colorectal cancer or HNPCC is the most common hereditary form of colorectal cancer but has only 5% in developed countries.

The objective of this study was to assess the impact of this important class of CCR and to determine the correlation between certain suspected risk factors associated with the occurrence of this cancer in eastern Algeria. This is a study that focused on 73 patients during one month Medical Oncology Service.

According to these criteria, our study revealed that 9.6% had a lynch syndrome which affected individuals develop mainly CCR and endometrium. CCR increases with age in both sexes with a male predominance 57.53%. We could conclude that a number of factors that appear to be associated with risk of colorectal cancer: smoking would help in the development of cancer (47.93%), consumption of fruit and fiber can reduce the risk colorectal tumors (20.54%), excess weight and obesity were not significant in our study (obesity: 6.84%), while sedentary presented in 57.53% of our patients.

The observed associations support the hypothesis that the CCR may be modified by environmental factors. This requires further investigation in order to improve knowledge of the effects of these factors on the risk of colorectal cancer especially in people with HNPCC they already have a hereditary risk.

Keywords: Lynch syndrome - HNPCC-Amsterdam-Bethesda

Liste des abréviations :

ADN : Acide Désoxyribo Nucléique

APC : Adenomatous Polyposis Coli

BAX : La Bcl-2-associated X protein

CCR: Cancer Colorectal

DCC gene: Deleted in Colorectal Cancer

EpCAM: Epithelial Cell Adhesion Molecule

FAP : Familial Adénome Polypose

HNPPC: Hereditary non polyposis colorectal cancer

IGF: Insulin-like Growth Factor

IHC: Immuno-Histo-Chimie

JPS: Juvénile Polypose Syndrome (Syndrome de Polypose Juvénile)

K-Ras 2: Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog 2

LOH: Loss of heterozygosity

MLH1: MutL Homolog 1

MSH2: MutS Homolog 2

MLH6: MutL Homolog 6

MMR: ADN – mismatch repair

MSI-L : Low Micro-Satellites Instability

MSS : Micro-Satellite Stable

MSI : instabilité des microsatellites

MSI-H : High Micro-Satellites Instability

PMS1: Protein Homolog 1

P53 : Phosphoprotéine nucléaire de 53.

P16: Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A

SL : Syndrome de Lynch

TP53 : Tumour Protein of 53 kilodaltons

TGF β : Transforming Growth Factor ou Le facteur de croissance de transformation

TNM:Tumor, Nodes, Metastasis ou tumeur, ganglions lymphatiques, métastases

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction :	1
-----------------------------	---

Analyse bibliographique

I.1 Définition	2
I.2 Types de cancer	2
I.3 tumeur bénigne et cancer maligne	3
I.4 Naissance d'une cellule cancéreuse	3
I.5 propriétés d'une cellule cancéreuse	4
I.6 La cancérogénèse	5
I.7 La génétique du cancer	7
I.7.1 Les cancers héréditaires et le cancer acquis	7
I.7.2 Les familles de gènes impliquées dans la cancérogénèse	7
• Oncogènes	8
• Les gènes suppresseurs de tumeurs	8
• Gènes de réparation de l'ADN	8
II.1 Anatomie du colon et du rectum	9
II.2 Histologie du colon et du rectum	9
II.3 Fonctions du colon et du rectum	10

II.4	Présentation du cancer colo rectal	11
II.5	Epidémiologie du cancer colo rectal	11
II.6	Facteurs de risque et prévention primaire	11
1.	Les facteurs de risques	11
2.	Facteurs protecteurs	13
II.7	Niveaux de risque	13
1.	Sujet à risque moyen	13
2.	Sujet à risque élevé	14
3.	Sujet à risque très élevé	14
II.8	Carcinogénèse colorectale	14
•	Voie de l'instabilité chromosomique (cancer LOH+)	15
•	Voie de l'instabilité des locus microsatellites	15
	(Cancer RER+ ou MSI)	
II.9	Modèle de carcinogénèse colorectal	16
II.10	Les différents stades du cancer colorectal.....	18
II.11	Les différents types de cancers du côlon	19
III.1	La Polypose Adénomateuse Familiale (PAF).....	20
III.2	Le Syndrome de Lynch ou Syndrome HNPCC	20
	(Hereditary Non Polyposis Colon Cancer)	
III.2.1	Critères d'Amsterdam et de Bethesda	21
•	Critère d'Amsterdam	21
•	Critère de Bethesda	21

III.2.2 Système MMR	22
III.2.3 Génétique du syndrome de Lynch	24
III.2.4 La transmission de la prédisposition	25
III.2.5 Le diagnostique de Syndrome de Lynch	26
III.2.6 Prise en charge d'un syndrome de Lynch	27
III.2.7 Les autres cancers associés au Syndrome de Lynch	27

Partie pratique

I. Patient et méthodes	28
1.1 Patients	28
1.2 Critères	28
1.2.1 Critère d'inclusion.....	28
1.2.2 Critère d'exclusion	28
1.3 Méthodes	28
1.3.1 Questionnaire.....	28
1.3.2 Les paramètres à étudier.....	28
1.3.2.1 Les paramètres épidémiologiques	28
1.3.2.2 Les habitudes alimentaires	28
II. Résultats et discussion	30
II.1 Répartition des sujets selon l'âge et le sexe.....	34
II.2 Répartition des sujets selon la localisation de la tumeur.....	34
II.3 Répartition des sujets selon les stades de la tumeur.....	36
II.4 Répartition des sujets selon l'IMC	37
II.5 répartition des sujets selon la sédentarité	38
II.6 Répartition des sujets selon les habitudes alimentaires	39

II.7 Répartition des sujets selon la consommation de l'alcool-----	44
II.8 Répartition des sujets selon la consommation du tabac	45
II.9 Répartition des sujets selon l'antécédent familial	46
II.10 Répartition des sujets selon la forme héréditaire de la tumeur-----	48
Conclusion	49

Références bibliographique

Annexe

Liste des Figures :

Figure 1 : Modifications acquises au cours de la tumorigenèse.....	3
Figure 2 : les étapes de formation d'un cancer.....	4
Figure 3: Les principales étapes de l'évolution d'une cellule normale.....	5
vers une cellule cancéreuse.	
Figure 4 : anatomie du colon.....	8
Figure 5 : Les couches du colon et du rectum.....	9
Figure 6: Le développement et la métastase du cancer colorectal.....	17
humain et sa base génétique.	
Figure 7 : Les différents stades du cancer colorectal.....	19
Figure 8 : Système MMR	24
Figure 9 : Exemple de transmission autosomique dominante.....	26
Figure 10: Répartition des patients selon le sexe.....	29
Figure 11: La répartition des patients selon l'âge.....	30
Figure 12 : Répartition des patients atteints d'un CCR selon l'âge et le sexe.....	32
Figure 13: Répartition des patients selon la localisation du cancer.....	33
Figure 14: Répartition des patients selon les différents stades.....	35
Figure 15: Répartition des patients de CCR selon l'IMC.....	36
Figure 16: Répartition des patients selon la sédentarité.....	37
Figure 17: Répartition des patients selon les habitudes alimentaires.....	39
Figure 18 : Répartition des patients selon la consommation d'alcool.....	43

Figure 19 : Répartition des patients selon la consommation du tabac.....	44
Figure 20 : Répartition des patients selon les antécédents familiaux.....	46
Figure 21 : Répartition de la population d'étude selon la forme.....	47

Liste des Tableaux :

Tableau 1 : Tableau récapitulatif tumeurs bénignes/Malignes.....	2
Tableau 2 : Classification TNM des stades du cancer colorectal.	18
Tableau 3 : Les différents gènes du système MMR impliqués dans l'HNPCC.....	26
Tableau 4 : Incidence des différents types de cancers chez les patients avec syndrome de Lynch et dans la population générale.	

Analyse

Bibliographique

Introduction

Le cancer constitue actuellement un des problèmes majeurs de santé publique à l'échelle mondiale. En effet, ce fléau est responsable de 13 % de la mortalité mondiale. (1)

En Algérie, la situation est également problématique car il y a environ 3000 à 4000 nouveaux cas de cancer par an. (2) Les cancers digestifs représentent un quart des cancers en général. Le cancer du colon et du rectum viennent en tête après le cancer de poumon chez les hommes et le cancer du sein chez les femmes. Parmi les CCR, 60 à 80 % résultent de la transformation d'un adénome et environ 5% sont associés à une forme familiale de transmission autosomique dominante : la polypose adénomateuse familiale (PAF) liée à une mutation sur le gène APC et le Syndrome de Lynch (SL) lié à des mutations sur les gènes du système MMR notamment MLH1 et MSH2.

Le cancer colorectal héréditaire sans polypose est une susceptibilité augmentée de développer un cancer du côlon et un cancer de l'endomètre, de l'ovaire, de l'estomac, de l'intestin grêle, du foie, de l'appareil urinaire supérieur, du cerveau et de la peau. Le côlon est exempt de polypes.

Les personnes porteuses de ce syndrome ont un risque de 80 % de développer un cancer du côlon dont les deux tiers surviennent sur le colon droit avec un âge moyen de diagnostic de 44 ans.

Pour mettre l'accent sur cette catégorie héréditaire et enrichir les connaissances sur cette forme de cancer, **le Syndrome de Lynch**, nous avons réalisé une étude épidémiologique basée sur un questionnaire, dont l'objectif est :

- Etudier les différents moyens de diagnostic et de détection du Syndrome de Lynch.
- Evaluer la fréquence de Syndrome de Lynch dans un groupe de patients avec un CCR recrutés pendant une période d'un mois.
- Identifier les facteurs de risque suspectés d'être associés afin de mieux comprendre leurs effets sur le risque de tumeur colorectale chez les personnes atteintes HNPCC.

Malgré le nombre démesuré de cellules, un ordre rigoureux règne dans l'organisme humain. Les cellules sont soumises à un renouvellement constant et programmé régulièrement, une partie d'entre elles meurent soit par vieillissement soit en raison d'anomalies de fonctionnement et sont remplacées par de nouvelles cellules. Ainsi, au cours du temps, les tissus conservent leurs formes et leur fonction respectives. Mais, il arrive parfois que la machine s'enraye et le système n'arrive plus à se contrôler et certaines cellules deviennent anormales. Cependant, la mort cellulaire dite programmée ne peut plus se faire et ces cellules commencent à se multiplier sans contrôle et sans fin. Ce déséquilibre du renouvellement de la cellule, donnera naissance au cancer; qui est une maladie chronique multifactorielle, due à un enchaînement complexe qui aboutit à une dérégulation du cycle cellulaire normal.

I.1 Définition :

Le cancer correspond à la prolifération non contrôlée de cellules dites malignes, en raison de certains caractères anormaux. La prolifération peut rester localisée (tumeur) ou se propager dans d'autres sites, soit par voie lymphatique (envahissement ganglionnaire), soit par voie sanguine (métastases) (1).

Le cancer est une maladie de l'ADN dont certains gènes présentent des anomalies existant déjà dans l'œuf initial pour les rares cancers héréditaires et apparaissant sur certaines cellules au cours de la vie pour les nombreux cancers acquis. Le cancer est dû à des anomalies génétiques touchant une cellule. Au moins deux modifications et souvent davantage, en général quatre, sont nécessaires pour que la cellule devienne maligne (2).

I.2 Types de cancers :

La **classification des cancers** s'est établie suivant le **type** de cellule de **tissu** ou l'**organe** affecté au départ (3).

Il a été dénombré près de 200 cancers différents qui peuvent être partagés en quatre grandes familles :

- Les **carcinomes** sont les plus fréquents (plus de 85%). Ils se développent à partir des tissus de revêtement interne ou externe de l'organisme (poumon, sein, peau,...).

- Les **sarcomes** apparaissent dans les tissus de soutien de la structure de l'organisme (os, muscles...).
- Les lymphomes, quant à eux, se développent à partir des cellules du système immunitaire, le plus souvent dans les ganglions lymphatiques.
- Enfin, les **leucémies** désignent les cancers nés dans la moelle osseuse, où sont fabriquées toutes les cellules du sang (4).

I.3 tumeur bénigne et tumeur maligne:

Contrairement aux tumeurs bénignes, les tumeurs malignes aboutissent spontanément à la mort du patient. Cette distinction importante sur le plan évolutif est fortement corrélée à des critères macroscopiques et histologiques.

Tableau 1 : Tableau récapitulatif tumeurs bénignes/Malignes (5).

Tumeurs Bénignes	Tumeurs malignes
Bien limité	Mal limité
Encapsulée	Non encapsulée
Histologiquement semblable au tissu d'origine (bien différencié)	Plus ou moins semblable au tissu d'origine
Cellules régulières	Cellules irrégulières (cellules cancéreuses)
Croissance lente	Croissance rapide
Refoulement sans destruction des tissus voisin	Envahissement des tissus voisin
Pas de récurrence locale après exérèse complète	Exérèse complète difficile, Récurrence possible après supposé complète
Pas de métastase	Métastase

I.4 Naissance d'une cellule cancéreuse :

Le cancer peut prendre naissance dans n'importe quelle cellule du corps. Au début, la cellule est normale, mais elle change par la suite. La cellule normale doit subir plusieurs lésions, ou mutations, avant de se transformer en cellule cancéreuse. Ces lésions affectent la façon dont la cellule se développe, agit, se reproduit et meurt. Elles peuvent inciter la cellule à continuer de se développer et de se diviser d'une façon désordonnée au lieu de mourir comme elle le

devrait. Bien qu'il existe de nombreux types de cancer différents, ils prennent tous naissance à la suite du développement anormal et incontrôlé de cellules (6).

1.5 Les propriétés d'une cellule cancéreuse :

La cancérogénèse, est un processus à étapes. Dans certains types de cancers comme les cancers du côlon, les étapes sont visibles d'un point de vue anatomo-pathologique.

En adéquation avec cette idée, Hanahan et Weinberg ont proposé que la formation d'une tumeur nécessite l'acquisition de 6 propriétés cellulaires Fig.1 (7).

1-Autosuffisance en signaux de croissance

2- Insensibilité aux signaux inhibant la croissance

3- Potentiel répliatif illimité

4- Echappement à l'apoptose

5- Induction de l'angiogénèse

6- Invasion des tissus et métastases



Figure 1 : Modifications acquises au cours de la tumorigénèse selon Hanahan et Weinberg (2000). Selon cette théorie les cellules doivent accumuler 6 modifications, quel que soit le moyen, pour former un cancer. Ceci serait valable pour la plupart, voire tous les cancers.

I.6 La cancérogénèse :

La cancérisation ou la cancérogénèse est le phénomène qui transforme une cellule saine en cellule tumorale. C'est un processus multi-étapes qui a été proposé pour la première fois par Armitage et Doll en 1954 (8). À l'heure actuelle, les trois étapes de la cancérogénèse sont bien connues et caractérisée (Fig. 2). En général, bien des années passent entre l'exposition à la substance qui cause le cancer et l'apparition du cancer. Cette période porte le nom de période de latence, ou temps de latence. Les expositions à des agents carcinogènes et les mutations ont eu plus de temps pour s'accumuler (9).

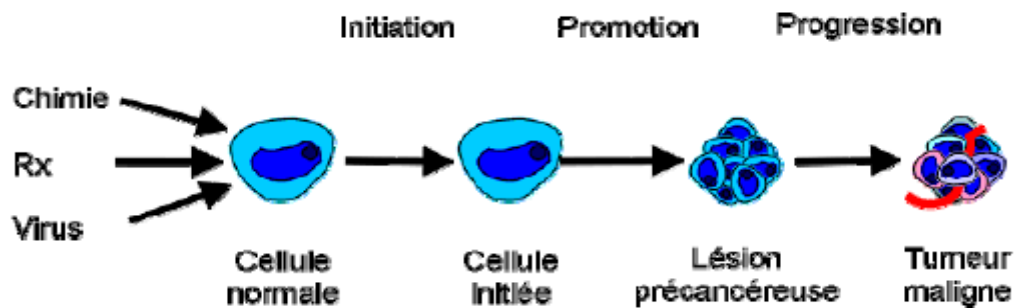


Figure 2: les étapes de formation d'un cancer (9).

Etape 1 : l'initiation

Il se produit une lésion majeure au niveau de l'ADN d'une cellule. Elle correspond au tout premier événement que subit la cellule. Elle intervient de nombreuses années avant les premiers signes et symptômes du cancer et survient après une mutation irréversible au niveau de l'ADN qui est le plus souvent due à un agent initiateur tel que les rayons (UV, X) ou les produits chimiques.... . A ce stade, il n'est pas convenable de parler de cellule tumorale car elles n'ont pas encore acquis la capacité d'autonomie de croissance (9).

Etape 2 : promotion

La cellule transformée se développe et prolifère en formant un groupe de cellules transformées identiques. La promotion est due à un agent promoteur qui va exercer son action pendant les années en facilitant la multiplication des cellules initiées. L'agent promoteur peut être considéré comme cancérogène, car dans la plupart des cas il ne va provoquer un cancer que si son action est combinée à une présence d'une cellule initiée.

L'agent de promotion peut être : La nutrition, substance toxique, une infection chronique, un traumatisme répété, une hormone et L'âge

Une cellule qui arrive à ce stade de promotion n'est pas encore assurée d'acquérir la propriété d'autoreproduction nécessaire aux cellules cancéreuses (9).

Etape 3 : progression

La cellule acquiert les caractéristiques d'une cellule cancéreuse : elle se multiplie de façon anarchique puis peut s'étendre via le sang et la lympe à d'autres endroits du corps où se forment les métastases.

Lors de cette étape, les cellules deviennent de plus en plus instables génétiquement du fait de grand nombre de division qu'elles subissent (9).

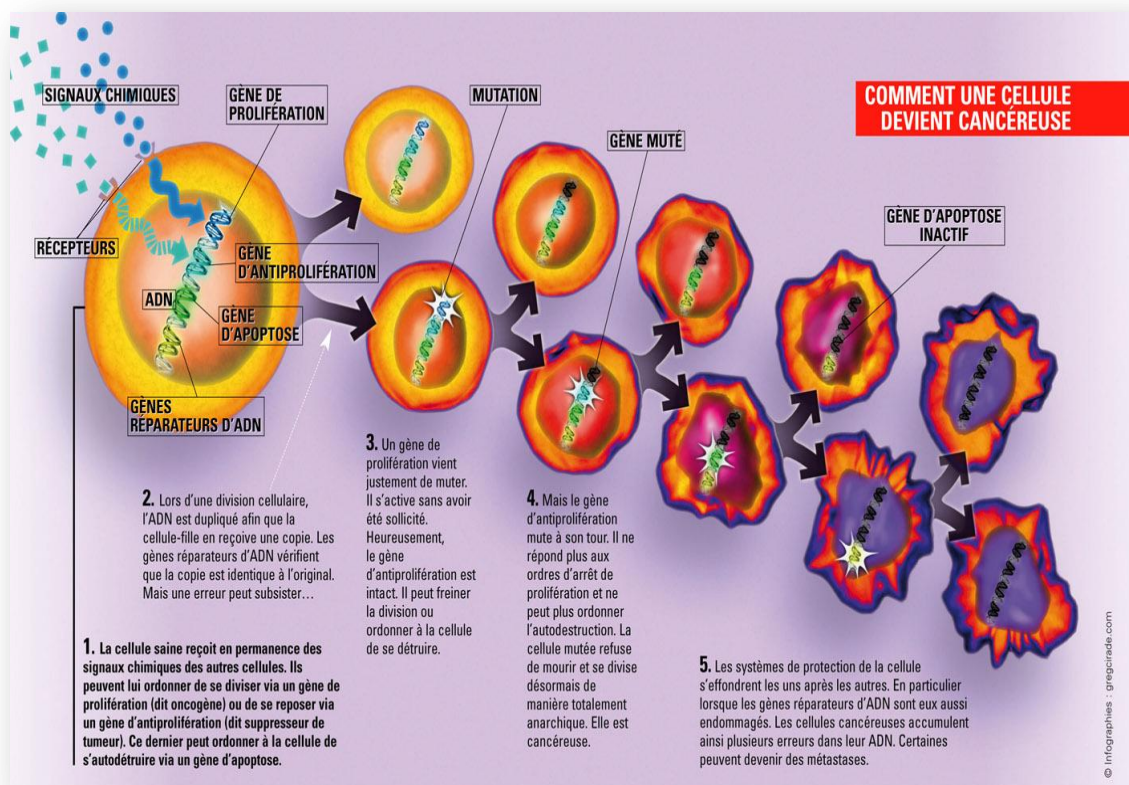


Figure 3: Les principales étapes de l'évolution d'une cellule normale vers une cellule cancéreuse (10).

I.7 La génétique du cancer :

D'un point de vue pathologique, les cancers sont des maladies génétiques, c'est-à-dire qu'ils ont pour origine une modification quantitative et/ou qualitative des gènes humains. Comme il s'agit d'altérations génétiques somatiques qui ne sont présentes que dans le tissu malade, la plupart des cancers ne sont donc pas eux-mêmes héréditaires, seul un terrain plus ou moins favorable pouvant l'être. Les cancers familiaux sont associés à une altération constitutionnelle (ou germinale) d'un gène. Cette altération est donc présente dans toutes les cellules de l'organisme, gamètes incluses. Elle peut être transmise à la descendance (11).

I.7.1 Les cancers héréditaires et les cancers acquis :

- **Les cancers héréditaires:**

Un cancer héréditaire est reconnu lorsque le caractère familial est net avec une susceptibilité reposant sur un seul gène pathologique, transmis à la descendance sur un mode simple: dominant ou récessif. Les anomalies génétiques engendrant les cancers ne sont héréditaires que dans 5 à 10 % des cas. Exemples de cancers héréditaires : 35 % des rétinoblastomes, 35 % des cancers médullaires de la thyroïde, 7 % des cancers du sein et 4 % des cancers du colon (12). La plupart des gènes pathologiques sont identifiés (12).

- **Les cancers acquis :**

Les cancers acquis sont les cancers n'offrant aucun caractère familial net. Ils constituent la grande majorité, entre 90 et 95 % des cancers. Ils ne sont pas induits par un seul gène pathologique. Mais ces gènes sont multiples et n'engendrent pas à eux seuls le cancer.

Ils sont seulement favorisants. Il s'agit des gènes intervenant indirectement. C'est la conjonction de ces gènes avec certains facteurs de l'environnement qui va aboutir au développement des cellules malignes (12).

I.7.2 Les familles de gènes impliquées dans la cancérogenèse :

Il existe trois classes principales de gènes qui participent au contrôle de la croissance des cellules et qui jouent un rôle dans le développement des cellules cancéreuses

- **Oncogènes :**

Les oncogènes incitent les cellules à croître de façon désordonnée et favorisent la croissance des cellules cancéreuses. Les oncogènes sont une version endommagée des gènes normaux, proto-oncogènes. Les proto-oncogènes gèrent diverses fonctions cellulaires liées à la croissance et à la reproduction. Les mutations d'oncogènes sont dominantes (13).

- **Les gènes suppresseurs de tumeurs :**

Sont des gènes qui protègent normalement contre le cancer. Ils agissent comme un frein et aident à faire cesser la croissance des cellules et à gérer leur mort. Si les gènes suppresseurs de tumeurs sont endommagés, absents ou encore s'ils ne fonctionnent pas adéquatement, la croissance, la division et la mort cellulaires pourraient être désordonnées. Les mutations des gènes suppresseurs de tumeurs sont récessives (13).

- **Gènes de réparation de l'ADN :**

Les gènes de réparation de l'ADN se chargent de réparer les gènes endommagés. Ils réparent les erreurs (mutations) qui se produisent couramment lors de la réplication de l'ADN. Mais si ces gènes sont eux-mêmes endommagés, il est alors possible que les mutations ne soient pas réparées et qu'elles s'accumulent. Les mutations des gènes de réparation de l'ADN sont également récessives (14).

D'autres mutations génétiques qui permettent aux cellules cancéreuses de se propager dans les tissus voisins, d'échapper à la surveillance du système immunitaire, de fabriquer de nouveaux vaisseaux sanguins et de circuler vers de nouveaux emplacements peuvent aussi se produire. De nombreux cancers ne peuvent être liés à un gène spécifique. Les gènes peuvent aussi interagir entre eux ou avec d'autres facteurs pour causer le cancer (14).

II.1 Anatomie du colon :

Le côlon fait suite à l'intestin grêle au niveau de la valvule iléocœcale et se termine au niveau de la jonction rectosigmoïdienne. Il mesure environ 1,5 mètre avec un diamètre initial de 8cm, diminuant progressivement pour atteindre 3 à 4cm à sa partie terminale (15).

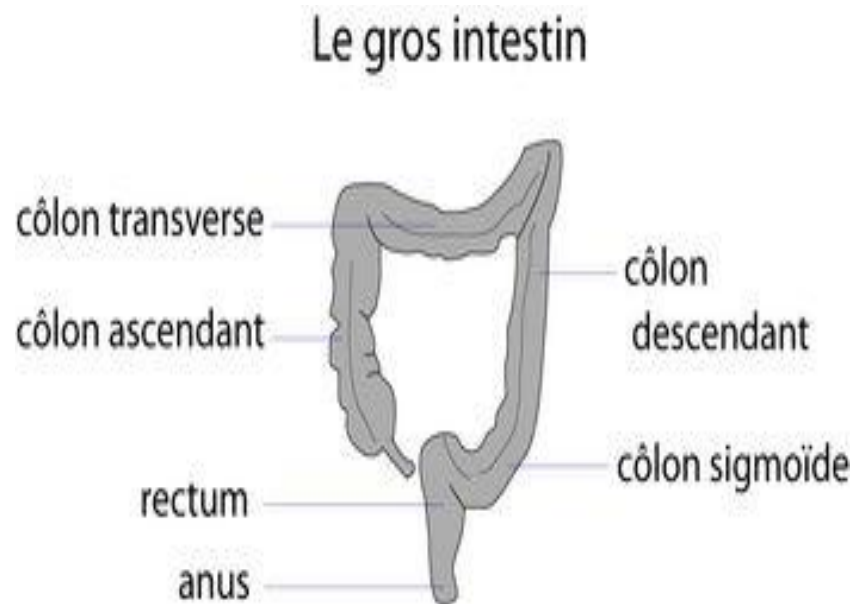


Figure 4: anatomie du colon (16).

II.2 Histologie du colon :

Structure de l'épithélium intestinal : Le côlon, comme tous les organes du tractus gastro-intestinal, est formé de 4 couches concentriques. En partant de l'extérieur vers l'intérieur, se trouvent une couche externe (sérosuse), une couche constituée de muscles lisses innervés (musculeuse), une couche intermédiaire (sous-muqueuse) où se trouve le tissu stromal et enfin la couche interne (muqueuse) qui est composée de l'épithélium et de muqueuse. La surface du côlon est plate, formée uniquement de cryptes et non de villosités comme dans l'intestin grêle (Figure 4) (17).

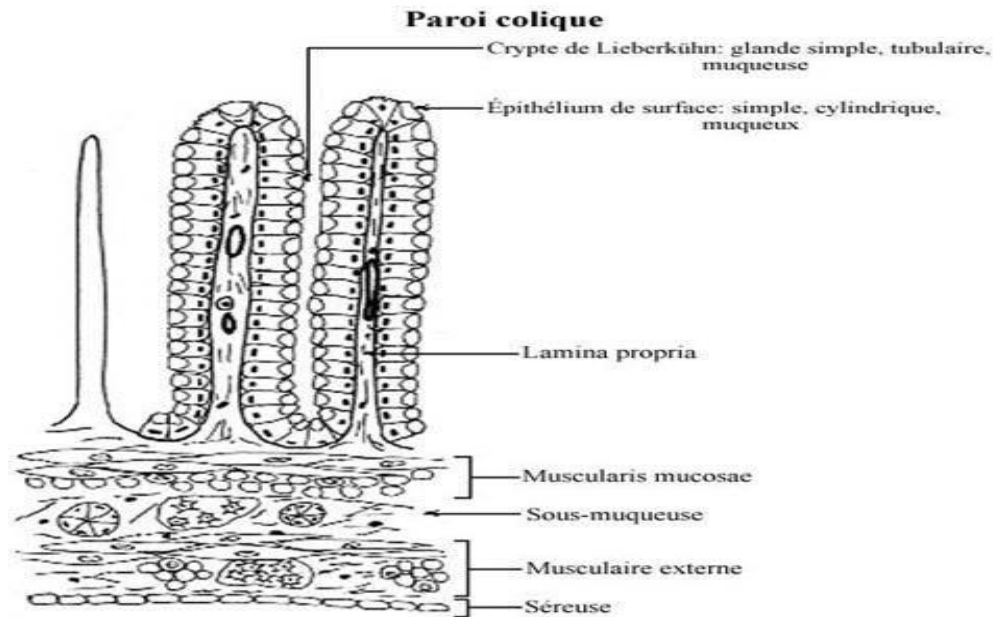


Figure 5 : Les couches du colon et du rectum (18).

La paroi du gros intestin comprend les quatre caractéristiques du tube digestif, mais ne contient ni valvules conniventes, ni villosités intestinales (19).

II.3 Fonctions :

Les principales fonctions du côlon et du rectum sont d'absorber l'eau et les éléments nutritifs des aliments qu'on ingère et d'acheminer les résidus alimentaires hors du corps (20).

- Le côlon reçoit les aliments partiellement digérés de l'intestin grêle sous forme liquide.
- Les bactéries présentes dans le côlon (flore intestinale) décomposent certaines substances en plus petites parties.
- L'épithélium absorbe l'eau et les éléments nutritifs. Il donne aux résidus qui restent une consistance semi-solide (matières fécales, ou selles).
- L'épithélium produit également un mucus à l'extrémité du tube digestif, ce qui facilite le passage des selles dans le côlon et le rectum.
- Certains segments du côlon se resserrent et se relâchent en alternance (péristaltisme), permettant ainsi de faire avancer les selles jusqu'au rectum (20).
- Le rectum sert de zone d'attente aux selles. Lorsqu'il est plein, il émet un signal au cerveau pour que celui-ci déclenche le déplacement des selles et leur expulsion par l'anus (21).

II.4 Présentation du cancer colorectal :

Le cancer colorectal est une tumeur maligne de la muqueuse du côlon ou du rectum. À la surface du côlon ou du rectum peuvent apparaître de petites tumeurs généralement bénignes, les polypes. Certains types de polypes (polypes adénomateux ou adénomes) peuvent, avec le temps, se transformer en cancer : 10 % des adénomes atteignent 1 cm de diamètre, et, parmi ceux-ci, environ un quart deviennent des cancers. Ce processus s'échelonne sur une dizaine d'années (23).

Le cancer colorectal est en général une maladie de l'âge mûr; il en va de même pour le cancer du gros intestin. Ceci signifie que le risque de développer un cancer colorectal augmente avec l'âge, surtout à partir de 50 ans. L'âge moyen du diagnostic se situe autour de 65 ans (23).

II.5 Epidémiologie du Cancer colorectal :

Il représente la quatrième cause de décès par cancer. Il est estimé à 1227 000 le nombre de nouveaux cas de cancer colorectal diagnostiqués dans le monde chaque année et à 528 000 le nombre de décès attribué à cette pathologie chaque année (24).

Pour l'année 2004, le cancer colorectal se situe à la seconde position chez les deux sexes, après le cancer du poumon chez l'homme et le cancer du sein chez la femme. Les cancers coliques représentent à eux seules 2/3 des cancers colorectaux (24).

En Algérie, le cancer du colon et du rectum est passé de la troisième à la deuxième position sur la liste des cancers les plus répandus, (Pr Kamel Bouzid, président de la Société algérienne d'oncologie). Le Pr Bouzid qui est également chef de service d'oncologie au Centre Pierre et Marie Curie d'Alger, a indiqué qu'entre 3.000 et 4.000 nouveaux cas d'atteinte de cancer du colon sont enregistrés chaque année en Algérie (25).

II.6 Facteurs de risque et prévention primaire :

1. Les facteurs de risques :

a. Les facteurs de risque liés au mode de vie :

- ❖ **Le régime alimentaire :** le régime alimentaire est le facteur de risque environnemental le plus important du cancer colorectal (26).
- ❖ **L'obésité :** un excès de poids augmente le risque de développer un cancer colorectal. Le risque de cancer colorectal augmente également avec le tour de taille (26).

- ❖ **Un mode de vie sédentaire** : les personnes physiquement inactives courent un risque plus élevé de développer un cancer colorectal. Et ceci, indépendamment de leur poids (26).
- ❖ **Le diabète de type 2** : augmente le risque de développer une tumeur dans le gros intestin, indépendamment du fait que la personne soit en surpoids ou non (27).
- ❖ **Le tabagisme** : le tabagisme augmente le risque de développer de grands polypes colorectaux, qui sont connus pour être des lésions précancéreuses (27).

b. L'âge : Le risque de cancer colorectal augmente avec l'âge (26).

c. Des antécédents de polypes colorectaux : Les excroissances de tissus dans l'intestin appelées polypes ou adénomes ne sont pas cancéreuses. Toutefois, ces tumeurs peuvent se transformer en cancer au bout d'une longue période de temps. Les polypes sont donc considérés comme des lésions précancéreuses. Lorsque des polypes sont découverts dans le gros intestin, par exemple lors d'un examen de dépistage, ils doivent être supprimés pour les empêcher de se transformer en cancer (27).

d. Des antécédents de cancer colorectal :

Même si la tumeur a été complètement retirée durant le traitement précédent, il y a un risque accru de développer une nouvelle tumeur dans une autre partie du gros intestin ou du rectum (27).

e. Des antécédents d'autres types de cancer :

Les antécédents d'autres tumeurs, comme les lymphomes, le cancer du testicule ou le cancer de l'endomètre, augmentent le risque de développer un cancer colorectal (27).

f. Une maladie inflammatoire de l'intestin :

La maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique, il s'agit d'affection dans laquelle le gros intestin est enflammé sur une longue période de temps. Après de nombreuses années, elles peuvent provoquer une dysplasie, une désorganisation des cellules de la paroi interne de l'intestin. La dysplasie peut évoluer à terme en cancer. Le risque augmente avec la durée de la maladie inflammatoire de l'intestin, et selon la gravité et l'étendue de l'inflammation. Le cancer colorectal chez les patients atteints de la maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique s'élève à environ deux tiers de tous les cancers sporadiques du côlon (26).

g. Les antécédents familiaux :

Environ 20 % des cancers colorectaux surviennent dans un contexte familial (28).

Le risque de développer un cancer colorectal est doublé si un parent du premier degré présente un cancer colorectal. Cela peut être dû à des gènes hérités ou à des facteurs environnementaux communs. La recherche d'antécédents familiaux de cancers colorectaux est importante. Dans certains cas un dépistage devra être envisagé à un jeune âge et/ou un conseil génétique (27).

2. Facteurs protecteurs :

- Une alimentation riche en fruits, en légumes et en céréales complètes diminue le risque de cancer colorectal. Il est à noter par ailleurs qu'une consommation importante de **produits laitiers** pourrait diminuer le risque de cancer du côlon ; le calcium (d'origine alimentaire ou en suppléments) aurait un effet protecteur. L'effet de la vitamine D est plus incertain (28).

Les essais randomisés contrôlés montrent une diminution modérée de la récurrence des adénomes colorectaux après supplémentation calcique (29).

- Une augmentation de l'activité physique peut aider à réduire le risque de cancer colorectal (29).
- Il a été suggéré que la prise à long terme de médicaments anti-inflammatoires tels que l'**aspirine** pourrait réduire la survenue récurrente de polypes colorectaux non héréditaires (30).

Il a ainsi été montré que l'aspirine réduisait le risque de cancer colorectal chez les personnes atteintes du syndrome de Lynch, en favorisant la régression des polypes colorectaux chez les patients atteints de FAP, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats de manière définitive (30).

- La prise d'**hormones féminines** par les femmes ménopausées a été proposée comme moyen de réduire le risque de cancer colorectal. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour obtenir des preuves concluantes (29).

II.7 Niveaux de risque :

Il y a dans la population trois niveaux de risque de cancer colorectal.

1. Sujets à risque moyen :

Ce sont les personnes de plus de 50 ans sans facteur prédisposant connu au cancer colorectal. Environ 75% des cancers colorectaux sont dits « sporadiques », c'est-à-dire apparaissant chez ces sujets n'appartenant pas aux groupes à risque élevé ou très élevé (31).

2. Sujets à risque élevé :

Ce groupe comprend les sujets aux antécédents personnels de cancer colorectal ou d'adénome, et aux antécédents familiaux de cancer colorectal ou d'adénome de plus de 1 cm chez un ou plusieurs parents du premier degré (31).

Les personnes atteintes d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin étendue (maladie de Crohn ou rectocolique hémorragique) sont également des sujets à risque élevé (32).

15 à 20% de l'ensemble des cancers colorectaux sont observés chez ces sujets (32).

3. Sujets à risque très élevé :

Ce niveau de risque est représenté par les personnes appartenant à une famille atteinte de cancers à transmission héréditaire autosomique dominante (31).

II.8 Carcinogénèse colorectale:

La carcinogénèse colorectale est un processus d'initiation et de transformation de cellules normales suite à des modifications génétiques et épigénétiques de l'ADN (33).

L'instabilité génétique est une caractéristique des cellules cancéreuses. Les déterminants de l'instabilité génétique sont en majorité liés à des mécanismes cellulaires fondamentaux, comme le cycle cellulaire, la réplication ou la réparation de l'ADN ; ces mécanismes sont normalement reliés entre eux par de multiples interconnexions, qui forment autant de points de contrôle dont les cellules tumorales s'affranchissent. À ces mécanismes s'ajoutent les modifications épigénétiques qui sont transmises de cellules mères à cellules filles. Celles-ci sans affecter directement l'intégrité du génome, peuvent en changer le fonctionnement et la dynamique.

A l'échelon moléculaire, le développement d'un adénome puis d'un cancer colorectal correspond à l'accumulation progressive de mutation de gènes au sein du noyau des cellules épithéliales coliques, l'activation d'oncogènes et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs (33).

Il existe deux principales voies de cancérogenèse colorectale : toutes les deux résultent d'une instabilité génétique, l'une la plus fréquente à l'échelon chromosomique (instabilité chromosomique), l'autre à l'échelon des nucléotides (instabilité des locus microsatellites). Ces deux voies différentes à l'échelle moléculaire donnent les lésions semblables au plan morphologique (les adénomes) mais le génie évolutif vers le cancer est différent et plus important dans la voie de l'instabilité des microsatellites (34).

- **Voie de l'instabilité chromosomique (cancer LOH+) :**

C'est le mécanisme moléculaire de cancérogenèse le plus fréquent dans le cancer colorectal : il rend compte d'environ 80% à 85% des cancers sporadiques (35).

il est observé de façon caricatural au cours de la PAF. Ces cancers sont appelés LOH+ (Loss of Heterozygosity). Les cellules cancéreuses ont un contenu anormalement élevé en ADN (Hyperploïdie), des pertes chromosomiques fréquentes (17p, 18q et 5q) et des mutations fréquentes des gènes APC, p53 et K-Ras2 (34).

Le gène APC (Adenomatous Polyposis Coli) est un gène suppresseur de tumeur garde barrière. Sa mutation constitutionnelle est responsable de la PAF. La mutation de ce gène est précoce dans le développement du cancer colorectal : Son inactivation entraîne une Hyperprolifération des cellules de l'épithélium colique.

La mutation du gène K-Ras2 est elle aussi précoce dans la séquence adénome-cancer. Il s'agit d'un oncogène et sa mutation activatrice entraîne une augmentation de l'activité cellulaire avec transformation d'une Hyperprolifération des cellules épithéliales en adénome (44). Le gène suppresseur de tumeur TP 53 code pour une protéine p53 dont le rôle est celui de « gardien du génome ». elle bloque le cycle cellulaire, permettant la réparation des lésions de l'ADN et induisant la mort cellulaire si les lésions n'ont pu être réparées. Sa mutation inactivatrice est plus tardive dans le développement du cancer colorectal autorisant la survenue d'altération génétique multiple (34).

- **Voie de l'instabilité des locus microsatellites (cancer RER+ ou MSI) :**

Ce mécanisme moléculaire de cancérogenèse concerne 15% des CCR sporadiques et est observé de façon caricaturale dans le cadre du syndrome de Lynch (HNPCC) (34).

Ces cancers sont appelés RER+ (Replication Error) ou MSI (Microsatellite instability). Les cellules cancéreuses ont un contenu en ADN normal (diploïdie), n'ont pas de pertes chromosomiques mais ont des anomalies des gènes MMR (Mismatch Repair). Ces 6 gènes de système MMR (hMLH1, hMLH3, hMSH2, hMHS6, hPMS1, hPMS2) codent pour des protéines dont le rôle est de détecter et de réparer les erreurs de réplication de l'ADN survenues au cours de la mitose. La mutation ou la méthylation de la région promotrice des gènes MMR induit une déficience de ce système de réparation et les mutations vont s'accumuler, préférentiellement au niveau des microsatellites, régions du génome particulièrement sujettes aux erreurs de réplication (35). La cellule acquiert un phénotype hypermutateur qui prédispose à la survenue de mutations dans certains oncogènes (gène pro-apoptotique BAX) ou gènes suppresseurs de tumeurs (gène du récepteur de type II du TGF β). La chronologie des mutations des cancers RER+ est mal connue : la mutation du récepteur de Type II du TGF β apparaît la plus précoce. Au plan clinique, les cancers MSI sont plus souvent localisés dans le colon proximal (Transverse et droit). Les cancers colorectaux peuvent être classés en 3 groupes selon le degré d'instabilité des microsatellites :

- les cancers MSI-H ont un haut niveau d'instabilité.
- les cancers MSI-L ont un faible niveau d'instabilité.
- Les cancers MSS (microsatellite stable) n'ont pas d'instabilité.

Les cancers MSI-H ont un meilleur pronostic spontané que les cancers MSI-L et MSS, indépendamment du stade tumoral. Ils sont associés à un moindre risque de métastases (34).

2.9 Modèle de carcinogénèse colorectale :

La carcinogénèse se fait en étapes successives, suite à l'accumulation de plus en plus d'anomalies du génome. Très tôt, le gène *KRAS* subit une mutation activatrice. Ce qui en résulte est une anomalie de l'architecture des cryptes. L'étape suivante, l'adénome de bas grade de dysplasie est atteint suite à une mutation inactivatrice des gènes *APC* et *p16*. Une immortalisation des cellules par l'activation de télomérase mène à un adénome de haut grade de dysplasie. Une mutation inactivatrice du gène *p53* complète le processus. Dans le développement des métastases (hépatiques), plusieurs gènes sont impliqués, dont *SMAD4*, qui est également inactivé (+ : Mutation activatrice ; - : Mutation inactivatrice).

Dans le syndrome de Lynch (carcinome colorectal familial non polypeux), les gènes réparateurs de l'ADN sont impliqués (MLH1, MSH2, PMS1, MLH6), contribuant à l'accumulation des anomalies du génome.

Il faut noter que l'ordre n'est qu'un modèle ; l'accumulation des anomalies du génome est plus importante que l'ordre dans lequel elles se produisent (36).

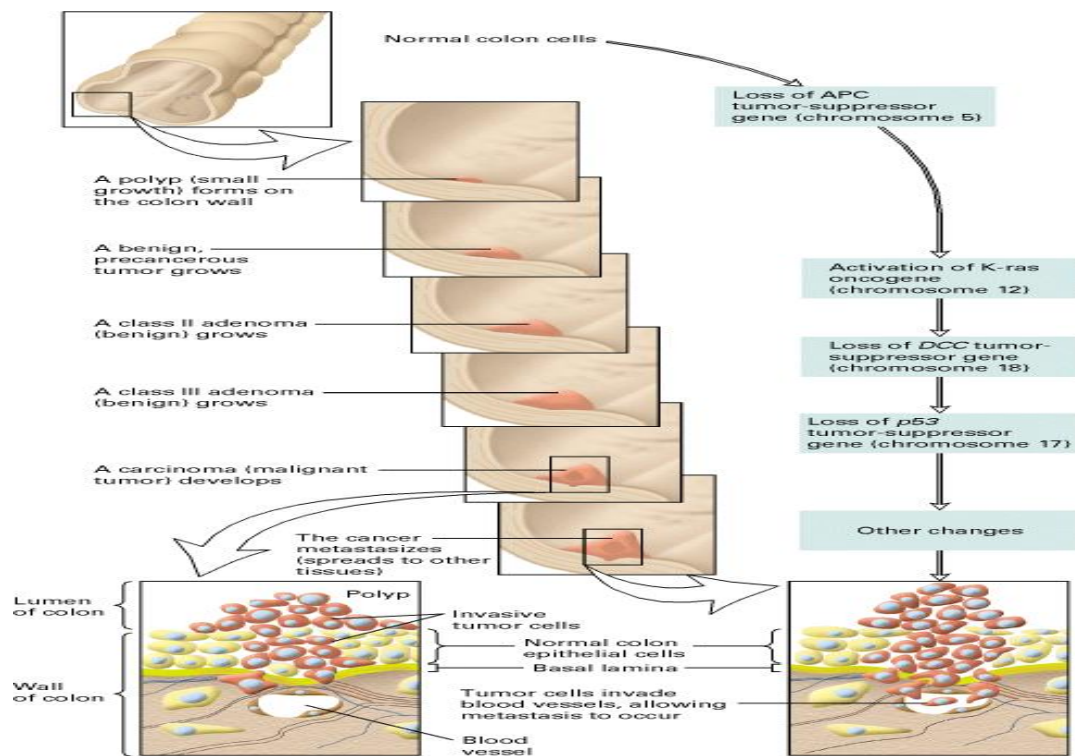


Figure 6 : Le développement et la métastase du cancer colorectal humain et sa base génétique (37).

Une mutation dans le gène suppresseur de tumeur APC dans une seule cellule épithéliale provoque la cellule de se diviser, bien que les cellules environnantes ne le font pas, formant une masse de cellules tumorales bénignes localisées appelées un polype. Mutations ultérieures conduisant à l'expression d'une protéine Ras constitutivement active et la perte de deux gènes suppresseurs de tumeur, p53 et DCC, génère une cellule maligne portant les quatre mutations; cette cellule continue à se diviser et la descendance envahit la membrane basale qui entoure le tissu. Certaines cellules cancéreuses se propagent dans les vaisseaux sanguins qui les distribuent à d'autres sites dans le corps. D'autres mutations provoquent la sortie des cellules tumorales à partir de vaisseaux sanguins et de croissance sur des sites distants, un patient atteint d'une telle tumeur est dit avoir un cancer (37).

II.10 Différents stades du cancer colorectal :

Au moment du diagnostic, Le médecin détermine le stade du cancer, c'est-à-dire l'étendue de la maladie, en regardant jusqu'où les cellules cancéreuses se sont propagées. Trois critères pour mesurer l'étendue d'un cancer colorectal (38).

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

Ces trois critères permettent de définir le stade du cancer selon la classification TNM. TNM signifie en anglais « Tumor, Nodes, Metastasis » soit « tumeur, ganglions lymphatiques, métastases » (38).

Tableau (2) : Classification TNM des stades du cancer colorectal (39).

Classification TNM			
<i>Tis</i>	Le cancer ne touche que la première couche de la paroi interne du colon ou du rectum	<i>N0</i>	Les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints
<i>T1</i>	Le cancer à traversé les premières couches de la paroi du colon ou du rectum	<i>N1</i>	Le cancer à touché de une à plusieurs ganglions lymphatiques
<i>T2</i>	Le cancer à atteint l'épaisse paroi musculaire de la paroi interne du colon ou du rectum	<i>N2</i>	Le cancer à touché quatre ganglions ou plus
<i>T3</i>	Le cancer à envahi toute la paroi du colon ou du rectum	<i>M0</i>	Le cancer ne s'est pas propagé
<i>T4</i>	Le cancer à franchit complètement la paroi du colon et rectum et s'est propagé dans les organes environnants	<i>M1</i>	Le cancer s'est propagé aux autres organes

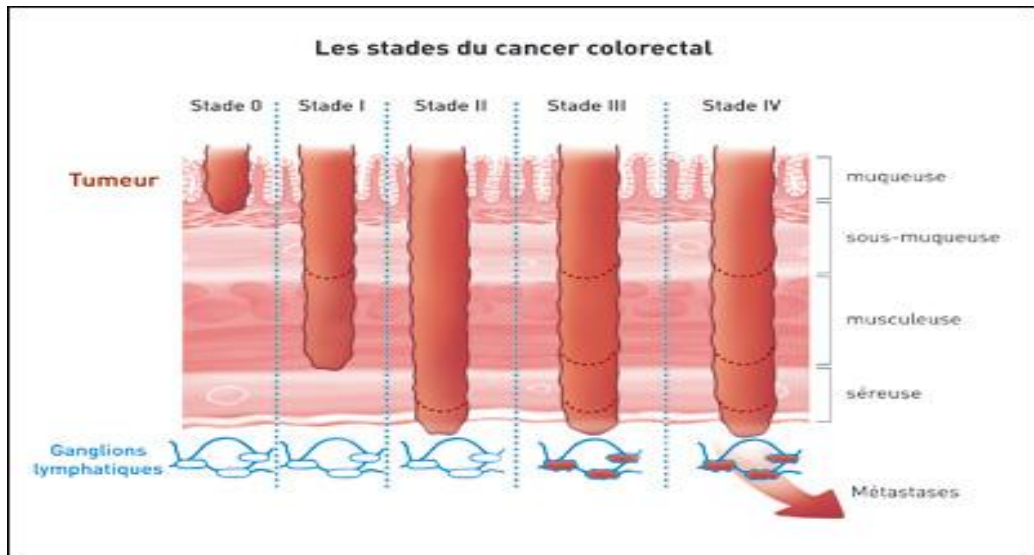


Figure 7: Les différents stades du cancer colorectal. (40)

II.11 Les différents types de cancer colorectal :

Dans 5-10% des cas, les cancers du côlon sont d'origine héréditaire (41).

Les principaux syndromes de prédisposition aux cancers du côlon sont la polypose adénomateuse familiale (FAP), le cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC) et le syndrome de polypose juvénile (JPS) (41).

Les cancers du côlon sont sporadiques dans 88-94% des cas (41).

Cependant, il est important de souligner que dans certains cas, le fait d'avoir un membre de sa famille déjà atteint augmente le risque de développer la maladie. Cela semble indiquer qu'une origine génétique puisse exister. Ces cas sont évalués à 20% au minimum des cas de cancers sporadiques (32, 42).

Plusieurs facteurs peuvent intervenir dans le développement d'un cancer colorectal. Dans certains cas, assez rares, la génétique joue un rôle: une personne avec une prédisposition génétique pour le cancer colorectal a un risque plus élevé qu'une autre de développer la maladie.

III.1 La Polypose Adénomateuse Familiale (PAF) :

Elle est responsable de moins de 1% des CCR (43), caractérisée par le développement de plusieurs centaines d'adénomes tapissant la muqueuse rectocolique.

La transformation maligne est inéluctable, généralement avant 40 ans, si une coloprotectomie totale avec anastomose iléo- anale n'est pas faite au début de l'âge adulte.

La maladie est liée à une mutation constitutionnelle du gène APC, situé sur le bras long du chromosome 5 (en 5q21), recherchée à partir des leucocytes du sang circulant des sujets atteints. Lorsque la mutation délétère est caractérisée chez le sujet index, tous les membres de la famille qui ne présentent pas cette mutation peuvent être rassurés et dispensés de surveillance endoscopique (43).

III.2 Le Syndrome de Lynch ou Syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colon Cancer) :

Cette anomalie touche les gènes qui contrôlent la réparation des erreurs survenant lors de la duplication de l'ADN, au moment de la division cellulaire (44).

Un syndrome de Lynch est soupçonné lors du diagnostic d'un cancer colorectal chez une personne plus jeune que l'âge habituel (avant 50 ans) ou lorsque certains de ses proches ont été atteints d'un cancer colorectal ou d'une autre tumeur du même syndrome à un jeune âge, soit entre 40 et 50 ans (45).

Le syndrome de Lynch engendre la formation de polypes dans la paroi du côlon mais pas en aussi grand nombre que dans le cas de la polypose adénomateuse familiale (44).

Pour les personnes atteintes du syndrome de Lynch, le risque de développer un cancer colorectal au cours de sa vie est de l'ordre de 10% à 50 ans et 40% à 70 ans(53) (45).

Les tumeurs cancéreuses apparaissent habituellement dans la partie du côlon qui est le plus près de l'intestin grêle, c'est-à-dire le côlon ascendant situé du côté droit du corps. Il est possible qu'une personne atteinte d'un syndrome de Lynch développe aussi d'autres cancers à l'extérieur du côlon (endomètre, ovaire, intestin grêle, estomac, voies biliaires, voies urinaires). Le syndrome de Lynch est rare : il ne représente que 2 à 4% de tous les cancers colorectaux (45).

Chez les patients atteints du syndrome de Lynch, la transition d'un polype (bénin) à une tumeur (maligne) se fait beaucoup plus vite que chez les patients ayant un cancer colorectal non héréditaire (44).

III.2.1 Critères d'Amsterdam et de Bethesda :

La définition du syndrome HNPCC ne peut pas être endoscopique, comme pour la polypose adénomateuse familiale, puisque les lésions néoplasiques coliques sont peu nombreuses et dispersées dans le côlon, pouvant mimer une situation relativement fréquente dans la population générale de multiples adénomes. La suspicion diagnostique doit donc se baser sur la présence d'une néoplasie colique (adénome ou cancer) en contexte familial. C'est ce contexte familial qui a fait élaborer des critères cliniques du syndrome, critères d'Amsterdam I et II, et de Bethesda.

- **Critères d'Amsterdam :**

Les critères d'Amsterdam sont des critères très sélectifs, utiles pour réaliser des études épidémiologiques du syndrome.

Les critères d'Amsterdam sont des critères de définition du syndrome, assez spécifiques mais peu sensibles, présents chez seulement 2,8% des patients qui développent un cancer colorectal. En revanche, plus de 60% des familles répondant à ces critères ont une mutation délétère causale du syndrome HNPCC (46).

La première description du syndrome HNPCC (**Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer**) date de 1913 et a été complétée en 1966 par Henri Lynch (47). En 1991, le consortium international sur le syndrome HNPCC énonce des critères, dits d'Amsterdam, définissant ce syndrome sur le plan clinique :

- trois apparentés atteints de CCR (cancer colorectal) histologiquement prouvés, un des apparentés devant être lié au premier degré avec les deux autres.
- au moins deux générations successives atteintes
- un des cancers diagnostiqué avant l'âge de 50 ans, et
- exclusion de la polypose rectocolique familiale

En 1999, les critères d'Amsterdam ont été élargis pour intégrer ces cancers extracoliques à la définition clinique du syndrome HNPCC, et sont devenus les critères d'Amsterdam II :

- au moins 3 sujets atteints de cancers appartenant au spectre étroit du syndrome HNPCC (CCR, endomètre, intestin grêle, voies urinaires) et histologiquement prouvés
- unis 2 à 2 par un lien de parenté au premier degré sur 2 générations, un des cancers au moins s'étant révélé avant l'âge de 50 ans (48).

- **Critères de Bethesda :**

Pour améliorer la sensibilité de détection des patients porteurs d'une mutation délétère sur un gène MMR parmi la population atteinte de cancer, d'autres paramètres, prédictifs de la présence de cette instabilité génomique, ont depuis été proposés (conférence de Bethesda) (49): la présence de cancers primitifs multiples chez un individu, la présence d'adénome colorectal isolé avant 40 ans, certaines caractéristiques histologiques (faible différenciation, cellules en bagues à chaton). Les patients atteints de syndrome HNPCC ont un risque également plus élevé de développer d'autres cancers, en particulier de l'endomètre, mais également des adénocarcinomes d'autres organes (ovaire, estomac, intestin grêle, épithélium biliaire, urinaire). Des tumeurs cutanées et cérébrales ont été également rapportées dans des familles atteintes de syndrome HNPCC, qui portent alors respectivement les noms de syndromes de Muir-Torre et Turcot, sans qu'il s'agisse de prédispositions génétiques distinctes. (50)

III.2.2 Système MMR :

Pendant la mitose, l'ADN va être dédoublé pour qu'il puisse être réparti entre les cellules filles. Pendant cette division cellulaire, il y a toujours quelques fautes dans le code de l'ADN mais ces fautes sont corrigées par des 'gènes réparateurs'.

L'un des systèmes de réparation de l'ADN est responsable du syndrome HNPCC, c'est le système MMR (ADN – mismatch repair). Dans ce système de réparation précis, une dizaine de protéines sont impliquées, représentant autant de gènes cibles potentiels pour une maladie génétique. En pratique, 4 gènes sont actuellement testés progressivement au cours du travail d'analyse génétique : MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2 (51).

L'intégrité de l'information génétique dépend de la fidélité de la réplication et de l'efficacité de réparation de l'ADN). Le système MMR assure la correction des mésappariements et des délétions/insertions (ID) sur le brin néosynthétisé.

La réparation des mésappariements ou des ID se fait en trois étapes :

- i) la reconnaissance des différents mésappariements ou ID par les protéines du système MMR
- ii) discrimination de brin afin de déterminer le brin néosynthétisé du brin parental
- iii) déclenchement de la réparation

Une corrélation a été établie entre les mutations des gènes du système MMR et l'apparition de certains cancers et principalement du cancer colorectal héréditaire sans polypose (ou syndrome de Lynch) (Leach et coll., 1993 ; Nicolaidis et coll., 1994 ; Papadopoulos et coll., 1994) (52).

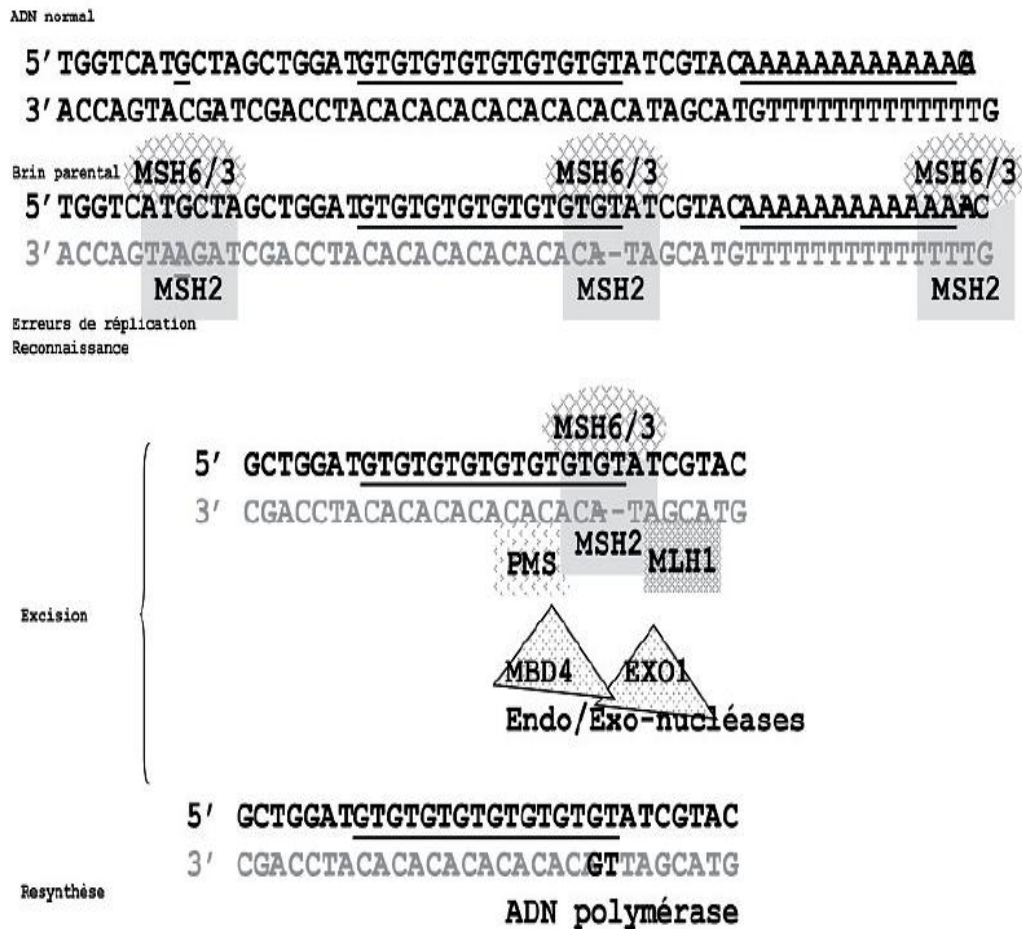


Figure 8 : Représentation simplifiée du système de réparation des mésappariements de l'ADN (53).

L'ADN normal est formé de 2 brins complémentaires enroulés en hélices dont la séquence, composée des 4 nucléotides A, T, G et C, est plus ou moins complexe. L'ADN microsatellite est une répétition de séquences courtes et peu complexes, par exemple poly-CA/GT (au milieu) ou polyA/T (à droite). Au cours de la réplication, l'ADN polymérase intègre les bases complémentaires au brin parental déroulé pour synthétiser le second brin. • cette étape, une erreur d'intégration peut fréquemment survenir, particulièrement dans les séquences répétées

peu complexes, ce qui provoque un mésappariement sans bloquer la synthèse. Le mésappariement est reconnu par la protéine MSH2 qui s'y fixe et recrute son partenaire MSH6 ou MSH3 selon le type de mésappariement, mais de manière non exclusive. L'étape de réparation proprement dite fait intervenir MLH1 avec d'autres protéines homologues PMS1, PMS2 ou MLH3. En présence de l'hétérotétramère, les endo- et exonucléases extraient la séquence d'ADN incorrecte, et l'ADN polymérase réintègre de nouveaux nucléotides (53).

III.2.3 Génétique du syndrome de Lynch :

Le SL est un syndrome de transmission autosomique dominante et résulte de l'existence d'une mutation germinale sur un des gènes du système MMR (MisMatch Repair). Les mutations sur hMLH1 et hMSH2 représentent environ 90% des SL, hMHS6 environ 10% et hPMS2 est rarement trouvé muté (54).

En accord avec la théorie de Knudson (55) les mutations doivent être bialléliques afin d'inactiver ces gènes suppresseurs de tumeur. La première est héritée et la deuxième est acquise. La mutation biallélique d'un des gènes du système MMR entraîne l'accumulation de mutations somatiques dans différents gènes impliqués dans le CCR, tels : le récepteur du TGF β -II ou de l'IGF-II (64) ou le gène BAX régulateur de l'apoptose. (56) ou même certains gènes du système MMR comme hMSH3 ou hMSH6 (54).

Dans certaines familles présentant un phénotype de syndrome de Lynch typique avec un phénotype MSI et une perte d'expression de MSH2, aucune mutation germinale n'est identifiée sur un des gènes du système MMR. Récemment, certains de ces cas ont été explicités par l'existence d'une délétion germinale du gène EpCAM (Epithelial cell adhesion molecule) (également nommé TACSTD1) (54).

La délétion provoque une fusion des transcrits EpCAM-MSH2 responsable de l'inactivation de la protéine et serait responsable d'environ 6% des SL (54).

Il existe enfin quelques cas décrit de méthylation germinale du promoteur de hMLH1 responsable de SL sans mutation germinale identifiée) (54).

Tableau 3. : Les différents gènes du système MMR impliqués dans l'HNPCC (57).

Gènes MMR	Localisation chromosomique	Fréquence dans l'HNPCC
MSH2	2p16	45-50 %
MLH1	3p22.3/A>	20%
MSH6	2p16	10%
PMS2	7p22.1	1%
PMS1	2q32.2	Rare
MSH3	5q14.1	Rare
EXO1	1q43	Rare
Autres gènes encore inconnus		20-25

III.2.4 La transmission de la prédisposition :

Le syndrome de Lynch est transmis par un parent atteint de l'affection.

Chaque enfant, garçon ou fille, d'un parent ayant le syndrome de Lynch a une chance sur deux, c'est-à-dire 50% de risque d'hériter de la mutation qui cause l'affection. Ce mode de transmission est aussi appelée "hérédité autosomique dominante" (Fig.9) (58).

Une personne n'ayant pas hérité de la mutation, ne la transmettra pas à ses enfants.

Parfois il arrive qu'une personne ait le syndrome de Lynch sans qu'il n'y ait de précédents dans la famille. Cette personne est alors la première personne atteinte par l'affection: elle a une 'nouvelle mutation' et risque alors de la transmettre à ses enfants.

Parce que l'expression phénotypique du cancer colorectal héréditaire sans polypose nécessite l'inactivation de 2 allèles, une mutation germinale d'un seul allèle doit être accompagnée par une inactivation somatique de l'allèle sauvage. Cette inactivation peut être la conséquence de délétions, mutations ou d'erreurs d'épissage survenant n'importe où sur le gène. Les mutations qui entraînent la formation de protéines tronquées sont les plus importantes pour inactiver hMLH1 et hMSH2. L'échec de réparation des erreurs entraîne une instabilité génomique (59).

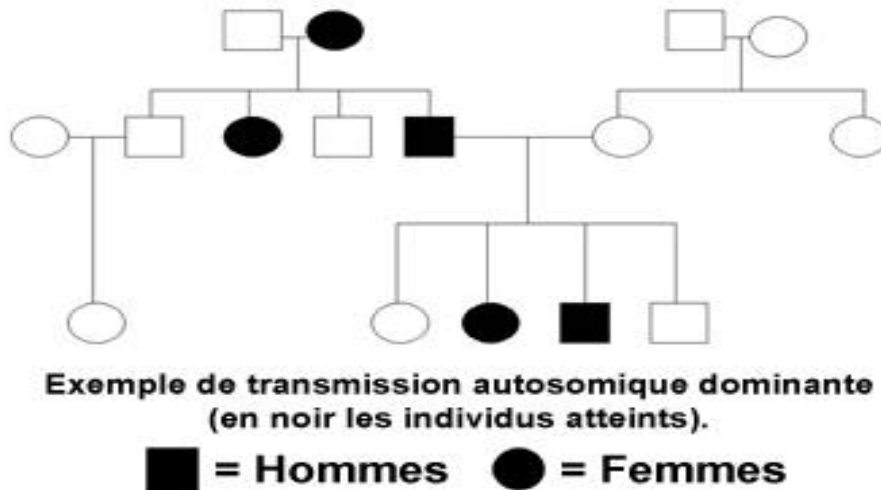


Figure 9: Exemple de transmission autosomique dominante.

III.2.5 Diagnostic d'un syndrome de Lynch :

Devant l'absence d'un phénotype clairement identifiable d'un SL, plusieurs outils ont été décrits pour poser le diagnostic de SL. Des critères cliniques à la sensibilité variable ont été développés par les sociétés savantes : Amsterdam I puis II et Bethesda (60).

Deux tests sont également disponibles pour bénéficier rapidement d'arguments en faveur du diagnostic : le marquage immunohistochimique (IHC) et la recherche d'instabilité des microsatellites par PCR. Environ 90% des SL ont un phénotype MSI mais 15% des CCR sporadiques également en raison d'une méthylation acquise du promoteur d'*hMLH1* (Cancers MSI+/CIMP+) (61). L'IHC utilise 4 anticorps dirigés contre les 4 principales protéines dont l'expression peut disparaître en cas de mutation (62). Ce test a l'avantage par rapport au phénotype MSI de diriger la recherche sur le gène muté. En effet, le seul test de certitude reste le séquençage génétique avec identification de la mutation germinale. Actuellement les recommandations sont de proposer une consultation d'oncogénétique aux:

- Personnes ayant deux parents atteints par un cancer du spectre dont un avant l'âge de 50 ans,
- Malades ayant un antécédent personnel de cancer du spectre HNPCC,
- Malades de moins de 40 ans,
- Présence d'une instabilité microsatellitaire chez un patient de moins de 60 ans ou quelque soit l'âge en cas d'antécédent au 1er degré d'un cancer du spectre HNPCC.

La recherche d'un phénotype MSI sur la pièce tumorale est indiquée :

- Patient de moins de 60 ans atteint par un cancer du spectre HNPCC
- Patient quel que soit son âge, ayant un antécédent familial au premier degré de cancer du spectre HNPCC.

L'extension des indications de recherche du phénotype MSI ou d'une perte d'expression des protéines en IHC doit en effet être la plus large possible afin de ne manquer aucun patient avec un LS (62).

III.2.6 Prise en charge d'un syndrome de Lynch :

Le diagnostic de SL est fondamental pour la prise en charge des patients et de leurs apparentés. En effet, le type de résection colique peut différer (colectomie sub-totale au lieu d'une colectomie segmentaire), une hystérectomie prophylactique peut être proposée. (63) et la surveillance doit être plus régulière (tous les 1-2 ans) pour tous les porteurs de la mutation. Cette surveillance permet de réduire significativement l'incidence du CCR (11% vs. 27%) ainsi que sa mortalité (2% vs. 12%) (64).

III.2.7 Les autres cancers associés au cancer colorectal héréditaire sans polyposé :

Tableau (4) : Incidence des différents types de cancers chez les patients avec syndrome de Lynch et dans la population générale (65).

Types de Cancer	Risque dans la population générale (à 70 ans)	Risque dans le syndrome de Lynch (à 70 ans)
Endomètre	1,5 %	30-40 %
Ovaire	1 %	9-12 %
Voies urinaires hautes	Moins de 1 %	4-10 %
Estomac	Moins de 1 %	13 % (plus élevé chez les asiatiques)
Intestin grêle	Moins de 1 %	1-3 %
Cerveau	Moins de 1 %	1-4 %
Voies biliaires	Moins de 1 %	1-5 %

Partie

Pratique

Patients et Méthodes :

Il s'agit d'une étude épidémiologique transversale rétrospective qui a porté sur 73 patients ayant un cancer colorectal et résidents dans les wilayas de l'est Algérien.

Cette étude a duré un (1) mois (20 Avril- 20 mai 2014).

1. Patients :

La population d'étude est composée des deux sexes atteints d'un cancer colorectal âgés à partir de 20 ans, admis au niveau du centre hospitalier universitaire, de Constantine (CHUC) essentiellement au niveau du service d'Oncologie médicale, chimiothérapie.

2. Les critères d'inclusion :

- Les patients atteints d'un cancer du côlon (droit, gauche, ascendant, transverse, descendant, ou sigmoïde) et/ou du rectum.
- Les patients qui résident dans les wilayas de l'est Algérien (Constantine, Jijel, Sétif...)

3. Les critères d'exclusion :

Sujets refusant de participer dans cette étude.

4. Méthodes :

4.1 Questionnaire

Un questionnaire a été réalisé afin d'enregistrer toutes les informations nécessaires à notre étude avec le malade lui-même ou l'un de ses parents et par la consultation de son dossier médicale (Annexe I).

4.2 L'étude épidémiologiques :

- L'âge, le sexe.
- Les antécédents personnels du cancer colorectal ou d'autres cancers.
- Antécédents familiaux du cancer colorectal sont déterminés par la présence ou l'absence des cas familiaux du cancer (présence des gènes défectueux, transmissibles par l'hérédité).
- L'arbre généalogique :
 - Elaboration d'un arbre généalogique détaillé selon l'histoire familiale avec la pathologie sur trois ou quatre générations si possible toute en présentant les membres atteints de la famille, leur âge de diagnostic ou de décès.

-Classification des familles de patient selon les critères d'Amsterdam révisés en 1991 et 1999 et les critères de Bethesda (annexe)

4.3 Les habitudes alimentaires :

- L'enquête alimentaire s'adresse à tous les patients aptes à répondre aux questions, après avoir obtenu leur accord préalable. Au besoin, on sollicite l'aide d'un proche parent partageant le même toit que le patient
- Elle concerne les habitudes alimentaires des patients avant la survenue du cancer. Elle porte sur la consommation de différentes variétés d'aliments considérés comme des facteurs protecteurs vis-à-vis du cancer colorectal ou des facteurs favorisant le cancer colorectal.

L'évaluation de la consommation d'un tel ou tel aliment, chez un patient donné est faite selon le nombre de fois c'est-à-dire la quantité de ce produit consommée par semaine :

- La consommation d'aliment donné est fréquente, lorsque le patient mangeait l'aliment tous les jours de la semaine, ou plusieurs jours dans la semaine.
- La consommation d'un aliment donné est peu fréquente (moyenne), lorsque le patient consommé cet aliment une à deux fois par semaine (jusqu'à trois fois)
- La consommation d'un aliment donné est nulle, lorsque le patient ne mangeait pas du tout cet aliment.

Les questions portent également sur certaines habitudes comme la consommation du tabac et de l'alcool qui sont également incriminés dans le développement des cancers colorectaux

Pour ces habitudes toxiques, on précise en cas de consommation de tabac :

- Le type de tabac (tabac à fumer et/ou tabac à chiquer) ;
- Le nombre de paquets de cigarettes consommés par semaine et le nombre d'années de consommation.

Quant à la consommation d'alcool, on précise le nombre d'années de consommation.

II. Résultats et discussion :

1- Répartition des sujets selon l'âge et le sexe :

➤ Répartition selon le sexe :

Les sujets présentant un Cancer colorectal sont au nombre de 73 répartis entre :

- ✓ 42 de sexe masculin soit 57,53%
- ✓ 31 de sexe féminin soit 42,47%

Cette répartition est illustrée par la **figure (10)**.

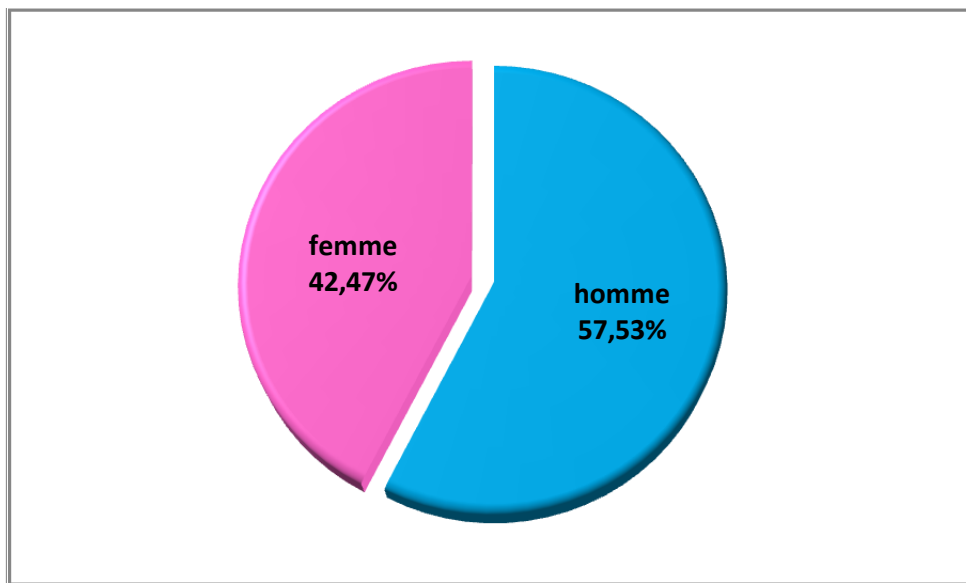


Figure 10 : Répartition des patients selon le sexe

Dans notre série, le nombre de cas de cancer colorectal hommes dépasse légèrement le nombre de cas femmes. Le sex-ratio est de 1,35. Ce qui a été retrouvé dans l'étude épidémiologique réalisée à travers l'Ouest algérien dans une période allant de 2000 à 2006 où l'échantillonnage comporte 501 patients atteints de cancer du côlon (272 hommes, soit 54 % et 229 femmes, soit 46 %) avec une sex-ratio de 1,2 (63). Les résultats obtenus s'approchent de l'étude Française de Rougier.P (2004) au sex-ratio de 1,5 démontrant cette légère prédominance masculine d'atteinte par le cancer du colon. Cependant dans la littérature occidentale, la prédominance masculine est plus marquée sex-ratio compris entre 1,5 et 2 (64).

➤ **Répartition selon les tranches d'âge :**

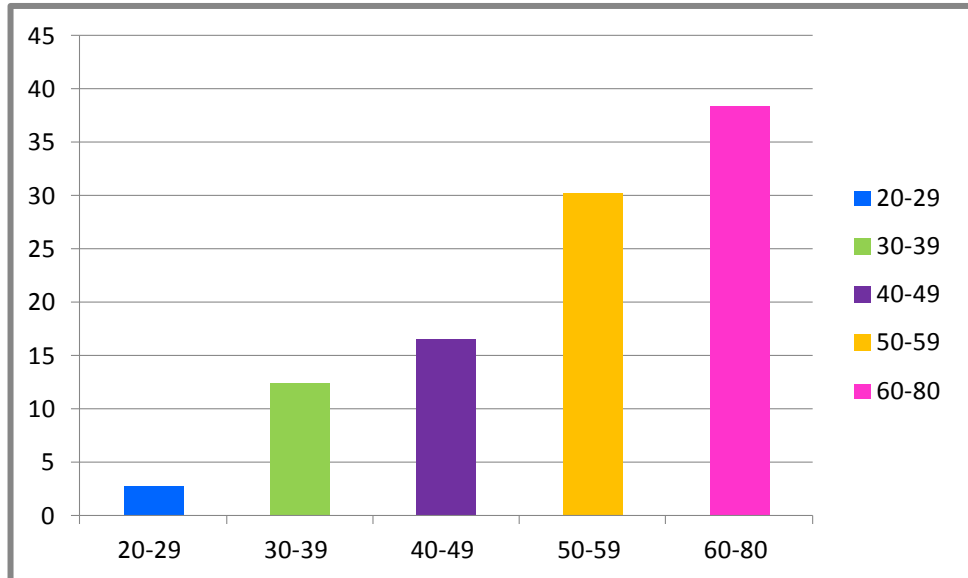


Figure 11 : La répartition des patients selon l'âge

La tranche d'âge la plus représentative de notre échantillonnage est celle de plus de 60 ans avec un pourcentage de **38,36%**. Nos résultats concordent avec de nombreuses études qui ont démontré que l'apparition de cette pathologie commence à partir de 50 ans et augmentent avec l'âge en enregistrant un pic à 70 ans (22).

Sujet âgé entre 50 et 70 ans :

Les données d'épidémiologie descriptive ont permis de définir d'une manière générale la population à risque ; ce sont des sujets de plus de 50 ans, à légère prédominance masculine ; cela peut être dû à l'accumulation croissante avec le temps de facteurs cancérigènes et la réduction avec l'âge, des défenses de l'organisme, en particulier des défenses immunitaires (65), les maladies prédisposantes (66), la prédisposition génétique (67) La survenue d'un cancer colorectal chez un sujet âgé était un facteur de mauvais pronostic selon les études faites (68-69) qui peut être expliqué par sa découverte à un stade tardif à l'intervention.

Sujet jeune moins de 50 ans :

Dans notre série, les patients âgés de moins de 50 ans représentent **31,51%** de l'ensemble des patients atteints d'un cancer colorectal. Dans les pays occidentaux comme les Etats-Unis, la France et l'Ecosse, le cancer colorectal du sujet jeune représente **1%** à **4%** (71-72). Le CCR du sujet jeune serait beaucoup plus fréquent dans les pays du Moyen-Orient : **18%** en Turquie (73), **38%** en Egypte (74) où on attribue principalement, cette fréquence particulièrement élevée du CCR chez le sujet jeune à la distribution naturelle de la pyramides des âges, avec seulement **5,7%** des patients de plus de 60 ans. Il est possible que cette explication soit valable dans notre étude, d'autant plus que Les patients âgés de plus de 70 ans représentent 13,70% dans notre série, alors que dans la littérature occidentale, ils représentent **40%** (75). Car, la population algérienne est plus jeune que la population en occident.

➤ la moyenne d'âge de l'attente par le CCR:

Dans notre étude

- Le pic de fréquence des cancers colorectaux se situe entre 60 ans et plus.
- La moyenne d'âge au diagnostic pour les deux sexes confondus est 54 ans.
- La moyenne d'âge au diagnostic pour le sexe masculin est 54 ans
- La moyenne d'âge au diagnostic pour le sexe féminin est 52,5 ans

L'âge moyen au diagnostic est inférieur d'une dizaine d'années par rapport à l'âge moyen dans la littérature occidentale, il est de 54 ans dans notre étude contre un âge moyen qui se situe entre 65 et 75 ans dans la littérature occidentale (76). Une étude rétrospective réalisée par K. Bouzid et al. Sur une série de 1186 patients porteurs d'un c CCR admis au service d'oncologie médicale du centre de Pierre et Marie Curie à Alger entre l'année 1994 et 2002, a trouvé un âge moyen (55 ans) voisin de celui de nos résultats (77).

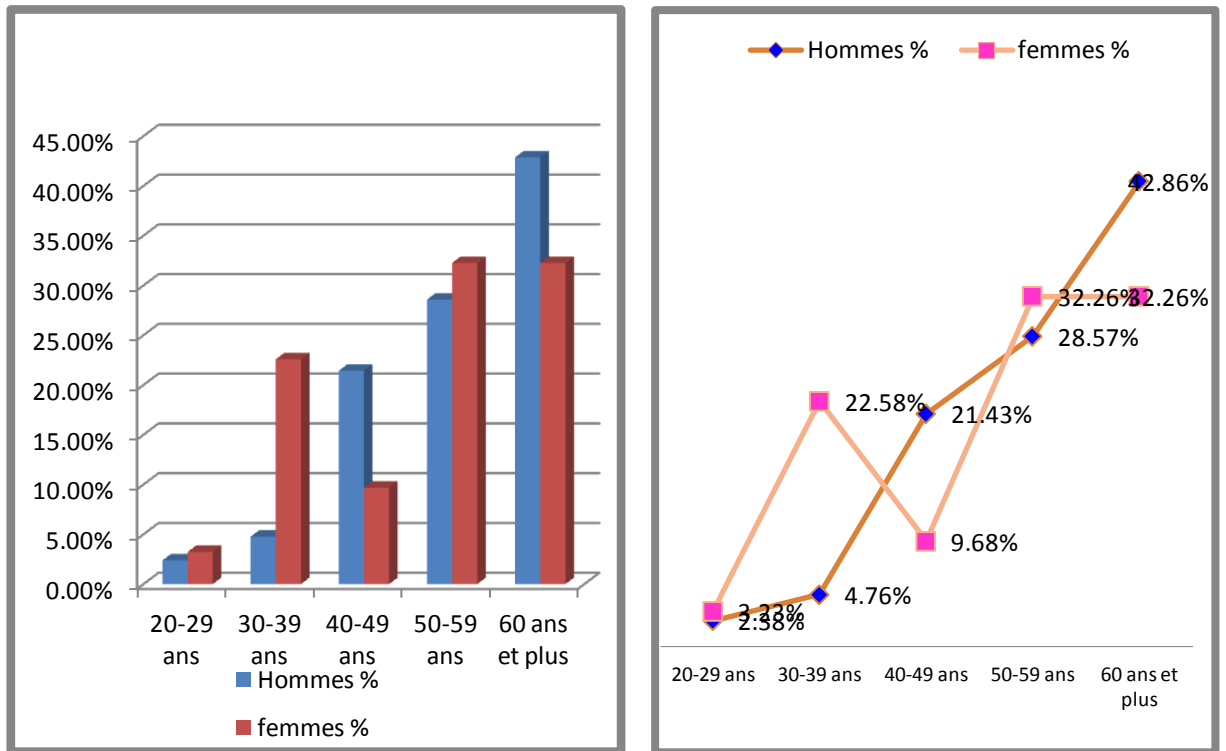


Figure 12 : Répartition des malades atteints d'un CCR selon l'âge et le sexe

2- Répartition des sujets selon la localisation de la tumeur:

Le graphique ci-dessous exprime la localisation du cancer chez la femme et l'homme confondu

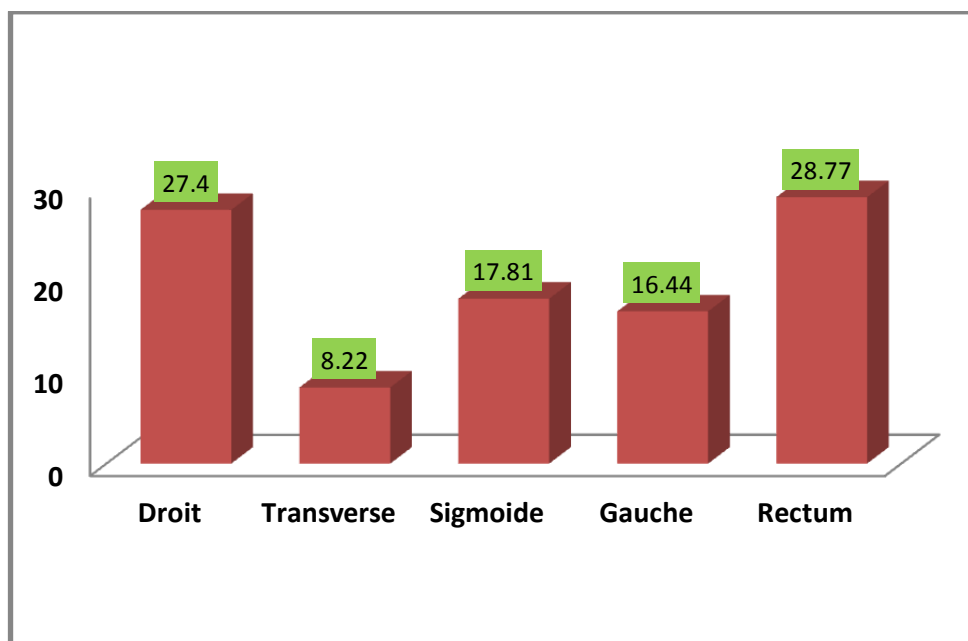


Figure 13 : Répartition en pourcentage des patients selon la localisation du cancer

Concernant la localisation de la tumeur, on note que le colon est plus touché par rapport au rectum, chez les hommes comme chez les femmes, 69,87% colon contre 28,77% rectum.

Ceci est en accord avec les études :

- ✓ 60% côlon et 40% rectum en France (78).
- ✓ 72,17% colon – 27,83% rectum à l'USA d'après le national cancer Institute (79).

L'atteinte maligne du côlon droit montre une prédominance dans notre étude, avec une fréquence de 27,40 % par rapport à celle du côlon gauche qui est de l'ordre de 16,44 % chez les deux sexes confondus. , Nos résultats concordent avec l'étude réalisée en Californie qui montre une diminution de l'incidence du cancer du côlon gauche (80).mais elle ne concorde pas avec les études enregistrées par Ghalek (81) et les données du Registre des tumeurs d'Alger (82).

3. Répartition des sujets selon les stades de la tumeur :

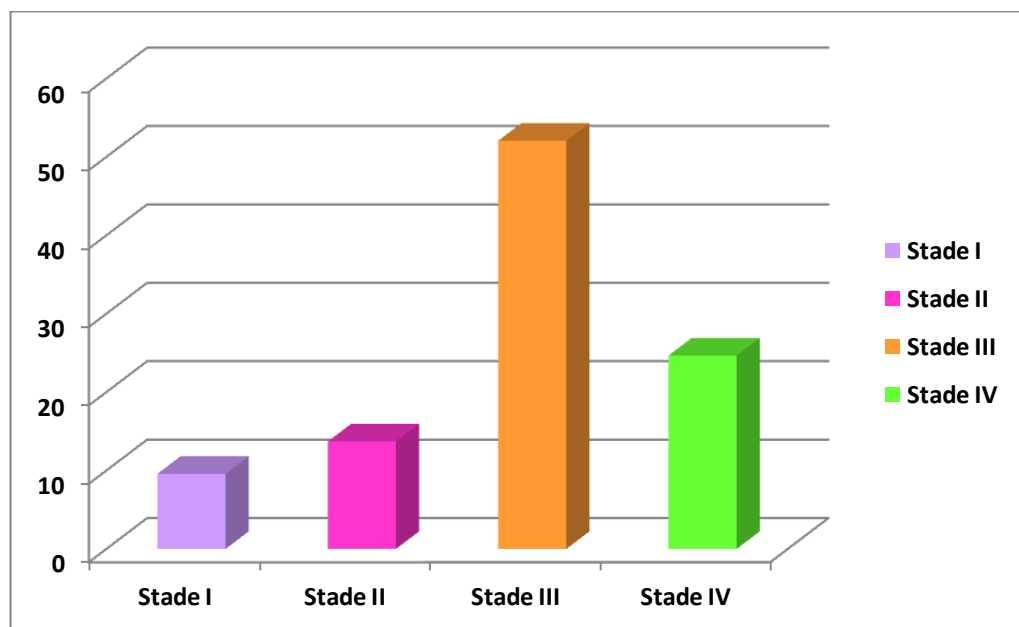


Figure 14 : Répartition des patients selon les différents stades

Pour la classification TNM, quatre stades ont été individualisés : I, II, III et IV.

D'après notre étude, la moitié des CCR ont été diagnostiqués au stade III (Fig.14). La répartition des stades du CCR est similaire pour les deux sexes. La Figure 14 ; montre que le CCR a été souvent diagnostiqué respectivement au stade III (**52,05%**), et au stade IV (**24,66%**).

La plupart des études dans le monde se basent sur la classification TNM. La stadification pour le CCR au moment du diagnostic est de 14 % pour le stade I, 39 % pour le stade II, 26 % pour le stade III et 21 % pour le stade IV (84). Dans la série de Arfa, 4 % sont classés stade I, 40,7 % stade II, 34 % stade III et 21,3 % stade IV. Dans la série de Oukhal et Bouzid, l'incidence du CCR atteint un taux de 50,1 % et de 49,9 % aux stades I et II, respectivement (85). Les résultats de notre étude ne s'accordent pas avec ceux obtenus par l'étude de Oukhal et Bouzid dans le centre Alger. Cela pourrait être attribué au retard diagnostique et thérapeutique d'une part et à l'agressivité de certains types histologiques (colloïde muqueux et indifférencié) d'autre part.

4. Répartition des sujets selon l'Indice Masse Corporelle (IMC) :

Le tableau 10 exprime en pourcentage la répartition du cancer CCR selon l'IMC :

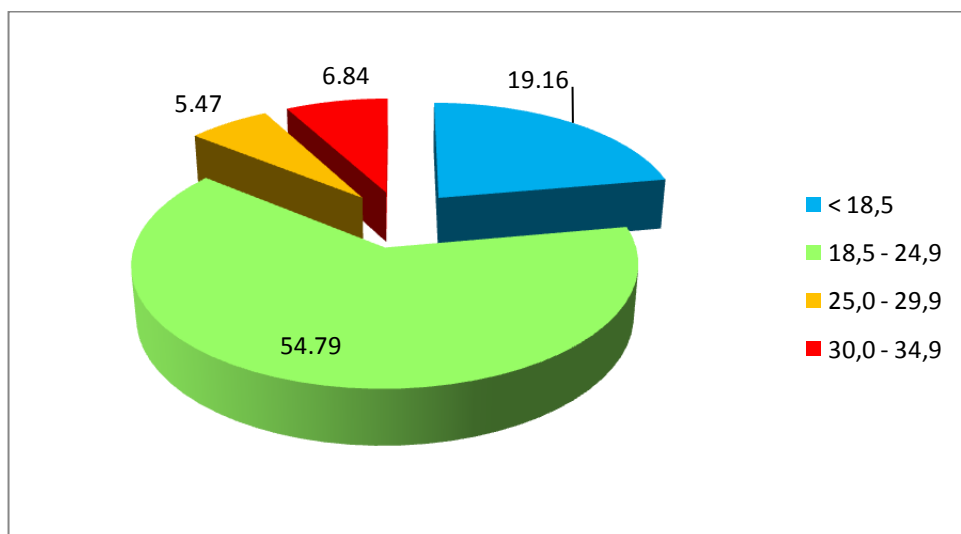


Figure 15 : Répartition des patients de CCR selon l'IMC

Dans notre échantillon, le pourcentage le plus élevé **54,79%** est associé aux patients qui ont un poids normal (IMC entre 18.5 et 25).

Pour ce qui est surpoids, il représente **5,47 %** pour l'ensemble des deux sexes. Et l'obésité ne correspond qu'à 6,84%. Selon l'étude qui a impliqué le suivi de 1990 à 2008, concernant le risque d'adénomes, une augmentation d'IMC même modérée est associée à un risque accru d'adénomes du colon, l'augmentation du risque apparaît dès que l'IMC est supérieure à 22 (85). L'excès du poids joue un rôle important dans le risque du cancer colorectal (85). Mémoire corrigée nos résultats ne concordent pas avec celles de la littérature, l'obésité dans notre série n'est pas significative et cela peut être dû à :

- ✓ A la période de l'enquête qui a été postérieure à leur maladie
- ✓ Nombre limité de notre effectif
- ✓ A la nature des traitements que les patients subissent et aussi au régime alimentaire qui accompagne ces traitements et qui favorise la perte de poids

On a trouvé un ensemble de 14 cas qui représente **19,16** dans l'état L'amaigrissement dans **83,6%** des cas de la série Kabouri et **32,8%** des cas de la série Boutaalla (85).

La maladie cancéreuse peut produire une dénutrition selon deux mécanismes qui en général se conjuguent : une réduction des apports nutritionnels, des perturbations métaboliques ces dernières peuvent être responsables d'une augmentation des besoins énergétiques, et d'une inefficacité de l'apport nutritionnel (85). La cachexie du cancer aboutit à une réduction des masses musculaires et graisseuses.

5. Répartition des sujets selon la sédentarité :

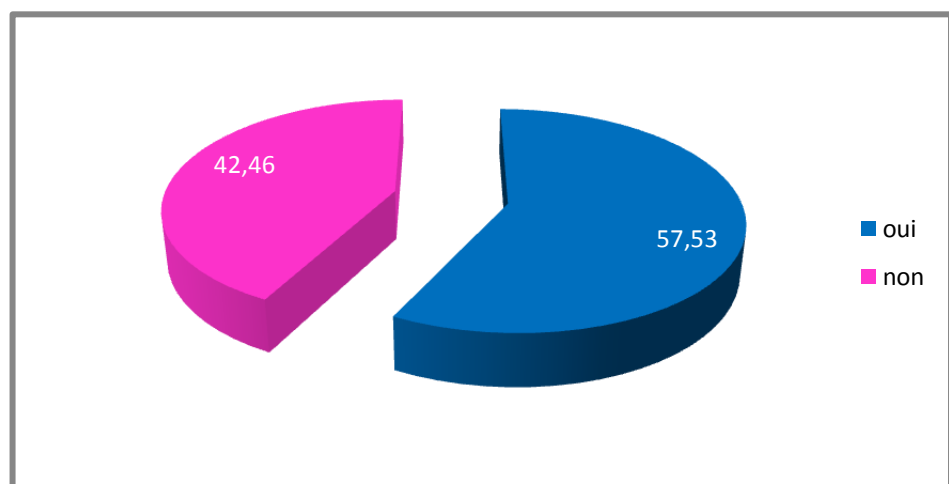


Figure 16 : Répartition des sujets selon la sédentarité

D'après la figure(16). On remarque que plus de la moitié de nos patients (**57,53%**) sont sédentaires contre **42,46%** qui sont dans un état d'activité .ce qui conforme avec une étude australienne publiée dans l'American Journal of Epidemiology, les personnes sédentaires ou qui exercent un métier peu mobile ont un risque plus élevé de développer un cancer colorectal au cours de leurs vie (86). Selon les auteurs, les liaisons dangereuses entre sédentarité et cancers colorectaux pourraient relever de plusieurs mécanismes. Le manque d'activité physique favorise l'élévation de la glycémie et diminue la sensibilité à l'insuline, deux facteurs qui facilitent la cancérogénèse des cellules coliques. Des facteurs inflammatoires induits par la sédentarité pourraient également jouer un rôle (86).

6. Répartition des sujets selon les habitudes alimentaires :

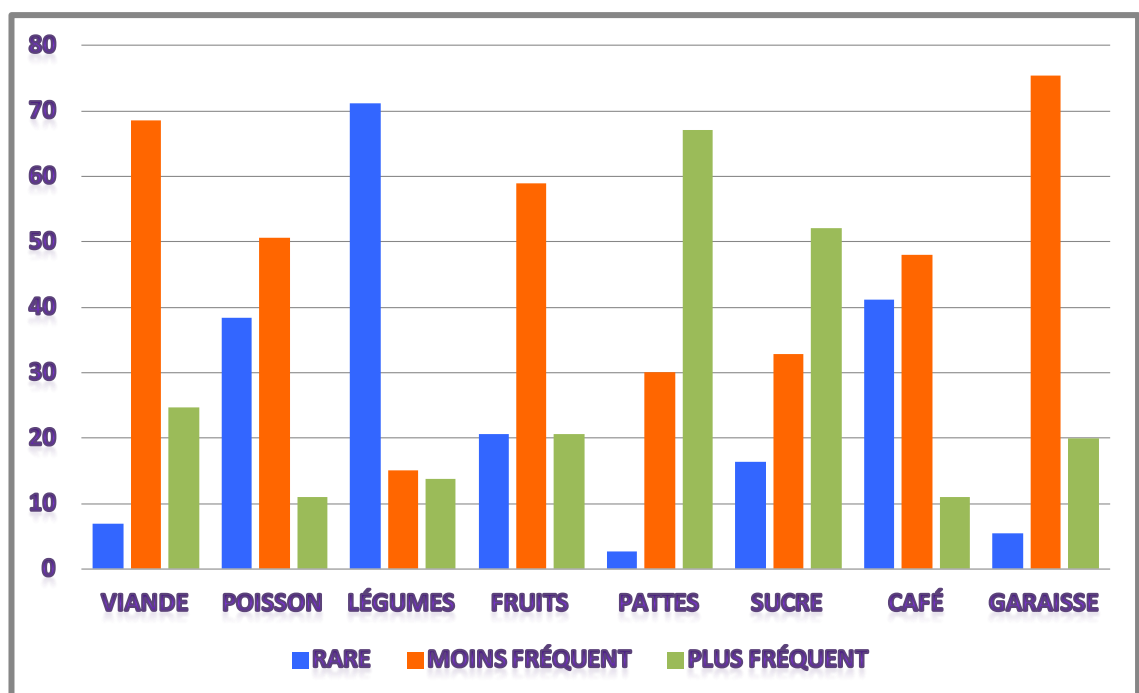


Figure 17: Répartition des patients selon les habitudes alimentaires

D'après la figure (17) nous remarquons que les individus enquêtés consomment fréquemment la viande et plus fréquemment les pâtes, la graisse et les sucres. Autrement ils consomment moins les poissons, les légumes, les fruits et le café.

L'alimentation est considérée comme un facteur déterminant du développement du cancer d'une façon générale. C'est la raison pour laquelle, dans le cadre de notre étude sur le cancer colorectal, nous avons procédé à une enquête alimentaire descriptive afin de connaître leurs habitudes alimentaires mais également, certaines de leurs habitudes toxiques avant la survenue du cancer.

- **Légumes et fruits:**

Les résultats de notre enquête alimentaire montre que la grande majorité des patients ne mangeaient rarement les légumes (**71,23%**) et les fruits (**58,90%**)

Or, les fruits et surtout les légumes, ont un effet protecteur sur le CCR, leur consommation journalière en quantité importante assure une réduction du risque de développer un cancer colorectal comme il a été mis en évidence depuis quelques décennies par de très nombreuses études épidémiologiques.(87-88) les prix chers des fruits dans notre pays prive la majorité des gens d'en acheter.

Presque la totalité des études suggère un effet protecteur des fibres de légumes (9 études sur 13) (88). Ce qui a été observé dans une population africaine dans laquelle le CCR était peu répandu alors que la consommation de fibres y était élevée (92). Nos résultats confirment ces études car la majorité de nos patients mangent rarement les légumes (89).

- **Viande :**

Parmi nos patients, **68,49%** ont une consommation moins fréquente des viandes **24,65%** consomment régulièrement la viande ce sont les patients qui vivent dans des meilleures conditions et qui travaillent dans les grandes sociétés (comme Sonatrach) alors que seul **6,84%** ont une consommation très rare. On remarque que le nombre des malades qui ne consomment pas ou peu de viandes est plus élevé par rapport à ceux qui mangent des quantités plus importantes. D'après nos résultats, la viande rouge ne semble pas être un facteur de risque pour le CCR ce qui contredit plusieurs études qui ont prouvé que la viande rouge riche en gras est associée à un risque accru de CCR (90).

Les données de l'étude EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*), en 10 pays européens, coordonnée par Elio Riboli du Centre international de recherche sur le cancer, Lyon, semblent venir conforter cette évaluation. Cette étude montre

que le risque de cancer colorectal pourrait être réduit-en réduisant la consommation de viande rouge (91).

On peut expliquer la non concordance avec nos résultats d'une part par le fait que notre population malade est d'un effectif limité en comparaison avec celui des études publiées, insuffisant pour arriver à des statistiques significatives, d'autre part que les malades n'ont pas donné des informations exactes en ce qui concerne leur alimentation qui ne suit pas un programme régulier.

- **Graisse :**

D'après nos résultats, nous remarquons qu'il y a une consommation excessive de graisse d'origine animale dans **19,95%** de nos patients. La majorité des enquêtés ont une consommation moins fréquente soit **75,34%** et **5,47%** consomment rarement les graisses.

Il est bien connu que les graisses d'origine animales riches en acides gras saturés, jouent un rôle favorisant dans la survenue du CCR, essentiellement par le biais de l'apport énergétique qu'elles fournissent, et son mode de conservation par salage est un facteur de risque supplémentaire.

Des études internationales d'épidémiologie descriptive montrent que la mortalité par cancer colorectal est plus importante dans les pays où l'alimentation comporte le plus de graisses et de viandes. Réunit ces deux facteurs de risque, Armstrong et Doll (92) ont constaté une très forte corrélation entre la consommation de la viande (et de graisse) et le cancer colorectal. Notre étude ne reflète pas les résultats des études internationales.

- **Sucre :**

Parmi nos patients **52,05%** consomment fréquemment les sucres (chocolat, la confiserie...)

Selon les résultats d'études récentes réalisées à l'école de médecine de l'université Harvard, les personnes dont la consommation d'aliments qui font grimper le taux de sucre dans le sang est élevée courent plus de risques d'avoir le cancer colorectal, comparativement aux personnes qui en consomment moins (Liu et coll., 2008).

Ce risque est augmenté de **60%** dans une étude américaine de 1997 et de **40%** dans une étude italienne publiée la même année. Selon DSS:" Le deuxième aliment procancer, c'est le sucre et le sirop de fructose qui est maintenant dans absolument tout (93).

Par ailleurs, une étude réalisée à l'école de médecine de l'université Duke a permis de trouver une cause possible au fait que les cellules cancéreuses « aiment » tant le sucre. Certains facteurs de croissance régulent le métabolisme et la survie des cellules saines. En leur absence, le glucose diminue, son métabolisme est perturbé, et les cellules meurent. Le métabolisme du glucose peut toutefois se maintenir dans les cellules cancéreuses grâce à une protéine appelée « Akt », qui le favorise et empêche les cellules de mourir, même quand les facteurs de croissance sont absents. Lorsqu'on ingère beaucoup de sucre, l'organisme se met à produire trop d'insuline, et cette dernière stimule la croissance cellulaire. Cette stimulation s'avère favorable quand il s'agit de cellules saines, mais pas lorsqu'on parle de cellules cancéreuses.

- **Poisson :**

Sauf **10,95%** des patients mangent régulièrement les poissons (8 cas/73). Cette faible consommation des poissons et des fruits de mer peut être expliquée par les prix chers de ce type d'aliment qui ne sont à la portée d'une large frange des patients.

Le risque de cancer colorectal est fortement réduit chez les mangeurs de poisson. Cette conclusion provient de l'étude prospective EPIC, la plus grande étude réalisée à ce jour sur les relations entre l'alimentation et le cancer. Les auteurs précisent que près de **70%** des cas de CCR pourraient être évités dans les pays occidentaux simplement en modifiant nos habitudes alimentaires (94).

Des données probantes laissent croire qu'une réduction du risque de cancer colorectal est associée à la consommation d'oméga 3 provenant du poisson (Geelen et coll., 2007; Pot et coll., 2008). Les oméga 3 réduisent l'inflammation et plus particulièrement celle du côlon, qui peut causer le cancer colorectal (94).

- **Café :**

Comme il est mentionné dans le tableau et la figure, nos résultats montrent qu'il y a une faible consommation du café. Seul **10,95%** consomment fréquemment le café. Une réduction de **39%** du risque de cancer du côlon, pour les gros consommateurs de café, soit 6 tasses par jour ou plus, c'est ce que suggère une étude publiée de l'American Journal of Clinical Nutrition, menée sur un demi-million d'Américains. Alors que le café a déjà suggéré son effet réducteur sur le cancer de la peau et de l'utérus, ces chercheurs du US National Cancer Institute et de

l'Imperial College, London, montrent qu'une consommation moyenne, soit 4 tasses par jour, réduit le risque de **15%**.

La relation entre la consommation de café et l'incidence de CCR a fait l'objet de nombreuses études. De nombreux auteurs ont émis l'hypothèse que la consommation de café pourrait réduire le risque de CCR (95). En effet, le café pourrait réduire l'excrétion d'acides biliaires et augmente la concentration plasmatique du cholestérol.

En effet, le cholestérol et les acides biliaires sont des promoteurs de la cancérogenèse intestinale (95). Donc la consommation de café ne semble pas être un facteur de risque pour le cancer colorectal et plusieurs études suggèrent un effet protecteur de café sur ce type de cancer.

7. Répartition des patients d'étude selon la consommation d'alcool :

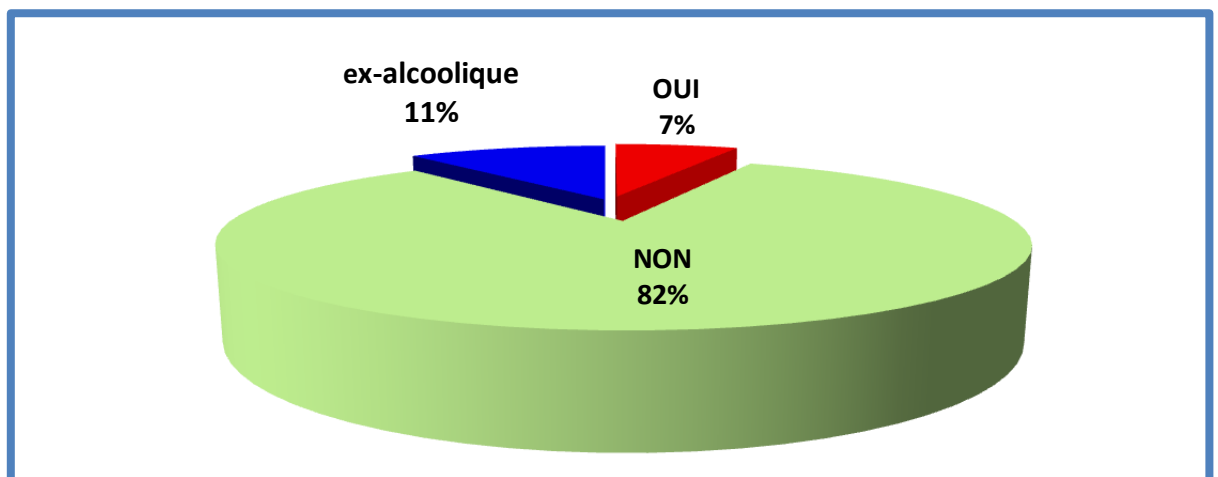


Figure 18 : Répartition des patients selon la consommation d'alcool

La consommation d'alcool est très rarement trouvée chez nos patients (**5/73 - 6,84 %**) et elle est exclusivement masculine. **10,95%** du total de nos patients sont des ex-alcooliques. La consommation des boissons alcoolisées est associée à une augmentation du risque de plusieurs cancers : bouche, pharynx, larynx, œsophage, côlon-rectum, sein et foie. Les boissons alcoolisées ont été classées par le Centre International de recherche sur le Cancer dans le groupe des agents cancérogènes pour l'homme.

D'autres études également considèrent la consommation d'alcool, comme cancérogène. Aucune boisson alcoolisée n'est sans risque. Par ailleurs, il a été jusqu'à présent impossible

d'identifier un seuil en dessous duquel la consommation d'alcool serait sans danger (Bagnardi, 2001). Slaterry et al 2001 ont montré que la consommation d'alcool sur une longue durée augmente la probabilité d'avoir des instabilités microsatellites (96).

Le mécanisme d'action d'alcool dans les CCR n'est pas élucidé, mais l'alcool pourrait inhiber la réparation de l'ADN et influencer la prolifération des cellules muqueuses et être en relation avec les changements histologiques survenant dans les tissus tumoraux (Kune et Vitteta 1995) (97).

Lors de sa métabolisation par l'organisme, l'alcool produit des substances cancérigènes qui peuvent s'accumuler dans l'intestin et endommager l'ADN cellulaire. Ces substances ont la capacité d'annuler l'action de l'acide folique, dont une carence peut augmenter le risque de cancer (98).

8. Répartition des patients selon la consommation du tabac :

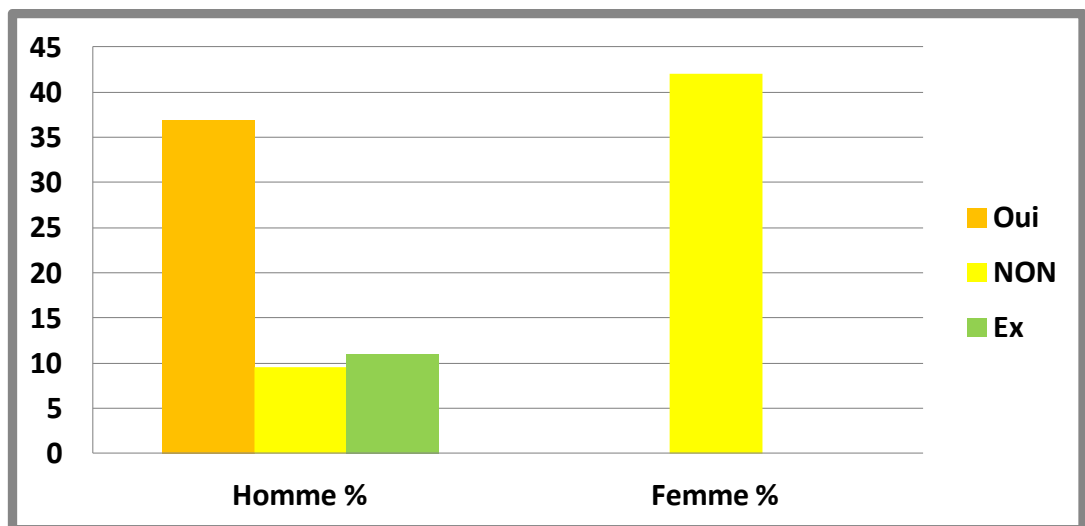


Figure 19 : Répartition des patients selon la consommation du tabac

La consommation du tabac est **36,98%** de nos patients sont des fumeurs, **10,95%** sont des ex-fumeurs et **9,58%** sont des non fumeurs. Ce qui concorde avec de nombreuses études qui confirment que le tabagisme augmente le risque de développer un CCR (98).

Le fait de fumer constitue un facteur de risque reconnu en ce qui concerne les cancers qui se développent dans les organes se trouvant directement en contact avec les agents cancérigènes contenus dans la cigarette (par exemple les poumons, l'oropharynx, le larynx et la partie supérieure du tube digestif), mais également dans les organes qui, comme le côlon, sont

exposés de façon indirecte aux produits de la dégradation du tabac. Il existe donc un lien important entre le tabagisme et le cancer colorectal (99).

De nombreuses substances toxiques présentes dans la fumée de cigarette peuvent pénétrer dans l'organisme par la salive ou le sang puis s'y propager et atteindre la muqueuse intestinale, où elles risquent d'endommager l'ADN cellulaire et de provoquer la formation d'un cancer. Les gens qui ont cessé de fumer courent plus de risques d'avoir le cancer que ceux qui n'ont jamais touché au tabac, même plusieurs années après l'abandon du tabagisme. Les risques augmentent en fonction du nombre de cigarettes fumées et du laps de temps pendant lequel on s'est adonné au tabagisme (on multiplie le nombre annuel de paquets par le nombre d'années de tabagisme). (Anderson et coll., 2008).

Il a été estimé qu'environ **21%** des instabilités microsatellites des tumeurs colorectales sont attribuables à la fumée de cigarette (99).

Wu et al. (2001) ont montré que le risque d'instabilité dans les cancers colorectaux était augmenté pour les patients qui consomment de la viande rouge et pour ceux qui fument (99).

9. Répartition des patients d'étude selon les antécédents familiaux :

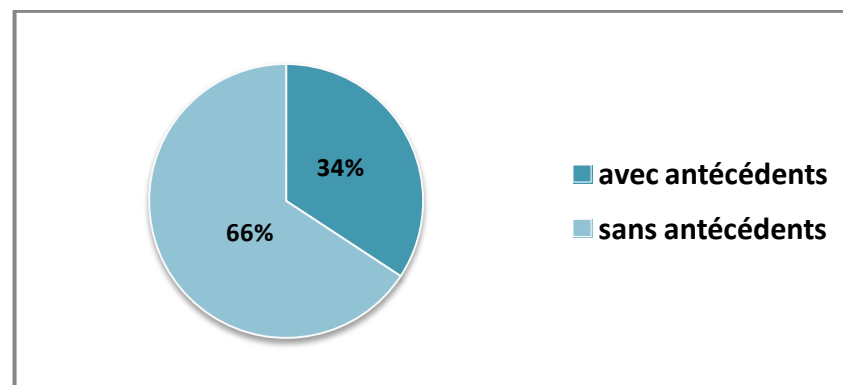


Figure 20 : La répartition du patient selon les antécédents familiaux

Dans notre étude, les antécédents familiaux du CCR chez nos patients sont retrouvés dans **34.25%** des cas (25cas/73). Ce taux est supérieur à celui rapporté dans la littérature qui estime la proportion des patients aux antécédents familiaux de cancer colorectal à **15%-20%** (22).

Le risque de développer un cancer colorectal est doublé si un parent du premier degré présente un cancer colorectal. Cela peut être dû à des gènes hérités ou à des facteurs environnementaux communs.

Les études épidémiologiques de cohortes ou cas-témoins ont toutes montré l'augmentation du risque de développer un cancer du côlon pour un sujet dont un parent au premier degré a été atteint par cette maladie. Ainsi le risque est compris entre 2 et 3 pour un apparenté au 1er degré d'un sujet atteint. Ce risque est inversement corrélé à l'âge de survenue du cancer chez le proposant et il est corrélé au nombre de malades atteints dans la famille (84).

10. Répartition des patients d'étude selon la forme héréditaire :

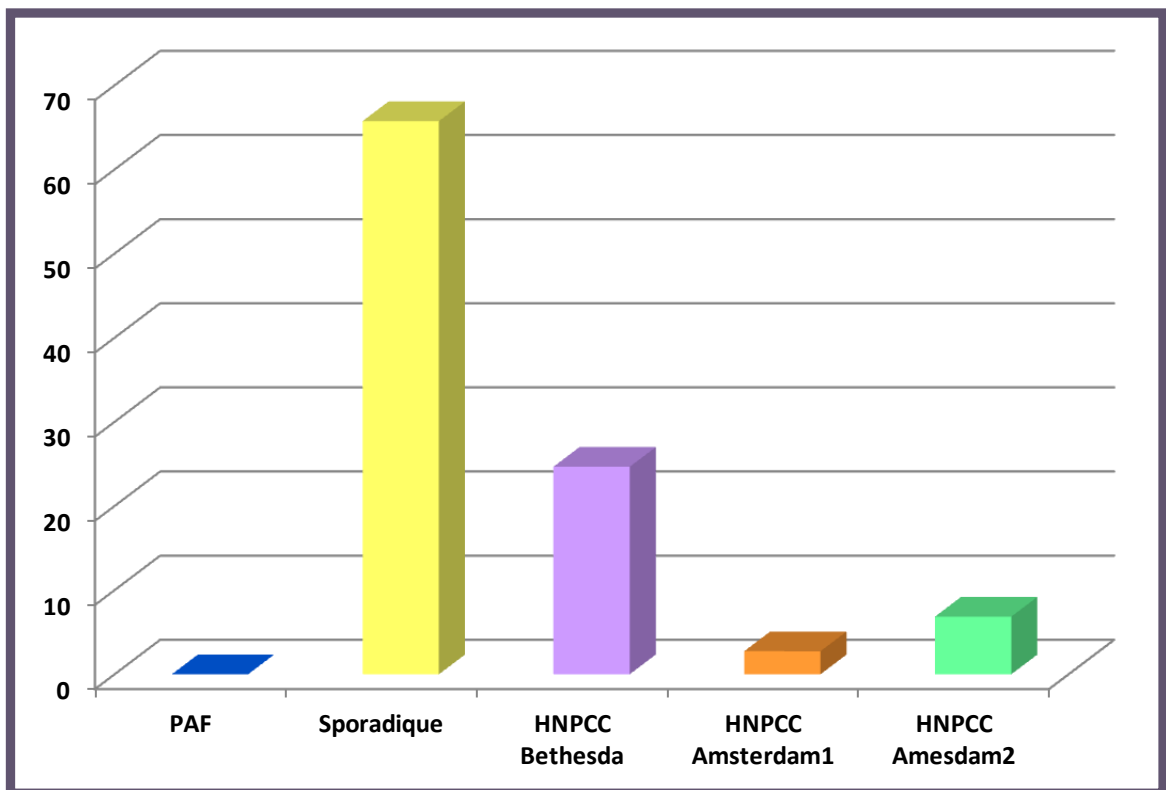


Figure 21 : Répartition des patients d'étude selon la forme

Le cancer colorectal survient le plus souvent de manière sporadique et il ne s'agit d'une affection héréditaire que dans 5 % des cas (22). Ce chiffre est proche de celui de nos résultats si on ne considère que les familles répanant aux critères d'Amsterdam I et/ouII soit 9,6% mais il est plus grande 34.25% dans notre groupe des patients en utilisant les critères de Bethesda (100).

La polypose adénomateuse familiale présente souvent dans la littérature **1%** des CCR, dans notre série aucun cas de PAF n'a pas été trouvé. (101)

La proportion des sujets jeunes au sein des patients CCR est de 31.51%. Une série américaine l'a évaluée à **1,63%** (9) alors que Sule et coll. (13), au Nigeria, l'ont estimée à 23,6%. D'autres auteurs africains (12,14) s'intéressant aux sujets de 40 ans au plus ont rapporté des prévalences plus élevées (27% et **47,61%** respectivement) alors que celles des occidentaux étaient dans l'ordre de 2 à **10%**. (101)

Les personnes porteuses de ce syndrome ont un risque de 80 % de développer un cancer du côlon dont les deux tiers surviennent sur le colon droit avec un âge moyen de diagnostic de 44 ans. (83)

Conclusion et perspectives:

Bien que le CCR, en général, se caractérise par des anomalies génétiques qui sont dues à des altérations dans certains gènes, il existe de nombreux facteurs environnementaux pouvant agir pour favoriser le développement de ce cancer, facteurs de risques.

Notre étude avait pour objectif de déterminer les facteurs de risque associés aux CCR sporadique ou dans le cas de forme héréditaire la plus répondu qui est le syndrome de Lynch retrouvé chez 9,6% de l'ensemble de notre effectif étudié. Cette valeur souvent sous-estimée est assez élevée dans l'est Algérien selon notre étude par rapport à la littérature (1-5%). A travers nos résultats, le CCR augmente considérablement avec l'âge chez les deux sexes avec une prédominance masculine 57.53%. On a pu déduire qu'un certain nombre de facteurs qui semblent être associés à un moindre risque de cancer colorectal : le tabagisme qui pourrait contribuer dans l'apparition du cancer (47.93%), nos données suggèrent également que la consommation de fruits et de fibres alimentaires peut diminuer le risque de tumeurs colorectales (52.48%) , L'excès du poids et l'obésité n'étaient pas significatifs dans notre étude (Obésité : 6.84%) alors que la sédentarité présentait chez 57.53% de nos malades.

Les associations observées soutiennent l'hypothèse que les CCR pourraient être modifiés par des facteurs environnementaux. Cela nécessite une enquête plus approfondie dans le but d'amélioration des connaissances des effets de ces facteurs sur le risque de cancer colorectal en particulier chez les personnes atteintes de HNPCC dont ils présentent déjà un risque héréditaire . Il est cliniquement important de s'intéresser à ce groupe de patients afin d'améliorer les stratégies d'intervention alimentaires et mode de vie qui, en combinaison avec un dépistage régulier par coloscopie, cela pourrait réduire efficacement le risque du cancer colorectal dans cette population à haut risque.

Dans l'avenir, il serait mieux d'élargir le nombre des patients dans une étude plus approfondie dans laquelle on fait l'identification de mutations dans les gènes MMR au moment du diagnostic chez les personnes touchées par ce syndrome afin qu'ils bénéficieront d'une surveillance et d'un suivi spécifique et régulier pour la gestion de la maladie.

L'évaluation de la présence du risque de prédisposition génétique chez un patient atteint de cancer deviendrait impérative pour le suivi et la bonne prise en charge de ce patients et de ses apparentés.

Annexe 1 : Fiche de renseignements du patient

Année :

N° de Dossier :

Nom :

Prénom:

Date et lieu de naissance :

Age :

Etat civil : marié(e) : célibataire Autre :

Nombre d'Enfants:

Adresse :

Tel :

Origine ethnique :

Fonction :

Cliniques:

Diagnostic de la maladie :

Age au moment du diagnostic:

Analyses biologiques :

CA19-9 ul/ml ACE Mg/L Autre

Examens cliniques:

Endoscopie:

Echo/ Scanner

Thérapie et traitements:

Chirurgie seule

Chirurgie + CT CT seule

Chirurgie +CT+ RT: RT seule :

Durée du traitement

Nombre de cures:

Histologie de la biopsie :

Histologie de la pièce opératoire:

Date :

Métastase :

Stade de la tumeur :

Habitudes personnelles

Poids	kg				
Taille	m				
Régime alimentaire	Nbre /semaine	Sucrieries et pates		Café	
Viande (graisse)		Légumes		Prise du tabac	
Poisson		Fruits		Alcool	

Antécédents personnels :

Antécédents familiaux :

Père :

Mère :

Age de diagnostic

Age de diagnostic

Type de cancer

Type de cancer

Frère :

Sœur:

Age de diagnostic

Age de diagnostic

Type de cancer

Type de cancer

Collatéraux:

Parent 1 :

Lien de parenté:

Age de diagnostic

Type de cancer

Parent 2 :

Lien de parenté:

Age de diagnostic

Type de cancer

Parent 3 :

Lien de parenté:

Age de diagnostic

Type de cancer

Parent 4 :

Lien de parenté:

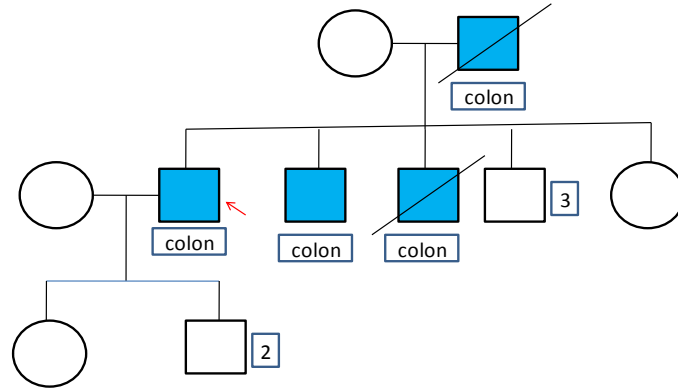
Age de diagnostic

Type de cancer

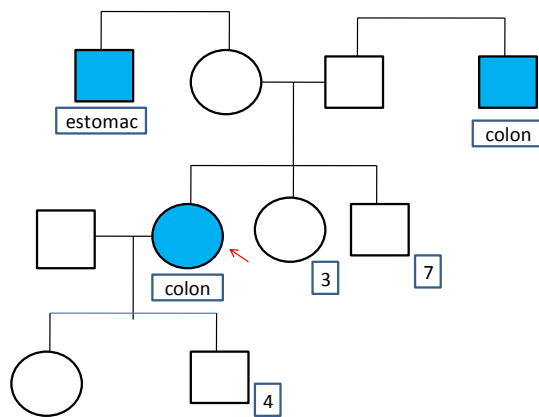
Arbre généalogique :

Annexe 2 : Arbre généalogique

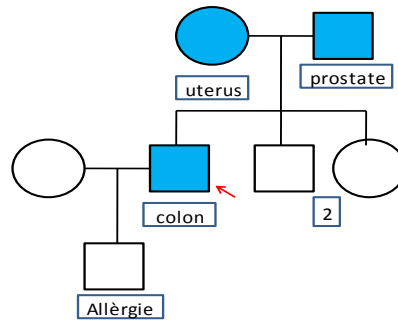
Amsterdam I




Bethesda




Amsterdam II



Légende :

 Homme sain

 Homme atteint

 Femme saine

 Femme atteinte

Références bibliographiques :

- (1) Mihoubi, A. (2008). Effet des habitudes alimentaires sur les cancers du tube digestif au niveau de la wilaya de Batna. Mémoire Majistère : Technologie Alimentaire et Nutrition. Batna : Université colonel el hadj lakhdar, 170p
- (2) Cavenee, W. et White, R. (1995). Anomalies génétiques et cancers. Pour la Science. N° 211: 60-68.
- (3) Morizet, A. Institut national du cancer [En ligne]. Page consulté le **21/02/2014**. <http://www.e-cancer.fr/>
- (4) Boule, N. (2011). Oncogenèse et cancérogénèse. Paris. 50p.
- (5) FLEJOU, J.F. Cancer bénigne et cancer maligne [En ligne]. Page consulté le 05/03/2014. <http://www.Umvf.univ-nantes.fr>
- (6) Seignol, V.M. Dossier sur la cellule cancéreuse. Le cancer. Des données statistiques. L'impact des gènes et celui de l'environnement. Les diverses thérapies et associations impliquées [En ligne]. Site consulté le 09 /04/2014. <http://www.intellego.fr>
- (7) Douglas, H. et Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer Cell. Cancers. vol. 100, pp. 57-70
- (8) Armitage, P. et Doll, R. (1954). The Age Distribution of Cancer and a Multi-Stage Theory of Carcinogenesis. British Journ. Of Cancer, 8 (1), 1-12. Reprinted (2004)
- (9) Cunningham, R. Cancer information [En ligne]. Page consultée le 17/04/2014. <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/what-is-cancer/cancer-cell-development/?region=qc>
- (10) Page perso orange .fr . Génétique et maladie [En ligne]. Page consulté le 14/02/2012 <http://tp-svt.pagesperso-orange.fr/maladie.htm>
- (11) Dstoppa, L.,Sterne, .MH,Soufir, N.,Lenoir, G. (2010). Prédisposition génétique aux cancers : Actualité et perspectives en 2010. Paris.14p.
- (12) Janin, N. (1995). Prédisposition génétique au cancer. 500-517p.
- (13) Wolf, R.C., Smith, A.D. et Forman, D. (1994). Metabolic polymorphisms in carcinogen metabolising enzymes and cancer susceptibility. Br Med Bull. 5, 718-731.
- (14) MONIER , R. Oncogénèse ou carcinogénèse ou cancérogénèse [En ligne]. Page consultée le 01 /02/2014 <http://www.universalis.fr/encyclopedie/oncogenese-cancerogenese-carcinogenese/7-proto-oncogenes-genes-suppresseurs-de-tumeur-et-progression-tumorale>
- (15) Robiou, S. (2009). Etude d'association cas temoins pour l'identification des gènes de prédisposition au cancer colorectal sporadique. Mémoire Master : genetique moleculaire. France : Université de Nantes faculté de medecine, 283p

- (16) Registre Fribourgeois des tumeurs. Le cancer du colon et rectum-Analyse statiques. (2013), 2, 36p.
- (17) Seven mice. Anatomie du système digestif [En ligne]. Site consulté le 26 /03/2014.<http://www.medecine-et-sante.com/anatomie/anatosysdigest.html>
- (18) Société canadienne du cancer. Anatomie et physiologie du côlon et du rectum [En ligne]. Site consulté le 18/04/2014. <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancerinformation/cancertype/colorectal/anatomy-and-physiology/?region=qc>
- (19) Validire, P. (2011). Anatomie pathologiques des lésions colo-rectales précancéreuses et cancéreuses débutantes. Le courrier de colo-proctologie.3. 81P.
- (20) American Cancer Society. (2009). Colorectal Cancer [En ligne]. Site consulté le 15/03/2014. <http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/colorectal-cancer-facts-and-figures>
- (22) Ferlay, J. Bray, F. Pisani Parkin, DM. (2002). Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Paris: GLOBOCAN. 240 pages
- (23) Agnès, N. (2010). Carcinogénèse colique sous typage moléculaire des étapes précoces du cancer du colon de phénotype non-MIN. Thèse doctorat : Biologie cellulaire et moléculaire. Paris : Université Strasbourg, 137p.
- (24) Registre du cancer de Batna 2000-2006.
- (25) Ouazi, M. L'actualité : Selon Kamel boudzid le président de la société d'oncologie [En ligne]. Page consultée le 13/03/2014
http://www.lactualite-dz.info/Selon-Kamel-Bouzid-president-de-la-societe-d-Oncologie-300-cas-pour-100-000-habitants-lors-des-dix-prochaines-annees_a6285.html
- (26) Kirkegaard, H, Johnsen, NF. Christensen, J. Frederiksen, K. Overvad, K. Tjonneland, A. (2010). Association of adherence to lifestyle and recommendations and risk of colorectal cancer: a prospective Danish cohort study. British Medical Journal, 341:5504.
- (27) Ugarte, A. (2012). et al. Cancer colorectal: un guide pour les patients, 123p
- (28) Billiau , A. (2013). Cancer colorectal : guide pour les patients – Basé sur les recommandations de l'ESMO. v.2013.1
- (29) Baron, JA. Beach, M. Mandel, JS. et al. (1999). Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. Calcium Polyp Prevention Study Group. 340 (2): 101-107.
- (30) American Cancer Society. (2011) [En ligne]. Cancer colorectal-Facteurs protecteurs. Page consultée le 23/03/2014
<http://www.cancer.ca/Reference/?cceid=625#ixzz35754nH5V>
- (31) Cottet, V. Pariente, A. Nalet, B. Lafon, J. Milon, C. Olschwang, S. et al. (2007) Colonoscopic screening of first degree relatives of patients with large adenomas increased risk of colorectal tumors. Gastroenterology . 133. 82-92

- (32) Devesas, S. Blot, W. Stone, B. Miller, B. Tarone, R. Fraumeni, J. Recent. (2000). Cancer trends in the united states. *Cancer Inst* . 199. 15-19
- (33) Hermanek, P. Carell, LP. (2002). Early (microinvasive) colorectal carcinoma. 79 -84.
- (34) Shimoda, T. Ikegami, M. Fujisaki, Matsui, T. Aizawa,S. Ishikawa, E. (1989). Early colorectal carcinoma with special reference to its developement de novo. *Cancer* ; 64 : 1138 -1146.
- (35) Olschwang, S. Eisinger, F. Analyse des gènes du MisMatch Repair dans le syndrome de Lynch MisMatch Repair genes and Lynch syndrome, recent updates. *Cancéro dig*. Vol. 2 N° 2 - 2010 - 104-110
- (36) SEDLETSKA, S. (2007). Signalisation moléculaire par le système de réparation des mésappariements de l'ADN et l'agent anticancéreux cisplatine : étude des interactions protéine MutS-composé de lésion du cisplatine. Thèse doctorat : Aspect Moléculaire et Cellulaire en Biologie. France : Centre de Biophysique Moléculaire d'Orléans, 156p.
- (37) Duval, A.Hamelin, R. (2013). Réparation des erreurs de réplication microsatellites et cancer *MEDECINE/SCIENCES* 19 : 55-62
- (38) GRAMONT, A HOUSSET, M. NORDLINGER, M.ROUGIER, P. (2012). Le cancer colorectal en question. France : A.R.C.A.D. 75p.
- (39) Association canadienne du cancer colorectal. Le cancer colorectal c'est quoi ? [En ligne]. Page consultée le 24/04/2014.<http://www.colorectal-cancer.ca/fr/les-faits-detour/cancer-quoi/>
- (40) Société canadienne du cancer. Institut national du cancer du Canada (2007).toronto.Canada ou INCA. Les traitements du cancer du colon, collection guides de référence cancer info, Mars 2010.
- (41) Grandvall, P. (2012). Quand pense à un syndrome de Lynch. *SFED*. 16/02/2012. Marseil. 22p.
- (42) magri k, million. (2007).Le syndrome de lynch et cancers gynécologique : recommandation pour la surveillance .*Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction* 36p.
- (43) Van kriecken and Van de velde (2002). Hamelin and duvale 2003
- (44) Hampel, H. et al. (2008). *The cost-effectiveness of genetic testing strategies for Lynch syndrome among newly diagnosed patients with colorectal cancer. Genet Med;12:93-104.*
- (45) Vasen, H, Watson, P. Mecklin, JP. Lynch, HT. (1999). New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch Syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC Gastroenterology; 116 : 1453 – 8.
- (46) Lynch, HT. Shaw, MW. Magnuson, CW. Larsen, AL. Krush, aJ. Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. *Arch Intern Med* 1966; 117:206-12.
- (47) Warthin AS. Hereditary with reference to carcinoma. *Arch Intern Med* 1913;12:546-55.

- (48) Vasen H, Mecklin JP, Meera-Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991;34:424-5
- (49) Rodrigues-Bigas M, Boland, CR. Hamilton, SR. Henson, DE. Jass, JR. Khan PM, et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1758-
- (50) Hamilton, SR. Liu, B. Parsons, RE. Papadopoulos, N. Jen, J. Powell, SM. et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:839-47.
- (51) SAURIN, JC. (2006). Paris le syndrome de lynch en 2006
- (52) Leach et coll., (1993). Nicolaides et coll., 1994 ; Papadopoulos et coll., 1994 Volume 61, Issue 2, p329–335,
- (53) Olschwang, S. Eisinger, F. Institut Paoli-Calmettes et Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (INSERM UMR891). (2010). Analyse des gènes du MisMatch Repair dans le syndrome de Lynch MisMatch Repair genes and Lynch syndrome, recent updates :Cancéro dig. Vol.2 N 2
- (54) Knudson, AG, Jr. (1971). Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma.. *Proc Natl Acad Sci U SA* 68(4): 820-3.
- (55) Kong, S, Amos, CI, Luthra, R, Lynch, PM, Levin, B and Frazier, ML (2000). Effects of cyclin D1 polymorphism on age of onset of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer Res* 60(2): 249-52.
- (56) Ligtenberg, MJ, Kuiper, RP, Chan, TL, Goossens, M, Hebeda, KM, Voorendt, M, et al. (2009). Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with SL to deletion of the 3' exons of TACSTD1.41(1): 112-7
- (57) Fondation contre le cancer. (2011). Syndrome de Lynch-Brochure d'info pour les patients et leurs famille. Belgique :FAPA.18p.
- (58) Sylviane1, O. et al. (2007). *Pathol Biol. IDENTIFICATION ET PRISE EN CHARGE DU SYNDROME HNPCC* . Paris. 54(4): 215-29
- (59) BUECHER, B.(2012). Quand faut-il suspecter un syndrome de Lynch ?. XXIème Journée de Formation Médicale Continue Régionale d'Ile-de-France en Hépatogastroentérologie Cernay-la-Ville . Juin 2012. Paris,23p.
- (60) Roumeguère, P. (2006). Syndrome HNPCC : Détection et Conduite à tenir. Bordeaux. 16p.
- (61) Cambier, J. (2012). Tome 196, No 3 BULLETIN DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE
- (62) Lyonnet, D.S. AVRIL 2009. Principales recommandations de prise en charge des patients porteurs d'une mutation d'un gène MMR dans le syndrome de Lynch

- (63) Meddah, D. Meddah, B. Touil, A. Ghalek, M. (2009). Étude épidémiologique du cancer du côlon chez des patients de l'Ouest algérien, February , Volume 1, Issue 1, 31-35p.
- (64) Rougier, P. (2004). Cancers du côlon et du rectum : mieux les dépister et mieux les traiter : La Revue du praticien. 54 : 133 – 142.
- (65) Arsene, D. Chomontowski, J, Pottier, D. Rougereau, A. (1995). Épidémiologie et pronostic des carcinomes gastriques dans le département du Calvados : étude sur dix ans. Gastroenterol Clin Biol 19:797–803
- (66) Legoux, JL (2001). États précancéreux gastriques. Acta Endoscopica 31:583–8
- (67) Hill, C. (1997). Épidémiologie des cancers. Flammarion, Paris
- (68) Astorg, P. (2002). Fibres alimentaires et cancer colorectal : études expérimentales, épidémiologie, mécanismes. Gastroenterol Clin Biol 26:893–912
- (69) O'Connell, JB. Maggard, MA. Liu, JH. Etzioni, DA. Livingston, EH. Ko, CY. (2003). Rates of colon and rectal cancers are increasing in young adults. Am Surg; 69 (10) : 866 – 72.
- (70) Steele, GD. (2004). The national cancer data base report on colo-rectal cancer: Cancer. 74 : 1979-89
- (71) Alici, S. Aykan, Sakar, NF. Bulutlar, B. Kaytan, G. Topuz. E (2003). Colorectal cancer in young patients : characteristics and outcome . Tohoku j Exp Med ; 199 (2) : 85-93.
- (72) Abou-Zied, AA. Khafagy, W. Marzouk, DM. Alaa, A. Mostapha, I. Ela, MA. (2002). Colorectal cancer in Egypt. Dis Colon Rectum ; 45 (9) : 1255 – 60.
- (73) Rougier , P. (2003). Cancers du côlon et du rectum : Mieux les dépister et mieux les traités La Revue du Praticien ; 54 : 133 – 142.
- (74) Boutron, R. Laurant, MC. Puig, P. (2005). Épidémiologie, cancérogénèse, facteurs de risque, prévention et dépistage du cancer colorectal . Traité de gastro-entérologie. Deuxième édition Flammarion.: 538 – 550.
- (75) FOURNET, J . Avril 2003. France épidémiologie of population in USA
- (76) GLOBOCAN. (2008). Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2008, [En ligne]. Page consultée le 20/04/2014. <http://globocan.iarc.fr/>
- (77) John, F. John, G. Stijnen, T. (2000). Incidence trends for colorectal cancer in California: implications for current screening practices. Am J Med 109:277–281
- (78) Ghalek, M. (2002). Approche épidémiologique, anatomopathologique, alimentaire et génétique du cancer du côlon. Mem Magister Alger, 62–70

- (79) Oukkal, M. Bouzid, K. (2006). études épidémiologiques des cancers colorectaux au service d'oncologie médicale du CPMC d'Alger. Registre Tumor Alger, 3–64
- (80) Vasen, HF. Mecklin, JP. Khan, PM. Lynch ,HT. (1991). The International Collaborative Group on hereditary non-polyposis colorectal cancer (ICG-HNPCC). Dis Colon Rectum 34:424-5
- (81) Çiçek, Y. Taeçi, C. Gökdoean, S. et al (1993). Colorectal cancer in patients younger than forty years of age. Acta Chir Belg 93:258–61
- (82) Kam, MH. Eu, KW. Barben, CP. Seow-Choen, F. (2004). Colorectal cancer in the young: a 12 years review of patients 30 years or less. Colorectal Dis 6(3):191–4
- (83) Zorluoglu, A. Yilmazlar, T. Ozguc, H. et al (2004). Colorectal cancer under 45 years of age. Hepatogastroenterology 51(55): 118–20
- (84) Lecleire, S. Déchelotte, P. (2004). Nutrition du patient cancéreux : la pratique clinique Cahiers de Nutrition et de Diététique, Volume 39, Issue 4, August, Pages 247-252
- (85) Ben Sahra, I. Le Marchand Brustel, Y. Tanti J, F. Bost, F. (2008). Obésité et cancers du côlon et de la prostate : implication des adipokines = Obesity and colon and prostate cancer : role of adipokines. Obésité, vol. 3, no2, pp. 72-77.
- (86) Cabut, C., la sédentarité et le risque du cancer du colon. [En ligne]. Page consultée le le 25/5/2014. www. Le figaro .fr
- (87) Gerber, M. Bouton-Ruault, MC. Hercberg , S. Riboli, Scalbert , A. Siess M, H. (2002). Actualités en cancérologie : fruits légumes et cancers une synthèse du réseau Nacre Bull Cancer ; 89 (3) : 293 – 312.
- (88) Howe et al. (1992). Alimentation et activité physique : cibles d'action pour la p. révention des cancers .Rev Med Suisse 2010;6:1046-1052.
- (89) Santé. [En ligne]. Connaissances actuelles sur les facteurs nutritionnels impliqués dans le déterminisme des maladies chroniques . page consultée le 22/06/2012. www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/connaissanceactuelles.pdf .consulté le 22-6-2012 à 15h22.
- (90) Thibault, R. Dupertuis, Y. Belabed, Y. Pichard, C. (2010). Alimentation et activité physique : cibles d'action pour la prévention des cancers .Rev Med Suisse;6:1046-1052.
- (91) Clavel, F. Chapelon, M. Boutron, R. (2005) Risque de cancer colorectal : la viande rouge en cause, le poisson Protecteur. Journal of the National Cancer Institute, Vol. 97, No. 12, Paris,
- (92) Armstrong, B. Doll, R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries with special reference to dietary practices. Int J Cancer 1975; 15:617-31

(93) *Otto Heinrich, W.Brand, M. Haro sur le sucre. Anticancer de DSS p 105 -" l'index glycémique bas" du Professeur Brand-Miller . 08:45*

(94) Santé. [En ligne]. Page consultée 11-8-2012 à 22h44.

[http:// www.commentfaiton.com/.../comment-peut-on-prevenir-le-cancer-d...](http://www.commentfaiton.com/.../comment-peut-on-prevenir-le-cancer-d...) Comment peut-on prévenir le cancer du côlon

(95) Geelen et coll., 2007; Pot et coll., 2008 Nutrition du patient cancéreux Volume 39, Issue 4, August 2004, Pages 247-252

(96) Slaterry et al 2000 alcohol and cigarette smoking and risk pf colorectal adenomas Dig-Dis 45: 487_493

(97) Wight A.J., Ogden G.R, 1998. Possible mechanisms by which alcohol may influence the development of colorectal cancer – a Rev. Oral. Onc.; 34: 441-447. 2, 250-261. 348: 1625-38. 355-365.

(98) Bagnardi V., Blangiardo M., La Vecchia C. et Corrao G., 2001. Alcohol Consumption and the Risk of Cancer. Alc. Res. & Health; 25(4): 263-270.

(99) Bjerregaard B.K., et Wilquin J.L., 2006. The effect of occasional smoking on smoking-related cancers: In the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Cancer Causes Control; 17:1305-9

(100) Anderson et coll., 2008 Cancer incidence and mortality in France over the period: 2000-2008. Revue d'èpidémiologie et de Santé Publique, 2008, 56:159–175.

(101) Marchand, L. Hankin, JH. Kolonel, LN. et al « Genetic susceptibility to heterocyclic amines and colon in a multiethnic population » Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1993 ; 1 : 252.