

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. MIRA - Bejaïa

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Physico-Chimique
Spécialité : Génétique Fondamentale et appliquée



Réf :

Mémoire de Fin de Cycle
En vue de l'obtention du diplôme

MASTER

Thème

Etude Clinique, Histopathologique et Moléculaire du
Cancer colorectal métastatique au sein de la Wilaya
de Béjaïa

Présenté par :
HASSISSENE Lydia
ADJAOUD Massinissa

Soutenu le : 14 Juillet 2022

Devant le jury composé de :

Mme RAHMANI Meriem	MMA	Président
Mme OUAHMED Hania	MCB	Encadreur
Dr MAZOUZI Chahira	MCA	Co-encadreur
Dr BENCHARIF Chahla	MMA	Co-encadreur
Mme BENMESSOUAOUDE Yasmine	MCB	Examineur

Année universitaire : 2021/2022

Remerciements

Tout d'abord, nous voudrions remercier notre encadrante, Mme OUAHMED H., de nous avoir dirigé dans la réalisation de ce mémoire, d'avoir partagé ses connaissances et son expérience avec nous, ainsi que pour sa rigueur scientifique, sa patience et sa confiance en nous, mais également pour les nombreux encouragements et conseils quelle nous as accordés.

On voudrais tout autant remercier Dr MAZOUZI C., chef de service de l'unité d'oncologie pour nous avoir offert l'opportunité d'accomplir notre stage au sein du service et d'avoir accepté d'être notre Co-encadreur, je vous remercie pour le temps que vous nous avez accordé, ainsi que pour votre rigueur scientifique et votre confiance pendant la durée du stage, ce qui nous a été d'une grande aide dans la réalisation de ce mémoire de fin d'étude.

On remercie particulièrement, Dr BENCHARIF C., Maître-assistant en anatomie et cytologie Pathologique pour nous avoir permis d'accomplir un stage au sein du service, pour votre précieuse collaboration et votre disponibilité , vous avez été d'un grand soutien pendant notre stage pratique ainsi que dans l'élaboration de ce travail.

On remercie également toute l'équipe des deux services qui ont contribué au succès de notre stage.

On remercie la présidente du jury M^{me} RAHMANIE M ainsi que M^{me} BENMESSOUAOU D Y pour l'honneur qu'ils nous ont fait, en acceptant d'évaluer notre travail.

Enfin nous remercions profondément, tous les enseignants qui ont contribué à notre formation tout au long de notre cursus.

Dédicaces

Je dédie ce projet :

*À ma Mère et mon Père qui ont su supporter mes humeurs,
m'aider et me soutenir à avancer tout au long de
mon parcours.*

*A ma sœur et mon frère qui par leur mot ont su me booster
malgré la distance.*

*A tous ceux par qui leurs mots, leurs conseils, leurs forces
ont fait que les choses avancent*

HASSISSENE Lydia

Je dédie ce modeste travail :

*A mes très chers parent, qui se sont sacrifiés pour m'offrir un
environnement
Propice au travail, et qui n'ont jamais cessés de me témoigner leurs
affection et
De m'apporter leurs soutient et encouragement depuis toujours
A mon cher frère Yougourthen et à mes sœurs Yamina et Linda*

A tous mes proches et ma famille

*A tout mes amis, en particulier mes meilleur amis Lounas et Reda, qui
m'ont toujours soutenu
A tous mes professeurs
Ainsi qu'a toute la famille universitaire*

ADJAOUD Massinissa

Liste des abréviations

ADK : Adénocarcinome.

ADN : Acide désoxyriboNucléique.

APC : Adenomatous polyposis coli.

BRAF: V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B.

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer.

CCR : Cancer ColoRectal.

CHU : Centre Hospitalier Universitaire.

EGFR : Epithelial Growth Factor Receptor.

G: Grossissement.

HNPCC: Hereditary No Polyposis Colorectal Cancer.

IGF-1: Insuline-like Growth Factor.

KRAS: V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog.

MC: Maladie de Crohn.

MICI: Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin.

MMR: Mismatch Repair.

NRAS : Neuroblastome RAS Viral Oncogene homologue.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PIK3CA: phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase.

RCH : Rectocolite Hémorragique.

TP53 : Tumor Protein 53.

WHO : World Health Organisation.

Liste des figures

Figure 1 : Représentation de l'anatomie du côlon-rectum.....	2
Figure 2 : Représentation de la subdivision du rectum.....	3
Figure 3 : Schéma histologique montrant les couches de la paroi colorectale.	3
Figure 4 : Description des composants de la paroi colorectale.	4
Figure 5 : Représentation de la séquence adénome-carcinome.....	5
Figure 6 : Les différents types d'adénomes d'après l'OMS.....	6
Figure7 : Incidence du cancer colorectal en Algérie (sexe masculin).....	8
Figure8 : Incidence du cancer colorectal en Algérie (sexe féminin).....	8
Figure 9 : Histologie d'une muqueuse colique d'un patient de la maladie de Crohn.....	10
Figure 10 : Les principales voies d'instabilité génomique conduisant au CCR.....	11
Figure 11 : Les voies principales jouant un rôle dans la croissance et la prolifération cellulaire.....	12
Figure 12 : Représentation schématique de la voie de signalisation Wnt/b-caténine.....	13
Figure 13 : Représentation schématique de la voie Ras/MAPK.....	13
Figure 14 : Représentation schématique de la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR.....	14
Figure 15 : Représentation de la voie TP53.....	15
Figure 16 : Représentation de la protéine APC.....	15
Figure 17 : Modèle actuel pour la fonction APC sauvage et APC muté dans la signalisation Wnt.....	16
Figure 18 : Mutations de KRAS.....	18
Figure 19 : Représentation schématique de la fonction de KRAS muté.....	17
Figure 20 : Mutations de NRAS.....	17
Figure21 : Représentation schématique de la fonction de BRAF muté dans la voie Ras/MAPK.....	18
Figure 22 : Représentation de la structure du gène TP53 et de la protéine p53.....	18
Figure23 : Mutations de PIK3CA.....	19
Figure 24 : Association entre les mutations des gènes KRAS, NARS, BRAF et PIK3CA.....	20
Figure 25 : Pièce opératoire de 53cm de colon gauche.....	25
Figure26 : prélèvements mis en casette.....	26
Figure 27 : automate de déshydratation.....	26
Figure 28 : étapes d'inclusion dans la paraffine.....	27
Figure 29 : étapes de la réalisation des coupes histologiques.....	28
Figure 30 : Lames colorées et prêtes à l'examen microscopique.....	29
Figure 31 : Différents aspects de polypes.....	30
Figure 32 : Aspect d'une tumeur bourgeonnante.....	30
Figure 33 : Aspect d'une tumeur sténosante.....	31
Figure 34 : Aspect d'une tumeur couplée à une RCH.....	31
Figure 35 : Aspect histologique d'adénocarcinomes.....	32

Figure 36: Aspect histologique d'un adénocarcinome indifférencié.....	32
Figure 37: Résultat d'immunomarquage CK20 d'un adénocarcinome indifférencié.....	32
Figure 38: Aspect histologique d'un adénocarcinome mucineux.....	33
Figure 39: Aspect histologique d'un adénocarcinome à cellules en bague en châton.....	33
Figure 40: Aspect histologique d'embolie vasculaire.....	34
Figure 41: Aspect histologique d'engainement péri-nerveux.....	34
Figure 42: Aspect histologique d'un ganglion lymphatique sain et métastasé.....	34
Figure 43: Représentation des moyennes mensuelles du nombre de tous les cancers et des CCR enregistrés.....	35
Figure 44: Histogramme représentant la proportion du CCR.....	35
Figure 45: Histogramme représentant la proportion des CCR métastatiques.....	36
Figure 46: Représentation de la répartition du CCR selon le sexe.....	36
Figure 47: Histogramme représentant la répartition de l'âge.....	36
Figure 48: Histogramme représentant la répartition de l'IMC selon le sexe.....	37
Figure 49: Histogramme représentant la répartition des antécédents familiaux.....	37
Figure 50: Histogramme représentant la répartition de la localisation primaire de la tumeur.....	38
Figure 51: Répartition des métastases.....	38
Figure 52: Histogramme représentant les combinaisons thérapeutiques utilisées.....	38
Figure 53: Histogramme représentant le suivi des cas CCR.....	39
Figure 54: Histogramme représentant la répartition des différenciations des adénocarcinomes.....	39
Figure 55: Histogrammes représentant la répartition des CCR métastatiques selon la classification TNM.....	40
Figure 56: Histogramme représentant les statuts mutationnels selon le sexe.....	40
Figure 57: Histogramme représentant la répartition des mutations selon les antécédents familiaux.....	41
Figure 58: Histogrammes représentant la répartition des mutations selon la classification TNM.....	41
Figure 59: Histogramme représentant le pronostic selon les mutations.....	42
Figure 60: Pedigree d'une famille illustrant plusieurs cas de cancer.....	43

Liste des tableaux

Tableau I : Facteurs endogènes pro-angiogéniques et anti-angiogéniques impliqués dans le cancer colorectal.....	20
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction.....1

Chapitre I : Revue bibliographique

I.1. Généralité sur le côlon.....	2
I.1.1. Anatomie.....	2
I.1.2. Histologie	3
I.1.3. Physiologie.....	4
I.2. Le cancer colorectal	4
I.2.1. Origine du cancer.....	4
I.2.2. Tumeurs bénignes.....	5
I.2.3. Tumeurs malignes	7
I.2.4. Epidémiologie.....	7
I.2.5. Facteurs de risque	8
I.2.6. Classification	10
I.2.7. Carcinogénèse.....	11
I.2.8. Angiogénèse.....	20
I.2.9. Dissémination métastatique	20
I.2.10. Dépistage et diagnostique	21
I.2.11. Traitements	22

Chapitre II : Matériel et méthodes

II.1. Objectif de l'étude	24
II.2. Matériel.....	24
II.3. Méthodes	24
II.3.1. Collecte des données	24
II.3.2. Examen macroscopique	25
II.3.3. Préparation des lames	26
II.3.4. Examen microscopique.....	29

Chapitre III : Résultats et discussion

III.1. Etude histologique	30
III.2. Etude rétrospective	35

Conclusion

Références bibliographique

Annexes

Glossaire

Le cancer colorectal (CCR) prend de plus en plus de dimensions inquiétantes dans le monde. En Algérie, il est considéré comme troisième cancer le plus fréquent chez les hommes, après le cancer du poumon et de la prostate. Chez les femmes, il se place en deuxième position après le cancer du sein ([Globocan, 2020](#)).

On distingue deux formes de CCR, la forme familiale (20%) et la forme sporadique (80%). Les premières sont dues à des mutations délétères dans des gènes de prédisposition majeure connus, alors que la seconde est induite par l'effet combiné de facteurs de risque génétiques (endogènes) et environnementaux (exogènes) dont la nature exacte reste encore inconnue ([Vano et al., 2009](#)).

Les métastases sont observées dans 40 à 60 % des cas de CCR, donnant un pronostic extrêmement mauvais. Au cours de ces dernières années, la prise en charge des CCRs métastatiques s'est considérablement améliorée. Le développement d'anticorps monoclonaux ciblant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), a permis un allongement de la survie, passant de 14 mois en 1990 à plus de 30 mois de nos jours ([Hitchcock K. E. et al., 2022](#)).

Le principe d'une thérapie ciblée, est de bloquer la signalisation intracellulaire en aval de l'EGFR, qui comprend deux voies de signalisation principales, impliquées dans la prolifération et la survie cellulaire ([Ciardiello et Tortora, 2008](#)). Bien que des essais cliniques montrent que les patients porteurs de mutations dans les effecteurs en aval de la voie de signalisation de l'EGFR (*Epidermal growth factor receptor*), tels que KRAS (*V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*), BRAF (*v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B*), PIK3CA (*phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase*) et NRAS (*Neuroblastome RAS Viral Oncogene homologue*), puissent induire un

effet négatif sur la réponse à ce traitement (De Roock *et al.*, 2009. Laurent-puig *et al.*, 2009. Sartore-Bianchi *et al.*, 2009).

Dans le cadre de ce mémoire de fin d'étude, nous allons tenter d'étudier les aspects cliniques du CCR métastatiques chez les patients diagnostiqués au niveau du CHU de la Wilaya de Bejaia, dans la période allant de 2018 à 2022. Dans le but de faire une étude rétrospective en déterminant le profil épidémiologique et anatomopathologique et en estimant l'incidence moléculaire observée au sein de Wilaya de Béjaia pour un échantillon estimé de 93 patients.

I.1. Généralité sur le côlon

I.1.1. Anatomie

Le côlon est la partie du tube digestif située après l'intestin grêle et se prolonge par le rectum, il forme un cadre qui entoure le jéjunum et l'iléon. Il est subdivisé en 4 segments, le côlon ascendant, le côlon transverse, côlon descendant et le côlon sigmoïde (**figure 1**). Il commence dans la fosse iliaque droite par le cæcum et l'appendice, il se poursuit par le côlon ascendant, qui va du flanc droit à l'hypochondre droit. Juste sous le foie, il tourne vers la gauche, formant l'angle colique droit (angle hépatique), puis traverse l'abdomen jusqu'à l'hypochondre gauche, devenant le côlon transverse. À ce niveau, juste sous la rate, le côlon tourne vers le bas, formant l'angle colique gauche (angle splénique, plus haut que l'angle droit) et se poursuit par le côlon descendant à travers le flanc gauche jusqu'à la fosse iliaque gauche. Il devient le côlon sigmoïde et pénètre dans la partie supérieure de la cavité pelvienne, puis se prolonge le long de la paroi postérieure du pelvis par le rectum (Gallot, 2006).

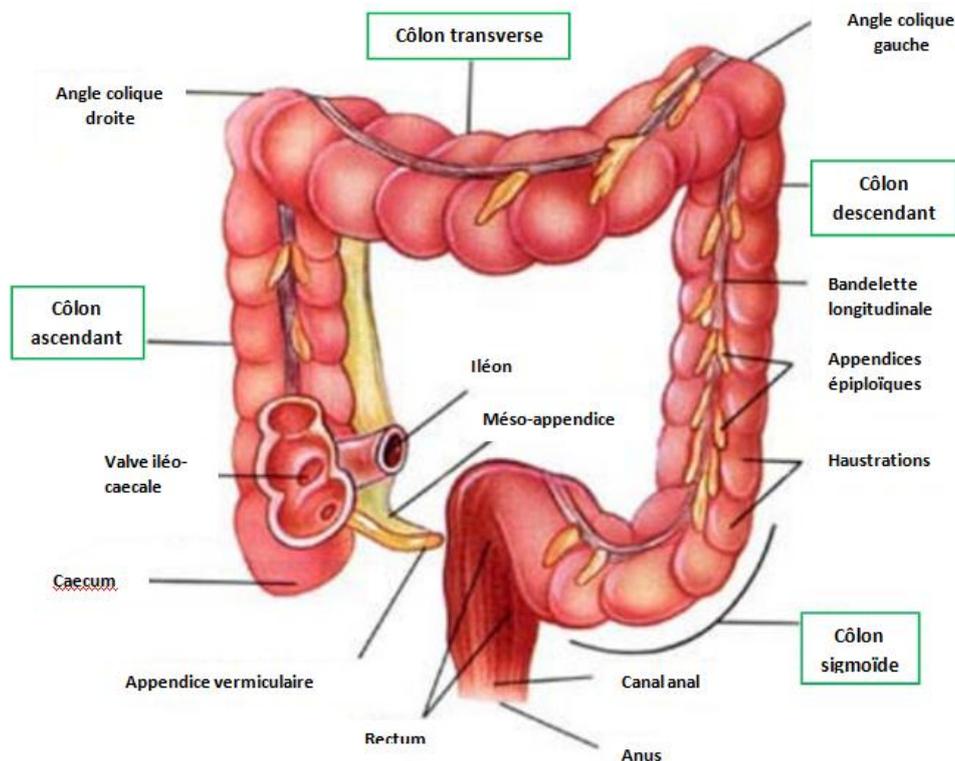


Figure 1 : Représentation de l'anatomie du côlon-rectum (Gallot, 2006).

Le rectum correspond à la partie terminale du tube digestif, et fait suite au côlon sigmoïde et se termine par le canal anal (**figure 2**). En fonction de l'intervention chirurgicale, il se divise en 3 parties : le haut rectum, le moyen rectum et le bas rectum (De Calan *et al*, 2004).

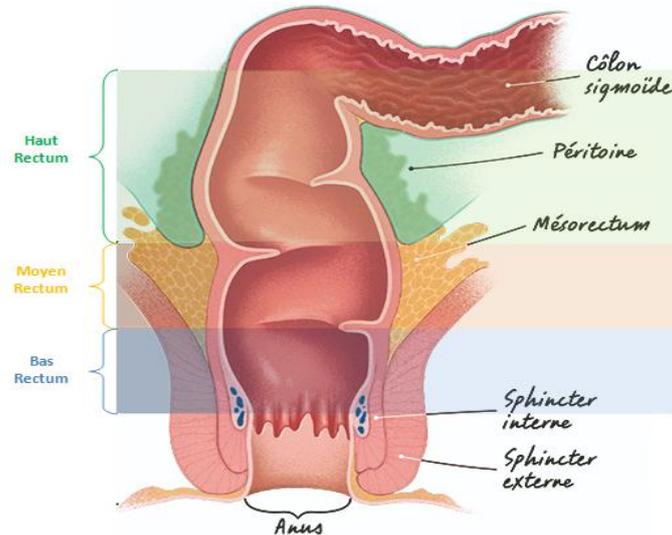


Figure 2 : Représentation de la subdivision du rectum (Wang et Wiseman, 2021).

1. Histologie

D'un point de vue histologique, la paroi du côlon et du rectum est composée de 4 tuniques concentriques. A partir de la lumière on trouve : la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse et la séreuse (**figure 3**) (Booth et Potten, 2000).

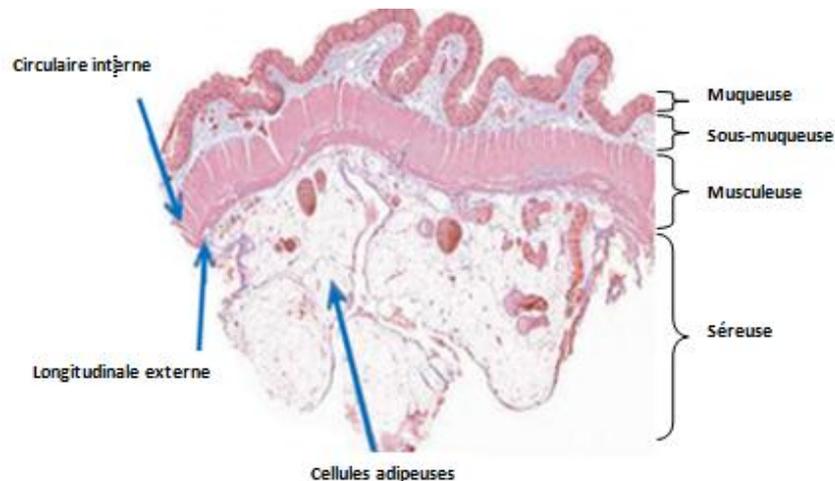


Figure 3 : Schéma histologique montrant les couches de la paroi colorectale. (Booth et Potten 2000)

La muqueuse est formée d'un chorion jouant le rôle d'un tissu conjonctif et d'un épithélium monocouche qui s'invagine pour former des glandes dite « crypte de

Lieberkühn », au microscope elle donne l'illusion d'un champ de marguerite. La sous-muqueuse contient des vaisseaux sanguins et lymphatiques (**figure 4**). La musculuse est formée d'une couche de muscles interne circulaire et d'une couche musculaire externe longitudinale. La séreuse n'a pas de caractère spécial sinon l'existence de lobules adipeux importants (Guillemot, 2013).

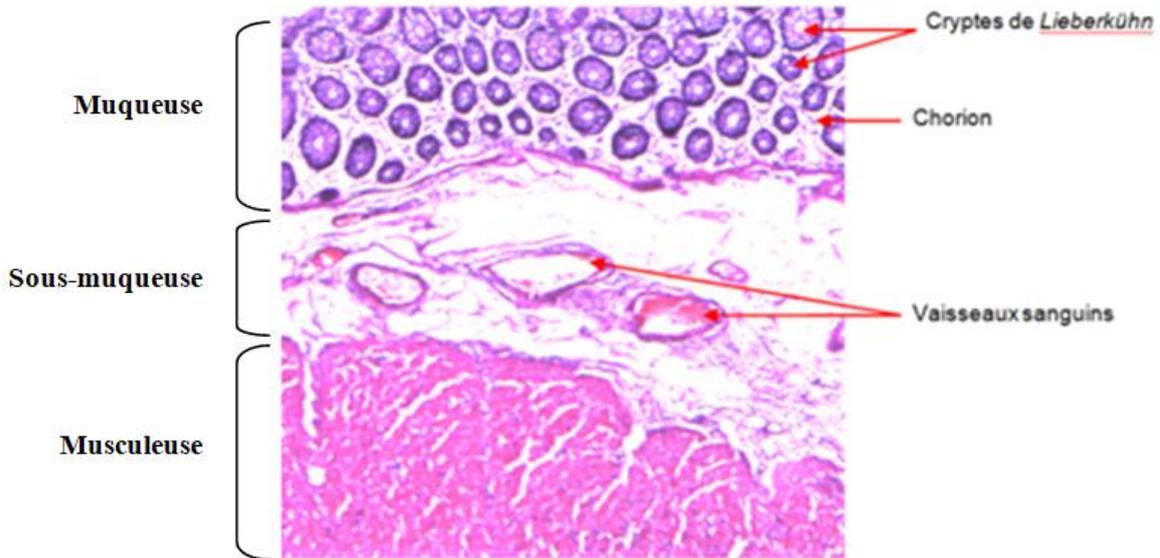


Figure 4 : Description des composants de la paroi colorectale (HE, Gx4)
(Photo originale)

I.1.2. Physiologie

Le côlon est le siège de phénomène de digestion, d'absorption et de sécrétion. La suite de la digestion à ce niveau est effectuée par la flore intestinale capable de digérer les parois cellulose. L'absorption de l'eau et des électrolytes est effectuée par les cellules colonocytes situées au niveau de l'épithélium, ce qui va permettre de constituer les selles, ces derniers sont dirigés vers le rectum grâce à la contraction et dilatation continue de la musculuse, aidés par la sécrétion de mucus par les cellules coliformes situées au niveau de l'épithélium (Azzouz, 2018).

I.2. Cancer colorectal

I.2.1. Origine du cancer

Les CCRs regroupent les cancers du côlon et les cancers du rectum. Ils surviennent dans l'extrême majorité des cas au niveau de l'épithélium, plus rarement au niveau des tissus conjonctifs (Viguié *et al*, 2003).

Environ 70 % des CCR sont sporadiques, et moins de 10 % des patients ont une prédisposition héréditaire. Les études montrent que les adénocarcinomes (ADK) surviennent dans une lésion précurseur bénigne visible « l'adénome », qui est une prolifération monoclonale de cellules dysplasiques non malignes. Cette activité dysplasique peut être stimulée par d'autres facteurs environnementaux, et va se développer en carcinome par l'intermédiaire d'une succession d'étapes du point de vu histologique (**figure5**). Ce processus s'étendrait sur plusieurs années (5 à 10 ans) (Midgley et Kerr, 1999).

Bien que les CCRs surviennent fréquemment à partir de polypes, tous ne vont pas se transformer en tumeur maligne (**figure 5**). On ne peut également pas exclure l'apparition de cancer de novo sur une muqueuse intestinale saine (Ponz de Leon et Di Gregorio, 2001).

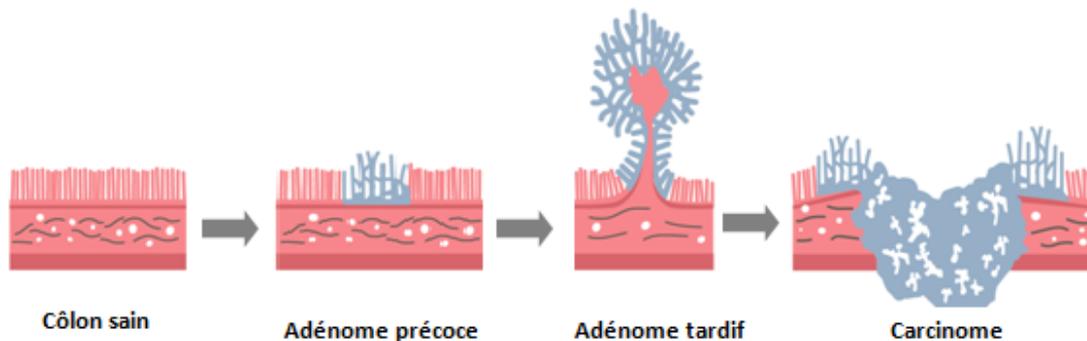


Figure 5 : Représentation de la séquence adénome-carcinome (Midgley et Kerr, 1999).

I.2.2. Tumeurs bénignes

Les tumeurs bénignes du côlon sont les polypes, qui sont des lésions en relief faisant saillie dans la lumière du côlon. Elles peuvent être sessiles (base d'implantation large) ou pédiculées (avec une tige d'implantation) et peuvent correspondre à des lésions épithéliales ou conjonctives (Müller, 2000).

I.2.2.1. Les polypes de nature conjonctive

Ils sont représentés par des lipomes (formés de cellules adipeuses), des léiomyomes (formés de cellules musculaires), des schwannomes (formés de cellules nerveuses) et des hémangiomes (masse de vaisseaux sanguins anormaux) (Croguennec, 2008).

I.2.2.2. Les polypes de nature épithéliale

I.2.2.2.1. Les adénomes

Ce sont des lésions néoplasiques constituées par une prolifération épithéliale. En coloscopie, ils prennent un aspect de polypes sessiles ou pédiculés, avec une coloration rouge ou rosée

(Brenner *et al.*, 2007). Histologiquement, la classification de l'OMS les subdivise en 3 types : l'adénome tubuleux simple (75% des cas) avec une prolifération faite uniquement de glandes, séparées par du tissu conjonctif peu abondant (**figure 6.A**), l'adénome villeux pur (10% des cas) avec une prolifération de l'épithélium de surface, entraîne des projections papillaires ressemblant aux villosités intestinales avec leur axe conjonctif (**figure 6.B**) et l'adénome tubulo-villeux (15% des cas) qui associe des structures villeuses et tubulaires (**figure 6.C**) (Jass, et Sobin, 1989).

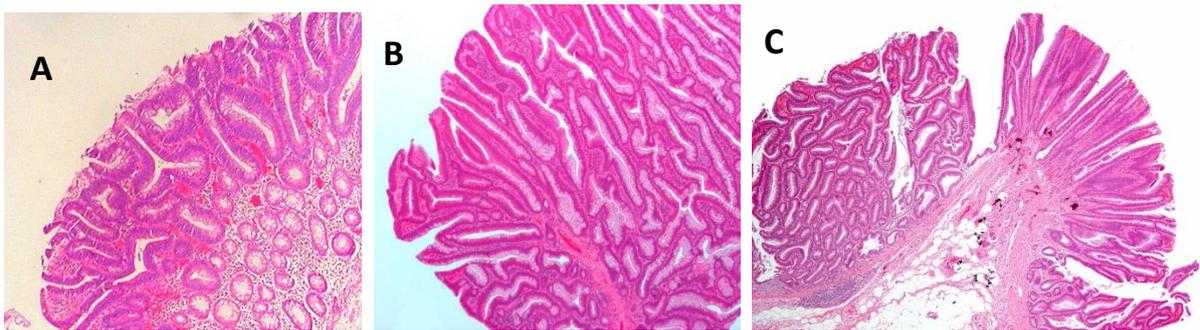


Figure 6: Les différents types d'adénomes d'après l'OMS (Jass, et Sobin, 1989).

A. adénome tubuleux, B. adénome villeux, C. adénome tubulo-villeux.

La dysplasie est définie comme l'ensemble des anomalies cellulaires et architecturales qui rapprochent une lésion bénigne d'un cancer. La dysplasie rencontrée dans les adénomes peut être gradée comme dans n'importe quel autre tissu en légère (glandes différenciées, mucosécrétantes en profondeur et prolifération peu active), modérée (les mitoses sont nombreuses et il y a une pseudo-stratification cellulaire) et sévère (la prolifération est très active, les cellules sont indifférenciées avec des anomalies architecturales et des bourgeonnements dans les lumières glandulaires. ou en bas et haut grade) (Riddell *et al.*, 2002).

I.2.2.2. Les polypes hyperplasiques

Ce sont de petites lésions sessiles, de diamètre <5 mm, faisant saillie à la surface de la muqueuse, constituées de glandes hypersécrétantes, avec un aspect festonné, presque dentelé. Certains sont mixtes, à la fois adénomateux et hyperplasiques (Huang *et al.*, 2004).

I.2.2.3. Les polypes juvéniles

Ils surviennent le plus souvent chez le sujet jeune (âge moyen 5 ans), mais s'observe de manière sporadique chez l'adulte. Il se présente comme une masse arrondie ou ovale,

souvent pédiculée, saignant au contact. Son stroma renferme des structures glandulaires dilatées, voir kystiques (Aaltonen *et al.*, 2000).

I.2.2.2.4. Les polypes de Peutz-Jeghers

Le polype de Peutz-Jeghers est peu fréquent dans le côlon. Sa surface est lisse ou discrètement lobulée. Histologiquement, il est constitué de structures glandulaires bien différenciées entre lesquelles courent des faisceaux musculaires lisses (Aaltonen *et al.*, 2000).

I.2.3. Tumeurs malignes

Les ADKs représentent 97% des CCRs. Le grade histologique de malignité défini par le degré de différenciation, est un facteur prédictif aussi bien de l'envahissement locorégional que de la dissémination métastatique (Ueno *et al.*, 2004).

I.2.3.1. Adénocarcinomes lieberkühniens

Ces cellules sont cylindriques, hautes et renferment plus ou moins de mucus. Selon le degré de différenciation des tumeurs, on distingue 3 types ; l'ADK bien différencié, formé de cellules cylindriques, hautes et basophiles avec une sécrétion conservée ou diminuée ; l'ADK moyennement différencié avec des mitoses fréquentes et polarité cellulaire peu nette ou absente ; l'ADK peu différencié formé par des massifs cellulaires dans lesquels, on individualise rarement des lumières glandulaires (Morson, 1983).

I.2.3.2. Les adénocarcinomes colloïdes ou mucineux

Ils se caractérisent par de larges plages de mucus, dans lesquelles on retrouve des cellules tumorales cylindriques hautes en îlot. Ces lésions apparaissent macroscopiquement gélatineuses (Minsky, 1990).

I.2.3.3 Carcinomes à cellules en bague à châton

Leur fréquence est de 0,3 à 4% des CCRs. Le noyau de la cellule est poussé en périphérie par de la mucine intracytoplasmique. La lésion est couramment infiltrante et peut avoir une réaction desmoplastique intense (Kirkham, 1988).

I.2.4. Epidémiologie

I.2.4. 1. Dans le monde

Le centre international de recherche sur le cancer (CIRC), estime que le CCR se place au 3eme rang après le cancer du poumon et du sein en termes d'incidence, correspondant à

10.2% parmi tous les cancers (**annexe 1**). Il est en 2eme position en termes de mortalité correspondant à 9.2% à l'échelle mondiale. Il est plus fréquent dans les pays industrialisés, notamment en Asie qui représente presque 50% des CCRs enregistrés dans le monde. En Afrique, l'incidence est moindre avec 5.7% des CCRs enregistrés (**annexe2**) ([Globocan 2020](#)).

En Algérie, l'incidence des CCR demeure faible par rapport aux pays développés. Elle se place au 3eme rang parmi les pays africains les plus touchés par le CCR, après le Nigéria et l'Afrique du Sud avec 9.9% des cas enregistré dans le continent (**annexe3**). Chez les hommes l'incidence du CCR est précédée par le cancer de la prostate et le cancer du foie (**figure 7**). Chez les femmes, le cancer du sein et du l'utérus sont les plus répandus, suivis par le CCR (**figure 8**) ([Globocan 2020](#)).

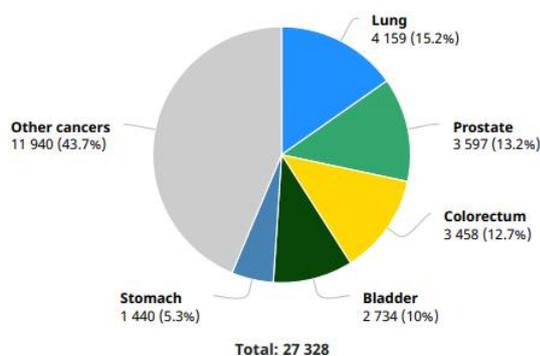


Figure7 : Incidence du cancer colorectal en Algérie (sexe masculin) ([Globocan, 2020](#)).

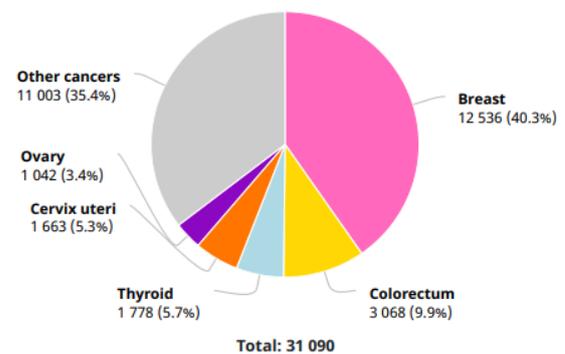


Figure8 : Incidence du cancer colorectal en Algérie (sexe féminin) ([Globocan, 2020](#)).

I.2.5. Facteurs de risque

I.2.5.1. Age

Il existe un lien frappant entre l'âge avancé et l'augmentation de l'incidence du cancer. Il semble que cette corrélation résulte des nombreux changements moléculaires et physiologiques qui favorisent le CCR. Les données expérimentales indiquent qu'avec l'âge la charge de mutation, le dysfonctionnement des télomères et les perturbations de la régulation épigénétique augmentent ([Rigal et al., 2006](#)).

I.2.5.2. Obésité

L'obésité est un facteur de risque indépendant, probable de nombreux cancers dont le CCR. Le mécanisme physiopathologique de cette relation reste hypothétique. Toutefois, les données épidémiologiques et expérimentales chez l'animale suggèrent que les anomalies hormonales

associées à l'obésité pourraient être en cause, tel que l'élévation de l'*insuline-like growth factor* (IGF-1) qui favorise le développement des tumeurs. Par ailleurs, l'excès d'apport énergétique favorise la production d'espèces réactives à l'oxygène favorisant la cancérogénèse (Schlienger *et al.*, 2009).

I.2.5.3. Tabac

Une étude montre une augmentation de risques d'avoir un CCR avec l'augmentation du nombre de cigarettes fumées (21% des risques pour 20 paquets/année) (Constance *et al.*, 2013). Une autre étude montre que 12% des décès par un CCR sont attribué au tabagisme (Zisman *et al.*, 2006).

En effet, les substances cancérogènes présentes dans le tabac tel que le benzopyrène et les dérivés de nitrates favorisent le développement du CCR, augmentant le nombre et le taux de croissance des polypes chez les patients fumeurs (Botteri *et al.*, 2008).

I.2.5.4. Alcool

Les études montrent que la consommation d'alcool est un facteur d'apparition du CCR ainsi qu'une augmentation disproportionnée de la taille tumorale (Bazensky *et al.*, 2007). Ces observations sont liées au fait que l'alcool est en majeure partie métabolisé par une oxydation en acétaldéhyde, qui est classé comme un cancérogène possible pour l'homme. En effet l'acétaldéhyde se lie à l'ADN et forme un adduits créant une lésion primaire néfaste lors de la réplication et la transcription ce qui initie un cancer (Pöschl et Seitz, 2004).

I.2.5.5. Consommation de viande rouge

Dans l'ensemble des études menées, on trouve une corrélation positive significative entre la consommation de viande rouge et le CCR (Campbell *et al.*, 2010). Les mécanismes sous-jacents expliquant ces observations incluent la présence de fer héminique dans la viande rouge et sa forte capacité à catalyser la formation des aldéhydes et de fer nitrosylé, ces derniers vont induire la formation luminale d'aldéhydes qui sont les produits terminaux cytotoxiques et génotoxiques (Bastide NM., 2017). De plus, un régime riche en graisses animales est un facteur étiologique possible du CCR qui est liée au concept de l'alimentation occidentale typique, qui privilège le développement d'une flore bactérienne capable de dégrader les sels biliaires en N-nitrosodiméthylamine potentiellement cancérogène (Larsson SC., 2006).

I.2.5.6. Antécédents familiaux

Comme pour de nombreux cancers, les personnes avec des antécédents familiaux de CCR ont deux fois plus de risques d'avoir la maladie. Certains chercheurs suggèrent que des antécédents familiaux d'autres cancers tel que le cancer du sein, des ovaires et l'endomètre augmente le risque d'un CCR (Potter JD. *et al.*, 1993). Malgré la distinction de localisation primaire des tumeurs, on trouve un lien étroit entre les gènes impliqué dans le développement des différents cancers, notamment les mutations germinales des gènes de réparation des mésappariement (Umar A. *et al.*, 2004).

I.2.5.7. Maladies inflammatoires intestinales

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) est un terme qui regroupe deux maladies, la rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn (MC). La MC est localisée dans tout le tube digestif, elle est caractérisée par la présence de lésions discontinues, des granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires sans nécroses centrales (**figure 9**). La RCH se localise dans le rectum et le côlon, elle se caractérise par des lésions muqueuses continues avec une absence de granulomes épithélioïdes (Feakins, 2014).

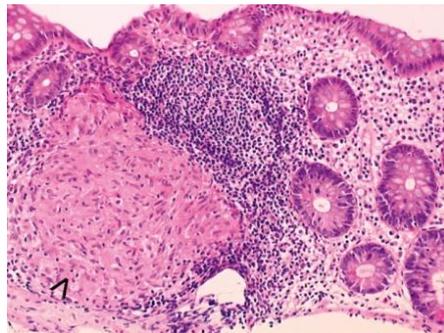


Figure 9: Histologie d'une muqueuse colique d'un patient de la maladie de Crohn (Feakins, 2014).

> *Granulome épithélioïde sans nécrose.*

Il est estimé que les personnes atteintes de MICI ont 4 à 20 fois plus de chance de développer un CCR. Le mécanisme moléculaire sous tendant la cancérogénèse colorectal est la production de radicaux libres causé par l'inflammation, qui affectent la régulation de nombreux gènes impliqué dans la cancérogénèse (Beaugerie, 2020).

I.2.5.8. Prédisposition génétique

2 à 5% des CCRs surviennent dans le cadre de syndromes héréditaires, les plus fréquents sont la Polypose Adénomateuse Familiale (PAF) et le syndrome de lynch. La PAF se définit par la présence de 100 à 1000 polyoes au niveau du côlon chez au moins un membre de la famille, elle est dû à une mutation germinale sur le gène suppresseur de tumeur *adenomatous*

polyposis coli “APC” (Jasperson et al., 2010). Le syndrome de lynch ou HNPCC (ou Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer), il est dû à une mutation sur un des gènes *Mismatch Repair* (MMR) : MLH1, MSH2, MSH6, ou PMS2 (Hampel et al., 2008).

I.2.6. Classification du cancer colorectal

La stadification décrit un cancer en fonction de l'étendue du cancer. Le système le plus fréquemment employé pour le CCR est la classification TNM (Tumor, Nodes, Metastasis), on s'en sert pour assigner un stade global variant de 0 à 4 à du cancer (annexe 4). T décrit la taille de la tumeur primitive, N décrit la propagation du cancer aux ganglions lymphatiques entourant l'organe et M décrit la propagation à d'autres organes (Nagtegaal et al., 2019).

I.2.7. Carcinogénèse du cancer colorectal

La carcinogénèse est définie par une accumulation multi-étapes d'anomalies génétiques chronologiquement déterminées ; une autonomie de croissance, un échappement à l'apoptose, une insensibilité aux signaux antiprolifératifs, une angiogénèse accrue, un potentiel de réplication illimité, une invasion métastatique, et un échappement à l'immunosurveillance.

I.2.7.1. Les principaux mécanismes de carcinogénèse colorectale

L'instabilité génomique fait partie intégrante du processus d'initiation d'un CCR. Trois voies critiques sont impliquées dans sa carcinogénèse colique (figure 10) (Nguyen et Duong, 2018).

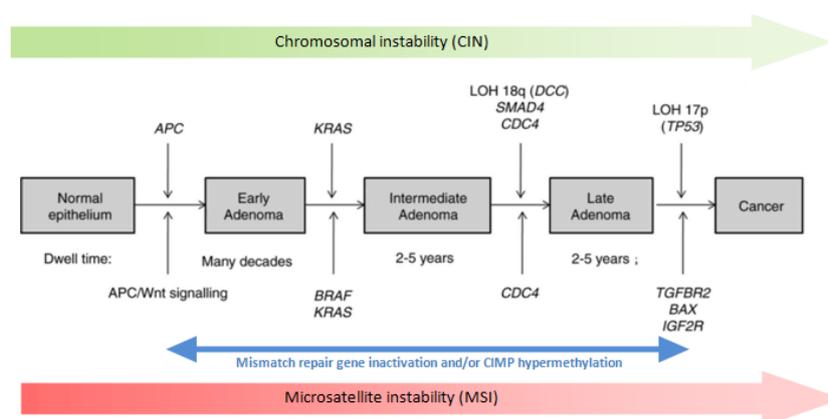


Figure 10 : Les principales voies d'instabilité génomique conduisant au CCR

(Nguyen et

Duong, 2018).

I.2.7.1.1. Les instabilités chromosomiques (CIN)

Cette voie résulte de défauts de la ségrégation chromosomique avec une aneuploïdie, un dysfonctionnement des télomères ou dans les mécanismes de réponses aux dommages de

l'ADN. La conséquence est une amplification génomiques et chromosomiques et une fréquence élevée de perte d'hétérozygoties (LOH). Cette perte entraîne l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur, tels que TP53, APC et SMAD4 (Maria *et al.*, 2010).

I.2.7.1. 2. Les instabilités des microsatellites (MSI)

Les MSI est une mesure de l'incapacité du système de réparation des mésappariements de l'ADN (DNA mismatch repair system) de corriger les erreurs qui se produisent pendant la réplication de l'ADN, qui est contrôlée par les gènes MLH1, MSH2 et MSH6. Elle se caractérise par des mutations au sein d'un seul nucléotide (single nucleotide mutation) induisant une perte de la fidélité de la réplication (Peltomaki *et al.*, 2003).

I.2.7.1.3. Altération épigénétique (CIMP)

C'est l'ensemble des phénomènes influençant l'expression d'un gène sans modifier la séquence d'ADN, qui sont transmissibles lors de la mitose. L'hyperméthylation des îlots CpG est la plus fréquente, dont le mécanisme de perturbation n'est pas encore connu (Saxonov *et al.*, 2006).

I.2.7.2. Les principales voies de signalisation impliquées

Les cellules épithéliales intestinales se renouvellent constamment et sont étroitement régulées par plusieurs voies (Figure 11). Des altérations dans ces voies peuvent conduire à une croissance incontrôlée et une apoptose retardée ou échouée favorisant la cancérogénèse colique (Rehan *et al.*, 2021).

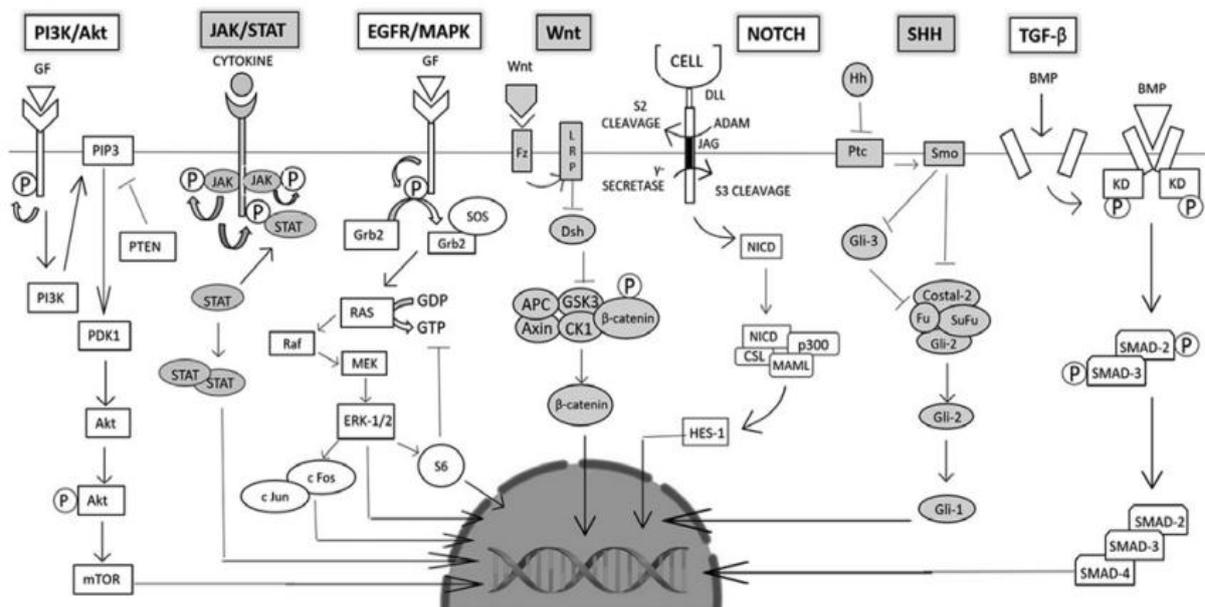


Figure 11 : Les voies principales jouant un rôle dans la croissance et la prolifération cellulaire (Rehan *et al.*, 2021).

Les études montrent que les gènes dont l'altération contribue à l'oncogenèse du CCR appartiennent principalement à 5 voies de signalisation.

I.2.7.2. 1. Voie Wnt/ β -caténine

La protéine APC maintient la polymérisation des microtubules et fixe la protéine EB1 au kinétochores des chromosomes. Elle est également impliquée dans le contrôle négatif de la bêta-caténine, laquelle intervient à la fois dans l'adhérence cellulaire et dans la voie de signalisation du facteur de croissance Wnt qui participe notamment à l'activation du facteur de transcription Myc (**figure 12**) (Al-Sohaily *et al.*, 2012. Boussios *et al.*, 2019).

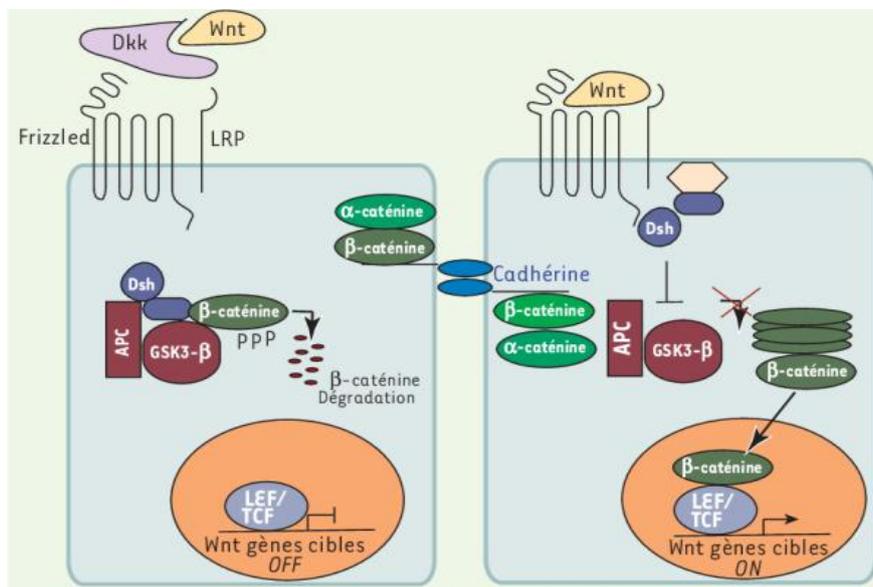


Figure 12: Représentation schématique de la voie de signalisation Wnt/ β -caténine
(Al-Sohaily *et al.*, 2012).

I.2.7.2.2. Voie MAPK / Ras

L'activation de la voie de signalisation des MAPK débute par l'activation et le recrutement à la membrane par RAS de la protéine RAF-1, qui active en cascade par phosphorylation les protéines MEK (MAPK-ERK-Kinase) et ERK (Extracellular signal-Regulated Kinase) ; cette dernière entraîne l'expression de gènes codant pour des facteurs de transcription (c-FOS, c-MYC, c-JUN ou JUNB) qui, à leur tour, stimulent l'expression de nombreux gènes, tel que la cycline D1 et le cdk6 ayant un rôle majeur dans l'initiation du cycle cellulaire en phase G1 (**figure 13**) (Buc, 2012).

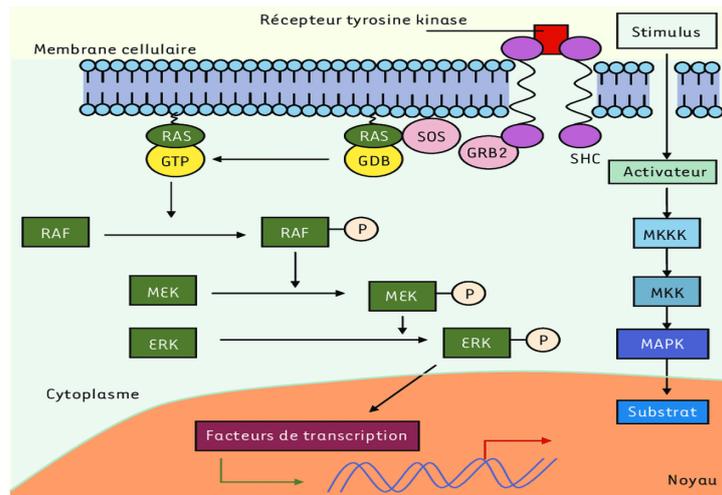


Figure 13: Représentation schématique de la voie Ras/MAPK (Dalle *et al.*, 2006)

I.2.7.2.3. Voie PI3K /AKT/mTOR

Cette voie joue un rôle majeur dans l'homéostasie cellulaire, régulant à la fois la prolifération, le cycle cellulaire, la croissance, la survie, la migration ou encore l'angiogenèse (**figure 14**). La plupart des protéines constituant cette voie sont des suppresseurs de tumeurs ou à l'inverse des proto-oncogènes qui peuvent être mutés, deletés ou encore surexprimés et sont donc essentiels dans le développement tumoral (Buc, 2012. Zoratto *et al.*, 2014).

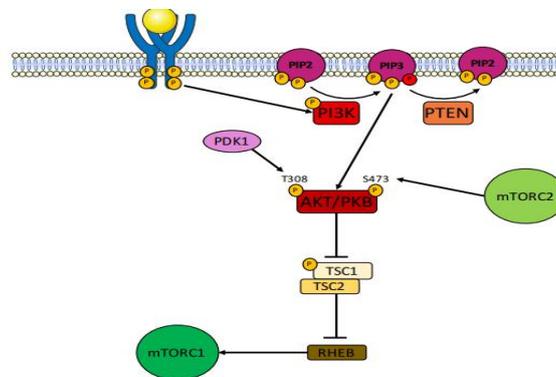


Figure 14 : Représentation schématique de la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR (Buc, 2012 ; Zoratto *et al.*, 2014).

I.2.7.2.4. Voie TGF- β 14 / Smad

La voie de signalisation TGF β est impliquée dans le contrôle de nombreux processus cellulaires, tels que la prolifération, la différenciation, la mobilité, l'adhésion et la mort cellulaire (Buc *et al.*, 2012). Une mutation du gène codant pour T β RII conduit son

inactivation ce qui augmente la prolifération cellulaire et diminue l'apoptose (Grady et Pritchard, 2014).

I.2.7.2.5. Voie P53

Le gène TP53 est l'un des suppresseurs de tumeurs et le principal point de contrôle du cycle cellulaire en contrebalançant les ordres de division, avec un rôle de gardien du génome, par blocage transitoire du cycle cellulaire en cas de mutation, donnant ainsi le temps à une réparation, ou encore par l'apoptose (Mármol et al., 2017). La voie de signalisation TP53 est activée en réponse à un stress externe (rayons UV, hypoxie, etc.) et fonctionne pour réparer les dommages à l'ADN; la voie de signalisation Hippo contrôle l'homéostasie et la prolifération cellulaires; la voie de signalisation Nrf2/KEAP1 est activée en réponse aux ROS qui endommagent composants cellulaires; la voie de signalisation médiée par TRAIL initie l'apoptose extrinsèque et intrinsèque des cellules (figure 15) (Farooqui et al., 2019).

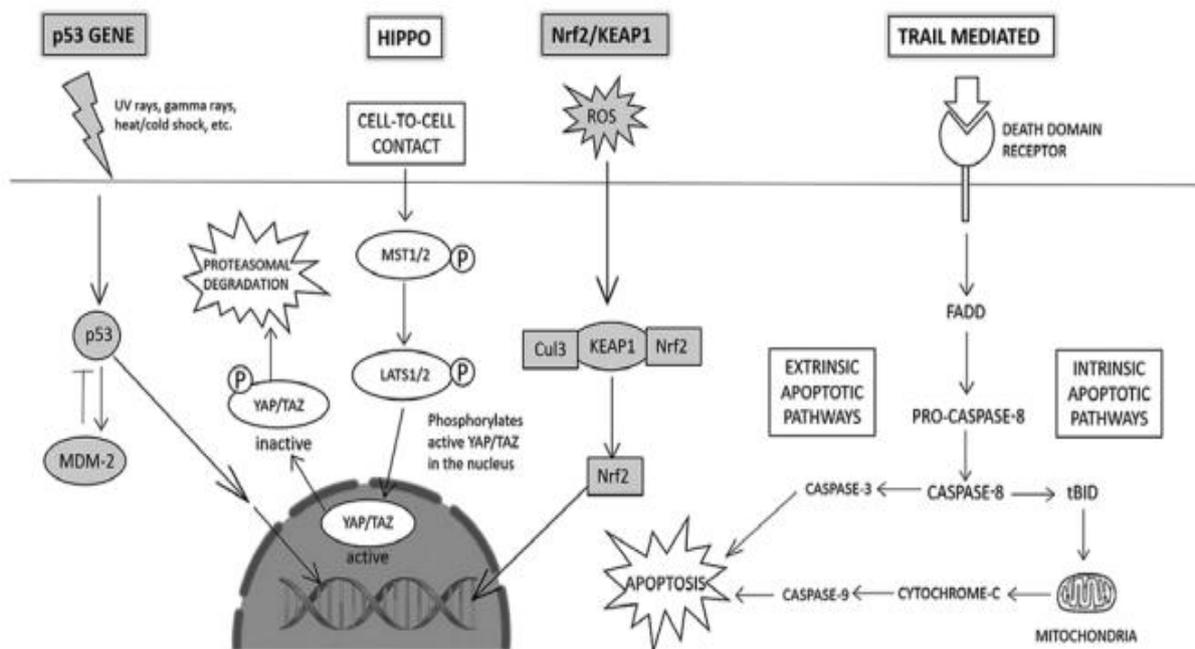


Figure 15 : Représentation de la voie TP53 (Rehan et al., 2021).

I.2.7.3. Les gènes impliqués dans la carcinogénèse colorectal

I.2.7.3.1. Protéine APC

La plupart des mutations du gène APC dans le CCR se retrouve dans les régions qui régule négativement la β -caténine (figure 16). Elles entraînent l'apparition prématuré d'un codon stop dans la séquence codante, résultant d'un décalage du cadre de lecture ou d'une mutation non-sens (Riccardo et al., 2001).

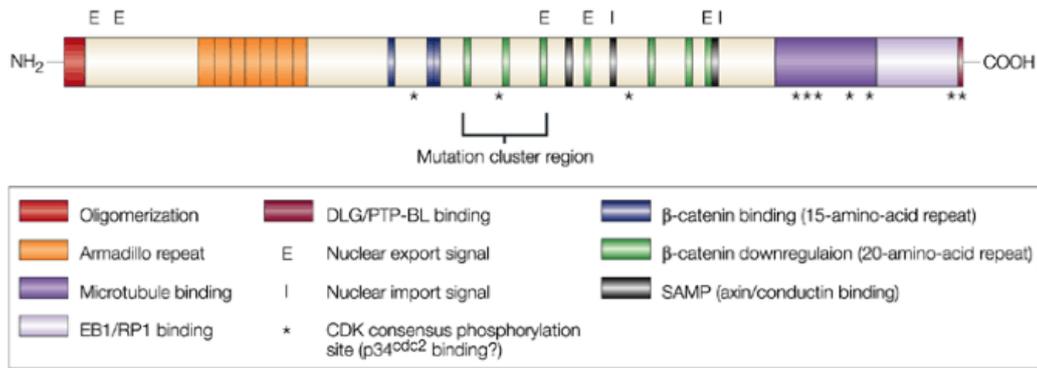


Figure 16: Représentation de la protéine APC (Riccardo et al., 2001).

La protéine mutée perd ses sites de liaison à la β -caténine empêchant sa phosphorylation et les accumulant, qui vont se traduire au noyau, conduisant à la transcription du gène médié par TCF/LEF (T cell factor/lymphoid enhancer factor family) ce qui favorisera une prolifération incontrôlée (**figure 17**). Le même résultat peut découler de mutations de la β -caténine et de l'Axin2 (Satya et Deodutta, 2003). D'autres mutations mènent à une perte des sites de liaison de la protéine EB1 dont les conséquences sont des anomalies de ségrégation des chromosomes responsable de la perte de certains de leurs fragments (Mármol et al., 2017).

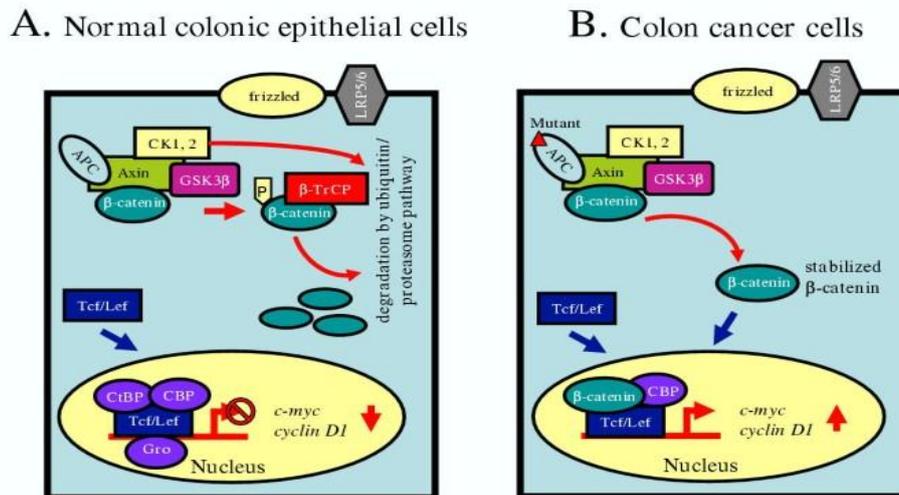


Figure 17: Modèle actuel pour la fonction APC sauvage et APC muté dans la signalisation Wnt (Satya N. et Deodutta R., 2003).

I.2.7.3. 2. KRAS

La recherche de mutations au niveau du gène KRAS a montré la présence de nombreuses mutations à l'état hétérozygote. Notamment, au niveau du codon 12 et 13 de l'exon 2 (**figure 18**) qui ont une forte influence sur la cancérogénèse colorectale (Abdelmaksoud-Dammak R. et al., 2015).

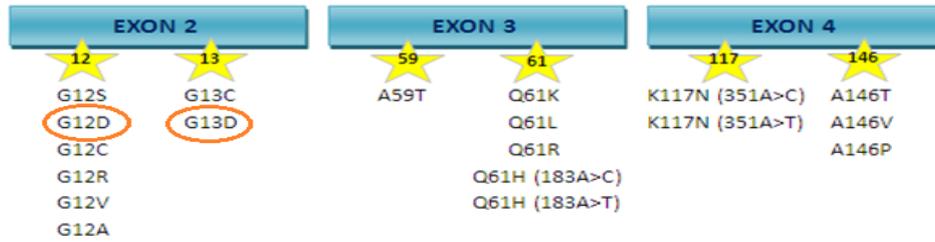


Figure 18: Mutations de KRAS (Abdelmaksoud-Dammak R. *et al.*, 2015).

Une mutation se résume en une activation permanente de la protéine KRAS, qui aura un effet sur la cascade de signalisation cellulaire par la voie des MAP-kinases et une activation permanente anormale de la mitose (**figure19**) (Mody et Bekaii-Saab, 2018).

Pour les mutations G12D et G13D, il est établi que les traitements par EGFR-TKI (inhibiteur de la tyrosine kinase), ne sont pas efficaces pour le CCR métastatique. Cependant, chez les patients porteurs de la mutation G13D, une thérapie avec le cetuximab (inhibiteur d'EGFR) combiné avec la chimiothérapie leur pronostic global (Tejpar *et al.*, 2012).

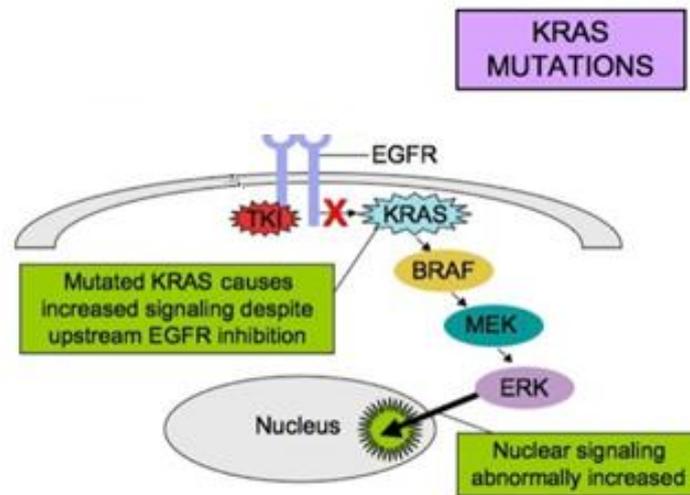


Figure 19 : Représentation schématique de la fonction de KRAS muté (Cicenas *et al.*, 2017).

I.2.7.3.3. NRAS

Les mutations NRAS sont retrouvées dans 2 à 4 % de tous les cancers colorectaux. Bien que NRAS soit proche de KRAS qui est également inclus dans le gène Ras, la plupart des mutations de NRAS sont retrouvées dans le codon 61, plutôt que dans les codons 12 ou 13. Les sous-types de mutation le plus fréquemment retrouvés sont Q61R et G12D (**figure 20**) (Cicenas *et al.*, 2017).



Figure 20 : Mutations de NRAS (Cicenas et al., 2017).

Comme pour KRAS, les mutations NRAS empêchent l'hydrolyse de GTP, ce qui augmente anormalement la mitose. Il semblerait que les patients portant ces mutations avaient une bonne prédiction sous anti-VEGF (bevacizumab) (Cong Tan et Xiang Du, 2012).

I.2.7.3.4. BRAF

Les mutations BRAF dans le cancer colorectal sont principalement retrouvées dans le codon 600 de l'exon 15, la plus fréquente est une substitution de l'acide glutamique à la valine. Elle se caractérise par une histologie mucineuse et la présence de lymphocytes infiltrant (Luu et Price, 2019).

La valine 600 joue un rôle principal dans le domaine kinase, elle est nécessaire pour que BRAF conserve une conformation inactive sans l'activation par RAS. Par conséquent, cette mutation entraîne une phosphorylation constitutive de MEK et une transduction ultérieure du signal RAF-MEK-ERK (**figure 21**), ce qui confère aux cellules tumorales une grande prolifération cellulaire. 26 publications montrent que la mutation V600E BRAF augmente le risque de mortalité chez patients atteints de cancer colorectal (Lièvre A. et al., 2020).

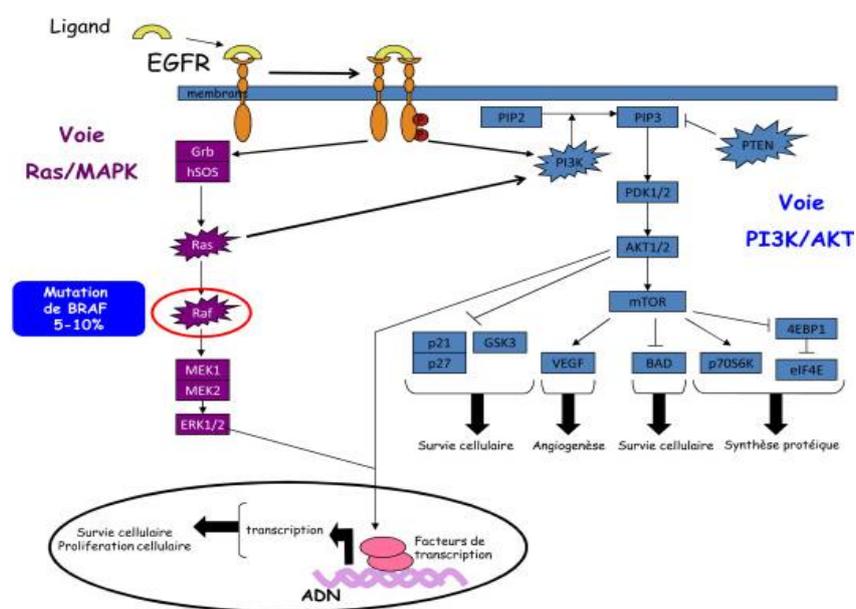


Figure 21 : Représentation schématique de la fonction de BRAF muté dans la voie

Ras/MAPK (Lièvre et al., 2020).

I.2.7.3.5. TP53

Les mutations de TP53 les plus fréquentes se produisent dans l'exon 5 à 8 situés au niveau du domaine de liaison à l'ADN (**figure 22**), ce qui conduit à la progression de la tumeur avec une prolifération excessive en inactivant l'expression des gènes pro-apoptotiques. Les patient atteints de CCR avec un TP53 mutant, présentent plus de chimiorésistance et ont un faible pronostic (*Li et al., 2015*).

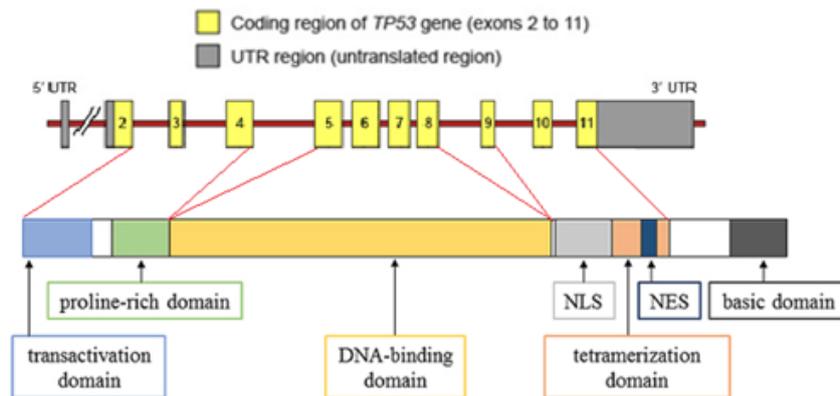


Figure 22: Représentation de la structure du gène TP53 et de la protéine p53 (*Li et al., 2015*).

I.2.7.3.6. PIK3CA

Le gène PIK3CA comprend 20 exons codant pour la sous-unité catalytique. La majorité des mutations de PIK3CA se regroupent dans les régions de l'exon 9 et 20 (**figure 23**). Les mutations faux-sens les plus courantes changent les résidus d'acides aminés dans le domaine hélicoïdal et dans le domaine kinase (*Mangone et al., 2012*).

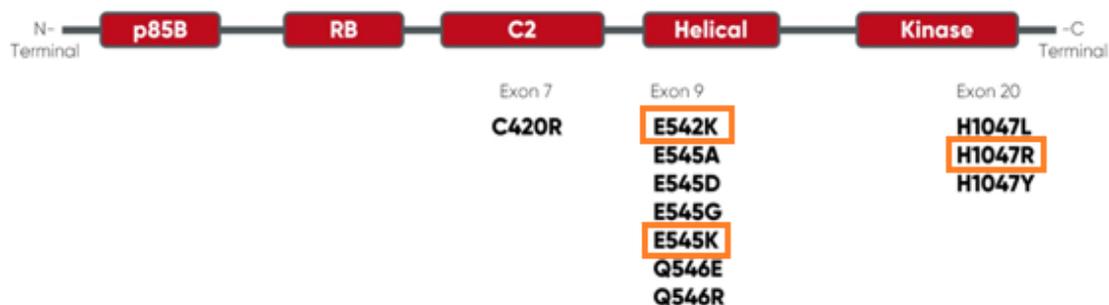


Figure23 : Mutations de PIK3CA (*Mangone et al., 2012*).

Les mutations de PIK3CA, produisent une protéine d'activité augmentée, ce qui active de façon permanente la voie de signalisation PI3K/AKT pour contribuer à la carcinogenèse, la

croissance cellulaire, la prolifération et à la survie des cellules cancéreuses (Qiang Wang et al., 2018).

I.2.7.4. Impacte des gènes impliqués dans la cancérogénèse colique

Les événements génétiques au cours du processus de cancérogénèse colorectale, montrent un ordre chronologique. Les gènes impliqués dans le développement du cancer colorectal peuvent être divisés en deux catégories générales sur la base de leurs fonctions présumées : les gènes de la voie de signalisation de réplication (KRAS, APC et DCC) et les gènes impliqués dans le maintien de la fidélité de l'ADN pendant la réplication (MSH2, MLH1, PMS1, PMS2, et TP53). Le dépistage des mutations du gènes APC et MMR est utilisé pour la détection de polypose familiale et un cancer colorectal héréditaire sans polypose (Neil et al, 2015).

Il est à noter que des études on montré une corrélation entre les mutations des différents gènes KRAS, BRAF, NRAS et PIK3CA (**figure24**). Seules les mutations des exons 9 et 20 de PIK3CA chevauchent les codons KRAS 12 et 13 et les mutations de BRAF (Bando et al., 2013).

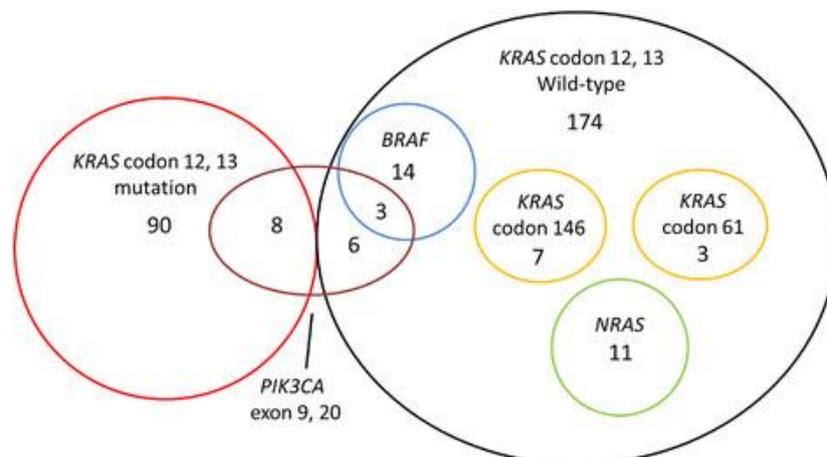


Figure 24 : Association entre les mutations des gènes KRAS, NARS, BRAF et PIK3CA (Bando et al., 2013).

I.2.8. Angiogénèse

Malgré l'identification d'un certain nombre de facteurs intervenant dans l'angiogénèse du CCR, le VEGF semble être le moteur de ce phénomène.

Le processus angiogénique est équilibré par l'activité de nombreuses molécules pro-angiogéniques et anti-angiogéniques nécessaires au maintien de l'homéostasie (**tabelau 1**). L'expression des facteurs angiogéniques est influencée par des stimuli dans le

microenvironnement cellulaire tels que l'hypoxie, le pH, les cytokines et les facteurs de croissance (Lee, 2004)

Tableau I: Facteurs endogènes pro-angiogéniques et anti-angiogéniques impliqués dans le cancer colorectal

Proangiogenic	Antiangiogenic
VEGF	Thrombospondin-1, -2
Angiogenin	Angiopoietin-2 (in the absence of VEGF)
Platelet-derived endothelial cell growth factor	Angiopoietin-1
Platelet-derived growth factor	
Fibroblast growth factor-1, -2	

I.2.9. Dissémination métastatique

Le processus de métastase nécessite l'invasion d'un tissu secondaire et la croissance cellulaire. Ce processus est relativement inefficace, avec seulement 0.01% des cellules tumorales circulantes provoquent les métastases. Le foie est le site le plus courant de métastases chez les patients atteints de CCR métastatique (Valderrama-Treviño *et al.*, 2017). L'incidence de cette localisation secondaire dans le CCR est expliquée par la distribution anatomique, la veine porte et l'artère hépatique irriguent le foie, laissant les cellules cancéreuses se disséminer facilement à partir du côlon (Milette *et al.*, 2017). L'hypothèse « graine de sol » suggère que les cellules tumorales se déplacent vers des sites où le microenvironnement tumoral est favorable. La tumeur primaire prépare des niches distantes en libérant des facteurs dérivés, notamment des pro-angiogénique, pro-inflammatoires, de croissance et des interleukines (**annexe 5**) (Galindo-Pumariño *et al.*, 2021).

Les dernières études dans le CCR, un nouveau mode de dissémination collective inconnu à ce jour, durant lequel les caractéristiques épithéliales sont maintenues, mais détournées. Effectivement la masse tumorale utilise un mode de migration atypique sans utilisation de point d'encrage, elle se déplace en se propulsant elle-même grâce à des contractions arrière. L'hypothèse de ce mécanisme, est la présence d'un réseau protéique qui lie toutes les cellules, permettant leur coordination pour générer un mouvement (Zajac et Jauli, 2018).

I.2.10. Dépistage et diagnostique

Dans la majorité des cas, les CCRs sont découverts par des symptômes liés à la présence d'une tumeur du côlon ou du rectum (troubles du transit, saignements digestifs, douleurs abdominales...) (De Gramont *et al.*, 2015). Suite à l'apparition de ces symptômes, plusieurs examens sont combinés pour établir un diagnostic précis.

A. Examen clinique

Il comporte des palpations abdominales et des touchers pelviens à la recherche d'une masse tumorale abdominale. Il comprend aussi des palpitations du foie et des aires ganglionnaires périphériques dans le but de rechercher des signes d'extension de la tumeur (Mallem, 2010).

B. Exploration endoscopique

La coloscopie est l'examen de référence du cancer du côlon. Elle permet la visualisation directe de la muqueuse colique, les prélèvements et la résection des lésions préneoplasiques ou néoplasiques (Sedkaoui, 2015). Le rectum et le bas sigmoïde, sont explorés par une rectoscopie (ou recto-sigmoidoscopie), qui permet la biopsie (Elhouari, 2010).

C. Examen biologique

L'examen biologique consiste principalement à la mesure des marqueurs tumoraux sanguins. Les marqueurs caractéristiques du CCR sont l'Antigène carcinoembryonnaire (ou ACE) et l'antigène carbohydrate (AC 19-9). Cependant, ils ont une faible sensibilité, en particulier lorsque le CRC n'est pas métastasé (Song et Li, 2016).

D. Examen anatomopathologique

Permet de conclure si les lésions prélevées sont cancéreuses ou non. Si oui, préciser le type de cancer et de déterminer l'extension en profondeur. Cela donne une première indication sur l'étendue de la maladie et le stade du cancer (Bouregba et Boulenouar, 2015). Dans le cas de métastases à distance, une analyse par séquençage de mutation des gènes impliqués dans le CCR est prescrite dans le but de mieux adapter le traitement au patient (Robert *et al.*, 2009).

I.2.11. Traitements

Le traitement des CCRs, consiste à une combinaison de 4 traitements : la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et la thérapie ciblée. Le choix du traitement va dépendre de la localisation du cancer et de son étendue.

A. Chirurgie

L'intervention consiste en l'exérèse du segment colique portant la tumeur, mais peut également concerner les ganglions locaux potentiellement atteints par des micrométastases (Asevoaia, 2010). S'il s'agit d'un cancer rectal, le chirurgien réalise l'ablation du rectum en préservant si possible le sphincter. L'ablation du mésorectum, zone grasseuse située autour du rectum qui contient les vaisseaux sanguins et lymphatiques et les nerfs du rectum, diminue le risque de rechute. Dans certains cas une colostomie peut être nécessaire (Paillas, 2011). La chirurgie peut également être utilisée pour traiter les métastases.

B. Radiothérapie

Appliquée seulement dans le cancer du rectum (bas et moyen rectum). Elle est le plus souvent prescrite avant la chirurgie, dans le but de réduire la masse tumorale. Elle peut aussi être délivrée en post opératoire (Dendane et Ghellai, 2014).

C. Chimiothérapie

La chimiothérapie correspond à un traitement médicamenteux agissant de manière non spécifique sur les mécanismes de la division cellulaire, la survie cellulaire, l'angiogenèse et l'invasion. Elle peut être néo-adjuvante (avant la chirurgie) ou adjuvante (après la chirurgie) pour les cancers métastatiques les plus avancés (Mesange, 2014).

D. Thérapie ciblée

C'est la prescription d'anticorps (Ac) monoclonaux anti- VEGF (Bevacizumab) et anti-EGFR (Cetuximab) en combinaison avec une chimiothérapie en traitement de I^{ère} ligne du CCR métastatique. En cas de cancer colorectal métastatique surexprimant l'EGFR et après échec d'une chimiothérapie comportant un inhibiteur de topoisomérase I (Irinotecan), le Cetuximab est indiqué en II^{ème} ou III^{ème} ligne de traitement (Guillemot, 2013).

I.1. Objectif de l'étude

I.1.1. Objectif principal

Le but principal de ce travail a été de déterminer le profil épidémiologique et anatomopathologique des patients atteints de CCR métastatique afin d'estimer l'incidence moléculaire observée au sein d'une population issue de la wilaya de 93 patients, pris en charge au sein du service d'Oncologie et du service d'Anatomo - cytopathologie de Sidali Lebher (annexe du CHU de Béjaïa), durant une période de 5 années allant de 2018 à 2022.

I.1.2. Objectif secondaire

- Rechercher la présence ou l'absence de facteurs moléculaires et leur impacte sur le pronostic des patients atteints de CCR métastatique.
- Réaliser des examens histopathologiques pour déterminer les types histologiques du CCR à partir de lames colorées et archivées.

II.2. Matériel

II.2.1. Matériel biologique

Les échantillons tissulaires ont été obtenus à partir de pièces opératoires ou de biopsies, recueillis au niveau du service chirurgicales du CHU.

Ces échantillons sont accompagnés de fiche de renseignements aussi complète que possible (nom, prénom, âge, sexe, localisation, type,).

II.2.2. Matériel non biologique

- a. Appareillage (**annexe 6**).
- b. Réactifs (**annexe 7**).

I.3. Méthodes

I.3.1. Collecte des données

La collecte des données a été faite à partir des archives du service d'oncologie, avec une étude de dossier médical des patients afin de recueillir les différents paramètres sur la fiche épidémiologique élaborée auparavant (**annexe 8**).

Les données collectées ont été saisies et traitées à l'aide du logiciel Excel 2007.

I.3.2. Examen macroscopique

Les pièces opératoire (ou les prélèvements), fixé dans du formol 10% et leurs fiches de renseignements sont réceptionnés au niveau du laboratoire histopathologie et cytologie. Elle suivra plusieurs étapes pour obtenir des lames colorées exploitables pour l'étude microscopique.

I.3.2.1. Observation macroscopique

La macroscopie est un diagnostic à l'œil nu. L'analyse de la pièce se fait sur une table de macroscopie sous la hotte. Elle consiste à décrire et mesurer la pièce (**figure 25**), la tumeur et tout élément suspect repéré. Toutes ces données ont été notées et reprise sur un compte rendu (**annexe 9**).

Pour les petits fragments biopsiques, seul le nombre de carottes et son aspect ont été cités à cette étape.



Figure 25: Pièce opératoire de 53cm de colon gauche
(Photo originale).

I.3.2.2. Préparation des échantillons

Préalablement, des cassettes pour chaque échantillon sont préparées en les identifiant avec le numéro attribué à la pièce.

Les prélèvements de la pièce ont été effectués au niveau des marges chirurgicales, de la masse tumorale, de la paroi colique saine (3 à 5 cassettes) et de toutes autres lésions observées (polypes, ulcération,.....). Enfin, tous les ganglions lymphatiques sont prélevés par palpation et dissection du méso-colon. Les échantillons ont été disposés dans les cassettes (**figure 26**).

Les biopsies sont mises directement dans les cassettes.

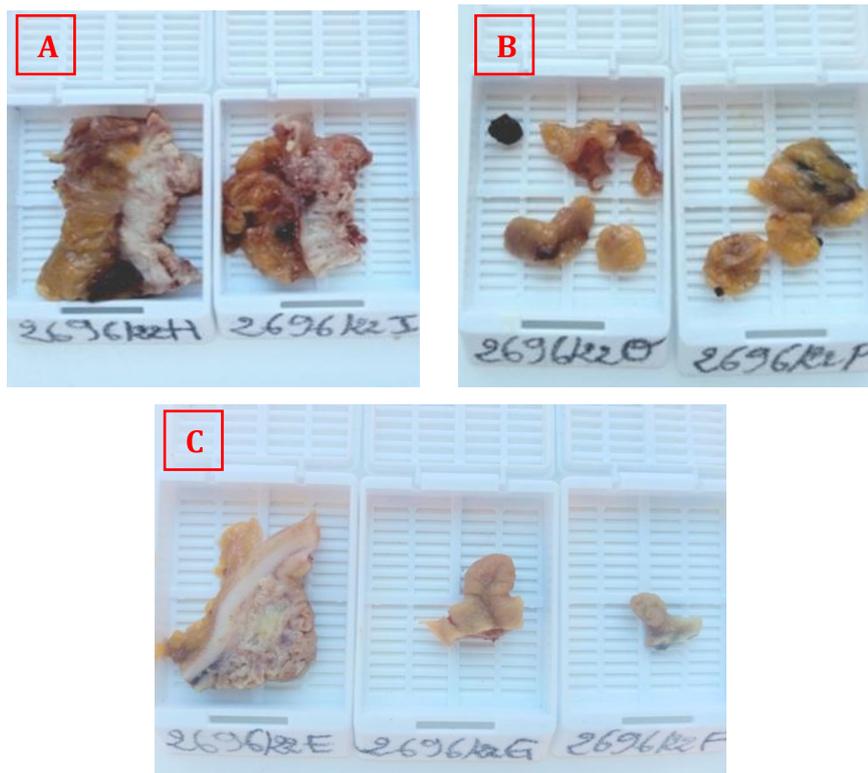


Figure 26: prélèvements mis en cassette (photos originales)

A. Prélèvements de la masse tumorale, B. Prélèvement de ganglions lymphatiques, C. Prélèvements des différents polypes.

II.3.3. Préparation des lames

II.3.3.1. Déshydratation et imprégnation

Pour une bonne inclusion à la paraffine et l'obtention de coupes nettes, il est nécessaire de bien déshydrater les prélèvements. Cette étape est réalisée dans un automate de déshydratation (**figure 27**), contenant 12 cuves en verre remplies d'alcool, de xylène et de la paraffine. Le protocole suivis est indiqué dans l'annexe 10.



Figure 27: automate de déshydratation (photo originale)

II.3.3.2. Enrobage

Cette étape consiste à inclure le tissu imprégné dans un bloc de paraffine. Le principe est de donner une rigidité aux tissus, afin de d'obtenir une bonne coupe. Elle est réalisée dans l'appareil d'enrobage contenant la paraffine chaude à 60°C et deux plaques ; une plaque chauffante qui permet de verser la paraffine liquide dans le moule et une plaque refroidissante qui accélère la formation des blocs. Le déroulement de cette étape est montré dans la **figure 28**.

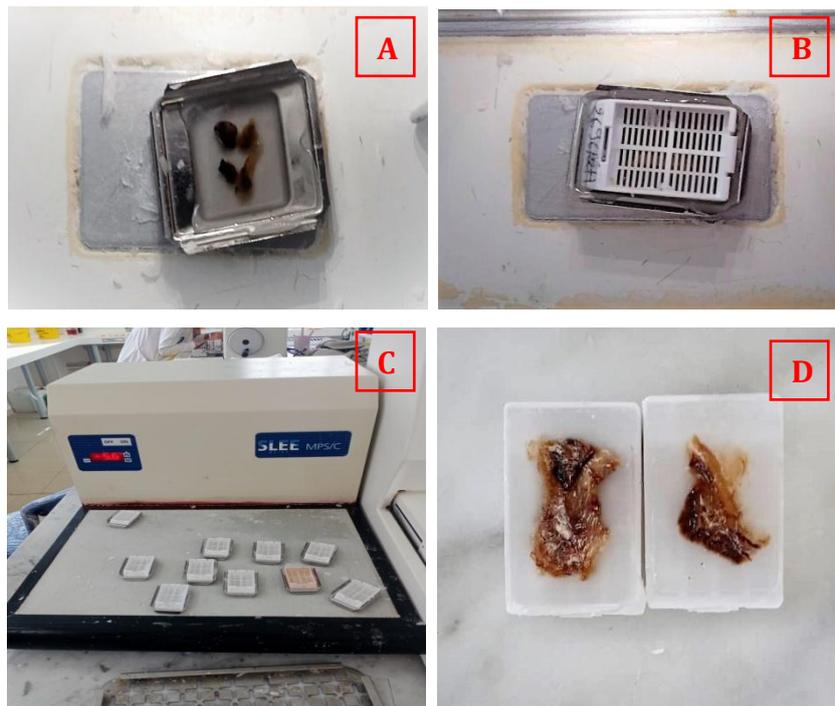


Figure 28: étapes d'inclusion dans la paraffine (*photos originales*).

- A. Placement du prélèvement dans un moule et remplissage avec la paraffine liquide,
 B. Placement de la cassette qui contient le matricule sur le moule et ajouter de la paraffine liquide,
 C. Placer le moule sur la plaque refroidissante, D. Démoulage des blocs de paraffine.

II.3.3.3. Réalisation des coupes

Le bloc de paraffine contenant le prélèvement est mis sur un microtome pour réaliser des coupes d'une épaisseur de 3-5µm pour avoir des coupes tissulaires (**figure 29.A**), le ruban obtenu est placé délicatement dans un bain marie chauffé à 45°C (**Figure 29.B**), puis recueilli sur des lames de verre. Ces dernières ont été séchées sur une plaque chauffante pendant 20min (**figure 29.C**), puis dans une étuve pendant 1 heure.

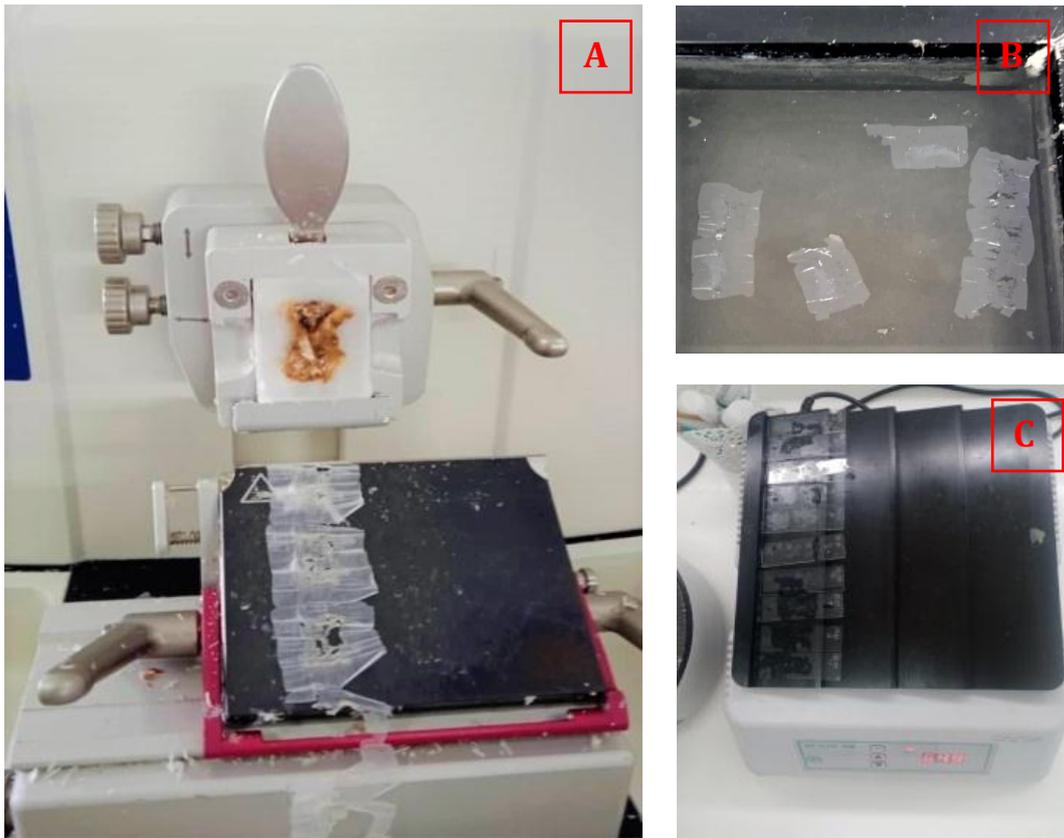


Figure 29: étapes de la réalisation des coupes histologiques (*photos originales*)

A. Placer et réaliser des coupes de 2-3 μ m, B. Placer les coupe dans le bain marie, C. Séchage des lames

II.3.3.4. Coloration

La coloration standard utilisée est l'Hématoxyline Eosine (HE), qui permet de mettre en évidence le noyau et le cytoplasme, ceci va permettre de visualiser le contour des cellules ainsi que la caractéristique de la chromatine qui donne un aperçu de l'activité mitotique. La procédure de la coloration se fait en 5 étapes principales : déparaffinage, réhydratation, coloration et déshydratation (**figure 30**)

II.3.3.5. Montage

Pour préserver les prélèvements et leur coloration, une lame en verre au dessus y est fixée, grâce à une résine « le Eukitt ». A la fin de cette étape, on obtient des lames prêtes à êtres exploitées pour un examen microscopique (**figure 30**), puis envoyées au médecin spécialiste pour leur interprétation.

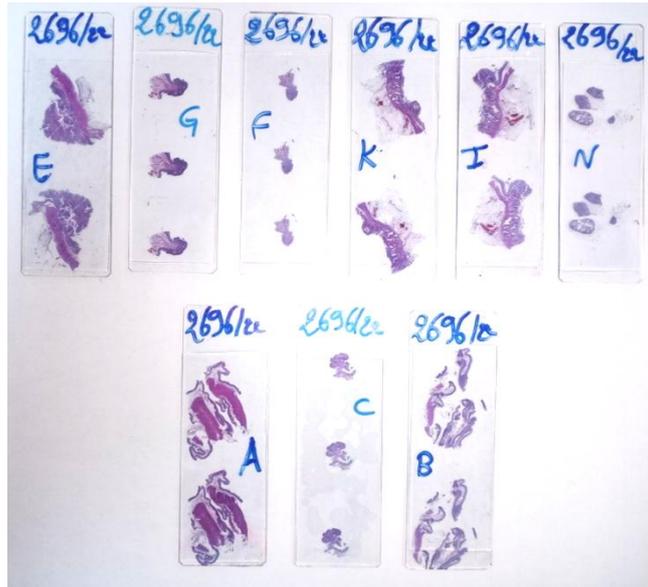


Figure30: Lames colorées et prêtes à l'examen microscopique (photo originale).

II.3.4. Examen microscopique

Cet examen consiste à observer les lames sous un microscope optique lié à un ordinateur qui permet de capturer l'image observée grâce au logiciel « Leica Application Suit ». La lecture des lames permet de poser le diagnostic et procéder à la rédaction du compte rendu dans le but de :

- Déterminer le type histologique en déterminant les caractéristiques architecturales et cellulaires.
- Déterminer le stade du cancer en précisant le niveau d'infiltration des cellules cancéreuses dans la différente couche.
- Déterminer l'envahissement de la tumeur en vérifiant si les marges d'exérèse sont saines ou pas.
- Déterminer le nombre de métastase des ganglions recueilli.
- Identifier la présence d'embolie vasculaire et d'engrainement péri-nerveux

III.1. Etude histologique

III.1.1. Examen macroscopique

Au cours de la période de stage, 3 pièces opératoires ont été accueillies au sein du service d'anatomopathologie, portant chacune des formes spécifiques de tumeurs malignes et bénignes.

➤ Polypes

Deux formes de polypes ont été observés, l'une est pédiculés (**figure 31.A**) d'apparence non néoplasique, l'autre est un polype sessile (**figure 31.B**) qui semble être dégénéré.

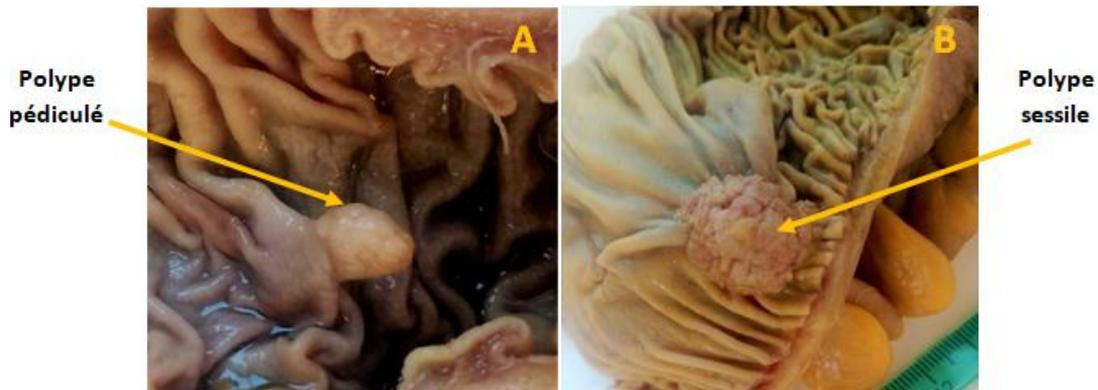


Figure 31: Différents aspects de polypes (*Photos originales*).

A. Polype pédiculé, **B.** Polype sessile.

➤ Tumeurs malignes

La forme la plus courante de la tumeur est bourgeonnante ou végétante (**figure 32.A**). Ici, la tumeur est circonférentielle et forme un anneau à l'intérieur du côlon. L'observation d'une lame colorée permet de voir l'augmentation d'épaisseur de la muqueuse (**figure 32.B**).

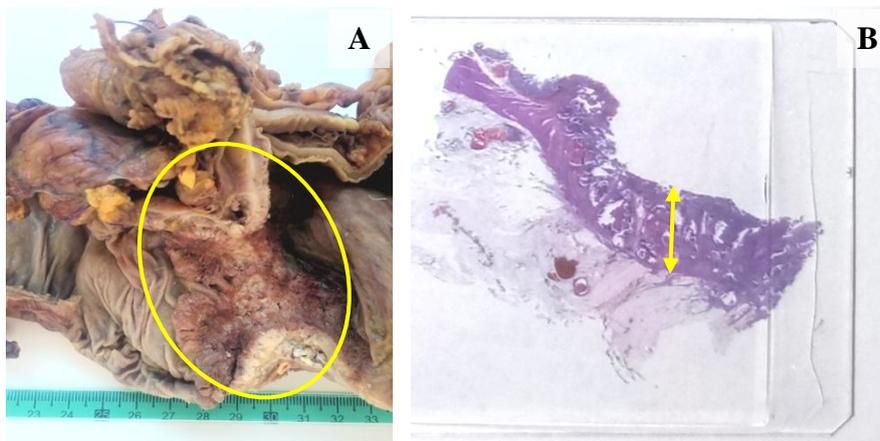


Figure 32: Aspect d'une tumeur bourgeonnante (*photos originales*).

A. Tumeur bourgeonnante et circonférentielle, **B.** Lame préparée d'une tumeur bourgeonnante (HE,

Gx2,4,  La tumeur.  Muqueuse au niveau de la tumeur.

La forme de tumeur la plus infiltrante est la sténosante qui est peu végétante (**figure 33.A**), elle est circonférentielle et rétrécit considérablement la lumière du côlon jusqu'à provoquer une occlusion. Ici, le plissement de la muqueuse tend à disparaître du côté droit de la tumeur, cette observation confirme l'occlusion. L'observation d'une lame colorée permet de voir le rétrécissement de la paroi (**figure 33.B**).

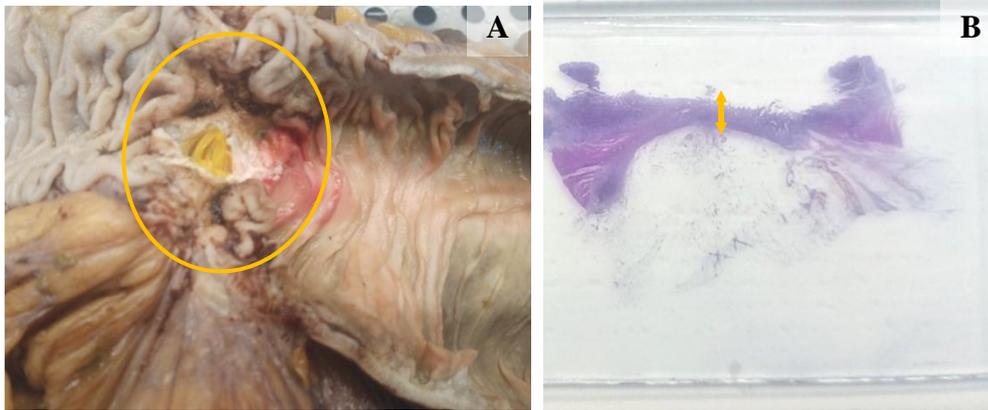


Figure 33: Aspect d'une tumeur sténosante (photos originales).

A. Tumeur sténosante et circonférentielle, **B.** Lame préparée d'une tumeur sténosante (HE, Gx2,4)  La tumeur.  Muqueuse au niveau de la tumeur.

Une tumeur bourgeonnante peut aussi être non circonférentielle (**figure 34**). Ici, la tumeur est au bord d'un segment tapissé de lésions continues suggérant une réctocolite hémorragique (RCH).



Figure 34: Aspect d'une tumeur couplée à une RCH (photos originales).

★ La tumeur.  Muqueuse au niveau de la tumeur.

III.1.2. Examen microscopique

A. Adénocarcinomes Lieberkuhnien

L'adénocarcinome bien ou moyennement différencié possède des cellules rappelant l'architecture glandulaire colique (**figure 35**). L'aspect pathologique se situe au niveau des noyaux bien plus volumineux et la diminution du volume de la mucine voir sa disparition, ce qui explique une sécrétion moindre de la muqueuse au niveau tumoral.

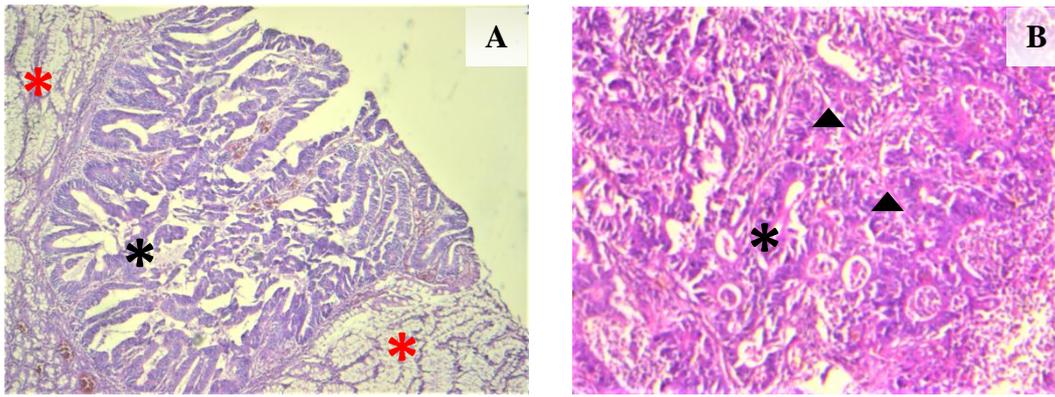


Figure 35: Aspect histologique d'adénocarcinomes (photos originales).

A. Adénocarcinome bien différencié (HE, G 10x4), **B.** Adénocarcinome moyennement différencié (HE, G 10x10). * Muqueuse saine * bien différencié ▲ moyennement différencié

L'adénocarcinome indifférencié ne possède aucun caractère glandulaire à l'examen histologique standard (**figure 36**).

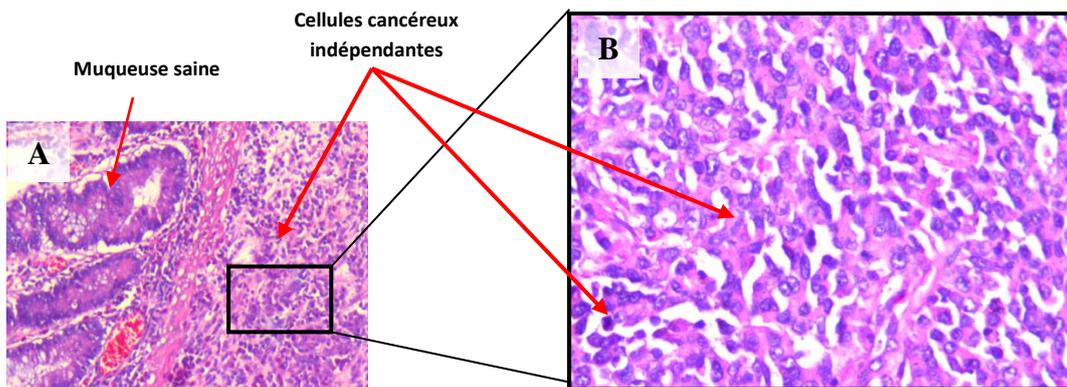


Figure 36: Aspect histologique d'un adénocarcinome indifférencié (HE, A : G 10x10, B : G 10x40) (photo originale).

Des caractères de différenciation sont mis en évidence par des colorations histochimiques (le bleu alcalin) et des techniques immunohistochimiques. Dans un premier temps le profil CK20 + / CK7 - permet d'établir une nature du tube digestif distal (**figure 37**). Le marquage au CDX-2 confirme l'orientation colorectale (**annexe 11**).

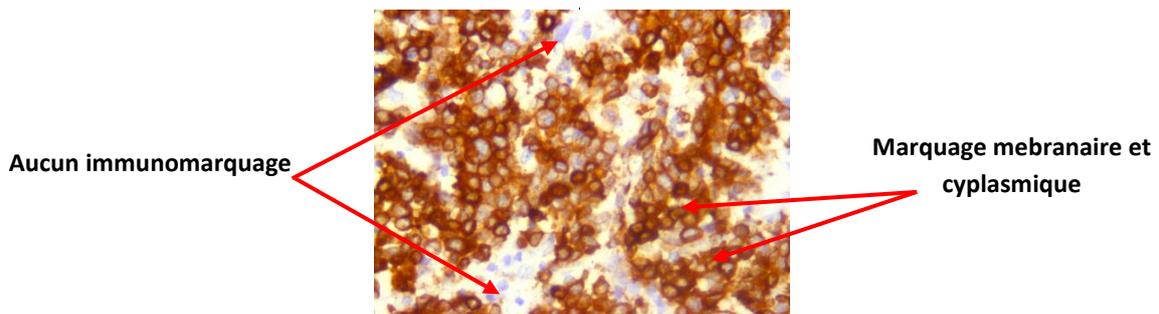


Figure 37: Résultat d'immunomarquage CK20 d'un adénocarcinome indifférencié (G 10x40)(photo originale).

B. Adénocarcinome mucineux (colloïde)

Ce type est caractérisé par une sécrétion de mucus extracellulaire supérieure à 50% du volume tumoral. Microscopiquement, il se caractérise par une large plage de mucus parsemé de cellules tumorales (**figure 38**). Macroscopiquement, la sécrétion de mucus extracellulaire confère à la tumeur une consistance molle à la découpe et un aspect myxoïde.

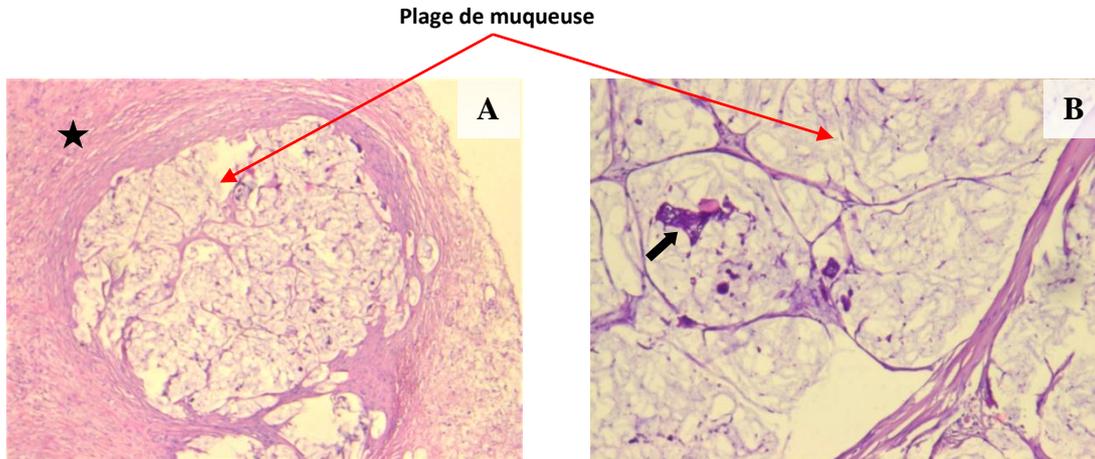


Figure 38: Aspect histologique d'un adénocarcinome mucineux (HE, A : Gx4, B : Gx20) (photos originales). → Cellules tumorales, ★Musculeuse.

C. Adénocarcinome à cellules en bague à châton

C'est un type histologique extrêmement rare, caractérisé par des cellules qui rappellent la forme de bague avec une sécrétion de mucus intracellulaire (**figure 39**).

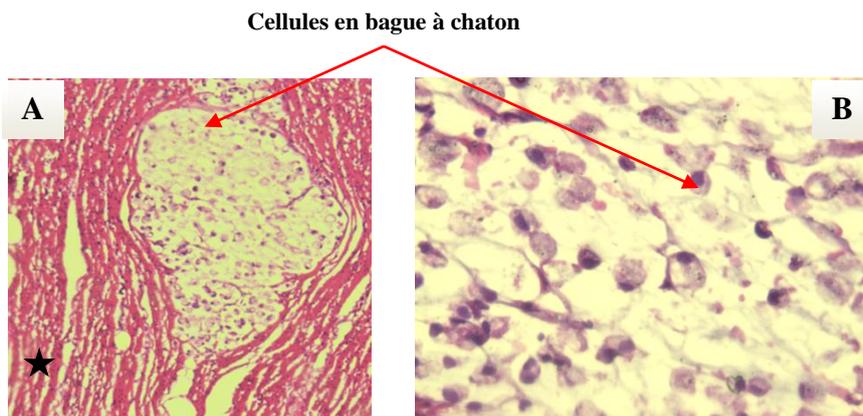


Figure 39: Aspect histologique d'un adénocarcinome à cellules en bague en châton (HE, A : G 10x10, B : G 10x40). ★: Musculeuse (photos originales).

D. Emboles vasculaire

Une embolie vasculaire est la présence de cellules cancéreuses à l'intérieur des vaisseaux sanguins et/ou lymphatiques (**figure 40**). Leur présence au sein de la tumeur signifie une probable dissémination à distance.

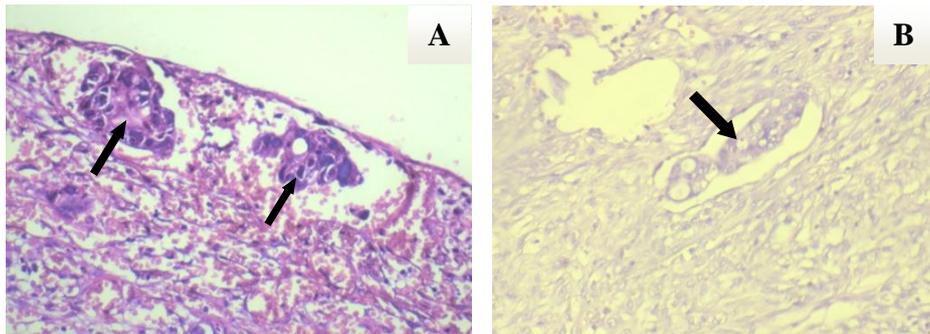


Figure 40: Aspect histologique d'embolie vasculaire (HE, G 10x20). **A** : intra-sanguine. **B** : intra-lymphatique (photos originales). → Amas de cellules tumorales

E. Engainement péri-nerveux

C'est la présence de cellules tumorales autour et dans les nerfs (**figure 41**). Pour certains auteurs il est classé comme signe de mauvais pronostic.

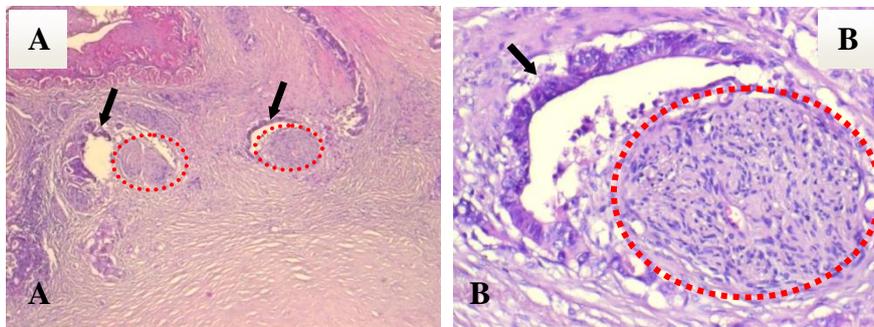


Figure 41: Aspect histologique d'engainement péri-nerveux (HE, A : Gx4, B : Gx20) (photos originales).

→ Cellules cancéreuses, ⊙ tube nerveux

F. Ganglions métastatique

La présence de métastases au sein des ganglions lymphatiques (**figure 42**), n'a pas encore de valeur pronostic, elle est notamment utilisée afin d'établir le statut TNM afin de décrire et de classifier le CCR dans le but de prescrire le traitement adéquat.

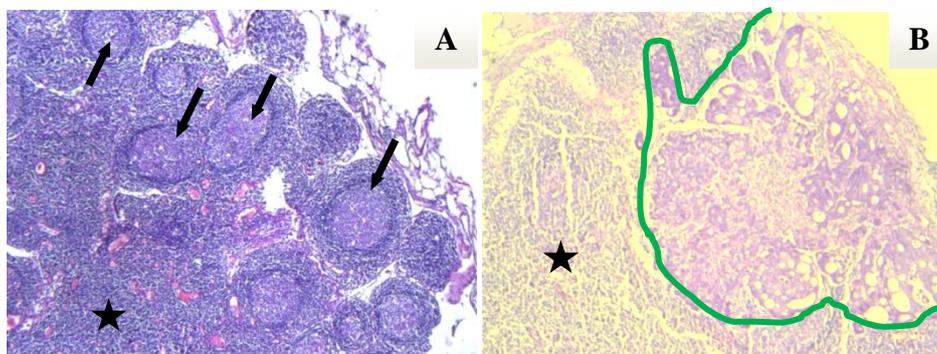


Figure 42: A. Aspect histologique d'un ganglion lymphatique sain (HE, Gx4), B. Aspect histologique d'un ganglion lymphatique métastasé (HE, G 10x4) (photos originales).

II.2. Etude rétrospective

A. Le CCR

Durant la période allant de 2018 à 2022, on remarque que le nombre de cancer total des cas recensés augmente de manière significative, passant de 15 patients/mois en 2018 à 44 patients/mois en 2022. L'augmentation du nombre des CCR semble être moins significative, passant de 3 à 9 patients/mois entre 2018 et 2022 (**figure 43**).

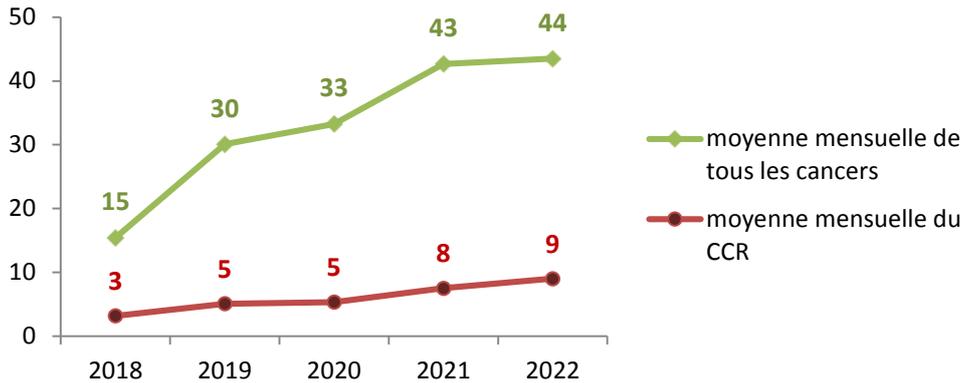


Figure 43: Représentation des moyennes mensuelles du nombre de tous les cancers et des CCR enregistrés

La proportion du CCR de chaque année reste dans la moyenne de $18.35\% \pm 2.3$ (**figure 44**). Autrement dit, la fréquence du CCR ne présente aucune augmentation significative.

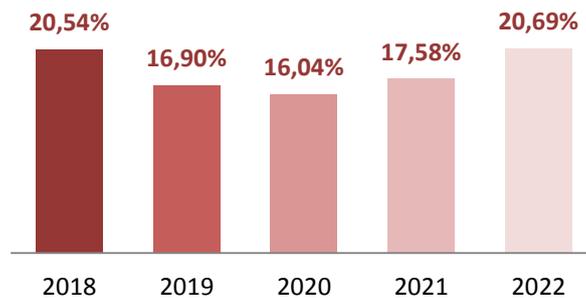


Figure 44: Histogramme représentant la proportion du CCR

B. Le CCR métastatique

a. Fréquence

La proportion des CCR métastatiques varie entre chaque année allant de 27,86% à 37,5%. On remarque que la fréquence des CCR métastatique reste proche de la moyenne de 32,25%

$\pm 5,25$ (**figure 45**). Ce qui représente un peu plus de la moyenne nationale qui est de 23,5% (Mazouzi, 2020).

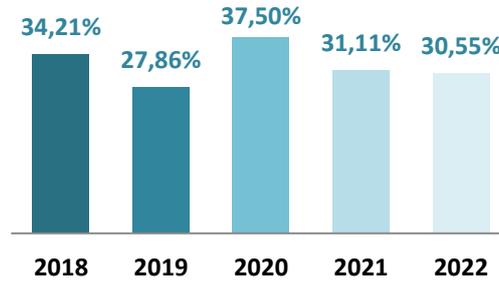


Figure 45: Histogramme représentant la proportion des CCR métastatiques

b. Sexe

La population étudiée montre une prédominance masculine pour un CCR métastatiques avec 73% des cas recensés contre 27% de femmes (**figure 46**). Ce qui concorde avec la littérature qui estime que le risque de développer un CCR entre 30 et 74 ans est de 3,4 % chez l’homme et de 1,6 % chez la femme (Brenner *et al.*, 2007).

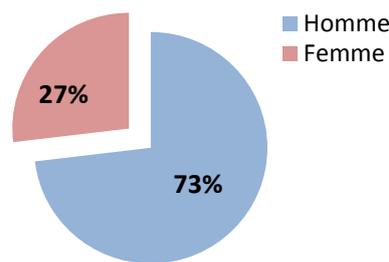


Figure 46: Représentation de la répartition du CCR selon le sexe

c. Age

L’âge de la population étudiée varie entre 33 et 85 ans avec une moyenne de 63,11 ans. L’intervalle [60 – 70] possède le plus grand nombre d’effectifs avec 29 cas (**figure 47**). On note que 65% des cas surviennent à un âge supérieur à 60 ans, ce qui laisse déduire l’âge d’atteinte adulte de notre population. Ces résultats convergent avec ceux de plusieurs séries où la tranche d’âge la plus touchée semble être 40-69 ans (Meddah *et al.*, 2009).

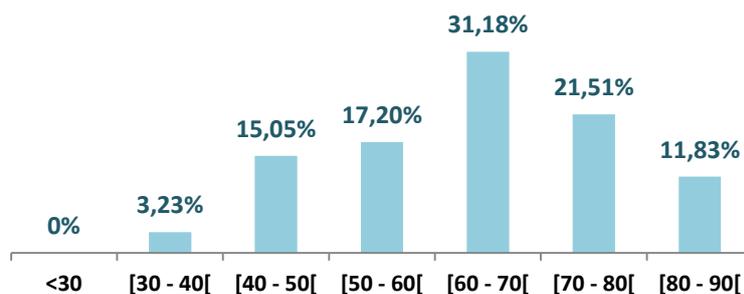


Figure 47: Histogramme représentant la répartition de l’âge

d. IMC

Sur 86 patients, 67.44% des patients ont un poids normal, seul 6.02% sont en obésité, observé surtout chez les femmes (**figure 48**). Suggérant, que l’obésité représente un facteur de prédiction très peu fiable dans notre population. Ce qui contrevient les études réalisées par Schlienger en 2009.

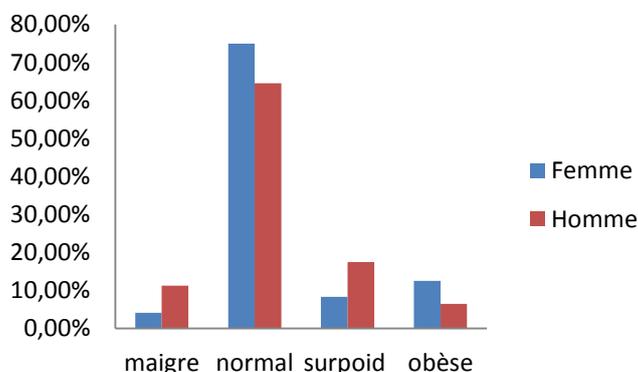


Figure 48: Histogramme représentant la répartition de l’IMC selon le sexe.

e. Antécédents familiaux

Dans notre série, 9 cas ont des antécédents de CCR associé ou pas à un autre cancer. Un seul cas a des antécédents de MICI (maladie de Crohn) (**figure 49**). Les antécédents familiaux de CCR sont présents chez (9,68%) des cas. ce taux est inférieur à celui rapporté dans la littérature qui estime cette proportion à 15% - 20% (Mallem, 2010).

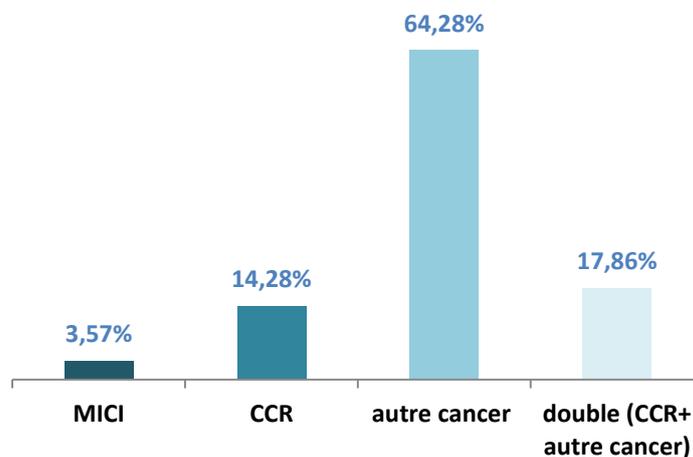


Figure 49: Histogramme représentant la répartition des antécédents familiaux.

f. Siège de la tumeur

La localisation primaire de la tumeur est prédominante dans le colon gauche avec un effectif représentant 49,46% des cas (**figure 50**). Dans notre population, 70% des tumeurs sont coliques contre 30% rectales. Ces résultats rejoignent ceux d’autres études où le cancer du colon représente globalement 2/3 des CCR et 1/3 pour ceux du rectum (Tebibel *et al.*, 2014)

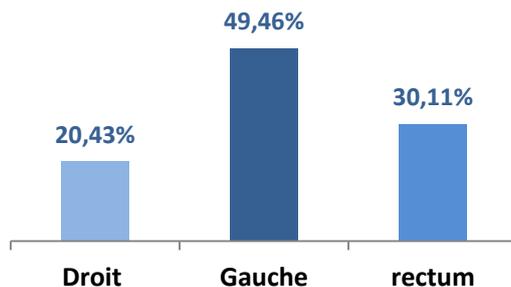


Figure 50: Histogramme représentant la répartition de la localisation primaire de la tumeur.

g. Localisation secondaire

La population étudiée, montre majoritairement des métastases hépatiques, représentant 65,59% des cas enregistrés (figure 51). Ces résultats concordent avec une étude rétrospective menée dans l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, avec 77,27% de localisation secondaire hépatique (Skali, 2017).

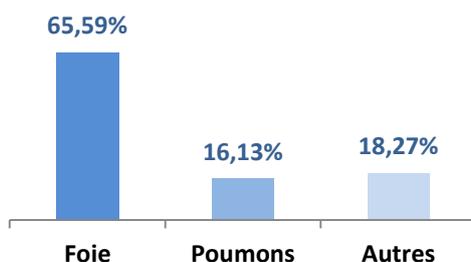


Figure 51: Répartition des métastases.

h. Traitement

Le traitement varie d'un patient à un autre, le protocole le plus utilisé est la combinaison d'une chimiothérapie avec une thérapie ciblée (figure 52). Néanmoins la chimiothérapie est prescrite dans tous les cas. La chirurgie est utilisée dans 23,29% des cas, ce qui suggère le même taux de réponse à la chimiothérapie qui a permis la réduction de la masse tumorale.

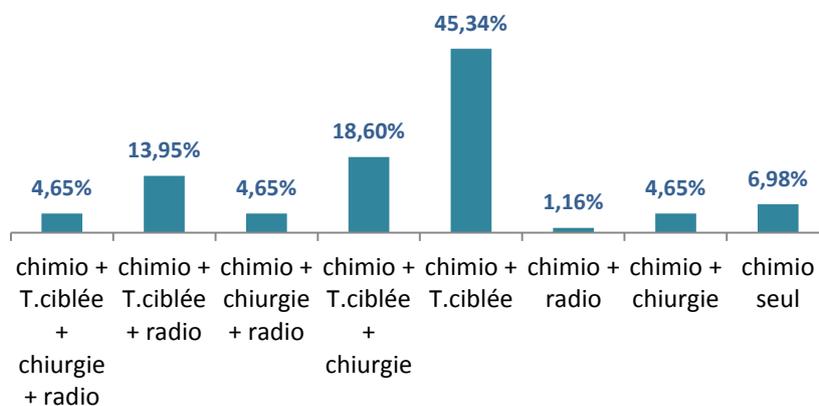


Figure 52: Histogramme représentant les combinaisons thérapeutiques utilisées.

i. Suivi

Le suivi des patients montre que 58.54% des cas présentent des récides après le traitement, très rares sont les cas vivant sans récides (**figure 53**). En comparant avec nos résultats de l'année 2018, 5 patients sur 13 sont encore en vie avec récide ce qui concorde parfaitement avec une étude méta-analytique, concernant la survie des patients atteints de CCR métastatique, incluant les études publiées entre 1999 et 2010, qui rapporte que la survie à 5 ans est de 38% en moyenne (Kanas *et al.*, 2012).

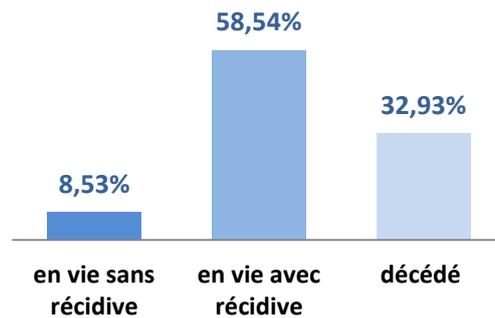


Figure 53: Histogramme représentant le suivi des cas CCR.

j. Types histologique

Dans notre étude, presque tous les cas étudiés (pièces opératoires et fragment biopsiques) sont des adénocarcinomes de lieberkühnien, sauf pour deux cas, présentant des ADKs à bague de châton. Cette proportion rejoint celle de la littérature (Bosman *et al.*, 2010). L'analyse de la différenciation a révélé que l'ADK bien différencié est la variante la plus fréquente dans notre étude, elle représente 70,11% des cas (**figure 54**). Cette proportion se rapproche de celle rapportée par Bouregba et Boulouar en 2015. Il en est de même pour les ADKs moyennement différenciés, dont la proportion est de 26,67% contre 17% dans la littérature (Bouregba et Boulouar, 2015).

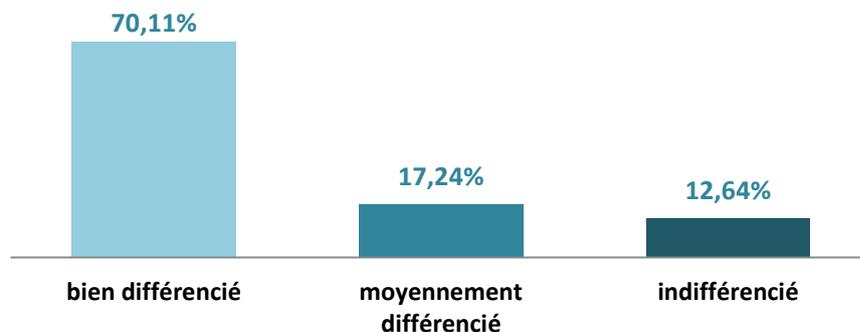


Figure 54: Histogramme représentant la répartition des différenciations des adénocarcinomes

k. Classification TNM

D’après l’histogramme de la **figure 55**, on remarque que la classification TNM la plus courante est le T3 N1 M1. La majorité des patient présentaient des tumeurs très infiltrantes, classés T3 et T4 (92,18%). Cependant peu ont été classés T1 et T2 (7,81%). En ce qui concerne le métastase ganglionnaire, la série étudiée . Ces résultats sont en concordance avec ceux rapporté par divers séries montrant le diagnostic tardif faisant suite à une négligence des premiers symptômes ([Harrak et al., 2015](#)).

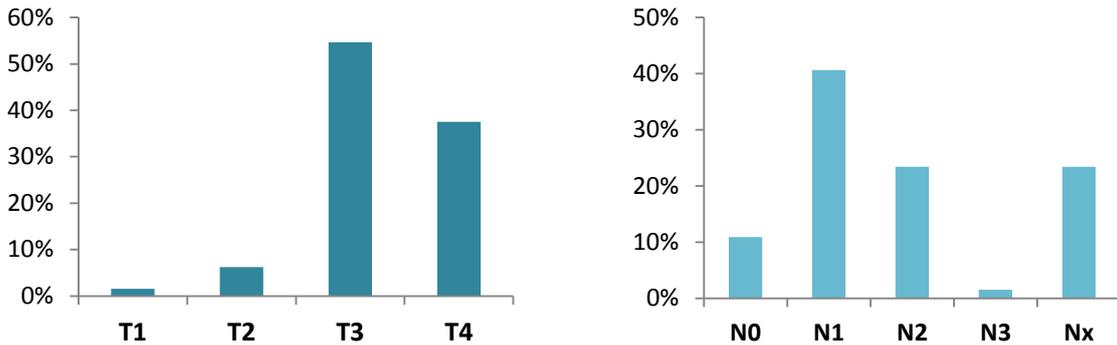


Figure 55: Histogrammes représentant la répartition des CCR métastatiques selon la classification TNM.

l. Statut mutationnel

Sur 58 patients ayant effectués un test mutationnel, 36 présentent des mutations. On remarque que la mutation du gène KRAS est la plus retrouvée chez les femmes et les hommes représentant 54,66% de la mutation retrouvée (**figure 56**). Ces résultats concordent avec une étude rétrospective qui a retrouvé des mutations KRAS (37,9%), NARS (4,2%), BRAF (5,4%) et PIK3CA (6,4%) ([Guedes et al., 2013](#)).

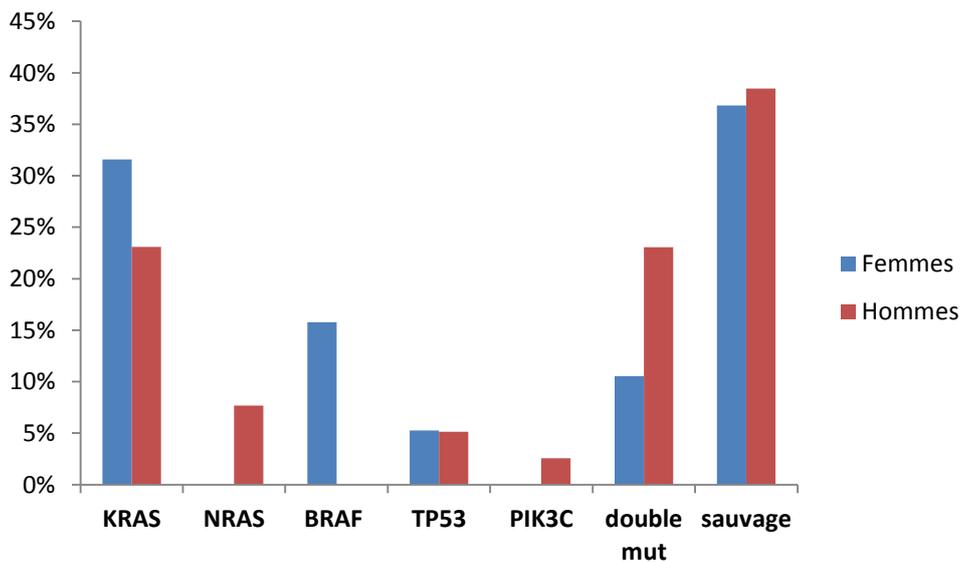


Figure 56: Histogramme représentant les statuts mutationnels selon le sexe.

➤ **Les mutations selon ATCD**

17.24% des cas présentant des mutations ont des antécédents familiaux. 30% d'entre eux concerne des antécédents de CCR. On remarque 70% d'antécédents autres que le CCR (**figure 57**). 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% (Viguiet *et al.*, 2003). Ce phénomène est expliqué par la présence des mêmes gènes impliqués dans la tumorigenèse dans les différents cancers (RAS, PIK3CA, TP53) notamment le cancer du sein et du foie (Shen *et al.*, 2021).

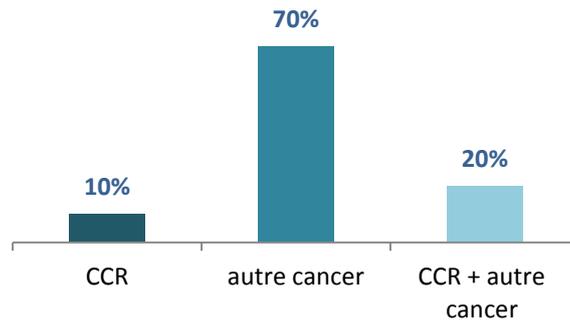


Figure 57: Histogramme représentant la répartition des mutations selon les antécédents familiaux.

➤ **Répartition mutations selon T et N**

On remarque que les mutations liées au gène KRAS ont la plus grande influence sur les prévisions d'un CCR, les cas portant ces mutations sont susceptibles d'avoir une profonde infiltration atteignant le stade T4 (**figure 58**). Ce qui confirme la corrélation significative des mutations KRAS avec le stade TNM avancé cité dans plusieurs études, ce qui est cohérent avec le fait que le gène KRAS muté est un facteur de mauvais pronostic dans un CCR (Barault *et al.*, 2008 ; Abdelmaksoud *et al.*, 2015 ; El Agy *et al.*, 2021).

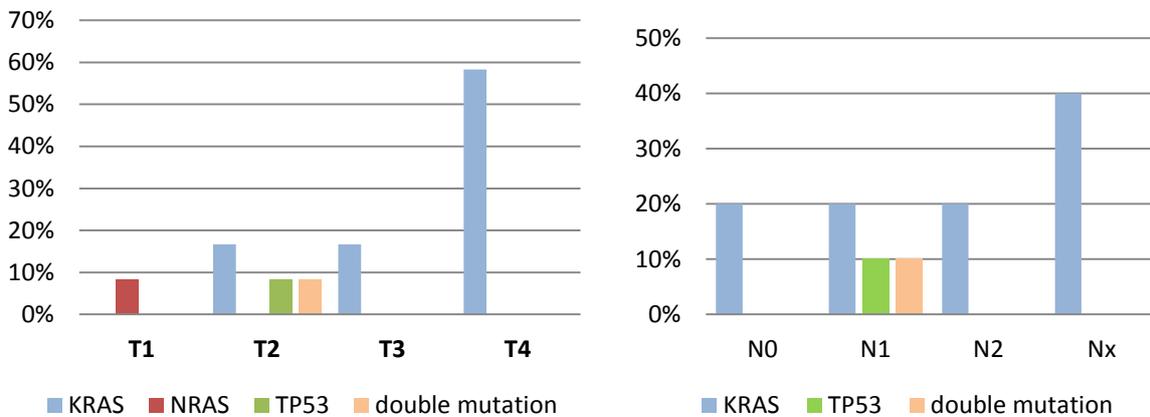


Figure 58: Histogrammes représentant la répartition des mutations selon la classification TNM.

➤ Répartition des mutations selon le suivi

En comparant le suivi des cas portants des mutations, on remarque que la présence de KRAS muté donne un mauvais pronostic (**figure 59**). Dans la littérature, il est démontré que dans le CCR métastatique, les mutations KRAS ont un rôle pronostique, chez les patients traités par anticorps monoclonaux anti-EGFR. En dehors de cette situation clinique particulière, aucune donnée ne permet pas à ce jour de considérer formellement cette mutation comme d'intérêt pronostique (Laurent-Puig, 2009). La résistance observée, résulte de l'inhibition d'une seule voie de signalisation par un traitement anti-EGFR, et l'apparition d'un phénomène de relais activant des voies alternatives. Le ciblage de la voie mTOR pourrait suppléer à la résistance aux inhibiteurs de l'EGFR (Di Fiore *et al.*, 2009).

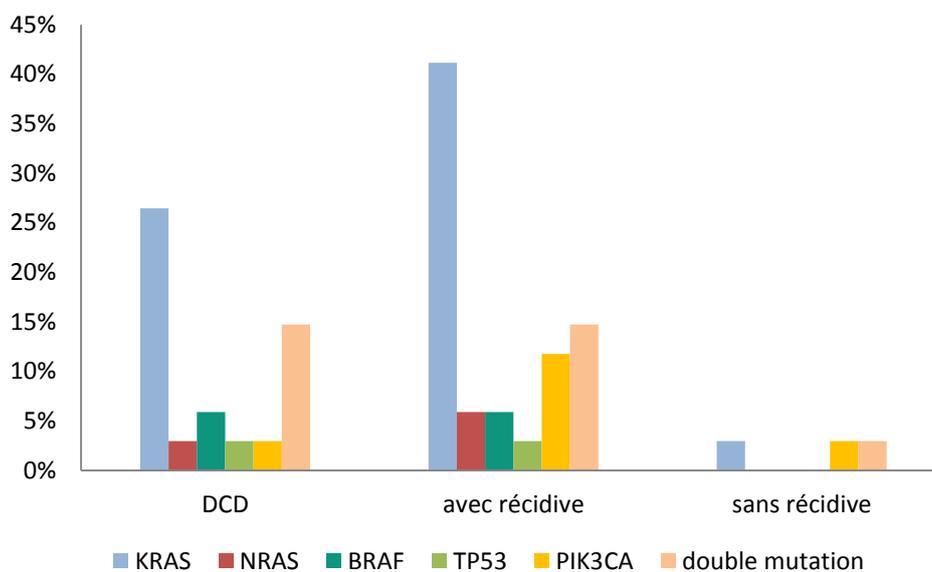


Figure 59: Histogramme représentant le pronostic selon les mutations.

C. analyse d'un pedigree familial avec des antécédents de cancer :

Pendant l'examen des dossiers médicaux, un cas a attiré notre attention avec ses antécédents familiaux (**figure 60**), présentant différents cancers qui à première vue n'ont aucun lien. En s'intéressant aux gènes mutagènes héréditaires, on remarque la présence d'un facteur de prédispositions génétique en commun qui est une mutation du gène d'APC.

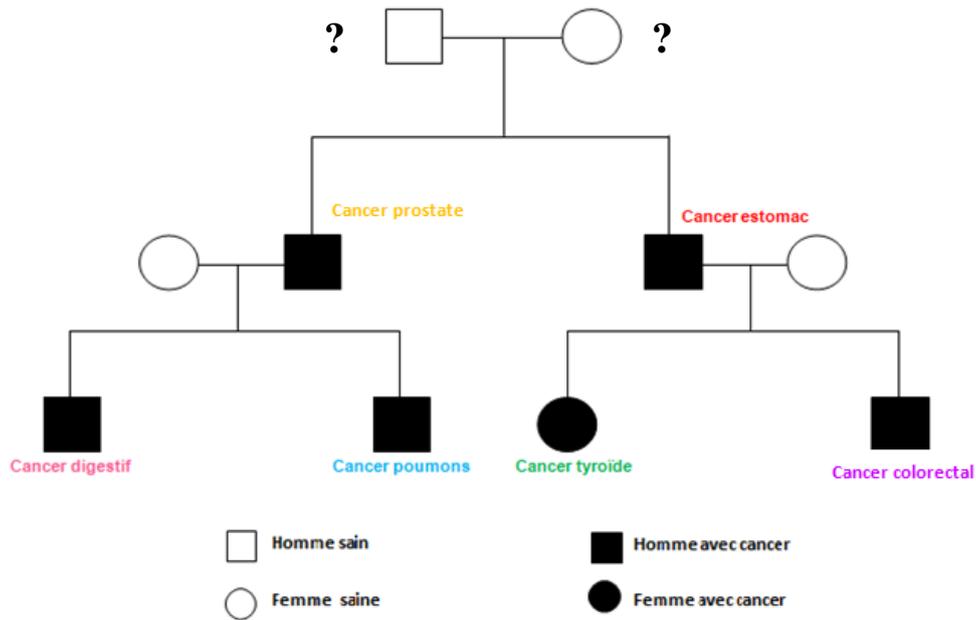


Figure 60: Pedigree d'une famille illustrant plusieurs cas de cancer (photo originale).

La PAF est une maladie à transmission autosomique dominante, liée à des mutations notamment sur le gène APC. Elle est le plus souvent liée aux cancers digestifs (estomac, colorectal, ...) (Chatelain, 2012). D'autres études ont mis en évidence le syndrome de Gardner comme prédisposition d'autres cancers, tels que les cancers de la thyroïde (Decaussin-Petrucci, 2020) et de la prostate (Fournier *et al.*, 2004 ; Dinarvand *et al.*, 2019). Le lien avec le cancer de poumons n'est pas encore déterminé, néanmoins l'identification de la voie cellulaire impliquée dans la cancérogénèse montre que la voie Wnt / β -caténine est impliquée dans la cancérogénèse pulmonaire, mais de façon très hétérogène. La mutation de l'APC est un événement plutôt rare, dans le cancer pulmonaire (Insem iPubli, 2007).

Le CCR se développe à partir des cellules de la muqueuse qui tapissent la paroi interne du côlon et du rectum. Au niveau moléculaire, il correspond à l'accumulation progressive de mutations géniques, conduisant à l'activation d'oncogènes et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs.

La présente étude établit un profil du CCR métastatique dans la Wilaya de Béjaïa, suite aux résultats des études épidémiologique, anatomopathologique et moléculaire. En effet, les données collectées dans la partie épidémiologique confirment la progression du CCR dans la Wilaya. D'autre part, la proportion des CCRs de stade IV restent dans la moyenne de 32%. Ainsi, les résultats obtenus indiquent un dépistage et diagnostique tardifs, compte tenu l'âge de la plupart des patients, compris entre 60 et 70ans. La prédominance masculine reste cohérente avec la littérature. Cependant, on remarque que les facteurs de risques connus au CCR sans très peu présents dans la population étudiée.

Sur le plan anatomopathologique, les résultats révèlent une prédominance des ADK lieberkühnien bien différenciés et une localisation primaire située au côlon gauche dans la plupart des cas. La plupart des tumeurs sont classées T3, T4, avec au moins un envahissement ganglionnaire. Les métastases, sont le plus souvent retrouvées au niveau du foie dans 65% des cas.

L'analyse moléculaire, montre que 40% des cas, présentent des mutations dans au moins un gène impliqué dans le CCR (KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA et TP53). La mutation la plus fréquente dans la population étudiée est celle de KRAS, représentant 55% des mutations détectées. La présence de ces mutations montre un mauvais pronostic, avec des tumeurs majoritairement classées T4.

La meilleure compréhension de la cancérogenèse colorectale et de la biologie tumorale permet aujourd'hui de définir des profils biologiques spécifiques de CCR ayant une valeur pronostique (statut mutationnel BRAF) et parfois prédictive d'efficacité des thérapeutiques (statut mutationnel KRAS). La question qui se pose maintenant est de savoir si le processus métastatique et les réponses thérapeutiques sont inscrits seulement dans le patrimoine génétique de la tumeur, ou également dans celui de l'hôte. Il s'agit là d'un champ de la pharmacogénétique en pleine ouverture, dont l'enjeu est de proposer un traitement individuel le plus adapté possible.

Bien que des progrès diagnostiques et thérapeutiques importants aient été réalisés, on ne guérit que peu souvent le CCR métastatique. C'est la raison pour laquelle, actuellement, le meilleur moyen de lutter contre cette maladie reste la prévention. On peut recommander d'éviter tout facteurs exogènes reconnus (alcool, viande rouge, tabac, ...), d'avoir une alimentation riche en fibre et d'exercer une activité physique. Etant donné le grand nombre d'antécédent de CCR au sein de notre population étudiée, la meilleure stratégie reste un dépistage plus fréquent et à grande échelle en vue de réduire l'incidence et la mortalité des CCRs, en les diagnostiquant à un stade moins agressif avant l'apparition de métastase.

Références bibliographiques

A

Aaltonen, L.A., Jarvinen, H. and Gruber, SB. (2000) Peutz-Jeghers Syndrome. In: Hamilton, S.R. and Aaltonen, L.A., Eds., World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System, IARC Press, Lyon, 72-76.

Abdelmaksoud-Dammak, R., Saadallah-Kallel, A., Miladi-Abdennadher I., Khabir, A., Sallemi-Boudawara, T. and Mokdad, R. (2015). Mutations du gene KRAS chez les patients du sud Tunisien atteint de cancer colorectal : J.I M. Sfax. 21. 39-44p.

Asevoaia, Andreea. (2010).Caractérisation pharmacogénétique des facteurs de résistance et de toxicité de l'Oxaliplatine et de l'Irinotécan dans les tumeurs colorectales. Thèse de Doctorat : Biologie Cellulaire et Moléculaire. Angers :Université D'Angers. 290p.

Al-Sohaily, S., Biankin, A., Leong, R., Kohonen-Corish, M. and Warusavithana, J. (2012). Molecular pathways in colorectal cancer. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 27(9). 1423-1431p.

Azzouz, L.L. and Sharma. (2018). Physiology, Large Intestine. StatePearls Publishing (FL). PMID : 29939634.

B

Barault, L., Veyrie, N., Jooste, V., Lecorre, D., Chapusot, C., Ferraz, J. M. (2008). Mutations in the RAS-MAPK, PI(3)K (phosphatidylinositol-3-OH kinase) signaling network correlate with poor survival in a population-based series of colon cancers. Int J Cance. 122(10). 2255-2259p.

Bastide, N.M., Naud, N., Nassy, G., Vendevre, J.L., Taché, S., Guéraud, F., Hobbs, D.A., Kuhnle, G.G., Corpet, D.E., Pierre F.H. (2017). Red Wine and Pomegranate Extracts Suppress Cured Meat Promotion of Colonic Mucin-Depleted Foci in Carcinogen-Induced Rats. Nutr Cancer. 69(2). 289-298p.

Bazensky, I., Shoobridge-Moran, C., Yoder, L.H. (2007). Colorectal cancer: an overview of the epidemiology, risk factors, symptoms, and screening guidelines. Medsurg Nurs. 16(1). 46-51p.

Beaugerie laurent. (2020). Cancers et maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). POST'U. 195-204p.

Bosman, F. T., Carneiro, F., Hruban, R. H., Theise, N.D. (2010). Who Classification of Tumors of the Digestive System. 4ème éd. Lyon. 417p.

Bouregba, S. and Boulenouar F. Z. (2015) Cancer du colon. Thèse de Doctorat : Médecine. Tlemcen : Université Abou Bekr Belkaid –Tlemcen. 112p.

Brenner, H., Hoffmeister, M., Arndtvand, H. U. Gender differences in colorectal cancer: implications of age at initiation of screening British Journal of Cancer. 96. 828-831p.

Booth, C., Potten, C. S. (2000). Gut instincts: thoughts on intestinal epithelial stem cells. *J Clin Invest.* 105. 1493–1499p.

Botteri, E., Raimondi, S., Maisonneuve, P., Lowenfels, AB. (2008). Cigarette smoking and adenomatous polyps : a meta-analysis. *Gastroenterology.* 134(2). 388-395p.

Boussios, S., Ozturk, M.A., Moschetta, M., Karathanasi, A., N. Zakyntinakis-Kyriakou, K. Katsanos et N., Pavlidis (2019). L'histoire en développement des biomarqueurs prédictifs du cancer colorectal. *Journal de médecine personnalisée,* 9 (1), 12p.

Brenner H, Hoffmeister M, Stegmaier C. (2007). Risk of progression of advanced adenomas to colorectal cancer by age and sex: estimates based on 840 149 screening colonoscopies. 56. 1585-1589p.

Buc, Emmanuel.(2012). Piste infectieuse et carcinogénèse colique : Implication des *Escherichia coli* associés à la muqueuse. Thèse de doctorat : Sciences de la Vie et de la Sante. Auvergne: Université d'Auvergne, 2012, 275p.

C

Campbell, P. T., Jacobs, E. T, Ulrich, C.M. (2010) Case-control study of overweight, obesity, and colorectal cancer risk, overall and by tumor microsatellite instability status. *J Natl Cancer Inst.*102. 391–400p.

Chatelain Denis. (2012). Atteinte gastrique au cours des polyptoses digestives. Post'U. 1-12p.

Ciardello, F., Tortora, G. (2008). EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med.* 358. 1160–1174p.

Cicenas, J., Tamosaitis, L., Kvederaviciute, K., Tarvydas, R., Staniute, G., Kalyan, K., Meskinyte-Kausiliene, E., Stankevicius, V., Valius, M. (2017). KRAS, NRAS and BRAF mutations in colorectal cancer and melanoma. *Med* 34:26.

Cong Tan and Xiang Du. (2012). KRAS mutation testing in metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 18(37). 5171–5180p.

Constance, M., Johnson, D., Caimiao W., Ensor, E. J., Derek, J., Smolenski, J., Christopher, I., Amos, F., Levin, B., Berry D. A. (2013). Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control.* 24. 1207-1222p.

Croquennec – Picard Marianne. (2008). Les polypes du côlon : étude descriptive monocentrique d'un an de polypectomie. Thèse de docteur en médecine. Université de Limoges. 23p.

D

Dalle, S., Martin-Denavit, T., Thomas, L. (2006). Genomic variability of melanoma: A therapeutic challenge. *Medecine Science.* 22(2). 178-182p.

De Calan, L., Gayet, B., Bourlier, P., Perniceni, T. (2004). Rectal cancer: surgical anatomy, preparation to surgery, position of the patient. *EMC - Chirurgie*. 1(3). 275-292p.

De Roock, W., Lambrechts, D., Tejpar, S. (2009) K-ras mutations and cetuximab in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 360: 834.

Decaussin-Petrucci M. (2020). Prédilections héréditaires aux tumeurs thyroïdiennes de souche folliculaire. *Annales de Pathologie*. 40(2). 142-147p.

Dendane, Aek Oussama et Ghellai, Abdelhaq. (2014). Etude clinique épidémiologique du cancer colorectal au chu de Tlemcen. Thèse de doctorat : Médecine. Tlemcen : Université Abou Bakr Belkaid. 66p.

Di Fiore, F. and Michel, P. (2009) .Rôle pronostique des mutations du gène KRAS dans le cancer colorectal. *Bulletin du Cancer*.96(4). 23-30p.

Dinarvand, P., Davaro, E. P., Doan, J. V., Ising, M. E., Evans, N. R., Phillips, N. J., Lai, J., & Guzman, M. A. (2019). Familial Adenomatous Polyposis Syndrome: An Update and Review of Extraintestinal Manifestations. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 143(11). 1382–1398p.

E

El Agy, F., El Bardai, S., El Otmani, I., Benbrahim, Z., Karim, M. H., Mazaz, K., Benjelloun, E. B., Ousadden, A., El Abkari, M., Ibrahim, S. A., & Chbani, L. (2021). Mutation status and prognostic value of KRAS and NRAS mutations in Moroccan colon cancer patients: A first report. *PloS one*, 16(3).

El-Haouari, Mahmoud. (2012). Evaluation de la technique comportant la résection totale de mésorectum (TME) dans le traitement chirurgical du cancer du rectum. Thèse Doctorat : Sciences médicales. Blida : Université Saad Dahlab Blida. 224p.

F

Farooqi, A.A., de la Roche, M., Djamgoz, M.B.A and Siddk, Z.H. (2019). Overview of the oncogenic signalling pathways in colorectal cancer: Mechanistic insights. *Semin Cancer Biol*. 58. 65-79p.

Feakins, R. M. (2014). Ulcerative colitis or Crohn's disease? Pitfalls and problems. *Histopathology*. 64. 317– 335p.

Fournier, G., Valeri, A., Mangin, P., & Cussenot, O. (2004). Cancer de la prostate. Épidémiologie. Facteurs de risques. *Anatomopathologie. Annales d'Urologie*. 38(5). 187–206p.

G

Galindo-Pumariño, C., Collado, M., Herrera, M., Peña, C. (2021). Tumor Microenvironment in Metastatic Colorectal Cancer: The Arbitrator in Patients' Outcome . *Cancers*.13(5). 1130p.

Gallot, D. (2006). Anatomie chirurgicale du côlon. *EMC - Techniques Chirurgicales - Appareil Digestif*. 1(2). 1–8p.

Ghalek Mohcen. (2011). Etude épidémiologique, anatomopathologique et génotypique du cancer du côlon dans une population de l'Ouest algérien. Thèse de doctorat : Embryogénèse et Oncogénèse. Oran : Université d'Oran. 150p.

Guedes, J.G., Veiga, I., Rocha, P., Pinto, P., Pinto, C., Pinheiro, M., Peixoto, A., Fragoso, M., Raimundo, A., Ferreira, P., Machado, M., Sousa, N., Lopes, P., Araújo, A., Macedo, J., Alves, F., Coutinho, C., Henrique, R., Santos, L.L., Teixeira, M.R. (2013). High resolution melting analysis of KRAS, BRAF and PIK3CA in KRAS exon 2 wild-type metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer*. 13. 169p.

Guillemot Elodie.(2013). Étude des couples Chimioquinas/Récepteurs comme nouvelles cibles thérapeutiques des cancers colorectaux métastasés : études précliniques. Thèse doctorat : Sciences de la Vie et de la Santé. Nice: Université de Nice Sophia-Antipolis. 154p.

H

Hampel, H., Frankel, W.L., Martin, E., Arnold, M., Khanduja, K., Kuebler, P., Clendenning, M., Sotamaa, K., Prior, T., Westman, J.A., et al. (2008). Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *J. Clin. Oncol*. 26. 5783–5788p.

Hitchcock, K. E., Romesser, P.B., Miller, E.D. (2022). Local Therapies in Advanced Colorectal Cancer. *Reviview Article*. 36(3). 553 – 567p.

Huang, C.S., O'Brien, M., Yang, S., Farraye, F.A.(2004). Hyperplastic polyps, serrated adenomas and the serrated polyp neoplasia pathway. *Am J Gastroenterol*. 99. 2242-2255p.

J

Jasperson, K.W., Tuohy, T.M., Neklason, D.W., and Burt, R.W. (2010). Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*. 138, 2044–2058p.

Jass, J.R. and Sobin, L.H. (1989). Histological typing of intestinal tumors. Who international histological classification of tumors, 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag.

K

Kanas, G. P., Taylor, A., Primrose, J. N., Langeberg, W. J., Kelsh, M. A., Mowat, F. S., Alexander, D. D., Choti, M. A., & Poston, G. (2012). Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clinical epidemiology*. 4. 283–301p.

Kawazoe, A., Shitara, K., Fukuoka, S., Kuboki, Y., Bando, H., Okamoto, W., Kojima, T., Fuse, N., Yamanaka, T., Doi, T., Ohtsu, A., Yoshino, T. (2015). A retrospective observational study of clinicopathological features of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA mutations in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer*. 15. 258p.

Kiernan, J.A. (2015). *Histological and Histochemical Methods, Theory and practice*. Scion Publishing Ltd, 5th Edition.

Kirkham, N. (1998). Colorectal signet ring cell carcinoma in young people. *J Pathol.* 155. 93-94p.

L

Larsson, S.C., Wolk, A. (2006). Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer.* 119(11). 2657–2664p.

Laurent-Puig, P., (2009). Biological criteria of eligibility for a treatment against EGFR. *Med Sci (Paris).* 25. 21–24p.

Laurent-Puig, P., Cayre, A., Manceau, G., Buc, E., Bachet, J.B.(2009). Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. *J Clin Oncol.* 27. 5924–5930p.

Lee Ellis, M.; (2004). Angiogenesis and Its Role in Colorectal Tumor and Metastasis Formation ; *Semin Oncol* 31(suppl 17).3-9p.

Li, X.L., Zhou, J., Chen, Z.R., Chng, W.J. (2015). p53 mutations in colorectal cancer-molecular pathogenesis and pharmacological reactivation. *World Journal of Gastroenterology.* 21(1). 84-93p.

Lièvre, A., la Fouchardière C., Samalin E., Benoist S., Jean-MarcPhelip ThierryAndré J.M., Liedo, G. (2020) Cancers colorectaux avec mutation V600E de BRAF : où en sommes-nous ? *Bulletin du Cancer.* 107(9). 881-895p.

Luu, L. and Price, T.J. (2019). BRAF Mutation and Its Importance in Colorectal Cancer", in *Advances in the Molecular Understanding of Colorectal Cancer.* London, United Kingdom: IntechOpen.

M

Mallem, Djamel. (2010). Les cancers colorectaux dans les wilayas de Batna, Etude épidémiologique clinique et thérapeutique. Thèse doctorat : Sciences Médicales. Batna : Université de Batna EL Hadj Lakhdar. 239p.

Mangone, F.R., Bobrovnitchaia, I.G., Salaorni, S., Manuli, E., Nagai, M.A. (2012). PIK3CA exon 20 mutations are associated with poor prognosis in breast cancer patients. *Clinics (Sao Paulo).* 67(11). 1285-90p.

Maria, S., Pino, D., Chung, C. (2010). The chromosomal instability pathway in colon cancer. *GASTROENTEROLOGY.* 138. 2059-2072p.

Mármol, I., Sánchez-de-Diego, C., PradillaDieste, A., Cerrada, E. and Rodriguez Yoldi, M. (2017). Cancer colorectal: aperçu général et perspectives du cancer colorectal. *Revue internationale de sciences moléculaires.* 18 (1). 197.

Mesange, P.(2014). Influence d'inhibiteurs tyrosine kinase sur la biologie et la survie de cellules decancer colorectal. Thèse de doctorat : Pharmacologie. Paris : Université Paris Descartes. 148p.

Midgley, R., and Kerr, D. (1999). Colorectal cancer. *Lancet* 353, 391–399.

Milette, S., Sicklick, J.K., Lowy, A.M., Brodt, P. (2017). Molecular Pathways: Targeting the Microenvironment of Liver Metastases. *Clin. Cancer Res.* 23. 6390–6399p.

Minsky, B.D. (1990). Clinicopathologic impact of colloid in colorectal carcinoma. *Dig. Côlon Rectum.* 33. 714-719p.

Mody, K. and Bekaii-Saab, T. (2018). Essais cliniques et progrès dans le cancer du côlon métastatique. *Cliniques d'oncologie chirurgicale.* 27 (2). 349-365p.

Morson, B.C., Bussey, H.J.R., Day, D.W and Hill, M.J. (1983).Adenomas of the large bowel. *Cancer Surveys.* 2. 451-477p.

N

Nagtegaal, I.D., Odze, R.D., Klimstra, D., Paradis, V., Rugge, M., Schirmacher, P. (2020). Washington KM, Carneiro F, Cree IA; WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* 76(2). 182-188p.

Nguyen, H., & Duong, H. (2018). The molecular characteristics of colorectal cancer: Implications for diagnosis and therapy (Review). *Oncology Letters.* 16. 9-18p.

P

Paillas, Salomé. Etude des mécanismes de résistance à l'Irinotécan dans le cancer colorectal : implication de la MAPK p38. Thèse de doctorat : Biologie santé. Montpellier : Université Montpellier II, 2011, 150p.

Peltomäki, P. (2003). Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 21(6). 1174-1179p.

Ponz de Leon, M., and Di Gregorio, C. (2001). Pathology of colorectal cancer. *Dig Liver Dis.* 33. 372– 388p.

Pöschl, G., Seitz, H.K. (2004). Alcohol and cancer. *Alcohol Alcohol.* 39(3).155–165p.

Potter, J.D., Slattery, M.L., Bostick, R.M., Gapstur, S.M. (1993). Colon cancer : a review of the epidemiology. *Epidemiology.* 15(2). 499-545p.

Q

Qiang Wang, Yan-long Shi, Kai Zhou, Li-li Wang, Ze-xuan Yan, Yu-lin Liu, Li-li Xu, Shi-wei Zhao, Hui-li Chu, Ting-ting Shi, Qing-hua Ma, Jingwang Bi. (2018). PIK3CA mutations confer resistance to first-line chemotherapy in colorectal cancer. *Cell Death & Disease.* 9(739).

R

Rehan, A., Jaikumar, S., Amoolya, W., Al-obeid, O., Maha A. and Sandeep K. (2020). Emerging trends in colorectal cancer: Dysregulated signaling pathways (Review). *INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE*. 47. 14p.

Riccardo Fodde, Ron Smits, Hans Clevers. (2001). APC, Signal transduction and genetic instability in colorectal cancer *Nature Reviews Cancer*. 1, 55–67p.

Riddell, R.H., Petras, R.E., Williams, G.T., Sobin, L.H. (2002). *Atlas of tumor pathology: Tumors of the intestines*. Washington AFIP.

Rigal, O.E., L.Blot, Druesne, L., Chassagne, P. (2006). *epidemiologie : cancer et sujet âgés*, *Revue Francophone de Psycho-Oncologie*. 5. 141-146p.

Robert, N., Jorissen, P., Gibbs, M.C., Prakash, S., Lipton, L., Desai, J., Kerr D., Lauri A. Aaltonen, Diego Arango, Mogens Kruhøffer, Torben, F. Ørntoft, Claus Lindbjerg, Andersen; Mike Gruidl; Vidya P. Kamath; Steven Eschrich; Timothy, J., Yeatman, Oliver, M. Sieber. (2009). Metastasis-Associated Gene Expression Changes Predict Poor Outcomes in Patients with Dukes Stage B and C Colorectal Cancer. *Clinical Cancer Research*. 15 (24). 7642–7651p.

S

Sartore-Bianchi, A., Di Nicolantonio, F., Nichelatti, M., Molinari, F., De Dosso, S. (2009). Multi-determinants analysis of molecular alterations for predicting clinical benefit to EGFR-targeted monoclonal antibodies in colorectal cancer. *PLoS One*. 4. 7287p.

Satya Narayan, Deodutta Roy. (2033). Role of APC and DNA mismatch repair genes in the development of colorectal. *Cancers. Molecular Cancer*. 2. 41p.

Saxonov, S., Berg, P., Brutlag D. (2006). A genome-wide analysis of CpG dinucleotides in the human genome distinguishes two distinct classes of promoters. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 103 (5). 1412-1417p.

Schlienger, J.L, Luca, F., VINZIO S., Pradignac, A. (2009). Obésité et cancer, *La Revue De Médecine interne*. 30. 776-782p.

SEDKAOUI, Cherifa.(2015). *Chimiothérapie et thérapie ciblée dans le cancer colorectal métastatique*. Thèse de doctorat : Sciences médicales. Tizi-Ouzzou : Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzzou. 201p.

Shen, Z., Zhu, D., Gu, Y., Zhu, P. (2021). Analysis of the correlation between key gene mutations and breast cancer. *Journal of Algorithms & Computational Technology*.

Song, L.L., Li, Y.M. (2016). Current noninvasive tests for colorectal cancer screening: An overview of colorectal cancer screening tests. *World journal of gastrointestinal oncology*. 8(11). 793-800p.

T

Tejpar, S., Bokemeyer, C., Celik, I., Schlichting, M., Sartorius, U., Van Cutsem, E. (2012). Influence of KRAS G13D mutations on outcome in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol*. 30(29). 3570- 3577p.

U

Ueno, H., Mochizuki, H., Hashiguchi, Y., Shimazaki, H., Aida, S., Hase, K. (2004). Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterol.* 127. 385-394p.

Umar, A., Risinger, J.I., Hawk, E.T., Barrett, J.C. (2004). Testing guidelines for hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Nat Rev Cancer.* 4. 153–158p.

V

Valderrama-Treviño, I.A., Barrera-Mera, B., Ceballos-Villalva, J.C., Montalvo-Javé, E.E. (2017). Hepatic Metastasis from Colorectal Cancer. *Euroasian J. Hepato-Gastroenterology.* 7. 166–175p.

Vano, Y.A., Rodrigues, M.J., Schneider, S.M. (2009). *bulletin du cancer.* 96(6).

Viguier, J., Bourlier, P., Karsenti, D., de Calan, L. (2003). Cancer du côlon. *Gastro-entérologie.* 9(10). 18p.

W

Wang, Y.H., Wiseman, J. (2021). Anatomy, abdomen and pelvis, rectum. *StatPearls.* Retrieved. 24.

Z

Zajac, O. and Jauli, F. (2018). Retournement de situation dans la dissémination des cancers colorectaux Upside-down topology in metastatic colorectal carcinomas, *Medecin Science.* 34(10). 768-771p.

Zisman, A.L., Nickolov, A. Brand, R.E., Gorchow, A., Roy, H.K. (2066). Association between the age at diagnosis and location of colorectal cancer and the use of alcohol and tabacco : implications for s,creening, *Arch Intern Med.* 6. 629-634p.

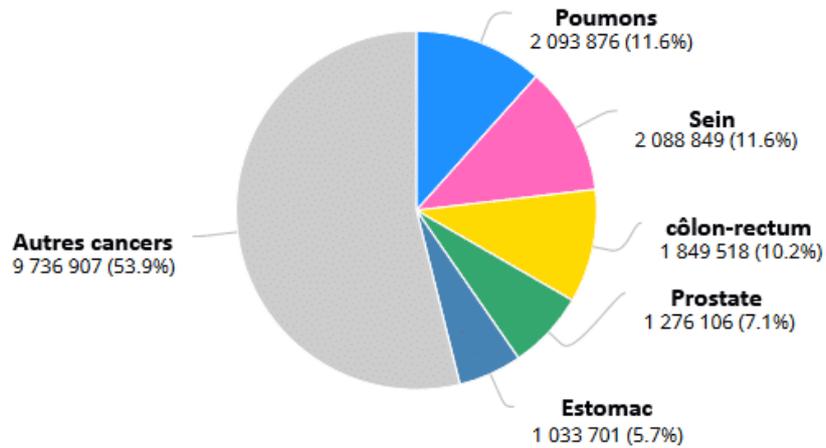
Zoratto, F., Rossi, L., Verrico, M., Papa, A., Basso, E., Zullo, A., Tomao, L., Romiti, A., Russo, G.L., Tomao, S. (2014). Focus on genetic and epigenetic events of colorectal cancer pathogenesis: implications for molecular diagnosis. *Tumor Biology.* 35(7). 6195-6206p.

Références numériques:

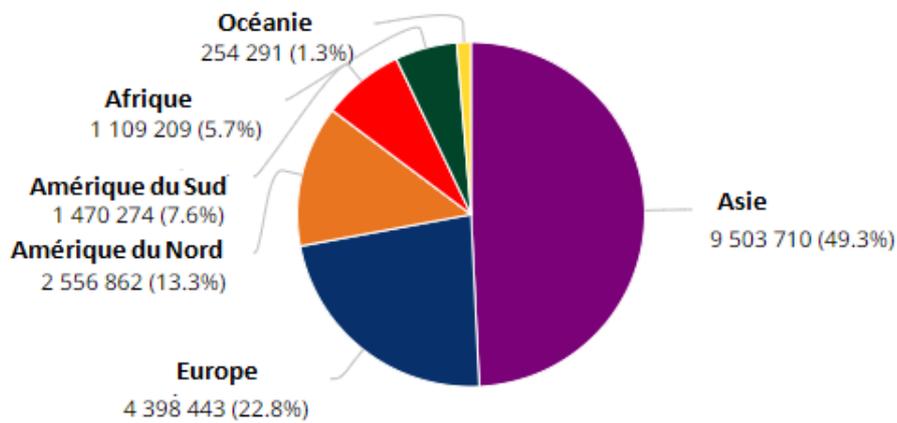
Inserm iPubli : < https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/102/Chapitre_3.html >

Global Cancer Observatory < <https://gco.iarc.fr/> >

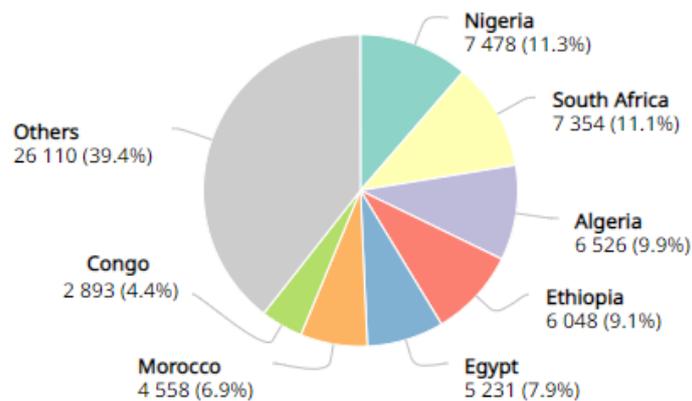
Annexe 1 : Distribution mondiale de localisation des cancers



Annexe 2 : Estimation mondiale de l'incidence du cancer colorectal par continents



Annexe 3 : Estimation des nouveaux cas de CCR en Afrique



Annexe 4 : classification du CCR.

Stade	Groupe selon la classification TNM*		
	Stade T	Stade N	Stade M
I	T1 ou T2	N0	M0
IIa	T3	N0	M0
IIb	T4	N0	M0
IIIa	T1 ou T2	N1	M0
IIIb	T3 ou T4	N1	M0
IIIc	T	N2	M0
IV	T	N	M1

T1 : la tumeur infiltre la sous-muqueuse

T2 : la tumeur infiltre la muqueuse

T3 : la tumeur infiltre la sous-séreuse

T4 : la tumeur infiltre les organes avoisinants ou la séreuse

N0 : 0 ganglion lymphatique métastatique

N1 : 1-3 ganglions lymphatiques métastatiques

N1 : > 3 ganglions lymphatiques métastatiques

M0 : sans métastase à distance

M1 : sans métastase à distance

*

Annexe 5 : schéma représentant la promotion de niche pré-métastatique par le microenvironnement tumoral

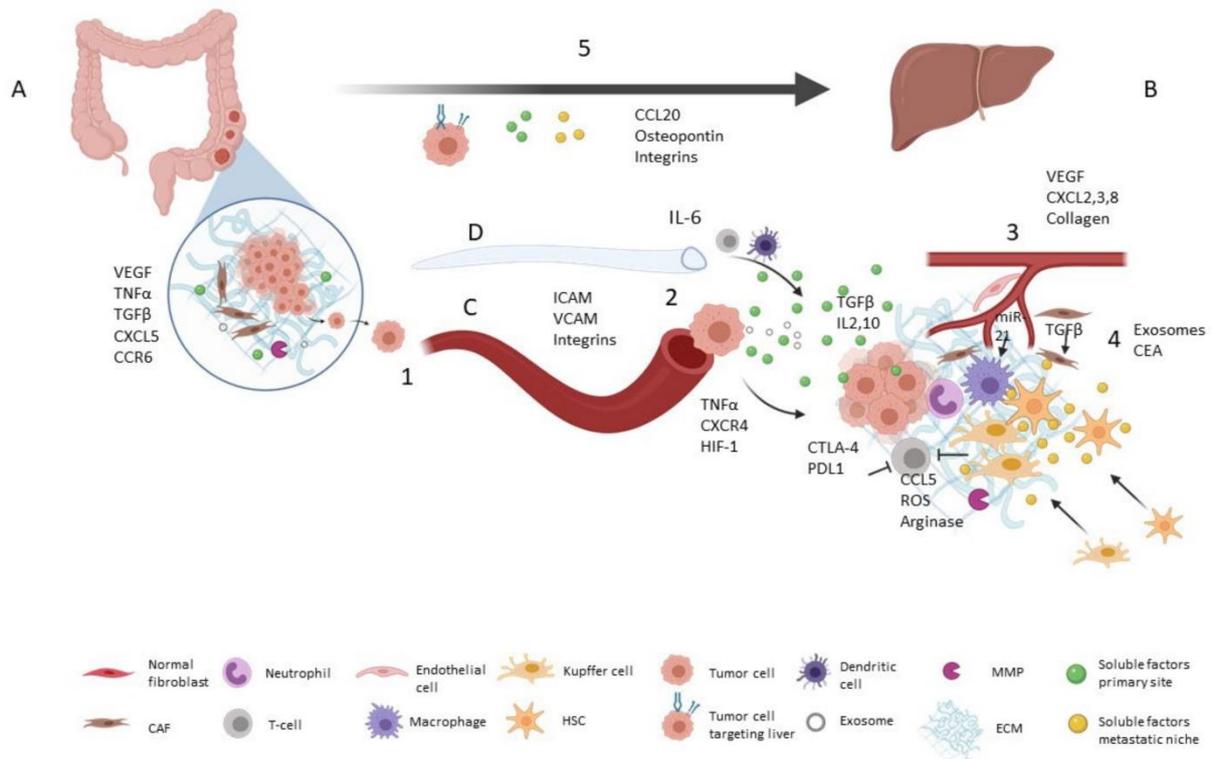


Figure : schéma représentant la promotion de niche pré-métastatique par le microenvironnement tumoral

La tumeur primaire (A) sécrète des facteurs solubles pour préparer la niche pré-métastatique (B). (1) La cellule tumorale quitte le site primaire, se déplaçant à travers la matrice extracellulaire (ECM) et atteignant la circulation sanguine (C) ou le vaisseau lymphatique (D). (2) L'extravasation est médiée par les récepteurs des cellules endothéliales vasculaires et les molécules d'adhésion des cellules tumorales (Intercellular Cell-Adhesion Molecule (ICAM), Vascular Cell-Adhesion Molecule (VCAM)). De plus, les niveaux de TNF α , C-X-C chemokine Receptor type 4 (CXCR4) et Hypoxia-inducible Factor 1 (HIF-1) agissent en extravasation. (3) Présence de VEGF, CXCL2-3-8 favorise la vascularisation de niche. Le collagène fournit un échafaudage pour les nouveaux vaisseaux. (4) Dans la niche pré-métastatique, les facteurs sécrétés d'origine tumorale recrutent des cellules de Kupffer, des cellules étoilées hépatiques et des neutrophiles. La MEC de niche est remodelée par des fibroblastes locaux et des MMP. Les facteurs solubles TGF β , IL2, IL10 et les molécules inhibitrices de tumeurs Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (CTLA-4) et Programmed Death-ligand 1 (PD-1), favorisent l'immunosuppression. (5) Les cellules tumorales et la niche pré-métastatique elle-même sécrètent des facteurs qui conduisent les cellules tumorales vers le foie (c.-à-d., C-C Motif Chemokine Ligand 20 (CCL20), CXCR4, Carcinoembryonic antigen (CEA), ostéopontine). De plus, les récepteurs de surface des cellules tumorales conditionnent le ciblage des organes distaux.

Annexe 6 : matériels

- Hotte aspirante.
- Automate de déshydratation –circulateur.
- Appareil d'enrobage.
- Plaque refroidissante.
- Moules d'appareil d'enrobage.
- Microtomes.
- Bain-marie.
- Plaques chauffantes.
- Microscopes.

Annexe 7: Réactifs et matériaux

- Formol
- Alcool : 90°, 96°, 100°
- Xylène
- Paraffine
- Hématoxyline de Harris
- Eosine
- Eukitt

Annexe 8 :

Formulaire épidémiologique

1. Identification du patient	
N° de dossier service oncologie	<input type="text"/>
N° de dossier service anapath	<input type="text"/>
Nom :	<input type="text"/>
Age :	<input type="text"/>
Sexe :	<input type="text"/>
N° de téléphone :	<input type="text"/>
Prénom :	<input type="text"/>
Profession :	<input type="text"/>
IMC :	<input type="text"/>
Lieu de résidence :	<input type="text"/>

2. Facteurs de risques :	
Maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	<input type="checkbox"/> Crohn (MC)
	<input type="checkbox"/> Rectocolite hémorragique(RCH)
Autres :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> Irradiation pelvienne	
<input type="checkbox"/> Fibrose kystique	
<input type="checkbox"/> Urétérosigmoidostomie	
<input type="checkbox"/> Acromégalie	
Obésité	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

3. Antécédents (ATCD)	
ATCD personnels	
• Médical :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	Type <input type="text"/>
• Chirurgical :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	Type <input type="text"/>
ATCD familial : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
	Type <input type="text"/>

4. Diagnostique	
Localisation	<input type="checkbox"/> Colon droit
	<input type="checkbox"/> Colon gauche
	<input type="checkbox"/> Rectum
Classification TNM	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Localisation métastasique	<input type="checkbox"/> Foie :
	Segment <input type="text"/>
	Taille <input type="text"/>
	N° de nodules <input type="text"/>
	<input type="checkbox"/> Poumon :
	Segment <input type="text"/>
	Taille <input type="text"/>
	N° de nodules <input type="text"/>
	<input type="checkbox"/> Autres <input type="text"/>

5. Résultats anatomopathologiques

Taille tumorale	Longueur	<input type="text"/>	largeur	<input type="text"/>	profondeur	<input type="text"/>
Type histologique	<input type="checkbox"/> ADK bien différencié	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> ADK moy différencié	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> ADK peu différencié	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> ADK indifférencié	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Présence d'embolie vasculaire :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non				
Présence d'engrainement péri-nerveux :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non				

6. Marqueurs biologiques

Etude du statut KRAS	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Sauvage	<input type="checkbox"/> Muté	<input type="checkbox"/> Non
Etude du statut BRAF	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Sauvage	<input type="checkbox"/> Muté	<input type="checkbox"/> Non
Autres	<input type="checkbox"/>	NRAS	<input type="checkbox"/> Sauvage	<input type="checkbox"/> Muté
	<input type="checkbox"/>	EGFR	<input type="checkbox"/> Sauvage	<input type="checkbox"/> Muté
	<input type="checkbox"/>	PIK3CA	<input type="checkbox"/> Sauvage	<input type="checkbox"/> Muté
	<input type="checkbox"/>	TP53	<input type="checkbox"/> Sauvage	<input type="checkbox"/> Muté
	<input type="checkbox"/>	PTEN	<input type="checkbox"/> Sauvage	<input type="checkbox"/> Muté

7. Traitement

Chirurgie	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Chimiothérapie	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
	Nombre séances : <input type="text"/>	
Autres	Radiothérapie	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	Thérapie ciblée	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

8. Réponse

<input type="checkbox"/> Complète
<input type="checkbox"/> Partielle
<input type="checkbox"/> Aucune

9. Suivi

Après 6 mois :	Après 2 ans
<input type="checkbox"/> En vie sans récive	<input type="checkbox"/> En vie sans récive
<input type="checkbox"/> En vie avec récive	<input type="checkbox"/> En vie avec récive
<input type="checkbox"/> DCD	<input type="checkbox"/> DCD
Après 1 an	Après 3 ans
<input type="checkbox"/> En vie sans récive	<input type="checkbox"/> En vie sans récive
<input type="checkbox"/> En vie avec récive	<input type="checkbox"/> En vie avec récive
<input type="checkbox"/> DCD	<input type="checkbox"/> DCD

N° :.....

EXAMEN MICROSCOPIQUE :

• **Prolifération tumorale :**

- Type histologique :
-
-
-
- Grade :
- Les atypies cytonucléaires :
- Autre contingent associé :
- Stroma tumoral :
- Embole vasculaire : Oui Non :
- Embole lymphatique : Oui Non :
- Infiltration périnerveuse : Oui Non :
- Bourgeonnement tumoral « tumourBudding » : absent présent

• **Résection post traitement néo adjuvant :**

- Grade de régression tumoral : 0 1 2 3 4 5
Selon.....

• **Niveau d'infiltration :**

- Non évaluable (Tx)
- Pas de tumeur (T0)
- Intramuqueux (Tis)
- Sous-muqueuse (T1) sm1 sm2 sm3
- Musculeuse (T2)
- Sous-séreuse (T3)
- Séreuse (T4a) Organe adjacent (T4b)
Lequel :

• **Limites de résection :**

- Proximale : saine infiltrée
- Distale : saine infiltrée
- Circonférentielle : saine infiltrée
- Autre :

• **Extension :**

- Nombre de ganglions prélevés :
- Nombre de ganglions métastatiques :
- *sans effraction capsulaire :
- *avec effraction capsulaire :
- Dépôts tumoraux : Non oui nombre :
- Emboles vasculaires extramuraux : non oui

N° :.....

CONCLUSION :

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

Médecin

.....

Le

Téléphone :034 18 36 80/03Fax : 034 18 3731Email : Anapath-bejaia06@outlook.fr
Adresse : annexe de Sidi Ali Lebhar .CTWS. Bejaia

Annexe 10 :

	Solutions	Durée
Déshydratation	Alcool 70°	2 heures
	Alcool 95°	2 heures
	Alcool 95°	2 heures
	Alcool 100°	2 heures
	Alcool 100°	2 heures
	Alcool 100°	2 heures
Eclaircissement	Xylène	2 heures
	Xylène	2 heures
	Xylène	2 heures
Paraffinage	Paraffine	2 heures
	Paraffine	2 heures

Annexe 11 :

Phénotype CK7/CK20	Origine	Marqueurs cytoplasmiques/membranaires et facteurs de transcription additionnels
CK7+ CK20-	Sein	GATA3 (80-100 %), mammaglobine (60-80 %), RE/RP, TFF1 (70-90 %), GCDFP-15 (60-80 %)
	Poumon	TTF1 (70-90 %), napsine A (60-80 %)
	Thyroïde (papillaire/vésiculaire)	Thyroglobuline (80-90 %), TTF1 (90-100 %), PAX8 (90-100 %)
	Thyroïde (médullaire)	Calcitonine (90-100 %), TTF1 (90-100 %), ACE (90-100 %)
	Ovaire (non mucineux)	PAX8 (90 %), RE, WT1 (88 %)
	Pancréas	MUC5AC (> 90 %), maspin (> 90 %), S100P (> 90 %), IMP-3 (> 90 %)
	Endomètre	PAX8/PAX2 (60 %/40 %), RE (60-70 %), vimentine (90 %)
CK7- CK20+	Côlon	CDX2 (> 90 %), SATB2 (80-90 %), CDH17 (> 90 %)
	Merkel (carcinome)	MCPyV+ (95 %), chromogranine (95 %), synaptophysine (95 %), CD56 (95 %)
CK7- CK20-	Rein (à cellules claires)	PAX8 (85-95 %), RCCma (80-90 %), vimentine (87 %-100 %), pVHL (> 90 %), CD10 (> 90 %), KIM-1 (75 %)
	Foie	ARG1 (80-90 %), HepPar-1 (70-90 %), glypican-3 (80-90 %), AFP (60 %)
	Prostate	PSA (85-95 %), PSAP (85-95 %), NKX3-1 (95-100 %), ERG (40-50 %)
	Corticosurrénale	Inhibine- α (85-95 %), calrétinine (85-95 %), SF-1 (80-90 %)
CK7+ CK20+	Vessie	Uroplakine 2 (50-80 %), Uroplakine 3 (15-50 %), GATA3 (60-90 %), S100P, p40, CK903, p63
	Ovaire (mucineux)	pVHL (> 90 %), HNF-1 β (90 %), KIM-1 (90 %), PAX8 (90-100 %)

AFP : alpha-fœtoprotéine ; ARG1 : arginase-1 ; CDH17 : cadhérine 17 ; CDX2 : caudal type homeobox 2 ; CEA/ACE : carcinoembryonic antigen ; RE : récepteur aux estrogènes ; ERG : ETS-related gene ; GATA3 : GATA binding protein 3 ; GCDFP-15 : gross cystic disease fluid protein 15 ; HepPar-1 : hepatocyte paraffin-1 ; HNF-1 β : hepatocyte nuclear factor 1 beta ; IMP3 : insulin-like growth factor II messenger RNA binding protein-3 ; KIM-1 : kidney injury molecule 1 ; maspin : mammary serine protease inhibitor ; NKX3-1 : NK3 homeobox 1 ; p504S : α -methylacyl-CoA racemase ; PAX : paired box gene ; PSA : prostate-specific antigen ; PSAP : prostate-specific acid phosphatase ; pVHL : von Hippel-Lindau tumor suppressor ; RCCma : renal cell carcinoma marker ; S100P : placental S100 ; SATB2 : special AT-rich sequence-binding protein 2 ; SF-1 : steroidogenic factor 1 ; TFF1 : trefoil factor 1 ; TTF1 : thyroid transcription factor 1 ; WT1 : Wilms tumor 1.

Glossaire

Adénocarcinome : tumeur maligne d'origine glandulaire

Adénome : Tumeur bénigne qui se développe sur une glande.

Altérations génétiques : c'est le résultat d'une erreur lors de la division cellulaire, ou suite à l'exposition à des agents de l'environnement ayant un effet nocif sur l'ADN.

Cancer sporadique : non héréditaire, qui se manifestent en raison de mutations génétiques, vieillissement ou suite à l'exposition aux cancérigènes.

Cancérogénèse : Processus de formation d'un cancer

Dysplasie : c'est un développement anormal de l'apparence et l'organisation des cellules, qui les différencie des cellules normales quant à leur taille, leur forme et leur organisation dans les tissus. Elle signifie un état précancéreux.

Gènes suppresseurs de tumeur : ces gènes régulent négativement le cycle cellulaire et induisent l'apoptose.

Hyperplasie : elle désigne l'augmentation du nombre de cellules dans un organe ou un tissu. Il peut être inoffensif, mais se produire également dans certaines pathologies telles que le cancer.

Thérapie ciblée : ensemble de médicaments conçus pour bloquer la croissance ou la propagation des cellules tumorales en interférant avec des altérations moléculaires ou avec des mécanismes qui sont à l'origine de leur développement ou de leur dissémination. Cette action dite « ciblée » permet d'agir plus spécifiquement sur les cellules tumorales et ainsi de limiter les dommages induits aux cellules normales. Elles ont toutefois des effets indésirables spécifiques.

Résumé : Le cancer colorectal (CCR) arrive en 2ème position par ordre de fréquence, après le cancer du sein chez la femme et le cancer du poumon chez l'homme. Il peut être héréditaire, familiale, ou sporadique. La survenue de ce cancer est corrélée avec plusieurs facteurs génétiques, et environnementaux. Son développement fait intervenir plusieurs mécanismes cellulaires et moléculaires. A travers notre stage, nous avons cerné les caractères cliniques, anatomopathologiques et moléculaires, sur une série de 93 patients atteint de CCR métastatique dans la wilaya de Béjaia. Selon nos résultats, on constate que la survenue du CCR de stade IV est plus importante chez les sujets de plus de 50ans, en dévoilant une prédominance masculine (73%). L'étude révèle que les tumeurs se localisent principalement au niveau du colon gauche (49%). La localisation secondaire et plus fréquent retrouvé au niveau du foie (66%). L'étude histologique révèle que 85% des CCR métastatiques sont des ADKs lieberkühniens, dont 70% sont bien différenciés. L'analyse des statuts mutationnels, montre une prédominance des mutations KRAS chez les deux sexes, avec une tumeur classée T4, lui conférant un très mauvais pronostique.

Mots clés : Cancer colorectal, facteurs de risque, aspect moléculaire, aspect histologique, KRAS, NRAS, TP53, PIK3CA, BRAF.

Abstract : Colorectal cancer (CRC) is the second most common cancer after breast cancer in women and lung cancer in men. It can be hereditary, familial, or sporadic, and its occurrence is correlated with several genetic and environmental factors. Its development involves several cellular and molecular mechanisms. Through our training course, we have identified the clinical, anatomopathological and molecular characteristics of a series of 93 patients with metastatic CRC in the wilaya of Béjaia. According to our results, we note that the occurrence of stage IV CRC is more important in subjects over 50 years old, revealing a male predominance (73%). Our study reveals that the tumours are mainly located in the left colon (49%). The secondary and most frequent location was in the liver (66%). The histological study revealed that 85% of metastatic CRCs are lieberkühnian ADKs, of which 70% are well differentiated. Mutational status analysis shows a predominance of KRAS mutations in both sexes, with a tumour classified as T4, giving it a very poor prognosis.

Key words: Colorectal cancer, risk factors, molecular appearance, histological appearance, KRAS, NRAS, TP53, PIK3CA, BRAF.

ملخص : يأتي سرطان القولون والمستقيم (CCR) في المرتبة الثانية من حيث التواتر ، بعد سرطان الثدي لدى النساء وسرطان الرئة عند الرجال. يمكن أن يكون وراثيًا أو عائليًا أو متقطعًا ويرتبط حدوث هذا السرطان بعدة عوامل وراثية وبيئية. يتضمن تطوره العديد من الآليات الخلوية والجزيئية. خلال فترة تدريبنا ، حددنا الخصائص السريرية والتشريحية المرضية والجزيئية لسلسلة من 93 مريضًا مصابًا بمرض CCR النقلي في ولاية بجاية. وفقًا لنتائجنا ، وجدنا أن حدوث المرحلة الرابعة من CCR أكبر في الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 50 عامًا ، الأغلبية ذكور (73%). كشفت دراستنا أن الأورام توجد بشكل رئيسي في القولون الأيسر (49%). الموقع الثانوي والأكثر تكرارًا الموجود في الكبد (66%). كشفت الدراسة النسيجية أن 85% من CRCs النقلي هي ليبركوهنيان ADKs ، 70% منها متميزة بشكل جيد. يُظهر تحليل الحالة الطفرية أغلبية طفرات KRAS في كلا الجنسين ، مع تصنيف الورم على أنه T4 ، مما يمنحه تشخيصًا سيئًا للغاية.

الكلمات المفتاحية: سرطان القولون والمستقيم ، عوامل الخطر ، الجانب الجزيئي ، الجانب النسيجي ، KRAS ، NRAS ، TP53 ، BRAF ، PIK3CA.