

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

Republique Algerienne Democratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et De la Recherche Scientifique

جامعة امحمد بوقرة-بومرداس

Université M'hamed Bougara De Boumerdes



Faculté Des Sciences

Département De Biologie

Mémoire De Fin d'études

En vue De l'Obtention Du Diplôme De Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biotechnologie

Spécialité : Biotechnologie et Pathologie Moléculaire

THEME

**Etude rétrospective à intérêt pronostic des marqueurs de l'inflammation systémique (PLR, NLR, WLR, MLR) dans le cancer colorectal**

Présenté par :

Melle BOUHAOUCHE Asma

Melle FERRAG Ahlem

Melle LAMRAOUI Fatma Zohra

Soutenu publiquement le : 20/09/2023

Devant le jury composé de :

- Président : M. Dahmani Mohamed Mahdi MCB (FS /UMBB)
- Examinatrice : Mme. Ysmail-Dahlouk Lamia MCB (FS /UMBB)
- Promoteur : M. ZERGOUN Ahmed Amine MCA (FS /UMBB)
- Co-promotrice : Mme. Hadjout Tamazouzt Assistante en immunologie (CAC Tizi-Ouzou)

Année Universitaire : 2022/2023

# Remerciements

Avant tout on remercie Dieu tout puissant de nous avoir donné le privilège, la chance d'étudier et de nous avoir donné force, courage, et patience pour accomplir ce travail. Sans oublier nos parents qui ont veillé sur nous durant toute notre vie.

On remercie le département de biologie et le chef de département **Dr MESSAOUDANE Djamel** Pour leur travail acharné et le dévouement à mener notre carrière universitaire dans les meilleures conditions.

On remercie chaleureusement notre promoteur Monsieur **ZERGOUN. Ahmed Amine**, maître de conférences à la faculté de science de Boumerdes, on vous remercie pour votre accompagnement et qui nous a orientés avec ses conseils et surtout merci pour sa patience tout au long de ce travail.

Soyez rassurez de notre profonde gratitude et notre respect. Votre considération et qualités scientifiques et humaines resteront à jamais pour nous l'exemple.

Un remerciement pour notre Co promotrice **Dr. Hadjout Tamazouzt** Assistante en immunologie qui nous a aidé et qui nous a orienté avec ses conseils

Merci pour votre gentillesse, soyez rassurez de notre profonde gratitude et notre respect. Votre considération et qualités scientifiques et humaines

On remercie **Mr. Dahmani Mohamed Mahdi** maître de conférences au département de biologie, de nous avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.

On le remercie pour sa compréhension. Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude.

Nos sincères remerciements vont également à **Mme. Ysmail-Dahlouk Lamia** maître-assistant au département de Biologie à l'Université de Boumerdes, d'avoir accepté de juger et d'examiner ce travail.

Veuillez trouver ici l'expression de notre entière reconnaissance.

UN grand merci aux patients qui ont été compréhensifs et ont coopéré avec nous pendant la période de stage. Sans eux, nous n'aurions pas pu mener à bien ce travail. Nous leur souhaitons un prompt rétablissement

Nous ne serons terminées sans remercier toutes les personnes qui sont dans l'ombre et dont la contribution à notre travail était inestimable

# *Dédicace*

Je dédie ce modeste travail :

A mon dieu « **Allah** » avant tout et après tout

A celui qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices pour m'aider à avancer dans la vie, qui m'a toujours indiqué le bon chemin et la bonne voie, c'est toi mon cher père « **Kamal** ».

Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi. Je te souhaite une longue vie, et que le bon Dieu vous garde pour moi

À celle qui m'a donné la vie, qui a sacrifié pour ma réussite et mon bonheur, qui est toujours à mes côtés, et ses précieux conseils, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude ; merci ma chère mère

« **Djamila** ». Puisse Dieu m'aider à te rendre plus fière de moi ; je te souhaite une longue vie.

A mes très chères sœurs et frères : **Meriem** et leur mari **Boka, Khadîdja, Abdenour** et **Youcef**

Pour leur présence, leur aide et leur encouragement.

A tous la famille **Bouhaouche** et la famille **Lounis**

A mes ami- sœurs : **Lyza** et **Hania**.

A ma chère Trinôme : **Ahlem** et **wassila**.

A mes amis et à toutes les personnes qui j'aime...

A tous ce qui m'ont apporté d'aide de près ou loin.

**Asma**

# *Dédicace :*

Je dédie cette modeste étude

A ma chère maman pour sa soutien, son patience, sa encouragementdurant mon parcours scolaire.

A ma sœur « Amina » et ses deux enfants, source de joie et de bonheur.

A tous&&2 ma famille, ma grand-mère, et grand père mes tantes et oncles etleur enfants en particulier « **Karima** », « **Romaissa** », « **Ghada** » ,

« **Wafa** » , «**Khadija** », «**Hanane** » , « **Meriem** » ,  
Source d'espoir et de motivation.

A tous mes amis, tout particulièrement, « **Amira** » , « **Chaima** » , « **Samia** » , « **Saida** » , « **Aziza** » , « **Sarah** » , « **Hanane** » , « **Tina** » « **Fatima** » , « **Miliza** » , « **Kenza** » , une source de bonheur et de soutien dans les moments difficiles et les beaux jours , j' espère qu'il ne finiront Jamais.

« **Asma** » , « **Wassila** » , mes chère amis avant d'être trinôme une source d'amitié et de coopération pendant les périodes d'étude difficile.

**Merci à tous pour votre amour et votre soutien à mon égard.**

**Merci à tous ceux qui m'entourent et m'ont aidé jusqu'à termine cetteétude et ma vie scolaire.**

**Ahlem**

# *Dédicace :*

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à  
Ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais  
À leur exprimer mon amour sincère.

- A l'homme, mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect

Qui n'a jamais dit non à mes exigences : mon cher **papa Mohammed**

- A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, et qui n'a épargné aucun effort pour me

Rendre heureuse : mon adorable **mère Cherifa**

- A mon petit prince, ma source de joie et de bonheur : mon frère **ABDOU**.
- A mes chères **ZAHOU & DAHBOUCHA**, je ne pourrais jamais oublier la tendresse et

L'amour dévoué par lesquels elles m'ont toujours entouré depuis mon enfance.

- A certains personnes proches dans ma famille : **YOUNES, CILIA, SIDALI, SAMOU, ISMAIL**.

• les 2 petits anges, les plus beaux dans le monde : **DJOURI & AMIR**.

- A ceux qui n'ont jamais été avares ni de leur temps ni de leurs connaissances pour Satisfaire nos interrogations pendant le cursus Universitaire.

- A monsieur **ZERGOUN** pour 50 DA à côté de distributeur et monsieur **BENMOULOUD** Pour la bouteille d'eau, je vous merci infiniment pour ces gestes touchants.

- A tous mes amis, mes oncles & mes tantes, à tous ceux que j'aime et à toutes les Personnes qui m'ont Prodigué des encouragements et se sont données la peine de me Soutenir.

- A mes deux sœurs avant être des copines où un trinôme : **AHLEM & ASMA**  
Merci pour tout

**Wassila**

# *Liste des Abréviations*

**ACM** : Astler coller modifié

**ADK** : Adénocarcinomes

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**AJCC** : *American Joint Committee on Cancer*

**APC** : Adenomatous polypsis coli

**AUC** : Aire sous la courbe.

**CCL5** : Le ligand de chimiokine 5

**CCR** : Cancer colorectal

**CD** : Cluster de différenciation

**CIN** : Instabilité chromosomique

**CMH** : Complexe majeur d'histocompatibilité

**CpG** : Dinucléotide 5'-cytosine-guanine-3'

**CTL** : Lymphocyte T cytotoxique

**Cut-off** : Seuil optimal.

**EGFR** : *Epithelial Growth Factor Receptor*

**HNPCC** : *Hereditary non polyposis colon cancer*

**IFN- $\gamma$**  : Interféron-gamma

**IL-1** :L'interleukine 1

**IL-6** :L'interleukine 6

**KRAS** : Homologue de l'oncogène viral du sarcome du rat Kirsten

**LT** : lymphocytes T

**MLH1** : MutL homologue 1

**MLR** : Monocyte-lymphocyte ratio

**MMR** : *MisMatch Repair*

**MSH2** : mut S homologue 2

**MSH6** : mut S homologue 6

**MSI** : *microsatellite instability*

**MYH** : Mut Y homolog

**NK** : *Natural Killer*

**NKT** : *Natural killer T*

**NLR** : *Neutrophil-lymphocyte ratio*

**OS** : Survie globale.

**PAF** : Polypose Adénomateuse Familiale

**PLR** : *platelet-lymphocyte ratio*

**PMS2** : *postmeiotic segregation increased2*

**RCH** : Rectocolite hémorragique

**ROC** : *Receiver Operating Characteristic.*

**TGF-bêta** : *Transforming Growth Factor bêta*

**TNM** : *Tumor, Nodes, Metastasis*

**TP53** : *Tumor protein 53*

**Treg** : Les lymphocytes T régulateurs

**UICC** : l'union internationale contre le cancer

**VEGF** : *vascular endothelial growth factor*

**WLR** : *white blood cell -lymphocyte ratio*

# *Liste des figures*

<b>Figure 1</b> : Anatomie du colon .....	3
<b>Figure 2</b> : La morphologie du rectum .....	4
<b>Figure 3</b> : Différentes couches de la paroi du côlon .....	4
<b>Figure 4</b> : Séquences d'évolution d'un adénome en cancer .....	6
<b>Figure 5</b> : Incidence et mortalité du cancer colorectal dans le monde par rapport aux autres types de cancer .....	6
<b>Figure 6</b> : l'estimation de l'incidence et la mortalité de cancer colorectal dans le monde selon l'âge et le sexe ...	7
<b>Figure 7</b> : Incidence du cancer colorectal en Algérie par rapport aux autres types de cancer. ....	8
<b>Figure 8</b> : Le processus de développement du cancer colorectal.....	15
<b>Figure 9</b> : L'instabilité chromosomique .....	16
<b>Figure 10</b> : Un modèle proposé pour la réaction immunitaire de l'hôte aux cellules cancéreuses .....	25
<b>Figure 11</b> : Le rôle des différents sous-ensembles de lymphocytes T dans le cancer colorectal .....	27
<b>Figure 12</b> : Mécanisme d'échappement à la réponse immunitaire .....	28
<b>Figure 13</b> : Comparaison des marqueurs systémiques entre le stade M0 et le stade M1 chez les patients atteints de cancers colorectaux. ....	31
<b>Figure 14</b> : Valeurs pronostique des marqueurs inflammatoires pour les patients atteints de cancer colorectal. Courbes de Kaplan-Meier de l'OS pour NLR(A), MLR(B), PLR(C) et WLR(D). ....	35

# *Liste des tableaux*

<b>Tableau I</b> : Stadification TNM / AJCC / UICC/ 2004 du cancer colorectal.....	17
<b>Tableau II</b> : les Valeurs seuils optimales de NLR, PLR, MLR, WLR préopératoires pour la prédiction de la Survie Globale dans les cancers colorectaux.....	32
<b>Tableau III</b> : les caractéristiques complètes du groupe d'étude .....	33
<b>Tableau IV</b> : Caractéristiques clinicopathologiques des cancers colorectaux selon les marqueurs inflammatoires de la Survie Globale.....	34
<b>Tableau V</b> : Classification TNM / AJCC / UICC/ 2018 du cancer colorectal <b>Annexe1</b> .....	55

# Sommaire

Liste des Abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre I : Rappel bibliographique .....</b>	<b>3</b>
<b>I.1. Rappel Anatomique.....</b>	<b>3</b>
<b>I.1.1 Anatomie du côlon et du rectum .....</b>	<b>3</b>
I.1.1.1 Colon : .....	3
I.1.1.2 Rectum : .....	3
<b>I.1.2 Rappel sur l'histologie du côlon et le rectum.....</b>	<b>4</b>
<b>I.1.3 Rappels physiologiques sur le côlon et le rectum.....</b>	<b>5</b>
<b>I.2 Cancer colorectal.....</b>	<b>5</b>
<b>I.2.1 Définition du cancer colorectal : .....</b>	<b>5</b>
<b>I.2.2 Epidémiologie .....</b>	<b>6</b>
I.2.2.1 Dans le monde .....	6
I.2.2.2 En Algérie .....	7
<b>I.2.3 Facteurs de risque .....</b>	<b>9</b>
I.2.3.1 Facteur endogènes .....	9
I.2.3.2 Facteurs exogènes.....	10
<b>I.2.4 Formes histologiques des cancers colorectaux primitifs.....</b>	<b>12</b>
I.2.4.1 Adénocarcinomes : .....	12
<b>I.2.5 Physiopathologie de cancer colorectal. ....</b>	<b>14</b>
I.2.5.1 Les modifications Histologiques : .....	14
I.2.5.2 Les modifications génétiques : .....	15
<b>I.2.6 Classification TNM (Tumor, Nodes, Metastasis) et stade de Cancercolorectal .....</b>	<b>17</b>
<b>I.2.7 Extension tumorale.....</b>	<b>18</b>
I.2.7.1 Extension pariétale.....	18
I.2.7.2 Extension régionale.....	18
I.2.7.3 Extension métastatique .....	18
<b>I.2.8 Facteurs pronostiques .....</b>	<b>18</b>
I.2.8.1 Le stade : .....	18
I.2.8.2 Marges chirurgicales : .....	18
I.2.8.3 Le Grade et type de tumeur : .....	18

I.2.8.4 Taux des marqueurs tumoraux et de l'inflammation : .....	19
<b>I.2.9 Dépistage.....</b>	<b>19</b>
<b>I.2.10 Diagnostic .....</b>	<b>19</b>
I.2.10.1 La coloscopie.....	20
I.2.10.2 Tests sanguins.....	20
I.2.10.3 Imagerie par résonance magnétique .....	20
I.2.10.4 Test moléculaire de la tumeur .....	20
<b>I.2.11 Traitements .....</b>	<b>21</b>
I.2.11.1 Chirurgie .....	21
I.2.11.2 Chimiothérapie .....	21
I.2.11.3 Radiothérapie .....	21
I.2.11.4 Thérapie ciblée .....	22
<b>I.3 Inflammation et cancer colorectal.....</b>	<b>23</b>
<b>I.3.1 Inflammation systémique et cancer colorectal.....</b>	<b>23</b>
I.3.1.1 L'inflammation systémique.....	23
I.3.1.2 L'inflammation et la progression du cancer colorectal .....	23
I.3.1.3 Réponse immunitaire et cancers colorectaux .....	25
I.3.1.4 Mécanisme d'échappement à la réponse immunitaire.....	27
<b>Chapitre II : Matériel et Méthode .....</b>	<b>29</b>
<b>L'objectif de l'étude : .....</b>	<b>29</b>
<b>Chapitre III : Résultats et Discussion.....</b>	<b>31</b>
<b>III.1 Résultats .....</b>	<b>31</b>
III 1.1 Comparaison des marqueurs systémique entre le stade M0 et le stade M1 chez les patients atteints des cancers colorectaux.....	31
III 1.2 Les valeurs seuils optimales de NLR, PLR, MLR, LWR préopératoires selon la survie globale dans les Cancers Colorectaux .....	32
III 1.3 Les caractéristiques clinicopathologiques des patients atteints de cancer colorectal .....	32
III 1.4 Les liens entre les Marqueurs Systémiques et les Caractéristiques Cliniques chez les Patients avec Cancer Colorectal.....	33
III 1.5 Les valeurs pronostique du MLR, PLR, NLR, LWR chez les patients atteints un cancer colorectal.....	34
<b>III .2 Discussion.....</b>	<b>36</b>
<b>Conclusion et perspectives .....</b>	<b>41</b>
<b>Références Bibliographiques .....</b>	<b>42</b>
<b>Annexe</b>	
<b>Résumé</b>	

# **INTRODUCTION**

Le cancer ou tumeur maligne est le résultat de la prolifération d'une famille de cellules anormales qui, au sein d'un organisme pluritissulaire, échappent aux mécanismes de régulation qui assurent un équilibre entre les tissus. Malgré les progrès tangibles réalisés ces dernières décennies dans le domaine des explorations diagnostiques, sa fréquence reste sous-estimée et la mortalité élevée (**Kaoudi A et al., 2014**).

Le cancer colorectal constitue, par sa fréquence et par sa gravité, un problème de santé publique majeur. C'est le troisième cancer dans le monde après le cancer du poumon et du sein. Il représente 10 % d'incidence mondiale, plus de 1,9M de cas et environ 935173 de décès en été enregistré en 2020, (**Global Cancer Observatory ., 2020**).

En Algérie, l'incidence des Cancer Colorectal demeure faible par rapport aux pays développés, en dépit du fait qu'elle est en constante augmentation (OMS) et en même temps se classent à la première place parmi les pays Nord africains, avec environ 32000 morts et plus de 6000 nouveaux cas en 2020 (**Global Cancer Observatory ., 2020**).

Sa fréquence augmente après 45 ans. Il est découvert dans 73% des cas au niveau du colon et de la région recto-sigmoïdienne, et dans 27% des cas dans le rectum. L'âge médian du diagnostic est de 60 ans chez l'homme et 40 ans chez la femme (**Launoy G et al ., 2009**) .

Le CCR a un bon pronostic lorsqu'il est diagnostiqué à un stade précoce. À ce stade, aucun symptôme n'est présent ; c'est pourquoi il est important de sensibiliser le patient au dépistage.

Ces dernières années, la recherche sur la relation entre l'inflammation et les tumeurs a considérablement augmenté, La relation entre l'inflammation systémique et le cancer est bien connue, plusieurs études se sont intéressées aux ratios : **PLR** (platelet-lymphocyte ratio), **NLR** (Neutrophil-lymphocyte ratio), **WLR** (White blood cells -lymphocyte ratio), **MLR** (Monocyte-lymphocyte ratio), comme marqueurs d'une inflammation active ayant un rôle important dans la progression tumorale (**Wangqiang J et al., 2021 ,Wu M et al., 2017, Chen X et al., 2019**) . Notre étude est la première en Algérie qui s'intéresse à ces paramètres dans le cancer colorectal.

Ce travail est réparti en trois volets :

1. Collecte des données de 89 patients atteints de cancer colorectal, suivis dans le service d'oncologie médicale, au niveau du centre de lutte contre le cancer, Draa ben khedda, wilaya de Tizi Ouzou.

2. Calcul des ratios à partir des résultats des formules de numération sanguine (FNS) réalisées avant la mise en route du traitement, au niveau du Laboratoire de Biologie médicale du centre de lutte contre le cancer, Draa ben khedda, Puis application de tests statistiques et stratification en fonction de la survie globale des patients.
3. Interprétation et discussion des résultats et comparaison avec les autres études.

**Chapitre I :**  
**Rappel**  
**bibliographique**

## I.1 Rappel Anatomique

### I.1.1 Anatomie du côlon et du rectum

#### I.1.1.1 Colon :

Le colon ou gros intestin est la partie de l'intestin qui s'étend du caecum où se déverse l'intestin grêle et le rectum. Il mesure environ 1,5 mètre avec un diamètre initial de 8cm, diminuant progressivement pour atteindre 3 à 4cm à sa partie terminale. Le colon est un des segments du gros intestin, comprenant plusieurs parties distinctes (Gaillot A *et al.* , 2006) (Fig 1) :

- Le caecum,
- Le colon droit,
- Le colon transverse,
- Le colon gauche
- Le colon pelvien ou sigmoïde.

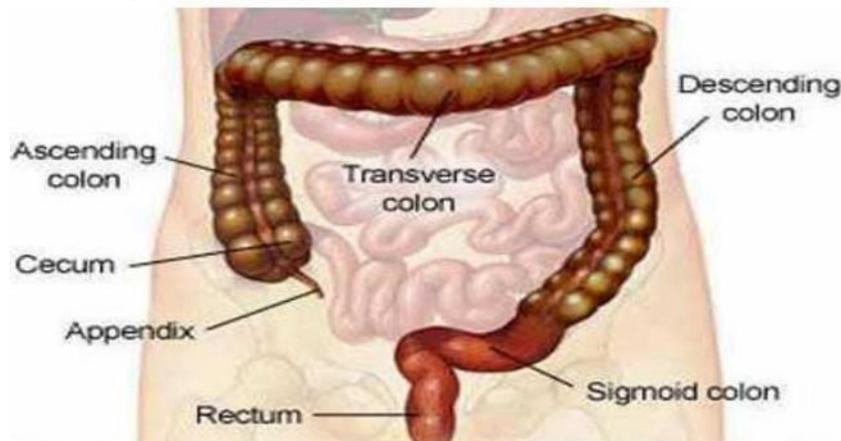


Figure 1 : Anatomie du colon (Gaillot A *et al.* , 2006).

#### I.1.1.2 Rectum :

Le rectum, segment terminal du tube digestif, fait suite au côlon sigmoïde et se termine à la ligne anocutanée ou marge anale. Il comprend 02 segments (Fig 2) .

Un segment pelvien ou ampoule rectale mesure 12 à 15cm de longueur. Il est divisé en 03 parties :

- Le haut rectum (tiers supérieur) : péritonisé au niveau des faces antérieure et latérale
- Le moyen rectum (tiers moyen) : recouvert sur sa face antérieure seulement
- Le bas rectum (tiers inférieur) : est dépourvu de revêtement péritonéal

Un segment périnéal ou canal anal. Il s'agit en fait de la zone sphinctérienne entourée de 2 muscles, sphincter anal interne et sphincter anal externe (Gaillot A *et al.* , 2006).

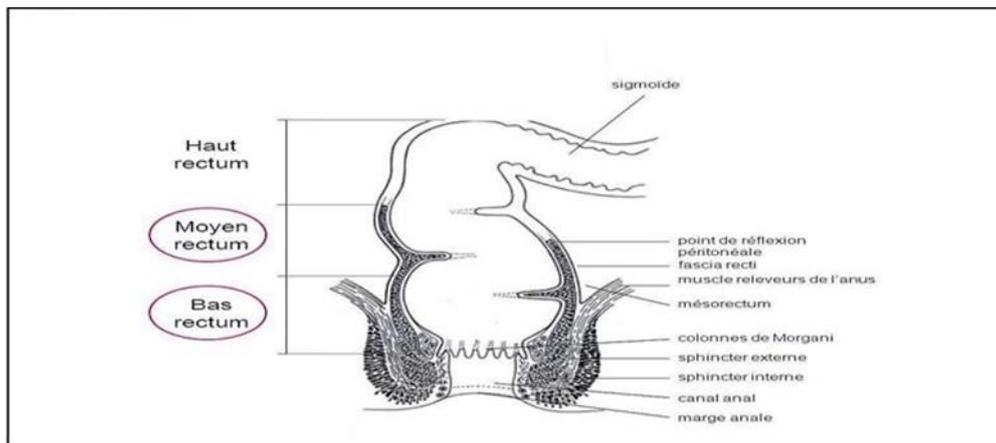


Figure 2: La morphologie du rectum (Gaillot A *et al.*, 2006)

### I.1.2 Rappel sur l'histologie du côlon et le rectum

La paroi du côlon est formée de quatre couches de cellules assurant des fonctions différentes. De l'intérieur vers l'extérieur du côlon, on trouve :

- **La muqueuse**, comportant un épithélium de revêtement qui rentre dans la muqueuse en « Cryptes de Lieberkühn ». Elle assure principalement un rôle d'absorption des nutriments ou de l'eau présents dans la matière en digestion.
- **La sous-muqueuse** est constituée de tissu conjonctif et contient le plexus nerveux de Meissner ainsi que des vaisseaux sanguins et lymphatiques pour la muqueuse.
- **La musculieuse** qui assure les contractions de l'intestin nécessaires au mouvement de son contenu. Elle a une disposition générale en 2 couches de tissu musculaire lisse.
- **La séreuse**, qui est le revêtement extérieur du côlon. Elle est infiltrée de tissu adipeux, et est absente au niveau du rectum (Macfarlane AG *et al.*, 2007) (Fig 3) .

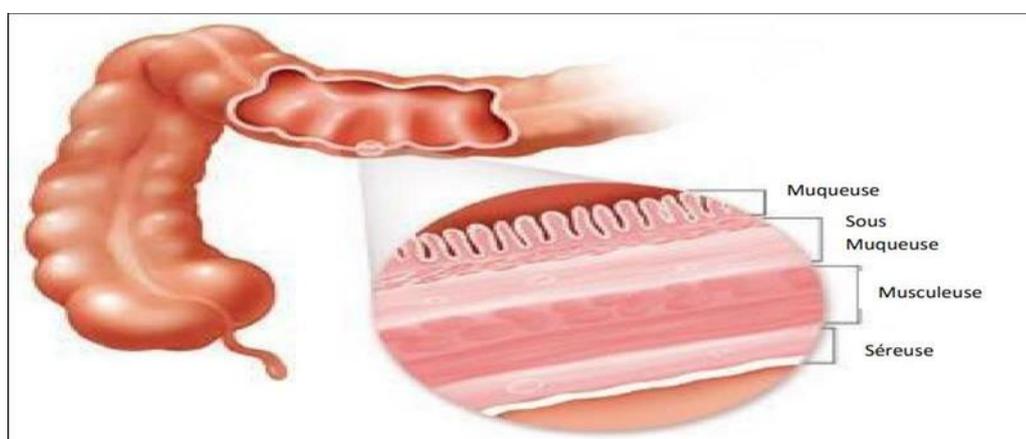


Figure 3 : Différentes couches de la paroi du côlon (Macfarlane AG *et al.*, 2007).

### I.1.3 Rappels physiologiques sur le côlon et le rectum

Le côlon a trois Fonctions :

**La motilité** : Il existe 2 types de motilité dans le côlon, la contraction australe et le mouvement de masse. Les haustra sont des saccules dans le côlon qui lui donnent son aspect segmenté.

La contraction de australe est activée par la présence de chyme et sert à déplacer lentement les aliments vers l'haustra suivante, ainsi qu'à mélanger le chyme pour aider à l'absorption d'eau.

Les mouvements de masse sont plus forts et servent à déplacer rapidement le chyme vers le rectum

- **Absorption d'eau et d'électrolytes** : la plupart des nutriments et jusqu'à 90% de l'eau ont été absorbés par l'intestin grêle
- **Production / absorption de vitamines** : Les vitamines K et B, dont la biotine, sont produites par les bactéries coliques. Ces vitamines sont ensuite absorbées dans le sang. Lorsque l'apport alimentaire de ces vitamines est faible chez un individu, le côlon joue un rôle important dans la réduction de la disparité en vitamines (Azzouz L *et al.*, 2019).
- Et concernent **Le rectum** à un rôle principal et agit comme un réservoir extensible pour les fèces (Mahadevan AG *et al.*, 2017).

## I.2 Cancer colorectal

### I.2.1 Définition du cancer colorectal :

Le cancer colorectal est un cancer siégeant dans la région du colon et du rectum caractérisé par une prolifération anormale de cellules et par la formation de carcinomes glandulaires aux adénocarcinomes (Hill MJ *et al.*, 1978).

C'est le cancer le plus fréquent du tube digestif, il résulte de l'accumulation des mutations dans différents gènes au sein des cellules qui tapissent la couche la plus interne de la paroi colique appelée « muqueuse ». Ces mutations sont responsables de la prolifération excessive et anarchique de ces cellules qui aboutit à la formation de petites tumeurs initialement bénignes appelées « adénomes » ou « polypes adénomateux ». Ces polypes peuvent se transformer secondairement en tumeurs malignes c'est -à dire cancéreuse (également appelées « adénocarcinomes ») ayant la capacité d'infiltrer progressivement l'épaisseur de la paroi colique puis de diffuser à distance du colon pour donner naissance à des métastases (De Gramont A *et al.*, 2012).



Figure 4 : Séquences d'évolution d'un adénome en cancer (De Gramont A *et al.*, 2012).

## I.2.2 Epidémiologie

### I.2.2.1 Dans le monde

Le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer le plus fréquemment diagnostiqué au cours des dernières années et la deuxième cause de décès par cancer dans le monde. Selon les estimations de (*Global Cancer Observatory ., 2020*), plus de 1.9M nouveaux cas de cancer colorectal et 935173 décès (515637 hommes et 419536 femmes) ont été enregistrés (Fig 5) .

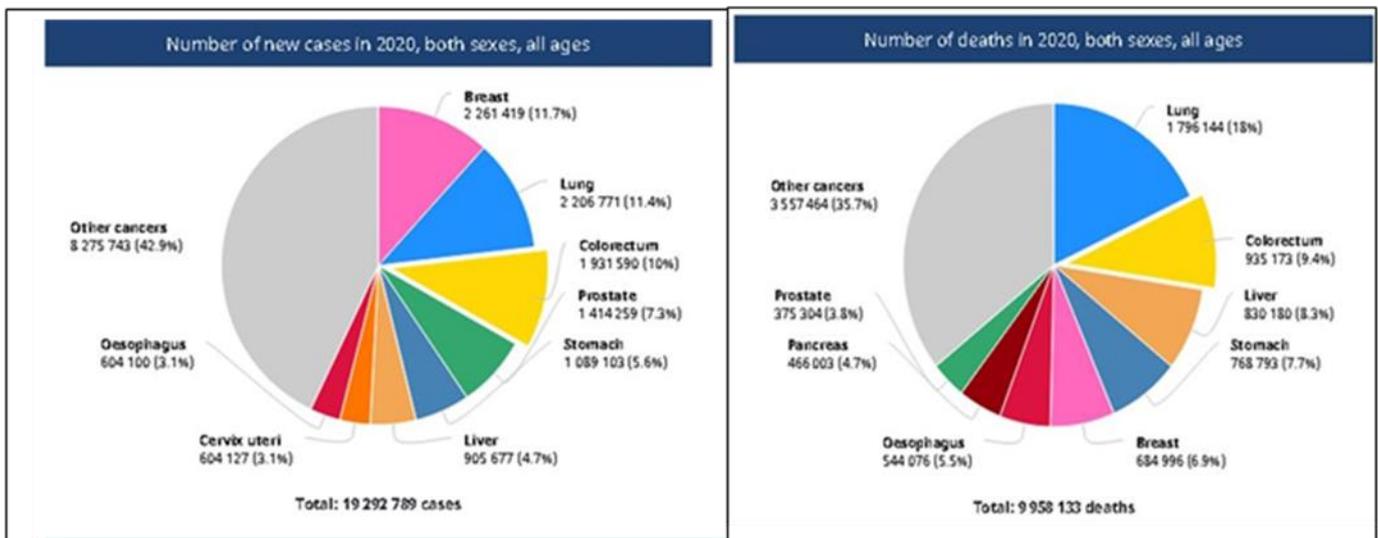
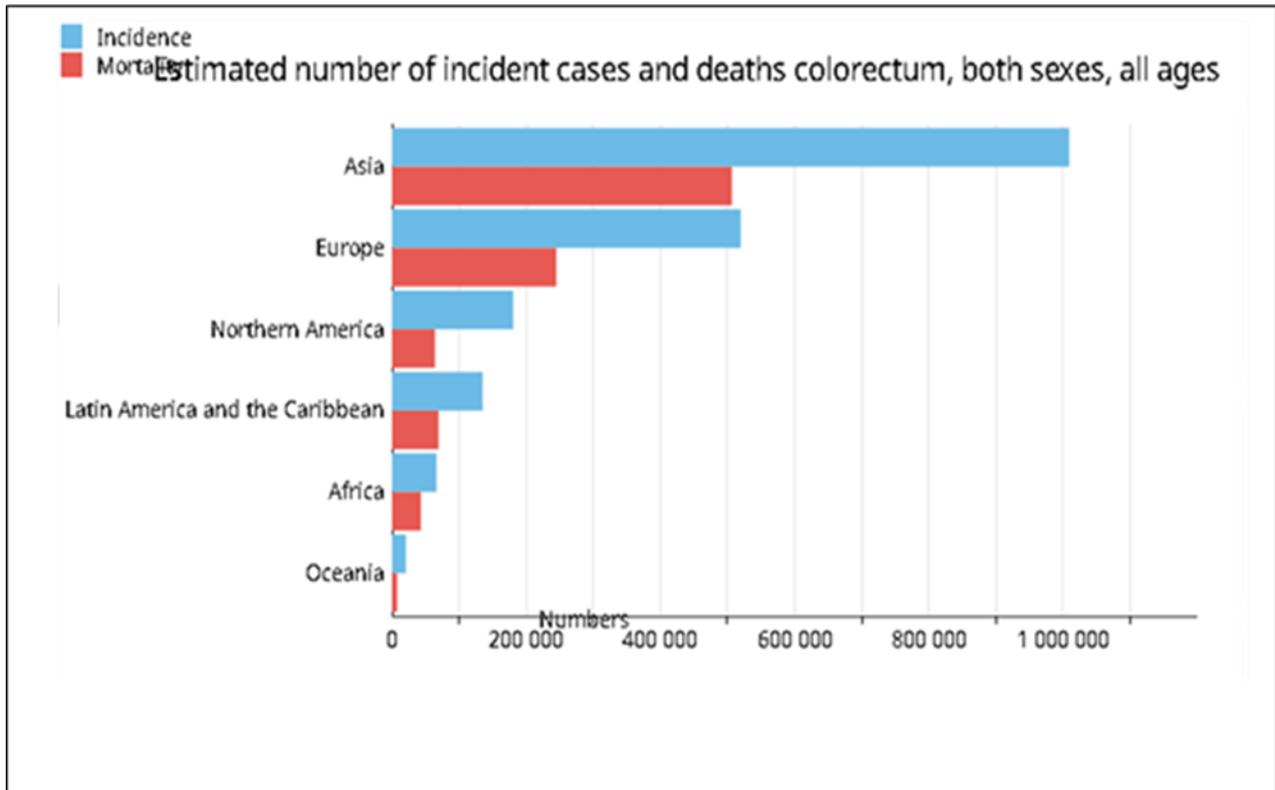


Figure 5 : Incidence et mortalité du cancer colorectal dans le monde par rapport aux autres types de cancer (*Global Cancer Observatory., 2020*).

Le cancer colorectal (CRC) est la deuxième cause de décès par cancer aux États-Unis, En 2020, environ 147 950 personnes recevront un diagnostic de CCR et 53 200 mourront de la maladie, dont 17 930 cas et 3 640 décès chez les personnes âgées de moins de 50 ans (*Rebecca L et al., 2020*).

En 2020 l'estimations d'incidence de caner colorectale en Asie étaient de 1009400 nouveaux cas et en Afrique étaient de 66198 nouveaux cas en été enregistré (*Global Cancer Observatory., 2020*) ( Fig 6).



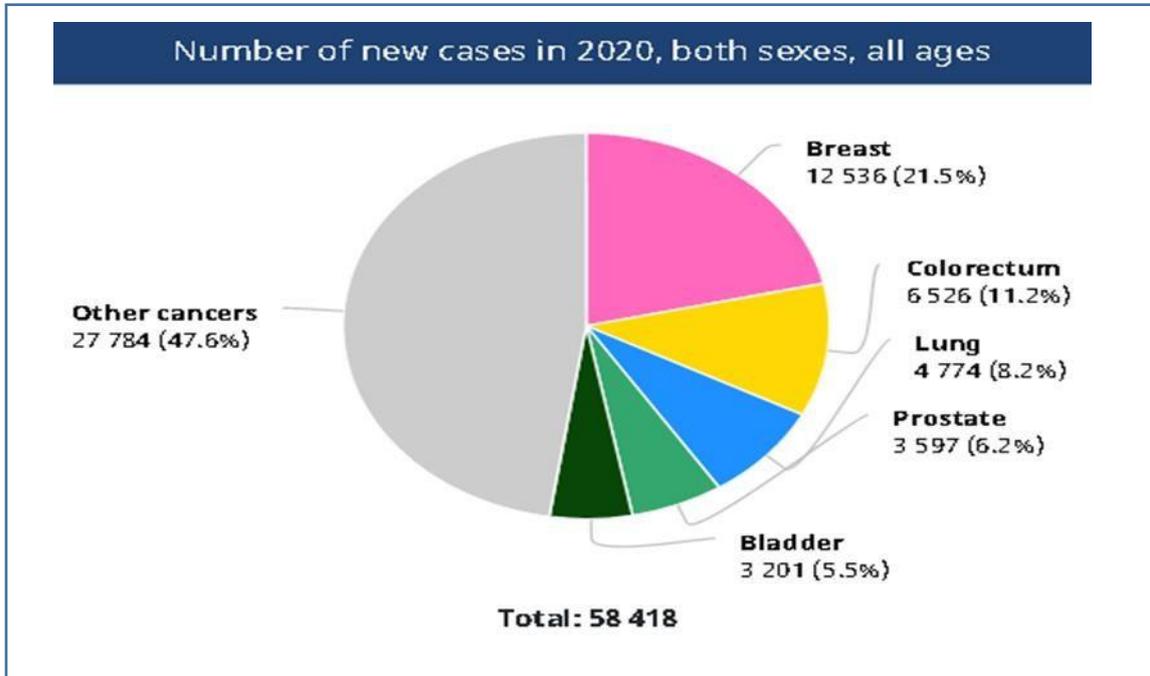
**Figure 6** :l'estimation de l'incidence et la mortalité de cancer colorectal dans le monde selon l'age et le sexe (*Global Cancer Observator ., 2020*).

### I.2.2.2En Algérie

En Algérie le cancer colorectal est classée au deuxième rang des cancers les plus fréquents après le cancer du sein, donc il constitue de plus en plus un problème majeur de santé publique par sa fréquence et sa gravité (*Abderrahmane R et al., 2015*) .

L'incidence du Cancer colorectal était estimée à 6526 (11.2%) nouveaux cas par ans : il représente le troisièmecancer chez les hommes (3458 cas soit 12.7%) après le cancer du poumon et de la prostate, et le deuxième chez les femmes (3068 cas soit 9.9%) après le cancer du sein. (**Fig 7**).

La mortalité par CCR en Algérie se situe au 3ème rang avec 32 802 décès estimés en 2020, tous sexes confondus, derrière le cancer du sein et le cancer du poumon (*Global Cancer Observatory ., 2020*).



**Figure 7** : Incidence du cancer colorectal en Algérie par rapport aux autres types de cancer (*Global Cancer Observatory ., 2020*).

## **I.2.3 Facteurs de risque**

### **I.2.3.1 Facteur endogènes**

#### **I.2.3.1.1 L'âge et Sexe**

L'incidence croît avec l'âge à partir de 40 ans. L'âge médian se situe entre 65 et 70 ans pour les deux localisations, alors que l'âge médian est de 50 à 54 ans pour les lésions bénignes du côlon et 55 à 54 ans pour les lésions bénignes du rectum, et du canal anal dans le sexe masculin. Dans le sexe féminin les âges médians sont respectivement de 55 à 59 ans et de 50 à 54 ans (**Allain D et al., 1989**).

#### **I.2.3.1.2 Les antécédents personnels ou familiaux et les facteurs génétiques**

Le risque d'avoir un cancer colorectal est plus élevé lorsqu'un ou plusieurs parents du premier degré ont déjà été atteints par la maladie, notamment avant l'âge de 50 ans (**Jasperson I et al., 2010**).

Deux formes familiales, liées à des mutations génétiques spécifiques, sont identifiées :

- **La polyadénomatoase familiale (PAF)** : C'est une maladie causée par des mutations, notamment au niveau des gènes APC (adenomatous polypsis coli) et MYH (MutY homolog). La PAF est à l'origine de 1% des cancers du côlon et se caractérise par le développement de centaines ou de milliers de polypes dans la paroi interne du côlon et du rectum dès l'adolescence. (**Half E et al., 2009**) .
- **Le syndrome de Lynch** : ou cancer héréditaire du côlon sans polypose (HNPCC, Hereditary non polyposis colon cancer), caractérisé par des mutations dans les gènes impliqués dans le système de réparation des mésappariements de l'ADN (famille des gènes MMR). Ces mutations entraînent des accumulations d'insertions/délétions qui peuvent être sur des gènes pro- oncogéniques ou suppresseurs de tumeurs. (**Lynch HT et al., 1996**).

#### **I.2.3.1.3 Les polypes**

La présence de polypes adénomateux sur la paroi du côlon et du rectum accroît sensiblement le risque de CCR. Un polype est une excroissance retrouvée dans la lumière colique qui peut être de nature bénigne ou maligne. (**Ali EA et al., 2017**).

Deux catégories de polypes du côlon ou du rectum sont retrouvées :

**Les polypes qui demeureront bénins** comme les polypes hyperplasiques, muqueux, les pseudopolypes inflammatoires, les polypes hamartomateux, rencontrés chez les sujets jeunes.

**Les polypes adénomateux**, appelés aussi adénomes, qui représentent environ 70 % des

polypes. Ils se développent à partir des glandes situées dans la muqueuse du côlon ou du rectum. Environ 80 % des CCR se développent à partir d'un adénome bénin. (**Ali EA et al., 2017**).

#### **I.2.3.1.4 Les maladies inflammatoires chroniques**

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 géo-cellulaires sans nécroses centrales 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 RM et al., 2014**).

Il est estimé que les personnes atteintes des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) ont 4 à 20 fois plus de chance de développer un CCR. Le mécanisme moléculaire sous-tendant la cancérogénèse colorectale est la production de radicaux libres causée par l'inflammation, qui affectent la régulation de nombreux gènes impliqués dans la cancérogénèse (**Beaugerie et al., 2020**).

### **I.2.3.2 Facteurs exogènes**

#### **I.2.3.2.1 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 M et al., 2013**). Une autre étude montre que 12% des décès par un CCR sont attribués 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 E et al., 2008**).

#### **I.2.3.2.2 L'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 I 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 adduit créant une lésion primaire néfaste lors de la réplication et la transcription ce qui initie un cancer (**Pöschl G et al., 2004**).

**I.2.3.2 .3 L'alimentation**

L'alimentation est considérée comme l'un des plus importants facteurs contribuant au risque de ce cancer et pourrait rendre compte de 25 à 40% des causes de cancer accessibles à la prévention ; elle est le facteur exogène le plus important identifié à ce jour dans l'étiologie du cancer colorectal, tel que les régimes riches en protéines, en particulier les régimes riches en viandes rouges et les régimes trop riches en graisses, surtout celles d'origine animale (**Ezzahra I et al., 2019**).

**I.2.3.2 .4 L'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 JL et al., 2009**).

**I.2.3.2 .5 Les infections virales :**

Au fil des dernières décennies, il a été observé que les infections par *Helicobacter pylori*, le virus Epstein-Barr, les virus du papillome humain (VPH), les polyomavirus humains et les herpèsvirus présentent des caractéristiques qui pourraient potentiellement contribuer à la carcinogénèse du cancer colorectal. Ces virus codent pour des protéines oncogènes, capables d'exercer des effets oncogènes à travers divers mécanismes. Ils peuvent détourner les processus normaux des cellules, par exemple, le grand antigène T exprimée par le SV40 peut déclencher la synthèse de l'ADN viral et favoriser l'entrée des cellules dans la phase S du cycle cellulaire. De plus, ces protéines peuvent se lier à des régulateurs de la croissance des tumeurs cellulaires tels que p53 et pRb, contournant ainsi les points de régulation du cycle cellulaire et perturbant les mécanismes de contrôle de la croissance cellulaire. Ils peuvent également inhiber l'apoptose cellulaire, causer des dommages directs à l'ADN, induire une instabilité génomique et moduler le microenvironnement cellulaire (**Hongda C et al., 2015**).

**I.2.3.2 .6 Les infections bactériennes :**

Le côlon humain est également l'endroit anatomique abritant le plus grand nombre de microbes. Il est donc naturel d'anticiper un rôle des microbes, en particulier des bactéries, dans la

carcinogène colorectale en particulier :

Les souches d'*E. faecalis* diffèrent par leur capacité à produire des espèces réactives d'oxygène capables d'induire des dommages à l'ADN et une instabilité génomique, et les souches d'*E. faecalis* produisant des anions superoxydes extracellulaires ont été proposées comme initiateurs du CRC (Cynthia L *et al.*, 2014) .

Plusieurs types d'*E. Coli* présentant des facteurs génotoxiques définis (par exemple, facteur nécrosant cytotoxique ou toxine de distension cytolétale) ou non définis ont également été isolés de la muqueuse colique, bien qu'il existe peu de données sur leurs associations avec le CCR humain (Buc E *et al.*, 2013).

## **I.2.4 Formes histologiques des cancers colorectaux primitifs**

### **I.2.4.1 Adénocarcinomes :**

Les adénocarcinomes (ADK) constituent l'immense majorité des cancers colorectaux et représentent 95 % des cas. Ils compliquent un adénome dans 60% à 80% des cas .

#### **I.2.4.1.1 Aspects macroscopiques :**

Comme dans tous les cancers de surface, l'aspect macroscopique est une combinaison de végétation d'ulcération et d'infiltration.

On distingue les formes suivantes :

##### **I.2.4.1.1.1 Forme ulcéro-infiltrant**

C'est la plus fréquente des formes macroscopiques (65%) de façon schématique, elles sont faites d'une ulcération mesurant plusieurs centimètres de diamètre, à versant externe recouvert de muqueuse normale et à versant interne carcinomateux.

##### **I.2.4.1.1.2 Forme végétant**

Représente environ 25% des formes macroscopique. C'est une masse xérophytique sessile, irrégulière et friable, faisant saillie dans la lumière colique. La masse tumorale peut atteindre 10 cm de diamètre. (Mallemd D *et al.*, 2010).

#### **I.2.4.1.2 Aspects histologiques :**

Les ADK se développent à partir de l'épithélium glandulaire dont ils tendent à reproduire de près ou de loin la cytologie et l'architecture. On distingue la forme histologique courante et la forme histologique particulière (Viguiet J *et al.*, 2003).

##### **I.2.4.1.2.1 Les Formes histologiques courantes :**

Il s'agit ADK lieberkuhnien plus au moins différencié, selon les caractères d'organisation des cellules tumorales et selon le degré de mucosécrétion (**Viguiet J et al., 2003**) les classe en :

#### **I.2.4.1.2.1.1 ADK bien différencié**

(**70 à 75%**) Ce type d'ADK est caractérisé par une structure glandulaire avec des tubes réguliers, bordés par un revêtement fait de cellules cylindriques à noyau uniforme en taille et en forme, la polarité cellulaire est bien visible l'épithélium glandulaire reste uni stratifié. La mucosécrétion est conservée ou diminuée.

#### **I.2.4.1.2.1.2 ADK moyennement différencié**

(**10%**) Ce type d'ADK est caractérisé par des tubes glandulaires légèrement irréguliers, riches en mitoses, on note également des massifs cellulaires pleins creusés de cavités cribiformes, polarité cellulaire peu nette ou absente.

#### **I.2.4.1.2.1.3 ADK peu ou indifférencié**

(**5%**) Par de très rares tubes glandulaires très irréguliers, au sein d'un stroma fibro-inflammatoire abondant baignent des cellules isolées, ou groupées en amas ou des travées de cellules indifférenciées, La sécrétion du mucus est mise en évidence par les colorations périodique acideshift (PAS) très monôme. (**Viguiet J et al., 2003**).

#### **I.2.4.1.2.2 Les Formes histologiques particulières :**

Selon (**Mallemd D et al., 2010**). On distingue ces formes histologiques particulières

##### **I.2.4.1.2.2.1 ADK mucineux**

(Colloïde muqueuse) Ces ADK colloïdes ou mucineux représentent 17% des tumeurs et se caractérisent par de large plages de mucus parsemés de cellule tumorales indépendantes, l'aspect macroscopique est gélatineux colloïde.

##### **I.2.4.1.2.2.2 Carcinomes à cellules indépendantes**

(Carcinomes anaplasiques) Les carcinomes à cellules indépendantes (carcinomes anaplasiques) sont rares, représentent environ 4 % des adénocarcinomes. Plus de 50 % des cellules tumorales sont des cellules indépendantes avec une gouttelette de mucus intracytoplasmique.

##### **I.2.4.1.2.2.3 ADK à cellules claires**

Quelques cas seulement, ont été décrits. Ils ressemblent aux ADK à cellules claires du rein (Tumeur de Grawitz). Les cellules néoplasiques contiennent du glycogène. Elles expriment

souvent l'antigène carcinoembryonnaire ACE.

#### **I.2.4.1.2.2.4 Carcinome adénosquameux**

(Carcinome malpighien) Ce sont des ADK contenant de nombreux foyers malpighiens. Ils sont probablement secondaires à l'évolution d'une métaplasie malpighienne dans les polypes (Mallemd D *et al.*, 2010).

### **I.2.5 Physiopathologie de cancer colorectal.**

La plupart des tumeurs se développent via un processus en plusieurs étapes impliquant des séries de changements histologiques, morphologiques et génétiques qui s'accumulent au cours du temps

#### **I.2.5.1 Les modifications histologiques :**

Le développement de la tumeur, à travers les différentes couches de la paroi du côlon, est un point clé pour orienter la meilleure stratégie thérapeutique à mettre en place.

Plus de 90% des CCR sont des adénocarcinomes c'est à dire développés aux dépens de l'épithélium de la muqueuse colorectale. Cet épithélium s'invagine pour former les glandes (ou cryptes) de Lieberkühn. Il existe plusieurs types d'adénocarcinomes, avec dans 95% des cas les adénocarcinomes Lieberkühniens. Presque toutes ces tumeurs trouveraient leur origine dans un adénome bénin ou un polype. D'autres types de tumeurs cancéreuses peuvent survenir mais elles sont beaucoup plus rares : tumeurs carcinoïdes, sarcomes, lymphomes (*Institut national du cancer*).

**La première étape** du développement du CCR est l'apparition d'une hyperprolifération de l'épithélium colique. Sur le plan morphologique, la première anomalie détectable est le foyer de cryptes aberrantes.

Il en existe 2 formes, hyperplasiques et dysplasiques. La prolifération anormale de cellules immatures tend à s'accumuler à l'intérieur et au-dessus de la muqueuse, et aboutit à la formation de polypes adénomateux. Il s'agit d'une véritable lésion pré-cancéreuse qui correspond déjà à la multiplication de cellules mutées. Certains polypes adénomateux vont augmenter de taille et être le siège de modifications morphologiques progressivement croissantes appelées dysplasie (**Fig 8**).

La dysplasie comprend des anomalies cellulaires (aux 13 niveaux nucléaires et cytoplasmiques) et architecturales. Les anomalies sont d'intensité variable, classées en dysplasie de bas et haut grade. (Fearon ER *et al.*, 1990)

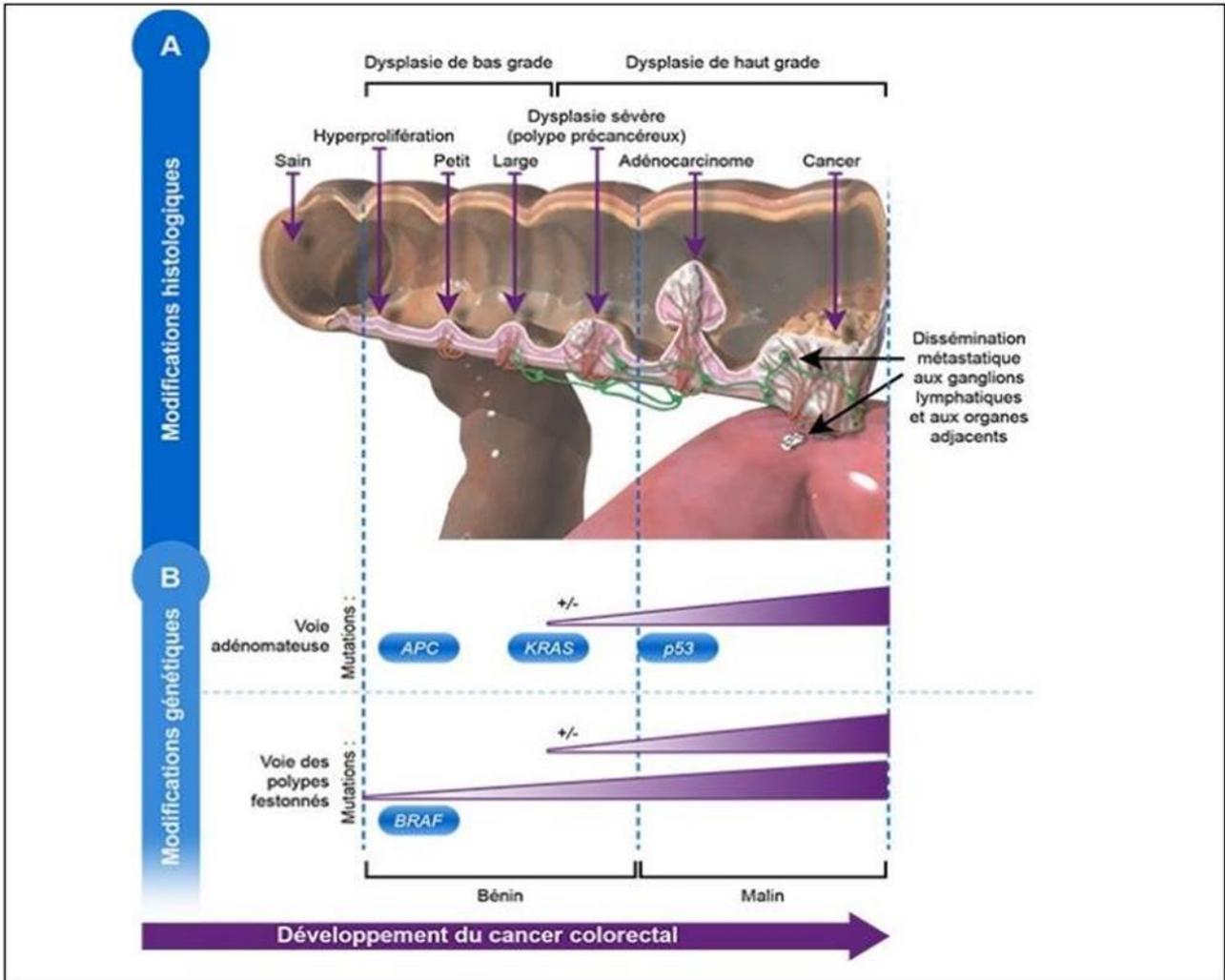


Figure 8 : Le processus de développement du cancer colorectal (Fearon E *et al.*, 1990).

### I.2.5.2 Les modifications génétiques :

La transformation d'une cellule épithéliale colique normale en cellule cancéreuse serait liée à l'accumulation successive de mutations activatrices d'oncogènes (action positive sur la prolifération cellulaire) et de mutations inactivatrices de gènes suppresseurs de tumeurs (action négative sur la prolifération cellulaire) (Tariq K *et al.*, 2016).

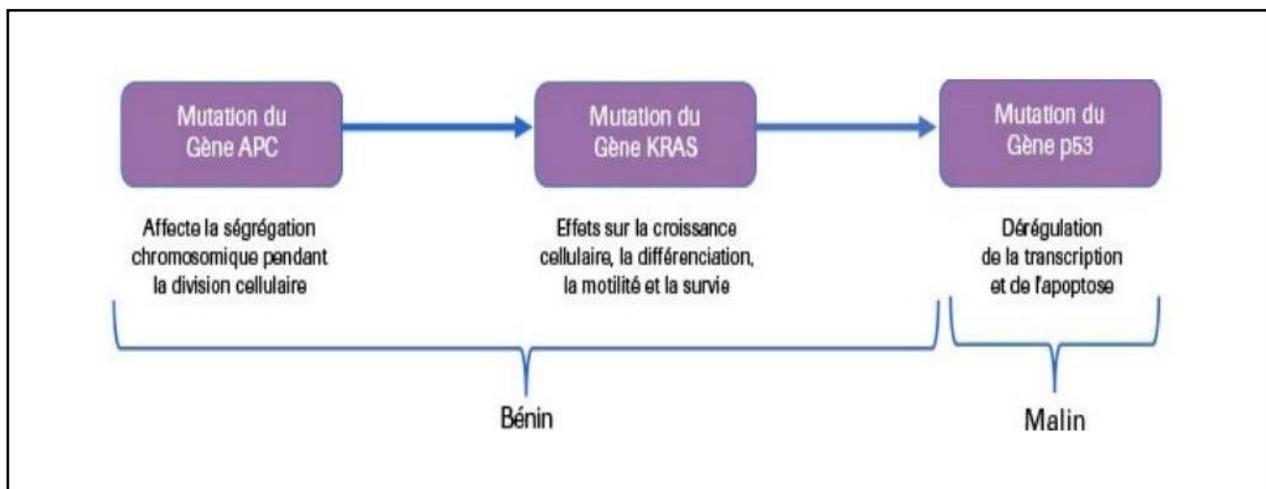
Les CCR peuvent découler d'un ou de la combinaison de trois mécanismes différents (Tariq K *et al.*, 2016).

#### I.2.5.2.1 L'instabilité chromosomique (CIN)

Les cancers CIN (chromosome instability) sont caractérisés par une perte de chromosome(s) ou de fragments chromosomiques lors des phénomènes de mitose (Fearon E *et al.*, 1990). Ils représentent environ 65 à 70% des CCR sporadiques. Du point de vue moléculaire, ces cancers sont caractérisés par une aneuploïdie des cellules tumorales,

des pertes alléliques fréquentes, ainsi que de nombreuses mutations activatrices d'oncogènes ou inactivatrices de gènes suppresseurs de tumeurs. La voie CIN classique se caractérise ainsi par une accumulation de mutations en cascade (**Fig 9**) (**Tariq K et al., 2016**).

Elle commence par l'inactivation du gène APC (Adenomatous Polyposis Coli) (5q21). Cette mutation peut parfois être germinale et est alors responsable de la polypose adénomateuse familiale (PAF) qui est une des causes les plus fréquentes de CCR héréditaires. Elle est suivie par la mutation secondaire de l'oncogène KRAS (12p12) qui favorisera la progression tumorale, et de l'inactivation du gène suppresseur tumoral TP53 (**Fried L et al., 2001**).



**Figure 9** : L'instabilité chromosomique (**Tariq K et al., 2016**).

### I.2.5.2.2 L'instabilité micro satellitaire (MSI)

Cancers MSI (microsatellite instability) causés par la perturbation des gènes de réparation de l'ADN. L'instabilité microsatellitaire résulte de la défaillance du système de détection et de réparation de mésappariement des bases de l'ADN : système MMR (Mismatch Repair).

L'instabilité microsatellitaire peut entraîner la réplication de séquences d'ADN répétitives dans des régions courtes non codantes (microsatellites) dont peut résulter une susceptibilité accrue à des mutations génétiques ultérieures. Les quatre gènes clés de ce système identifiés à ce jour chez l'homme sont : mut L homologue 1 (MLH1), mut S homologue 2 (MSH2), mut S homologue 6 (MSH6) et postmeiotic segregation increased 2 (PMS2) (**Tariq K et al., 2016**).

**I.2.5.2.3 L’hyperméthylation des ilots CpG (CIMP)**

C’est une anomalie qui affecte entre 20 et 30 % des tumeurs sporadiques. Cette caractéristique provoque la désactivation de nombreux gènes suppresseurs de tumeur en raison de l’hyperméthylation de leurs promoteurs. (Toyota M *et al.*, 1999).

**I.2.6 Classification TNM (Tumor, Nodes, Metastasis) et stade de Cancercolorectal**

La classification TNM est un système de classification d’une tumeur maligne. Il est principalement utilisé dans les tumeurs solides et peut être utilisé pour aider à la stadification pronostique du cancer. Un système de classification standard améliore la communication entre les prestataires et permet un meilleur partage d’informations et une meilleure recherche entre les populations. Le système repose sur l’évaluation de la tumeur, des ganglions lymphatiques régionaux et des métastases à distance (Ryan D *et al.*, 2023) (annexeI)

Le stade est le meilleur facteur prédictif de survie pour les patients atteints d’un cancer colorectal. Une stadification précise est également essentielle pour une prise en charge appropriée des patients et une recherche clinique significative (George J *et al.*, 2018) (Tableau I).

**Tableau I :** Stadification TNM / AJCC / UICC/ 2004 du cancer colorectal (George J *et al.*, 2018)

Quand T et	Quand N et	Et M	Donc le stade et
Tis	N0	M0	0
T1 /T2	N0	M0	I
T3	N0	M0	IIA
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T1/T2	N1 /N1c	M0	IIIA
T1	N2a	M0	IIIA
T3/T4a	N1/N1c	M0	IIIB
T2/T3	N2a	M0	IIIB
T1/T2	N2b	M0	IIIB
T4a	N2a	M0	IIC
T3/T4a	N2b	M0	IIC
T4b	N1/N2	M0	IIC
Tout T	Tout N	M1a	IVA
Tout T	Tout N	M1b	IVB
Tout T	Tout N	M1c	IVC

### **I.2.7 Extension tumorale**

#### **I.2.7.1 Extension pariétale**

À partir de la muqueuse, le cancer envahit en profondeur les différentes couches de la paroi colique (muqueuse, musculuse et séreuse), puis les organes de voisinage et parfois la paroi abdominale (Jean M *et al.*, 1998).

#### **I.2.7.2 Extension régionale**

L'extension se fait surtout par voie lymphatique, le long des vaisseaux mésentériques, pouvant intéresser successivement les ganglions paracoliques, intermédiaires et pédiculaires. Il peut y avoir également un envahissement veineux au niveau des veines intra ou extra pariétales (Michel M *et al.*, 1994).

#### **I.2.7.3 Extension métastatique**

Les métastases cancéreuses représentent la dernière étape de l'évolution spontanée de la plupart des cancers. La première étape est l'extension locale du cancer initie la deuxième étape et sa propagation aux ganglions lymphatiques voisins par l'intermédiaires des canaux lymphatique situées dans les tissus. L'étape métastatique, par le biais de la circulation sanguine, peut aboutir à une dissémination du cancer à grandedistance et dans plusieurs organes. Les autres localisationsétant plus rares (péritoine, poumons, os, cerveau) (Claude N *et al.*, 2000).

### **I.2.8 Facteurs pronostiques**

#### **I.2.8.1 Le stade :**

Est le facteur pronostique le plus important du cancer colorectal.

#### **I.2.8.2 Marges chirurgicales :**

Lors de l'ablation d'une tumeur colorectale, le chirurgien enlève également une marge de tissu saintout autour. Le pronostic est meilleur quand il n'y a pas de cellules cancéreuses dans le tissu enlevé avec la tumeur que lorsqu'on observe des cellules cancéreuses dans ce tissu.

#### **I.2.8.3 Le Grade et type de tumeur :**

Les cancers de haut grade engendrent un pronostic plus sombre que les cancers de bas grade.

#### I.2.8.4 Taux des marqueurs tumoraux et de l'inflammation :

- **Antigène carcinoembryonnaire(ACE)** : est une protéine qu'on trouve normalement en très petite quantité dans le sang des adultes. Il peut y avoir une hausse du taux sanguin de l'ACE en présence de certains types de cancer et d'affections non cancéreuses (bénignes). Plus le taux d'ACE est bas avant la chirurgie, meilleur est le pronostic.
- **Antigène carbohydre 19-9 (CA 19-9)** : est une protéine qu'on détecte à la surface de certaines cellules cancéreuses. On peut l'observer dans le sang quand il est libéré par les cellules cancéreuses (**Tirapu I et al., 2006**).

#### I.2.9 Dépistage

Le dépistage consiste à vérifier la présence de la maladie chez les personnes qui ne présentent pas de symptômes de la maladie. Les tests de dépistage peuvent détecter le cancer colorectal avant l'apparition de tout symptôme ce fait par plusieurs techniques :

**Test Hemocult II et tests immunochimiques** : Ce test est considéré comme le plus courant et consiste à rechercher du sang occulte dans les selles (test au gâïac) tous les 2 ans chez les personnes âgées de 50 à 75 ans (**Winawer S et al., 2007**).

**Sigmoïdo scopie flexible** : permet un examen direct de la surface interne d'intestin jusqu'à 60cm environ de la marge anale. Cette technique peut détecter des polypes colorectaux et des cancers (**Winawer S et al., 2007**).

**La coloscopie** : indiqué chez les patients ayant obtenu un résultat positif aux tests biochimiques elle peut également servir à guider des décisions diagnostiques et thérapeutiques permettant la stratification pour subir d'autres tests et évaluations (**Aishwarya R et al., 2023**).

#### I.2.10 Diagnostic

Le fait de diagnostiquer le cancer colorectal à un stade précoce, en association avec le dépistage, est lié à un pronostic favorable et à une réduction de la mortalité. Lorsqu'il est identifié à un stade précoce, cela entraîne une diminution de la morbidité et des coûts. Toutefois, seuls 40 % des cas de cancer colorectal sont diagnostiqués à un stade précoce. En conséquence, la plupart des cas de cancer colorectal sont détectés en présence de symptômes spécifiques suivent : (**Siminoff L et al., 2015**).

- des rectorragies ;
- des symptômes digestifs (troubles du transit, douleurs abdominales) ;
- alternance diarrhée/constipation ;
- une masse abdominale ou rectale ;

- une obstruction intestinale ;
- **Examens complémentaires**

### **I.2.10.1 La coloscopie**

La coloscopie optique (OC) reste l'enquête de référence dans la détection précoce du CCR. La coloscopie permet de prélever des échantillons de biopsie pour un diagnostic définitif avec une possibilité simultanée de polypectomie thérapeutique, améliorant ainsi une prévention à long terme des décès par CCR (**Kekelidze M et al., 2013**).

### **I.2.10.2 Tests sanguins**

Chez les patients atteints d'un cancer colorectal nouvellement diagnostiqué, commander des tests pour le niveau d'antigène carcino-embryonnaire sérique (CEA) (**Kekelidze M et al., 2013**).

### **I.2.10.3 Imagerie par résonance magnétique (IRM)**

L'IRM est le meilleur test d'imagerie pour localiser des métastases dans le tissu hépatique pour trouver où le cancer colorectal s'est développé dans le tissu hépatique.

une tomodensitométrie (TDM) de la poitrine, de l'abdomen et du bassin pour la détection des métastases et la stadification de la maladie (**Mao Y et al., 2020**).

### **I.2.10.4 Test moléculaire de la tumeur**

Les marqueurs moléculaires qui prédisent la réponse à une thérapie ou à un schéma thérapeutique spécifique sont appelés biomarqueurs prédictifs (**Sepulveda A et al., 2017**).

La recherche de déficit du système MMR peut être réalisée soit en recherchant une extinction de l'une des protéines MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2 ou d'un couple de protéine (MLH1/PMS2 ou MSH2/MSH6) en immunohistochimie ou en recherchant une instabilité des microsatellites en biologie moléculaire à partir de coupes tissulaires sur biopsie ou prélèvements tumoraux opératoires (**Ward R et al., 2005**).

La recherche d'instabilité microsatellitaire est recommandée dans de très nombreuses situations cliniques à tel point que certains recommandent une recherche systématique dans tous les CCR (**Tiwari A et al., 2016**).

Cependant la recherche des mutations tel que mutation RAS / BRAF peut être effectuée par différentes techniques de biologie moléculaire à partir de coupes tissulaires sur la biopsie ou les prélèvements tumoraux de la pièce opératoire. L'intérêt de la recherche de mutation BRAFV600E et PI3K pour cette même indication pronostique et thérapeutique est actuellement (**Dietel M et al., 2015**).

## I.2.11 Traitements

Les traitements du CCR ont pour objectifs de ralentir la tumeur primaire et ses métastases, et de réduire les récurrences. Les stratégies thérapeutiques des CCR sont définies pour chaque patient en fonction de la localisation et du stade TNM de la tumeur.

### I.2.11.1 Chirurgie

En chirurgie deux formes s'y présentent,

Les formes non compliquées : l'extension tumorale dépasse rarement 1 à 2 cm

Au-delà de la tumeur macroscopique ainsi des marges de sécurité de 5cm sont suffisantes

Les formes compliquées : dans certains cas de formes compliquées occlusives ou perforantes, l'intervention est réalisée en plusieurs temps, avec colostomie (**Daly S et al., 2003**).

### I.2.11.2 Chimiothérapie

On appelle chimiothérapie l'administration de médicaments anticancéreux (médicaments chimio thérapeutiques) qui sont injectés d'ordinaire par piqûre ou par perfusion intraveineuse ou parfois en pilule, pour détruire les cellules cancéreuses. Ils endommagent aussi les cellules saines et peuvent provoquer des effets secondaires. Cependant, l'atteinte des cellules saines est temporaire, elles se régénèrent d'elles-mêmes une fois le traitement terminé (**Institut national de cancer 2011**).

### I.2.11.3 Radiothérapie

La radiothérapie détruit les cellules cancéreuses dont la croissance est incontrôlable, mais elle peut également endommager les cellules saines environnantes. Heureusement, elles sont capables de se régénérer après la fin de la thérapie (**Smalley S et al., 2006**). On a rarement recours à la radiothérapie pour le cancer du côlon parce que le côlon est assez mobile et les cancers même superficiels ont tendance à s'écarter des structures

avoisinent et le risque local de contamination par le cancer est faible. L'intestin grêle est également proche, ce qui limite encore le type et la dose de rayonnements qui pourraient être nécessaires (**Kekelidze M et al., 2013**).

#### I.2.11.4 Thérapie ciblée

Les traitements cytotoxiques des cancers sont limités en raison de l'instabilité génétique des tumeurs solides, de l'acquisition de résistance aux médicaments par les cellules tumorales et de l'hypertension interstitielle au sein des tumeurs. Pour surmonter ces limites, la recherche en oncologie s'est tournée vers les thérapies ciblées, qui visent des molécules impliquées dans les mécanismes de cancérogenèse. Deux cibles thérapeutiques prometteuses pour le cancer colorectal sont le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et le facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) (Cacheux W *et al.*, 2011).

##### a. Agents inhibiteurs de l'EGFR :

- Les anticorps monoclonaux anti-EGFR, tels que le cetuximab (Erbix®), bloquent la signalisation cellulaire de l'EGFR et inhibent la croissance tumorale. Ils sont bien tolérés mais peuvent provoquer un rash acnéiforme et des réactions allergiques lors de l'injection.
- Le panitumumab est un anticorps monoclonal humain utilisé en troisième ligne de traitement pour le cancer colorectal. (Cacheux W *et al.*, 2011).

##### b. Agents anti-angiogéniques :

- Le VEGF (facteur de croissance endothéliale vasculaire) est crucial pour l'angiogenèse tumorale. Le bevacizumab (Avastin®) est un anticorps monoclonal humanisé qui cible directement le VEGF A. Il inhibe la néo-vascularisation de la tumeur, améliore la pénétration des agents cytotoxiques dans la tumeur et est utilisé en première ligne métastatique du cancer colorectal. Cependant, il peut provoquer une hypertension artérielle et d'autres effets indésirables graves tels que des perforations digestives, des thromboembolies et des saignements.

Le bevacizumab est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement, et il doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'hypertension artérielle. Il peut également affecter le processus de cicatrisation des plaies et doit être interrompu en cas de complications.

En résumé, les thérapies ciblées offrent de nouvelles options de traitement pour le cancer colorectal en ciblant des molécules spécifiques impliquées dans la croissance tumorale et l'angiogenèse. Cependant, elles peuvent être associées à des effets indésirables, et leur utilisation doit être soigneusement évaluée en fonction du profil du patient. (Cacheux W *et al.*, 2011).

## I.3 Inflammation et cancer colorectal

### I.3.1 Inflammation systémique et cancer colorectal

#### I.3.1.1 L'inflammation systémique

L'inflammation systémique, également connue sous le nom d'inflammation généralisée, est un processus inflammatoire qui se produit dans tout le corps plutôt que d'être localisé à une zone spécifique. Cela signifie que l'inflammation affecte de manière diffuse de multiples organes, tissus ou systèmes, plutôt que de se limiter à une seule région ou à un seul organe. L'inflammation systémique peut être provoquée par diverses causes, telles que des infections graves, des maladies auto-immunes, des réactions allergiques sévères ou d'autres facteurs déclencheurs (**Maazaoui S et al., 2018**).

#### I.3.1.2 L'inflammation et la progression du cancer colorectal

La survenue et la progression du CCR sont étroitement corrélées à la réponse inflammatoire et au statut immunitaire de l'organisme. De nombreux résultats de recherche ont démontré que l'inflammation est liée à l'apparition, à la progression et à la métastase de nombreux cancers, tels que les cancers colorectaux. L'inflammation peut accélérer la progression du cancer par plusieurs mécanismes tels que la mutation génétique, la prolifération des cellules cancéreuses et l'angiogenèse (**Wangqiang J et al., 2021**). De plus, les cellules inflammatoires sont des acteurs clés du microenvironnement tumoral. Leur nombre peut être mesuré par de simples tests de laboratoire (**Katarzyna J et al., 2020**). Il existe des preuves suggérant que le microenvironnement tumoral, qui est largement influencé par les cellules inflammatoires, est un acteur indispensable dans le processus néoplasique, en favorisant la prolifération, la survie et la migration des cellules tumorales. De plus, les cellules tumorales possèdent certaines molécules de signalisation cooptées du système immunitaire inné, telles que les sélectines, les chimiokines et leurs récepteurs pour l'invasion, la migration et les métastases, ce qui a amélioré de nouvelles approches thérapeutiques pour le développement du cancer ; (**Ismar R et al., 2016**).

Les globules blancs y'à compris les neutrophiles et les monocytes jouent un rôle important dans le développement des tumeurs .Ils peuvent générer des espèces réactives de l'oxygène et de l'oxyde nitrique, endommageant ainsi l'ADN et les composants cellulaires

Les neutrophiles peuvent stimuler la croissance tumorale en sécrétant des cytokines qui peuvent stimuler la prolifération capillaire et favoriser la croissance tumorale et les métastases.

Les neutrophiles peuvent améliorer le comportement biologique de la tumeur pour favorisant l'angiogenèse (**Wangqiang J et al., 2021**).

Tandis que les monocytes participent à la régulation de l'angiogenèse dans le microenvironnement tumoral. où ils peuvent produire des métalloprotéinases matricielles (MMP) qui libèrent le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) lié à la matrice et stimuler l'angiogenèse tumorale (**Claire E et al., 2018**).

▪ **Les lymphocytes :**

La réponse lymphocytaire peut également induire la mort cellulaire cytotoxique et inhiber la prolifération ou la migration des cellules tumorales, contrôlant ainsi la progression du cancer. Lorsque le nombre de lymphocytes est faible, la fonction immunitaire anti tumorale du corps est affaiblie et peut entraîner la croissance d'un grand nombre de cellules tumorales et la progression de la maladie. Cela peut induire la prolifération cellulaire, favoriser le développement tumoral et augmenter l'infiltration tissulaire en favorisant l'angiogenèse, ce qui entraîne la propagation de la tumeur (**Wangqiang J et al., 2021**).

▪ **Les plaquettes**

Les plaquettes sanguines sont des éléments anucléés du sang. D'un diamètre de 2 à 3  $\mu\text{m}$ , ce sont les plus petits éléments figurés du sang. Alors que leur rôle principal est d'arrêter ou prévenir les saignements, elles sont également impliquées dans d'autres fonctions, comme l'immunité, l'inflammation ou la progression tumorale (**Strassel C et al., 2020**).

Les plaquettes peuvent sécréter le facteur de croissance chimiotactique plaquettaire, le facteur de croissance  $\beta$ -transformant des plaquettes sanguines et le facteur de croissance endothélial vasculaire pour augmenter l'angiogenèse, la perméabilité microvasculaire et l'extravasation des cellules tumorales, favorisant ainsi la croissance tumorale.

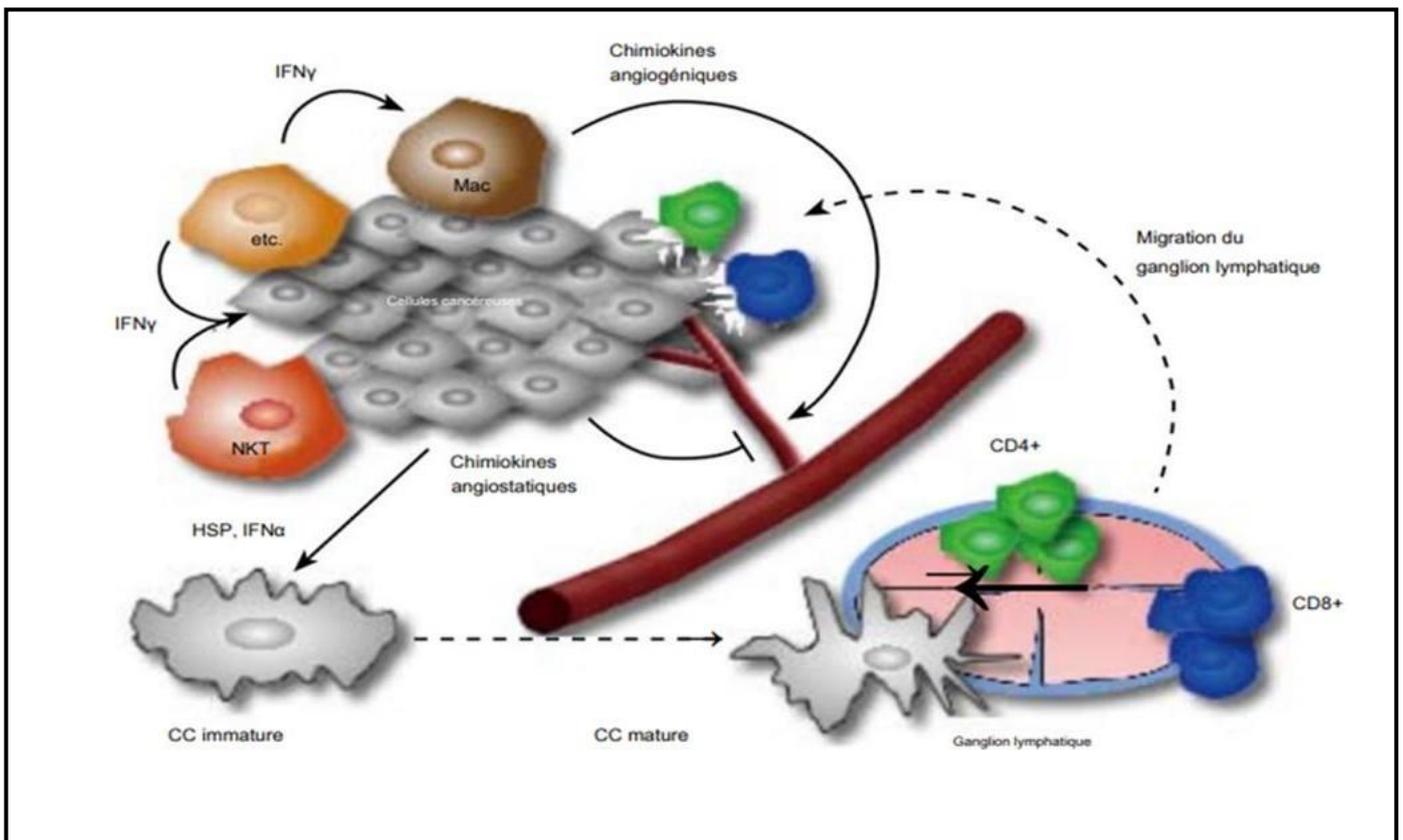
Les cellules tumorales peuvent également induire l'agrégation plaquettaire et manipuler l'activité plaquettaire pour favoriser la progression tumorale (**Wangqiang J et al., 2021**).

Des études publiées ont démontré que plusieurs facteurs inflammatoires systémiques peuvent être utilisés pour prédire le pronostic des patients atteints de CCR, tels que le rapport plaquettes/lymphocytes et le rapport neutrophiles/lymphocytes (**Aleksandra M et al., 2022**, **Alexander M et al., 2021**).

**I.3.1.3 Réponse immunitaire et cancers colorectaux**

L'activation du système immunitaire de l'hôte par les cellules tumorales est une cascade complexe impliquant à la fois les systèmes immunitaires inné et adaptatif (**Fig10**) (**Corvaisier M et al., 2005**). La présence de lymphocytes T spécifiques de la tumeur a été corrélée à l'amélioration des résultats cliniques dans différents cancers humains (**Tirapu I et al., 2006**, **Nyrén J et al., 2004**), mais n'entraîne pas nécessairement une immunité anti-tumorale, puisque les lymphocytes T peuvent également favoriser la progression des tumeurs à travers différents facteurs de croissance (**Chaput N et al., 2009**). Il a été montré que les lymphocytes T CD8+ et les lymphocytes T effecteurs CD4+ pourraient avoir des propriétés anti-tumorales, alors que les lymphocytes T régulateurs (CD4+ CD25+ Tregs) pourraient être responsables de l'hypo réactivité immunologique observée dans le cancer (**Matsuda M et al., 1995**).

Le tractus gastro-intestinal humain contient plusieurs populations de cellules T phénotypiquement et fonctionnellement distinctes, qui peuvent jouer un rôle dans l'immunité anti-tumorale. Fait intéressant, l'activation des lymphocytes T a été démontrée dans le cancer colorectal et proposée comme facteur pronostique. (**Salama P et al., 2009**).

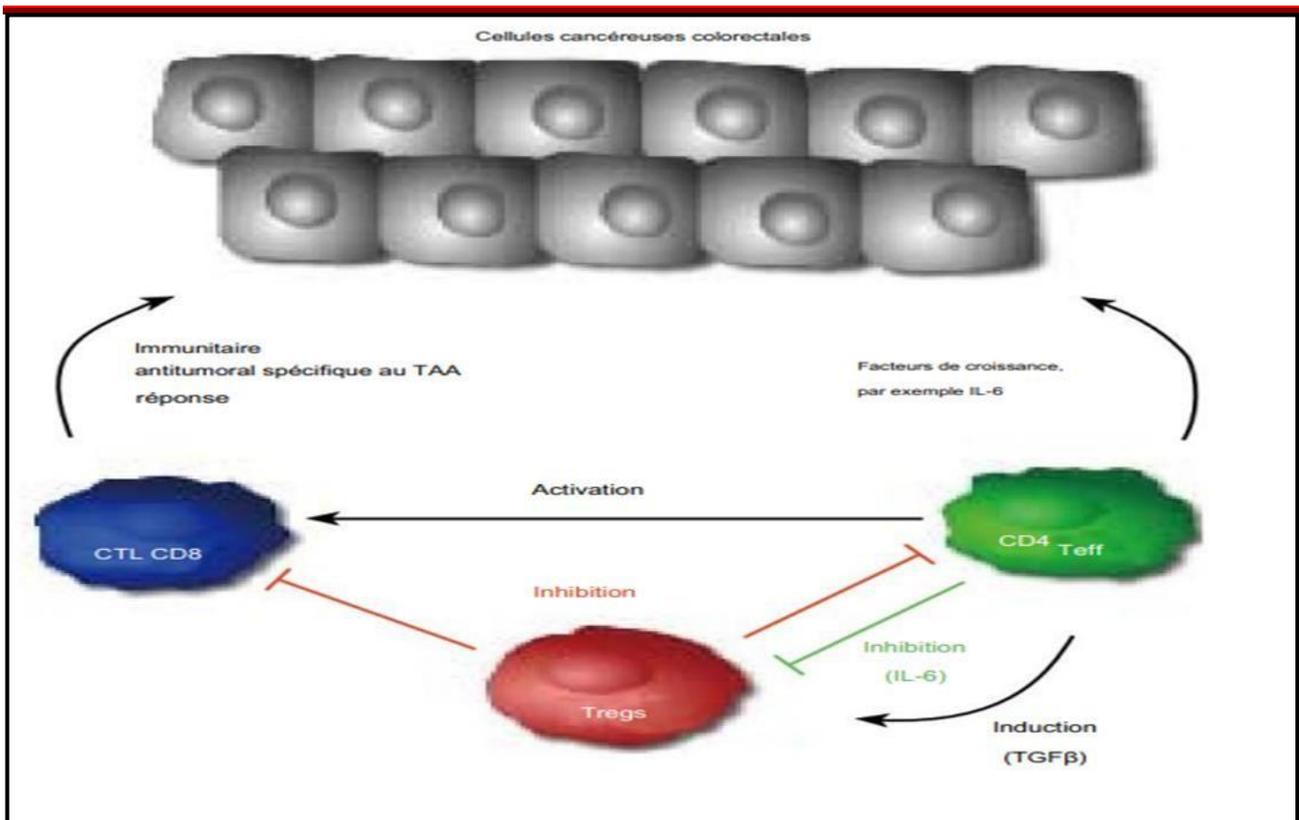


**Figure 10** : Un modèle proposé pour la réaction immunitaire de l'hôte aux cellules cancéreuses (**Corvaisier M et al., 2005**)

Au début de la réaction immunitaire, les lymphocytes et d'autres cellules participant à l'immunité innée (par exemple, les cellules APC, NK, NKT) reconnaissent les cellules tumorales transformées et produisent de l'IFN- $\gamma$ . Cela déclenche une cascade de réactions avec production de chimiokines (par exemple des chimiokines angiogéniques ou angiostatiques comme MIG, IP10 et I-TAC), IFN $\gamma$  (médiateur antiprolifératif de la tumeur en développement) et cytotoxicité directe des cellules NK et des macrophages sur les cellules tumorales. Cette cascade peut entraîner la mort partielle des cellules tumorales et les débris de cellules tumorales sont ingérés par les cellules dendritiques, qui se déplacent vers les ganglions lymphatiques drainants et activent les lymphocytes T CD4+ et CD8+. Les cellules T activées et spécifiques de la tumeur se déplacent vers la tumeur le long d'un gradient de chimiokine et détruisent les cellules tumorales exprimant un antigène tumoral distinctif (**Dunn G et al., 2002**) .

Pris ensemble, le système immunitaire peut favoriser la progression du cancer colorectal en cas d'inflammation chronique, mais peut également entraîner une régression tumorale par le système immunitaire inné avec une activation spécifique de la tumeur des CTL et des lymphocytes T CD4+ effecteurs (**Fig 10**).

Les lymphocytes T CD4+ activés peuvent libérer des facteurs de croissance et ainsi conduire à la progression tumorale ou activer les lymphocytes T CD8+ spécifiques de la tumeur TAA. La sécrétion de TGF $\beta$  peut induire des Treg adaptatifs, qui peuvent supprimer la réponse immunitaire anti tumorale. Une fois activés, les Tregs peuvent être supprimés par l'IL-6 dérivée des lymphocytes T CD4+ (**Romero P et al., 1998**) (**Fig 11**).



**Figure 11** : Le rôle des différents sous-ensembles de lymphocytes T dans le cancer colorectal (Dunn G *et al.*, 2002).

### I.3.1.4 Mécanisme d'échappement à la réponse immunitaire.

Les mécanismes d'échappement à la réponse immunitaire sont multiples, soit directement liés à la cellule tumorale, soit liés à une modulation de la réponse immunitaire par la tumeur. Les cellules tumorales peuvent limiter la présentation des antigènes (Ag) ou échapper à la réponse immunitaire par différents mécanismes. La tumeur peut induire une diminution de la fonction des LT CD8+, des cellules dendritiques et des LT CD4+ par différents mécanismes. De plus, il peut y avoir un recrutement de cellules immunosuppressives (LT régulateurs) (Fig 12) (Browning M *et al.*, 1996).

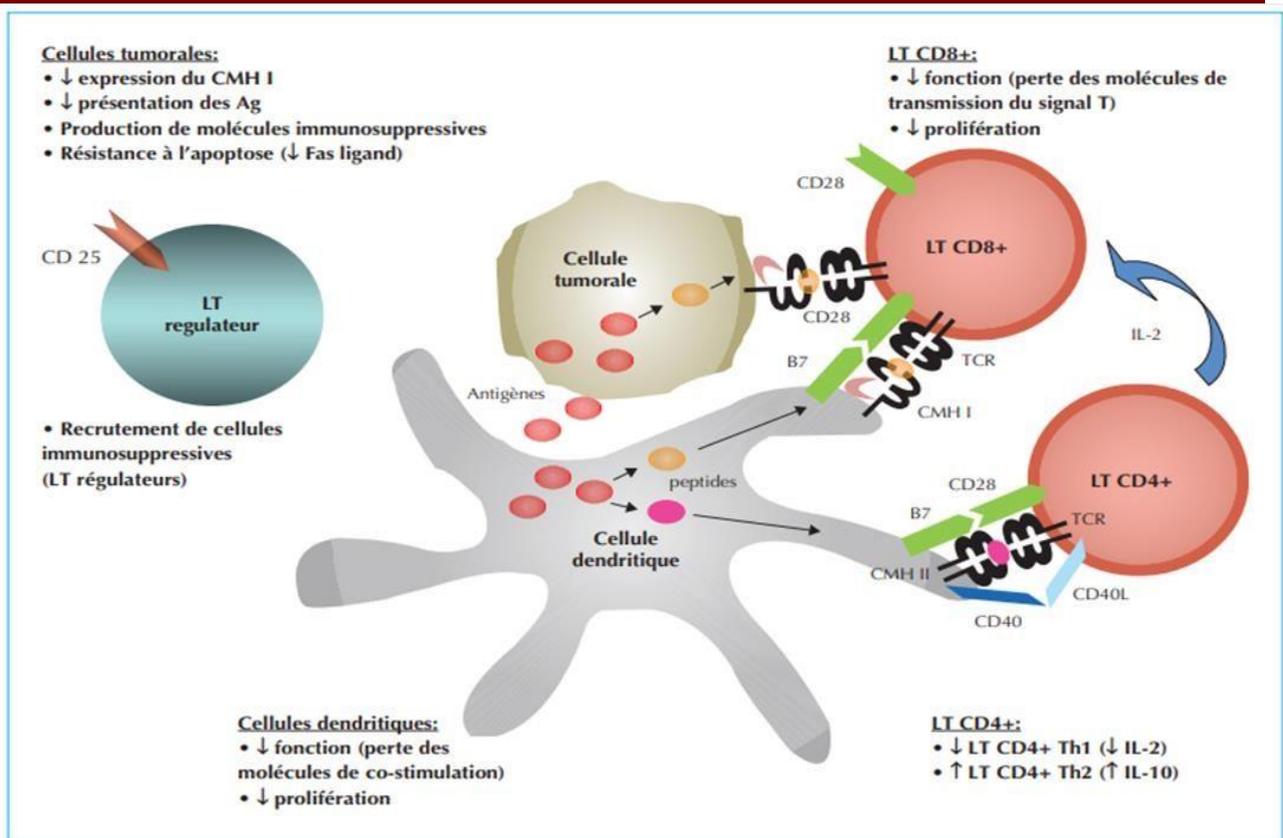


Figure 12 : Mécanisme d'échappement à la réponse immunitaire (Browning M *et al.*, 1996).

**Chapitre II**  
**Matériel**  
**Et Méthode**

**L'objectif de l'étude :**

Etudier dans une population algérienne l'effet pronostic (mauvaise ou bon) des marqueurs de l'inflammation systémique : **PLR** (*platelet-lymphocyte ratio*), **NLR** (*Nutrophil-lymphocyte ratio*), **WLR** (*White blood cells -lymphocyte ratio*), **MLR** (*Monocyte-lymphocyte ratio*), avant le traitement et tirer des conclusions caractérisant l'identification pronostique et la survie globale des patientes atteints de cancer colorectal.

L'étude d'une durée de stage de 3 mois (Avril à Juin) a été réalisée au niveau du Laboratoire de biologie médicale du Centre de lutte contre le cancer Draa ben khedda, wilaya de Tizi Ouzou.

**Critères d'inclusion et d'exclusion :****I. Critères d'inclusion :**

1. CCR pathologiquement confirmé
2. bilan biologique avant aucun Traitement
3. aucun traitement anti-inflammatoire antérieur.

**II. Critères d'exclusion :**

1. Patients dont les dossiers médicaux sont incomplets (concernant les caractéristiques de la tumeur) ou introuvables.
2. Autres types de cancer

**Collecte des données :**

Nous avons eu accès aux dossiers des patients pris en charge durant cette période pour un cancer colorectal, en sélectionnant les dossiers des 89 patients (82 patients Stade M0 et 7 patients stade M1) présentant un cancer colorectal avec des données clinicopathologiques et de suivi complet.

Nous avons tenu compte de toutes les informations notées sur chaque dossier à savoir : les numéros des dossiers, l'âge, les antécédents familiaux, les antécédents personnels ainsi que les pathologies associées.

Nous avons analysé les nombres des lymphocytes, neutrophiles, plaquettes, et monocytes et nous

avons calculé les ratios NLR PLR WLR MLR : définis comme

- NLR : Le nombre absolu de neutrophiles  
Le Nombre absolu de lymphocytes
- PLR : Le nombre absolu de plaquette  
Le Nombre absolu de lymphocytes
- WLR : Le nombre absolu de globules blancs  
Le Nombre absolu de lymphocytes
- MLR : Le nombre absolu de monocytes  
Le Nombre absolu de lymphocytes

Nous avons élaboré une fiche de renseignements qu'on a remplie à partir des dossiers des patients où on a détaillé les critères suivants :

- Caractéristiques générales et sociales (nom, prénom, âge, situation familiale....).
- Antécédents personnels (physiologique, médicaux, chirurgicaux) et familiaux
- Localisation de la tumeur,
- Date du diagnostic
- Les organes touchés par les métastases à distance.
- Le bilan biologique avant traitement
- Date de bilan
- La survie globale calculé depuis la date de diagnostic jusque-là date de décès de patients ou le dernier date du contrôle.

Le tableau de données a été tracé en utilisant le logiciel **Microsoft Office Excel 2013**, Les fréquences saisies ont été calculées à partir des effectifs pris en considération dans chaque paramètre étudié. Puis on a calculé les ratios PLR MLR NLR WLR. L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel **Graph-Pad Prisme 6.0.1**.

La survie globale a été calculé ont utilisent la courbe Kaplan-Meier et le P était calculé selon le teste **Log-Rank**.

# **Chapitre III**

## **Résultats et**

### **Discussion**

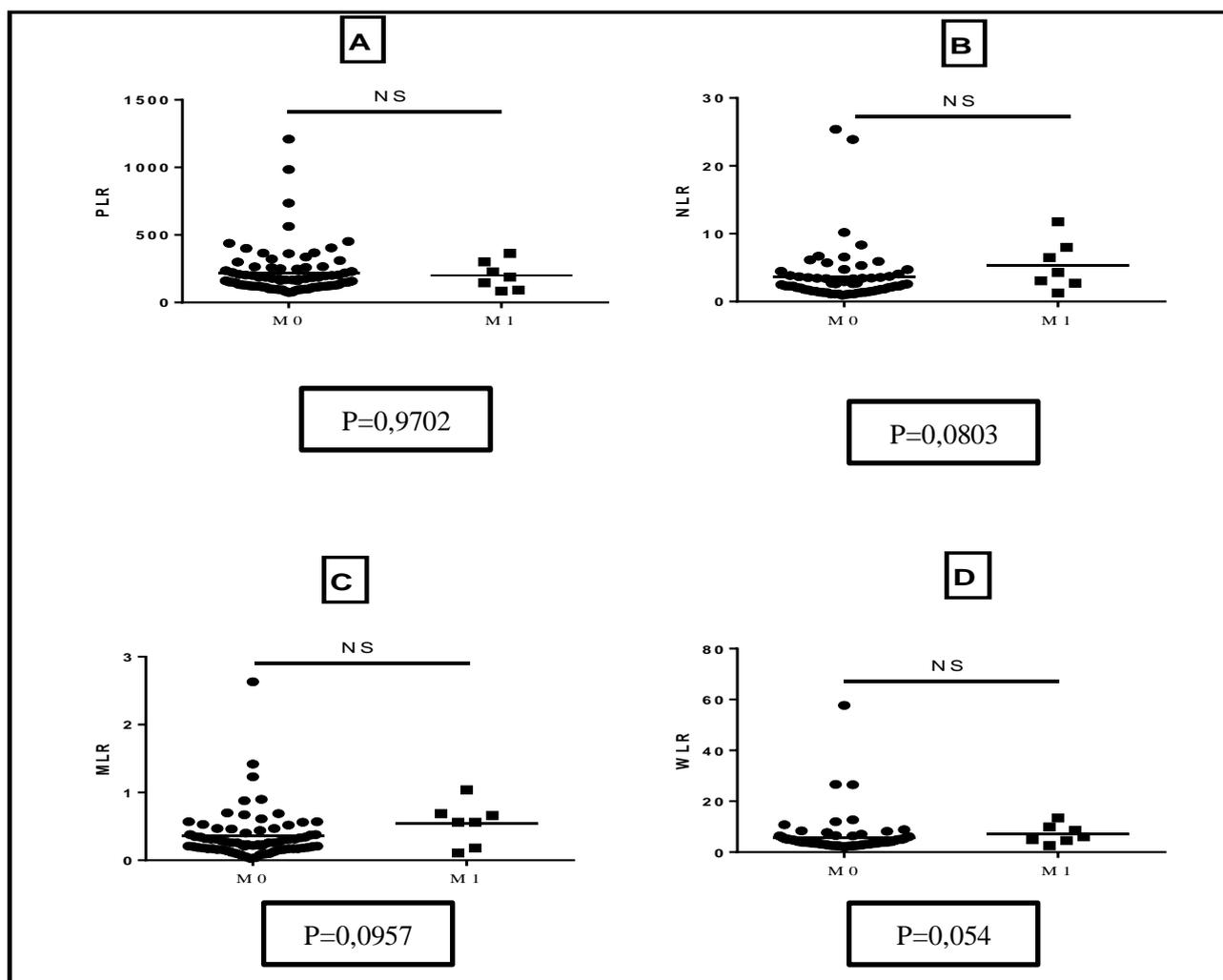
### III.1 Résultats

#### III.1.1 Comparaison des marqueurs systémique entre le stade M0 et le stade M1 chez les patients atteints des cancers colorectaux

Notre objectif était de comparer les différents marqueurs systémiques entre les patients en phase M0 (Pas de métastase à distance) et M1 (Une métastase sur un ou plusieurs sites ou organes distants).

Les résultats ont montré qu'il n'y avait pas une différence statistiquement significative entre les patients en phase M0 et M1 concernant les quatre marqueurs (PLR /NLR/MLR), avec un P value non significative (0,9702 ; 0,0803 ; 0,0957) respectivement (**Fig13**).

Enfin nous avons constaté que le ratio WLR était élevé chez les patients en stade M1 par rapport au stade M0 qui est au bord de la significativité avec un  $P = 0.054$  (**Fig13 D**).



**Figure 13** : Comparaison des marqueurs systémiques entre le stade M0 et le stade M1 chez les patients atteints de cancers colorectaux.

### III.1.2 Les valeurs seuils optimales de NLR, PLR, MLR, WLR préopératoire selon la survie globale dans les Cancers Colorectaux

Ensuite, notre objectif était de déterminer le meilleur seuil optimal (Cut-off) pour les quatre marqueurs. Pour cela nous avons réalisé une courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) en tenant compte de la survie globale (OS) des patients.

Nos résultats ont montré que, les Cut-off étaient de 2,681 (AUC=0,537), 0.312 (AUC=0.625), 4.9 (AUC=0.524) pour le NLR, MLR et WLR, respectivement. De plus, les valeurs seuils données n'ont pas été statistiquement significatives (Tableau II). En revanche, le test a défini un Cut-off de 167.403 (AUC=0.657) avec un  $p=0.022$  pour le PLR avec un seuil de sensibilité et de spécificité de 76.5% et 56.9%, respectivement.

**Tableau II :** les Valeurs seuils optimales de NLR, PLR, MLR, WLR préopératoires pour la prédiction de la Survie Globale dans les cancers colorectaux

Subgroups/OS	Cut-off value	AUC	Sensitivity (%)	Specificity (%)	P-value
NLR	2.681	0.537	64.3	62	0.703
PLR	167.403	0.657	76.5	56.9	<b>0.022</b>
MLR	0.312	0.625	64.7	68.4	0.119
WLR	4.900	0.524	47.1	72.3	0.772

### III.1.3 Les caractéristiques clinicopathologiques des patients atteints de cancer colorectal

Par la suite, Nous avons souhaité obtenir une compréhension plus approfondie de notre population M0 qui contient 82 Patient. A cette fin, nous avons exposé les caractéristiques clinico-pathologiques de la manière suivante :

Premièrement, en termes de sexe notre population est composée de 33 (40,25 %) des femmes et de 49 (59,75%) d'hommes. Ensuite, en ce qui concerne l'âge nos avons 40 patients (48 ,78%) âgés de < 59 ans, et 42 patients (51 ,21%) âgés de > 59 ans. Concernant le stade tumoral, la plupart des patients sont en stade avancé T3+T4 (84,14% des patients) tandis que 15,85% des patients sont au stade T1+T2. Ensuite des métastases ganglionnaires ont été trouvées chez plus que la moitié des patients 53

(64,63 %) du groupe d'étude.

Nous avons observé que les localisations tumorales étaient plus dans le rectum chez 64 (56,09 %) que dans le côlon chez 34 (41,46 %) avec 2 (2,34%) patients présentant une atteinte dans les deux organes. Enfin, la plupart des patients avaient un stade clinique III (64,63 %) suivi de (35,36%) des patients au stade clinique II.

**Tableau III** : les caractéristiques complètes du groupe d'étude

<b>Tableau III Caractéristiques du groupe d'étude (n=82)</b>		
<b>Paramètre</b>	<b>N</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Sexe</b>		
Male	49	59,75%
Female	33	40,25%
<b>Age</b>		
≥59	42	51,21%
<59	40	48,78%
<b>Tumor stage</b>		
T1+T2	13	15,85%
T3+T4	69	84,78%
<b>Node metastasis</b>		
N0	29	35,36%
N+	53	64,63%
<b>Tumor location</b>		
Colon cancer	34	41,46%
Rectal cancer	64	56,09%
Both	02	2,34%
<b>Clinical stage</b>		
II	29	35,36%
III	53	64,63%

### **III.1.4 Les liens entre les Marqueurs Systémiques et les Caractéristiques Cliniques chez les Patients avec Cancer Colorectal**

Ensuite l'objectif était de savoir est-ce qu'il y a une relation entre les marqueurs et les caractéristiques cliniques des patients, nos résultats ont montré qu'il y a aucune relation entre les taux des marqueurs et les caractéristiques cliniques des patients.

En revanche, nous avons constaté que les taux des PLR et NLR variaient de manière considérable

selon la localisation tumorale. En effet, les résultats montrent que les patients atteints d'un cancer développé au niveau de colon ont été associés à un taux de PLR élevé tandis que les valeurs NLR élevés ont été associées à une atteinte rectale (**tableau IV**).

**Tableau IV** : Caractéristiques clinicopathologiques des cancers colorectaux selon les marqueurs inflammatoires de la Survie Globale.

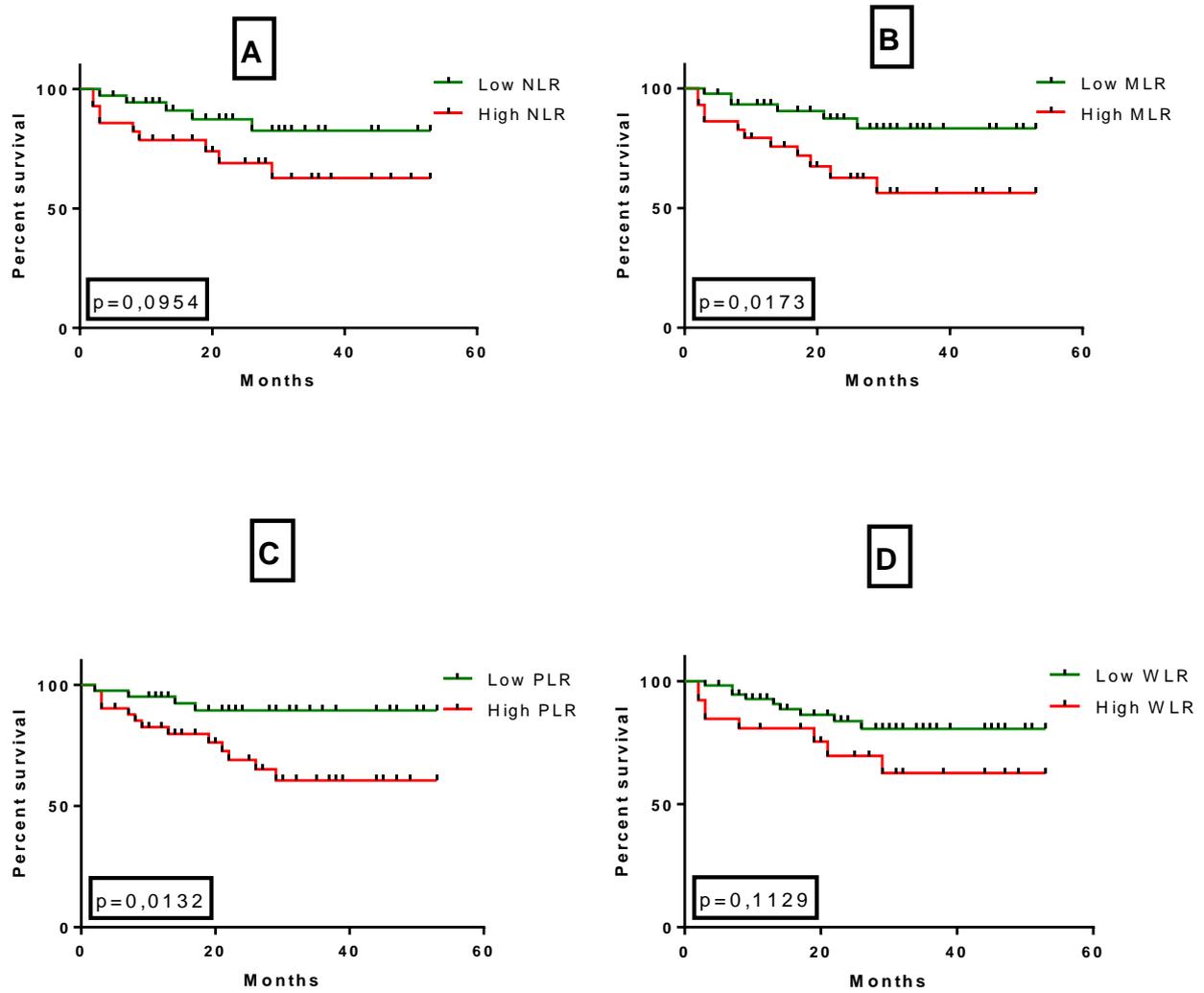
clinical characteristics	N	PLR		P value	N	NLR		P value	N	MLR		P value	N	WLR		P value
		Low	High			Low	High			Low	High			Low	High	
Sex	82			0.6528	64			0.2039	74			0.8099	82			0.8082
Male		23	26			18	18			28	16			34	15	
Female		18	15			19	9			20	10			24	9	
Age	82			1	64			0.8013	74			0.8122	82			0.6366
≥59		24	18			20	14			21	15			30	12	
<59		22	18			16	14			24	14			26	14	
Tumor stage	82			0.5486	64			0.7197	74			0.34	82			0.5367
T1+T2		8	5			6	3			8	3			10	3	
T3+T4		34	35			30	25			35	28			46	23	
Node metastasis	82			0.3557	64			1	74			0.4430	82			0.6015
N0		12	17			12	7			13	11			18	9	
N+		29	24			28	17			33	17			41	14	
Tumor location	80			0.0698	62			0.0808	73			0.8106	80			0.6342
Colon cancer		13	21			20	10			19	14			23	12	
Rectal cancer		28	18			14	18			25	15			32	13	
Clinical stage	82			0.3557	64			0.1145	74			0.3228	82			0.3124
II		12	17			10	13			14	13			16	11	
III		29	24			27	14			31	16			40	15	

### III.1.5 Les valeurs pronostique du MLR, PLR, NLR, WLR chez les patients atteints un cancer colorectal

Finalement, l'objectif était de savoir l'impact de ces ratios sur la survie globale des patients atteints du cancer colorectal.

Pour cela, nous avons tracé la courbe de Kaplan-Meier pour savoir l'effet pronostic des marqueurs de l'inflammation sur la survie globale (OS).

Les résultats ont montré que, seuls MLR et PLR ont été associés à un mauvais pronostic. En effet, après 53 mois de suivi, les patients avec MLR ou PLR élevés ont une survie globale courte (MLR= 56% de survie, p=0.017 ; PLR= 60% de survie, p=0.013) comparée au groupes avec des ratios faibles (MLR= 83% ; PLR= 89%), De même, le NLR et le WLR ont présenté une tendance similaire mais statistiquement non significative (p = 0,0954 p =0.1129, respectivement) (**Fig14**)



**Figure 14 :** Valeurs pronostique des marqueurs inflammatoires pour les patients atteints de cancer colorectal. Courbes de Kaplan-Meier de l'OS pour NLR(A), MLR(B), PLR(C) et WLR(D).

### III.2 Discussion

Le cancer colorectal (CCR) est l'une des tumeurs malignes les plus courantes dans le monde (**Katarzyna et al., 2020**) l'apparition et la progression du CCR sont étroitement liées à la réponse inflammatoire et à l'état immunitaire de l'organisme (**Michaud DS et al., 2015**).

De nombreux résultats de recherche ont démontré que l'inflammation est liée à l'apparition, à la progression et aux métastases de nombreux cancers, tels que les cancers colorectal (**Rasic I et al., 2016**). De plus, les cellules inflammatoires sont des acteurs clés du microenvironnement tumoral, ce dernier constitué de cellules tumorales et de cellules inflammatoires qui libèrent diverses cytokines et chimiokines (**Katarzyna J et al., 2020**) qui peut accélérer la progression du cancer par plusieurs mécanismes tels que la mutation génétique, la prolifération des cellules cancéreuses et l'angiogenèse (**Mantovani A et al., 2008**).

Les marqueurs d'inflammation systémique, tels que le rapport plaquettes/lymphocytes (PLR), le rapport neutrophiles/lymphocytes (NLR), le rapport Monocytes/lymphocytes (MLR), et le rapport leucocytes/lymphocytes (WLR) sont liés à des indications pronostiques pour les patients atteints de cancer colorectal (**Zhang G et al., 2021**).

**Dans notre étude**, nous avons montré que lors d'une comparaison des marqueurs systémiques Entre le stade M0 et le stade M1 chez les patients atteints de cancers colorectaux, le ratio WLR été élevé en stade M1 par rapport au M0 avec une différence au bord de la significativité Cette augmentation suggère que les patients atteints de métastases ont généralement un nombre plus élevé de globules blancs par rapport aux lymphocytes par rapport à ceux au stade M0. Cette observation peut être en partie cohérente avec les résultats de l'étude antérieure de (**Copija A et al., 2020**) qui montré que les patients atteints de maladies métastatiques avaient des niveaux de globules blancs plus élevés que ceux atteints de stades moins avancés (II et III) de CCR

Cependant, il n'y a pas eu d'autres études pour confirmer ou contredire nos résultats.

**Les valeurs seuils optimales** de PLR, NLR MLR et LWR sont hétérogènes entre les études précédentes (**Neofytou K et al., 2014 ; Malietzis G et al., 2014**). Ainsi, il est important de définir une valeur seuil optimale standard pour le PLR, le NLR, le MLR et le WLR qui peut être utilisée pour prédire la réponse aux traitements et le pronostic des patients.

Pour notre cohorte, nous avons déterminé le seuil optimal pour chaque un des marqueurs pour évaluer la survie des patients atteints de cancer colorectal à base de la courbe ROC, et nous avons constaté que le Cut off du PLR se révélait être le plus fiable, avec une valeur de P significative.

En effet, De nombres études similaires ont utilisé l'analyse de courbe ROC pour déterminer le seuil optimal, comme l'étude de (**Lin W *et al.*, 2020**) qui trouve une valeur de seuil pour PLR et de 115,5 et l'étude de (**wangqiang J *et al.*, 2021**) qui trouve une valeur seuil pour le PLR égale à 154.31 (**Zhen Y *et al.*, 2016**), ont constaté que la valeur de seuil pour PLR élevé et de 246,36, Ce qui confirme que PLR élevé comme ayant une signification pronostique défavorable indépendante pour la survie globale,

Ces seuils sont différent de nos seuils.

Nous considérons que la différence entre nos résultats et les autres pourrait être dû à la différence dans les caractéristiques cliniques des patients inclus dans chaque étude et qui pourraient varier considérablement. De plus, les méthodes de sélection des patients, de mesure des variables et d'analyse statistique peuvent être à l'origine de cette différence.

Il est important de noter que la même approche s'applique à d'autres marqueurs étudiés dans cette étude (NLR, MLR, WLR), car le pronostic global d'un patient atteint de cancer colorectal dépend d'une évaluation complète de multiples facteurs cliniques.

**Plusieurs études ont confronté les données de ces ratios avec les caractéristiques clinicopathologiques.** Dans cette étude, nous avons investigué les liens entre les marqueurs systémiques et les caractéristiques cliniques des patients atteints de cancer colorectal. Nos résultats ont révélé une absence de corrélation significative entre ces marqueurs et des aspects cliniques tels que l'âge, sexe, Et la classification TNM.

Nos résultats sont en contraste avec ceux de (**Li M *et al.*, 2015**). Qui ont souligné que des valeurs NLR élevées sont associées à un stade TNM plus avancé, et l'étude de (**Stojkovic L *et al.*, 2019**) qui monte que les valeurs du NLR augmentaient au cours des stades I à IV, et (**Chen N *et al.*, 2017**) qui trouve que PLR élevé associées à le sexe féminine et localisation tumorale Dans cancer colorectal.

Ces différences dans les résultats pourraient être attribuées à plusieurs facteurs, tels que les différences dans les populations de patients étudiées, les méthodologies de mesure des marqueurs ou la taille de l'échantillon.

**Une observation intéressante** a émergé de notre analyse, concernant la différence de ces marqueurs selon la localisation tumorale. En particulier, nos résultats ont montré que les taux de PLR étaient plus élevés chez les patients atteints de cancer du côlon que chez ceux atteints de cancer rectal, tandis que les taux de NLR présentaient une tendance inverse, étant plus élevés chez les patients atteints de Cancer rectal. Toutefois, ces différences n'étaient pas statistiquement significatives, Cette absence de significativité pourrait être due à la faible taille de l'échantillon, ou à la variabilité interindividuelle.

Ces observations sont en accord avec certaines études antérieures qui ont comparé les taux de PLR et NLR en fonction de la localisation du cancer colorectal. Par exemple, (**Chen N *et al.*, 2017**) ils ont trouvé que le PLR a tendance à être plus élevé dans le cancer du côlon que dans le rectum, il a été suggéré que cette disparité entre le cancer du côlon et le cancer rectal pourrait découler de leurs caractéristiques biologiques et moléculaires distinctes, De plus, des facteurs de risque différents pourraient également jouer un rôle en modulant le niveau d'activation des plaquettes et des lymphocytes dans ces deux types de cancers. Cependant, nos observations sont en contradiction avec d'autres études telles que celle de (**Mazaki T *et al.*, 2015**), qui ont identifié le NLR comme un facteur pronostique crucial pour le cancer du côlon avancé, notamment pour le cancer du côlon gauche, tout en ne lui attribuant pas la même importance pour le cancer rectal.

Ces observations suggèrent que le PLR et le NLR peuvent refléter des réponses inflammatoires distinctes en fonction de la localisation tumorale, ce qui pourrait potentiellement influencer la stratification des patients et le choix des stratégies de traitement.

Il est néanmoins crucial de noter que d'autres études (**Wang Y *et al.*, 2014**) et (**Kwon HC *et al.*, 2012**) n'ont pas décelé de différences significatives entre le cancer du côlon et le cancer rectal en ce qui concerne les taux de PLR et NLR. Ainsi, des recherches plus vastes et rigoureuses sont indispensables pour confirmer ces résultats et pour élucider les mécanismes sous-jacents à ces variations.

**De plus**, notre étude montre que le PLR et le MLR peuvent être associées significativement à un mauvais pronostic de survie globale (OS).

Nos résultats sont en accord avec ceux de (**Dewen Y *et al.*, 2016 ; Chen N *et al.*, 2017**) qui ont démontré que l'augmentation de PLR est fortement liée à une survie globale faible. Des recherches récentes ont montré que les plaquettes sécrètent plusieurs facteurs de croissance angiogéniques et tumoraux, tels que le facteur de croissance endothélial vasculaire et le facteur de croissance dérivé des plaquettes, qui pourraient influencer la progression tumorale, et libèrent également des microparticules qui aident les cellules tumorales à s'échapper de l'élimination par le système

Immunitaire (**Dewen Y *et al.*, 2016**). Les plaquettes pourraient protéger les cellules tumorales de la détection de système immunitaire et de la cytolysse, les cellules tumorales peuvent également

induire l'agrégation plaquettaire et manipuler l'activité plaquettaire pour favoriser la progression tumorale (**wangqiang J *et al.*, 2021**).

De même, nos résultats sont conformes à ceux de (**Cieszynierz G *et al.*, 2022 ; Dawen T *et al.*, 2016 ; Xian Q *et al.*, 2016**), qui ont également montré que les patients présentant un MLR élevé avaient une survie globale plus courte que ceux ayant un MLR faible. Il est important de noter que ces études ont calculé le LMR en prenant la valeur absolue des lymphocytes divisée par la valeur absolue des monocytes.

L'étude de (**Katarzyna J *et al.*, 2020 ; Sasaki C *et al.*, 2007**) a montré que l'augmentation de nombre des monocytes dans le sang périphérique des patients atteints de CCR participe à la progression tumorale et peuvent être responsables de la réduction de la survie des patients ;

Ce qui confirme que les monocytes circulants dans le sang des patients atteints de CCR participent à la progression tumorale, à la signalisation paracrine et produisent des niveaux plus élevés de nombreuses cytokines et chimiokines inflammatoires, notamment le facteur de nécrose tumorale alpha, l'interleukine 1 (IL-1), l'interleukine 6 (IL-6) et le ligand de chimiokine 3. Ils peuvent être recrutés dans les tumeurs et déterminer la réduction de l'infiltration des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques. Les cellules dérivées de monocytes peuvent également sécréter le ligand de chimiokine 5 (CCL5) ce qui entraîne le recrutement de lymphocytes T régulateurs immunosuppresseurs au sein de microenvironnement tumoral. (**Katarzyna J *et al.*, 2020**).

Concernant le NLR, nos résultats sont compatibles avec les résultats de (**Mu-Xing L *et al.*, 2014 ; Yuchen W *et al.*, 2016**) qui ont montré que les patients avec un NLR élevé ont été liés à une survie globale plus courte. Les neutrophiles jouent un rôle clé dans la prolifération tumorale, produisant un certain nombre de ligands qui induisent la prolifération et l'invasion des cellules tumorales et favorisant la vascularisation tumorale en libérant des chimiokines proangiogéniques et d'autres facteurs. (**Masatsune S *et al.*, 2013**). Par conséquent, un nombre accru de neutrophiles peut améliorer le comportement biologique de la tumeur pour favoriser sa croissance et sa métastase (**Wangqiang J *et al.*, 2021**).

Aussi, le (WLR) élevé avant le traitement était un facteur de risque affectant la survie globale ; Ceci corrobore avec les résultats de (**Wangqiang J *et al.*, 2021**) qui a démontré qu'un WLR élevé était associé à une survie globale courte.

Bien que la littérature a montré que les globules blancs, y compris les neutrophiles, les monocytes, jouent le rôle le plus important dans le système immunitaire. Les globules blancs peuvent générer des espèces réactives de l'oxygène et des espèces d'oxyde nitrique, qui peuvent endommager les protéines Cellulaires, les lipides et l'ADN. Cela peut, à son tour, conduire à une instabilité génétique qui peut affecter les polymorphismes mononucléotidiques ou réguler à la hausse la voie PI3K-Akt pour provoquer le cancer. (**wangqiang J *et al.*, 2021**).

Au contraire, les lymphocytes sont des composants de base du système immunitaire adaptatif et inné et la base cellulaire de l'immunosurveillance et de l'immunoédition, et l'interaction des lymphocytes T CD8 + et CD4 + entre eux induit l'apoptose des cellules tumorales dans la réaction antitumorale du système immunitaire. (**Dewen Y *et al.*, 2016**).

Lorsque le nombre de lymphocytes est faible, la fonction immunitaire anti tumorale de l'organisme est affaiblie et peut entraîner la croissance d'un grand nombre de cellules tumorales et la progression de la maladie. Cela peut induire la prolifération cellulaire.

Par conséquent, un nombre élevé de plaquettes, de neutrophiles, de monocyte, et de leucocytes ou une diminution du nombre de lymphocytes entraînent un mauvaise pronostic pour les patients atteint des cancers colorectaux. (**Copija A *et al.*, 2020**)

# **Conclusion et Perspectives**

Le cancer colorectal est un problème de santé mondial majeur, classé parmi les cancers les plus fréquents et fatals. En Algérie, il est également préoccupant. Une meilleure compréhension de son évolution est essentielle.

L'objectif principal de notre étude est d'étudier dans une population algérienne l'intérêt pronostic des marqueurs inflammatoire systémique PLR, NLR, MLR et WLR chez des patients atteints de cancer colorectal suivis au sien du service d'oncologie de centre de lutte contre le cancer Draa ben khedda wilaya de Tizi Ouzou.

Bien que notre étude ait été menée sur 89 patients atteint de cancer colorectal. Nous avons observé plusieurs résultats importants sur les marqueurs systémiques chez ces patients. Aux stades M0 et M1, seul le ratio WLR était légèrement plus élevé chez les patients en stade M1, avec une différence au bord de la significativité. En ce qui concerne les liens entre les marqueurs systémiques et les caractéristiques cliniques, il n'y avait pas de relation significative, sachant que pour le PLR et le NLR, on observe une variation en fonction de la localisation tumorale. Enfin en termes de pronostic, le MLR et le PLR étaient significativement associés à un pronostic défavorable, avec une survie globale réduite chez les patients atteint de cancer colorectal.

Dans cette étude nous avons confirmé l'hypothèse stipulant l'association de l'inflammation systémique a la progression tumorale et au pronostic de cancer colorectal ; il est important de noter que l'augmentation des marqueurs de l'inflammation tels que NLR, PLR, MLR et WLR sont associés à un mauvais pronostic qui peut affecter la survie globale des patients, et indiquer la progression tumorale nécessitant une adaptation thérapeutique ;

Ces résultats restent préliminaires et ouvrent la voie à plusieurs pistes d'investigation, notamment :

- L'étude pourrait bénéficier d'un échantillon plus large pour renforcer la puissance statistique et affiner davantage les conclusions concernant les marqueurs systémiques.
- En plus des marqueurs systémiques, il pourrait être intéressant d'explorer la combinaison de ces marqueurs avec d'autres facteurs pronostiques.
- Il est important de comprendre comment ces marqueurs peuvent être intégrés dans la prise en charge clinique des patients atteints de cancer colorectal. Des études prospectives visant à déterminer comment ces marqueurs influencent les décisions de traitement et la survie des Patients pourraient être bénéfiques

### A

- **Abderrahmane R, Louhibi L, Moghtit FZ, Boubekour A, Benseddik K, Boudjema A.** (2015). Polymorphismes TP53 Arg 72Pro et MDM2 SNP309 et risque de cancer colorectal, 21(3):629-35 .
- **Aishwarya Roshan, Michael Byrne** (2023). L'intelligence artificielle dans le dépiستagedu cancer colorectal , 195(7):E282-E286.
- AJCC Cancer Staging 8th Edition, Mise à jour de la stadification du cancer colorectal. George J Chang, MD, MS, 16-20
- **Ali EA, Chaussade S, Prat F.**( 2017). Diagnostic et traitement des polypes colorectaux. Gastro Entérologie, 13.
- **Allain D, Paul C.** (1989). Prévention et diagnostic des cancers. Flamarrion Médecine-sciences, 342, 274-286.
- ANONYME 2. (2011). National Cancer Institute at the National Institutes of Health.
- **Azzouz, L., Sharma, S.** (2020). Physiologie, gros intestin. [Mis à jour 2020 Apr 25]. Dans : StatPearl [Internet]. Treasure Island (FL) ,84.
- **Aleksandra Misiewicz, Violetta Dymicka-Piekarska** , Fashionable,(2022). but What is Their Real Clinical Usefulness? NLR, LMR, and PLR as a Promising Indicator in Colorectal Cancer Prognosis: A Systematic Review, 69—81.
- **Alexander Muacevic and John R Adler** Veysel Barış Turhan,corresponding author1 Abdulkadir Ünsal,1 Halil Fatih Gök,1 Bülent Öztürk,1 Doğan Öztürk,1 **Gulcin Guler** Simsek,2 and Hakan Buluş1 .(2021). Predictive Value of Preoperative Neutrophil-Lymphocyte and Platelet-Lymphocyte Ratio in Determining the Stage of Colon Tumors, 13(9): e18381.

### B

- **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). 46–51.
- **Beaugerie laurent.** (2020). Cancers et maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), POST'U. 195-204.
  - **Boudemia, Rihab ; Bourouaiah, Nawal ; Brihoum, Wafa.** (2019). Contribution à l'étude des cancers colorectaux chez des patients de l'Est Algérien ; étude cas-témoin sur l'effet de metformine. Diplôme Master 2 Biologie Moléculaire et Cellulaire. Université Med Sedik Ben Yahia, Jijel, p. 11-14.

- **Botteri, E., Raimondi, S., Maisonneuve, P., Lowenfels, AB.** (2008). Cigarette smoking and adenomatous polyps : a meta-analysis. *Gastroenterology*, 134(2). 388-395.
- **Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (éditeurs).** (2017). Classification TNM des tumeurs malignes, 8e édition. Wiley Blackwell.
- **Browning M, Petronzelli F, Bicknell D,**(1996). Mécanismes de perte de l'expression HLA de classe I sur les cellules tumorales colorectales. *Tissue Antigens*, 47, 364-371.
- **Buc E, Dubois D, Sauvanet P, Raisch J, Delmas J, Darfeuille-Michaud A, Pezet D, Bonnet R.** 2013. High prevalence of mucosa-associated E. coli producing cyclomodulin and genotoxin in colon cancer, *PLoS one* 8(2).

## C

- **Cacheux, W., Tourneau, C. L., Baranger, B., Mignot, L., & Mariani, P.** (2011). Thérapies ciblées dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques : place actuelle. *Journal de Chirurgie Viscérale*, 148(1), 12-19.
- **Crassell, F. Lanza.** (2020). Plaquettes sanguines en culture : état de l'art. *Cultured platelets*.
- **Chaput N, Louafi S, Bardier A.,** (2009). Identification de lymphocytes T régulateurs suppressifs CD8+CD25+Foxp3+ dans les tissus du cancer colorectal. *Gut*, 58, 520-529.
- **Chen XQ, Xue CR, Hou P, Lin BQ, Zhang JR.** (2019). Lymphocyte-to-monocyte ratio effectively predicts survival outcome of patients with obstructive colorectal cancer. *World J Gastroenterol*, 25(33): 4970-4984
- **Chen, N., Li, W., Huang, K., Yang, W., Huang, L., Cong, T., Li, Q., & Meng, Q.** (2017). Le rapport plaquettes-lymphocytes élevé est étroitement lié à des caractéristiques cliniques défavorables et à une survie à long terme moins bonne dans le cancer colorectal réséqué et métastatique : une revue systématique et méta-analyse mise à jour de 24 études. *Oncotarget*, 8(19), 32356-32369.
- **Cieszynierz Gawiński, Wojciech Michalski, Andrzej Mróz, Lucjan Wyrwicz.** (2022). Corrélation entre le rapport lymphocytes-monocytes (LMR), le rapport neutrophiles-lymphocytes (NLR), le rapport plaquettes-lymphocytes (PLR) et les lymphocytes infiltrants du tumor chez les patients atteints d'un cancer colorectal gauche.
- **Claire E. Olingy, Huy Q.** (2018). Hétérogénéité et fonctions des monocytes dans le cancer.

- **Claude N, Nicole G.** (2000). Larousse Medical, Larousse- Bardas/HER, 1203, 652.
- **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. 1207-1222.
- **Copija, A., Nowakowska-Zajdel, E., Janion, K., & Walkiewicz, K.** (2020). Caractéristiques cliniques des patients atteints de cancer colorectal en ce qui concerne certains indices biochimiques. *Research in Cancer and Tumor*, 9(1), 81-86.
- **Corvaisier M, Moreau-Aubry A, Diez E.** (2005) V gamma 9 V delta 2 T cell responseto colon carcinoma cells. ; 175 : 5481-8.
- **Cynthia L. Sears et coll. Microbe hôte cellulaire.** 2014. Microbes, microbiote et cancer du côlon, 317-328.

## D

- **Daly-Schweitzern., Cabarrot., Guimbaud R et Moyal E.** (2003). Oncologie clinique. Masson. Pages 213-236.
- **De Gramont A., Housset M., Nordlinger B., Rougier P.** 2012. Le cancer colorectal enperspective. Fondation ARCAD 2012; 2ème édition : 1-73.
- **Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB.** 2019. Cancer colorectal. *The Lancet* 394 : 1467–1480.
- **Dewen Tan MDa; Fu, Yan MDb et al ,** 2016. Rôle pronostique du rapport plaquettes-lymphocytes dans le cancer colorectal.
- **Dietel M, Jöhrens K, Laffert MV, Hummel M, Bläker H, Pfitzner BM, et al.** 2015. A 2015 update on predictive molecular pathology and its role in targeted cancer therapy: a review focussing on clinical relevance. *Cancer Gene Ther*, 22(9):417-30.
- **Douglas Hanahan et Robert A. Weinberg,** (2011) « Caractéristiques du cancer : la prochaine génération », *Cell*, vol. 144, n° 5, 4 mars, p. 646-674.
- **Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD.** 2002 Édition immunitaire du cancer : de l'immunosurveillance à l'évasion tumorale. *Immunologie naturelle* ; 3 : 991-998.

## E

- **Edward Giovannucci, D Sc, Eric B. Rimm, Sc D, Meir J. Stampfer, M.d.,**

*Walter C. Willett, M.d., and Graham A. Colditz, M.b., B.s.* (1994). Les facteurs alimentaires et nutritionnels et le risque de cancer colorectal chez les femmes.

• *Elizabeth B. Claus, Margaret R. Wrensch, Rose Lai, Jennifer K. Bondy, Susan Chang, Charles Quesenberry, Joseph Wiemels, Lisa Anderson.* (2010). Famille, première parité, et gliome chez les adultes américains d'origine européenne et asiatique. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 19(8), 2003-2010.

• *Elżbieta Seferyńska, Marcin Mazurek, Piotr Gębski, Zbigniew Lorenc, Paweł Wysocki, Andrzej Kowalczyk, Paweł Baranowski.* (2019). Évaluation du profil lipidique sérique dans les patients atteints de cancer colorectal. *Przegląd Gastroenterologiczny*, 14(1), 25-29.

• *Emmanuelle Kempf, Cyril Ourghanlian, Vincent B. Goussard, Isabelle Y. Michaud- Soret, Michael S. Strickland, Christian du Moulinet d'Hardemare.* (2020). Influence de l'alimentation, de l'activité physique et du mode de vie sur le développement des cancers colorectaux. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*.

• *Eom BW, Kim S, Kim J, Park SB, Yoon H, Shin JH, et al.* (2012). L'infiltration lymphocytaire est-elle un facteur pronostique dans le cancer du côlon gauche. *World Journal of Surgical Oncology*, 10, 111.

• *Eric J. Duell, Andrea Tavani, Eugenia B. Polidoro, Anna Moysich, Sara Carta, Antonio Arici.* (2010). Glycémie et risque de cancer du côlon et du rectum : une méta-analyse d'études de cas-témoins. *Cancer Causes & Control*, 21(12), 2151-2161.

## F

• *Fabrice Carrat, Cécile Lapeyre-Mestre, Jean-Paul Daurès, Bruno Monégat, Marc Ferrières.* (2000). Le tabac, facteur de risque du cancer colorectal ? *Epidemiology and Public Health / Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, 48(6), 556-566.

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

• *Felicie Reid, Malcolm S.* (2021). Revue sur la télémédecine dans le dépistage du cancer colorectal : bases théoriques, méthodes, résultats et perspectives futures.

• *Fernández-Alonso, A. M., Cuervo, M., & García-Gutiérrez, J. V.* (2020). Cancer Colorectal. *StatPearls Publishing*, 3(9), 3346-3350.

• *Fitzmaurice C, Dicker D.* (2017). L'incidence mondiale du cancer

colorectal : une analyse systématique pour l'évaluation de la charge globale de la maladie. *The Lancet Gastroenterology Hepatology*, 2(8), 582-587.

### G

- **Gagnon, J.** (2013). Les changements de mode de vie associés au diagnostic de cancer. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 27(4), 171-179.
- **Gaillard, S., Bressenot, A., Gizard, M., Bechade, D., Giral, P., & Houzé, P.** (2020). Cancer colorectal. *Revue de Médecine Interne*, 41(8), 549-558.
- **Galon, J., Costes, A., Sanchez-Cabo, F.** (2006). Type, densité et emplacement de cellules tumorales, macrophages et lymphocytes dans le cancer colorectal humain primitif sont des marqueurs de réponse à la chimiothérapie. *Cancer Res*, 66, 8157-8164.
- **Garlatti, K. M., Jose, S., Soumya, M.**, (2020). Anatomie, gros intestin. In *StatPearls*, 20(3),45-57.
- **Glynn-Jones, R., Wyrwicz, L.** (2019). Cancer colorectal. *The Lancet*, 394(10207), 1467-1480.

### H

- **Haggar, F. Boushey, R. P.** (2009). Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 22(4), 191- 197.
- **Harald Mischinger, Petra Haas,**. (2020). Est-ce que le cancer colorectal est une maladie nutritionnelle *BMC Gastroenterology*,12(5), 1245-1248 .
- **Harlan, L. C., Hankey, B. F., Edwards, B. K.** (2000). Colorectal cancer stage at diagnosis : a pathologic-based surveillance system. *Cancer*, 88(7), 1664-1671.
- **Henson, D. E., Dittus, C., Younes, M.** (1991). Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-1987. *Cancer*, 68(3), 362-366.
- **Higashi, D., Sakamoto, T., Ariyoshi, R., Sonoda, H., Mori, Y., Kakuta, M., et al.** (2018). Le syndrome de Lynch est un facteur prédictif indépendant de la survie globale dans le cancer colorectal en stade III : une analyse rétrospective multicentrique japonaise. *Annals of Surgical Oncology*, 25(12), 3564-3571.
- **Hongda Chen et al. Int J Cancer.** 2015. Viral infections and colorectal cancer: a systematic review of epidemiological studies, 12-24.

### I

- **Ilyas, M., Straub, J., Tomlinson, I.** (1999). Les voies de signalisation dans le cancer colorectal. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 23(2), 254-259.
- **Ingegård Annergren, Andreas Edlund, Pär Myrelid, Torbjörn Holm.** (2020). Évaluation de l'impact de l'indice de masse corporelle, de l'âge et de la maladie rectocolique sur la qualité de vie après traitement chirurgical pour le cancer colorectal. *Quality of Life Research*.
- **Inoue, H., Hori, S., Tanishima, S., Otsuka, H.** (2019). Anémie ferriprive non reconnue à l'examen préopératoire chez un patient atteint de cancer colorectal métastatique ayant subi une gastrectomie totale. *International Journal of Surgery Case Reports*, 59, 29-32.
- **Ioannou, G. N.** (2017). Le syndrome métabolique est-il associé à une prédisposition au cancer colorectal *Digestive Diseases and Sciences*, 62(4), 950-956.
- **Irene Alfonso, et al.** (2015). Le poids corporel, l'indice de masse corporelle et la fréquence des polypes adénomateux colorectaux. *World Journal of Gastroenterology*, 21(47), 13359-13367.
- **Isik, A., Peker, K., Firat, D.** (2017). Caractéristiques cliniques et histopathologiques du cancer colorectal chez les patients de moins de 40 ans : une étude multicentrique en Turquie. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 18(7), 1965-1969.

## J

- **Jafari, S., Wexner, S. D., Martz, J. E.,** (2015). Résection rectale basse après radiothérapie néo-adjuvante : analyse nationale basée sur les preuves. *Journal of the American College of Surgeons*, 221(2), 415-423.
- **Jarde, T., Perrier, L., Vasseneix, C., Roudot-Thoraval, F., Artru, P., & Dousset, B.** (2017). Cancer colorectal : impact du statut K-Ras sur la survie des patients traités par chimiothérapie palliative. *Oncologie*, 19(4), 198-202.
- **Jiang, X., Liu, B., Nie, Z.** (2020). Inhibiteur de HDAC11, TH3 Inhibits colon cancer growth and affects immune function. *Scientific Reports*, 10(1), 9945.
- **Joana Pereira Machado, .** (2019). Influence des facteurs génétiques sur la survie des patients atteints de cancer colorectal localement avancé traités par radiochimiothérapie. *Cancers*, 11(3), 285.
- **Journal de l'Institut National du Cancer**, septembre 1996.

## K

- **Karen Colbert, Vanessa Eaton.** (2021). Médecine des tissus mous de l'appareil digestif. In StatPearls, 94(2),132-140
- **Kayamba, V., Bateman, A. C., Asombang, A. W., Shibemba, A., Zyambo, K., Banda, T.,** (2018). Modèle de règlement préopératoire pour le cancer du côlon. Cancer Management and Research, 10, 5125-5132.
- **Kono, S., Shinchi, K.** (1995). Rôle protecteur des aliments riches en fibres contre le cancer colorectal : une revue épidémiologique. In U. Garattini C. Milani (Eds.), Fiber and Colon Health , 215-232.
- **Kühn, T., Sookthai, D., Graf, M. E., Schübel, R., Freisling, H., Johnson, T.,** (2019). Albumin, bilirubin, urée et risque de cancer colorectal : un modèle prospectif multivarié de la cohorte EPIC. International Journal of Cancer, 144(4), 745-754.
- **Kuipers, E. J., Grady, W. M., Lieberman, D.** (2015). Colorectal cancer. Nature Reviews Disease Primers, 1, 15065.

## L

- **LAMBER R. et MINABE V.** (1976). Physiologie humaine de la digestion. Éditions SIMEP, 320.
- **Launoy, G. H. Sancho-Garnier, F. May-Levin, J. C. Arna H. Bastien** (2009). Le cancer colorectal. Recherche, Information, Prévention - 56 dépistage. Actions pour les patients et leurs proches. Ligue Nationale contre le Cancer. Paris, 20 .
- **Li, M., Liu, X., Zhang, X., Zhang, J., Wang, W., Ying-Zhu, Dong, J., Cheng, J., Liu, Z., Ma, L., & Lv, Y.** (2015). Rôle pronostique du rapport neutrophiles-sur-lymphocytes dans le cancer colorectal : une revue systématique et méta-analyse. International Journal of Cancer, 136(10), 2403-2413.
- **Lynch HT, Smyrk T.** 1996. Cancer colorectal non polyposique héréditaire (syndrome de Lynch). Une revue mise à jour. Cancer. 15 septembre 1996;78(6):1149-

## M

- **Maazaoui. S , Zaibi . H , Fessi. R , Ben Amar. J , Dhahri .B , Aouina . H .** 2018. L'inflammation systémique au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive : est-elle prédictive de sévérité ?, 197-199 .
- **Mac Farlane AJ, Stover PJ** (2007). Convergence des facteurs génétiques, nutritionnels et inflammatoires dans les cancers gastro-intestinaux. Revue de nutrition, 65(12 Pt 2), S157-66.

- Mahadevan, V. (2017). Anatomie du rectum et du canal anal. Chirurgie intestinale - I,35(3), 121-125.
- **Mallem D.** (2010). Les cancers colorectaux dans les wilayas de Batna, Étude épidémiologique clinique et thérapeutique, Thèse doctorat en sciences médicales, Université de Batna, EL Hadj Lakhdar, Faculté de médecine, Algérie, 239.
- **Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ** (2000). L'effet du dépistage par recherche de sang occulte dans les selles sur l'incidence du cancer colorectal. *New England Journal of Medicine*, 343(22), 1603-1607.
- **Mantovani A, Allavena P, Sica A,**(2008), Balkwill F. Inflammation liée au cancer. *Nature* , 454(7203): 436–444.
- **Mao, Y., Chen, B., Wang, H,** (2020). Performance diagnostique de l'imagerie par résonance magnétique pour les métastases hépatiques du cancer colorectal : une revue systématique et méta-analyse. *Scientific Reports*, 10(1), 1969.
- **Matsuda M, Petersson M, Lenkei R, et al.**(1995) , Altérations des molécules de signalisation des lymphocytes T et des cellules tueuses naturelles (NK) dans les lymphocytes infiltrant les tumeurs colorectales, les muqueuses intestinales et la périphérie : corrélation avec le stade de la maladie. *International Journal of Cancer* , 61 : 765-72.
- **Mazaki T, Ishii Y, Ishiguro T,**(2015) Le rapport neutrophiles/lymphocytes préopératoire prédit le résultat clinique chez les patients atteints d'un cancer colorectal de stade IV traité par chimiothérapie de première ligne. *World Journal of Surgical Oncology* ,13: 65.
- **Michaud DS, Houseman EA, Marsit CJ,**(2015), Comprendre le rôle du système immunitaire dans le développement du cancer : de nouvelles opportunités pour la recherche en population. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 24(12): 1811–1819.
- **Michel M.** (1994) , Gastro-Entérologie. Éditions BERTI , 703 : 121-128, 579-595.
- **Misiewicz A, Dymicka-Piekarska V.** (2019) , Le rapport plaquettes/lymphocytes en tant que facteur pronostique dans le cancer colorectal. *Journal of Clinical Medicine* ,8(3):321.
- **Mu-Xing Li 1 , Xue-Min Liu .** (2014).Rôle pronostique du rapport neutrophiles-sur- lymphocytes dans le cancer colorectal : une revue systématique et méta-analyse, 134(10) :2403-13.

- **Nancy You, C., Hardiman, K., Ceppa, D. P.** (2016). La chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (HIPEC) pour le cancer du côlon stade IV : expérience dans un centre tertiaire. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 7(4), 544-552.
- **Nguyen, L.** (2020). Le cancer colorectal chez les patients de moins de 50 ans : caractéristiques cliniques, moléculaires et pronostiques. *Cancers*, 12(11), 3121.
- **Nguyen, M. H., Okamoto, J., et al.** (2016). Consommation de fibres et risque de cancer du côlon : revue systématique et méta-analyse des études prospectives. *European Journal of Epidemiology*, 31(8), 841-855.
- **Nicole A.** (2019). Associations between germline and somatic TP53 R158H mutation status and pancreatic cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 28(7), 1244-1251.
- **Niki Sato, .** (2020). Le taux de résection curative chez les patients atteints de cancer colorectal présentant une invasion vasculaire des veines mésentériques est déterminé par la résection vasculaire concomitante. *World Journal of Surgery*, 44(2), 614-621.
- **Nizar, A.** (2018). Les antioxydants peuvent-ils aider à prévenir le cancer colorectal *Medicine*, 97(19), e0704.
- **Noam Harpaz, Robert.** (2019). Le rôle des agents immunomodulateurs dans la prévention du cancer colorectal. *Acta Pharmacologica Sinica*, 40(10), 1313-1320.
- **Nyrén J et al** (1996), *Natl Cancer Inst* , Tabagisme et cancer colorectal

## O

- **O'Connell J, O'Sullivan GC, Collins JK, Shanahan F.** (1996) . The Fas counterattack: Fas- mediated T cell killing by colon cancer cells expressing Fas ligand. *J Exp Med* ; 184 : 1075-82.
- OMS (Organisation Mondiale de la santé, (2021). du cancer

## P

- **Puts MTE, Monette J, Girre V, Pepe C, Monette M, Assouline S.** (2011). Utilité des indicateurs de fragilité pour prédire la toxicité du traitement et la mortalité chez les nouveaux patients atteints de cancer âgés : Résultats d'une étude pilote prospective. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 78(2) : 138–149.
- **Pöschl, G., Seitz, H.K.** (2004). Alcohol and cancer. *Alcohol Alcohol* ,39(3).155–165.

### Q

- **Qaseem, A., Denberg, T. D., Hopkins, R. H.** (2012). Screening for colorectal cancer : a guidance statement from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, 156(5), 378-386.
- **Qiu H, Cao S, Xu R.** (2016). Cancer incidence, mortality, and burden in China: a time-trend analysis and comparison with the United States and United Kingdom based on the global epidemiological data released in 2020. *Cancer Commun (Lond)*, 40(1), 79-92.

### R

- **Rasic I, Radovic S, Aksamija G.** Corrélation entre l'inflammation chronique et le stade ainsi que la taille histopathologique du carcinome colorectal. *Archives médicales*. 2016 ; 70(2) : 104–107.
- **Rebecca L. Siegel et al.** (2020) . Statistiques sur le cancer colorectal, 2020. *CA Cancer Journal for Clinicians*, 145-164..
- **Romero P, Dunbar PR, Valmori D, Pittet M, Ogg GS, Rimoldi D, Chen JL, Liénard D,** (1998) . Cerottini JC, Cerundolo V. Marquage ex vivo des ganglions lymphatiques métastatiques par des tétramères du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I révèle un grand nombre de lymphocytes T cytolytiques spécifiques des tumeurs et expérimentés en antigène. *Journal of Experimental Medicine*. , 188 : 1641-1650.
- **Ross J.S., Schenein D-P., Pietrusko R., Rolef M., Linette G-P., Stec J., Stagliano N-E., Ginsburg G-S., Symmans W-F., Puztai L. et Hortobagyi G-N.** (2004). Thérapies ciblées pour le cancer 2004. *The American Journal of Clinical Pathology*. 122(4). PP. 598-609.
- **Ryan D, Rosen .** Classification TNM. National Center for Biotechnology Information , 126-129.

### S

- **Salama P, Phillips M, Grieu F.** (2009), Signification pronostique significative des cellules régulatrices T FOXP3+ infiltrantes de la tumeur dans le cancer colorectal. *Journal de l'oncologie clinique*, 27 : 186-92.
- **Sasaki A, Kai S, Endo Y, Iwaki K, Uchida H, Tominaga M, Okunaga R, Shibata K, Ohta M, Kitano S.** (2007) . Importance pronostique du nombre de monocytes sanguins périphériques préopératoires chez les patients atteints de métastases hépatiques colorectales après résection hépatique. *Journal de chirurgie gastro-intestinale*, 11:596-602.
- **Schlienger, J.L, Luca, F., Vinzio S., Pradignac, A.** (2009). Obésité et cancer, La

Revue De Médecine interne, 30. 776-782.

- **Sepulveda, A. R., Hamilton, S. R., Allegra, C,** (2017). Biomarqueurs moléculaires pour l'évaluation du cancer colorectal : Lignes directrices de la Société américaine de pathologie clinique, du Collège américain de pathologistes, de l'Association pour la pathologie moléculaire et de la Société américaine d'oncologie clinique. Journal de l'oncologie clinique : journal officiel de la Société américaine d'oncologie clinique, 35(13), 1453–1486.
- **Shan, E., Hao, Y., Wang, H., Zhang, Z., Hu, J., Wang, G., Yang, J.** (2022). Le gène exprimé de manière différenciée dans les chondrocytes embryonnaires-1 (DEC1) favorise le développement du cancer colorectal avec une implication de la signalisation STAT3. *Néoplasie*, 27, 100783.
- **Siminoff, L. A., Heather, L. R., et Sonja, H,** (2015). Opportunités manquées pour le diagnostic du cancer colorectal. *BioMed Research International* , 9.
- **Sjoblom T., Jones S., Wood L.D., Parsons D.W., Lin J., Barber T.D, et al.** (2006) . Les séquences de codage consensuelles du cancer du sein et du cancer colorectal humains. *Science* ; 314 : 268-274.
- **Smalley S-R., Benedetti J-K et Willyamson S-K.** (2006). Essai de phase III de régimes de chimiothérapie à base de fluorouracile plus radiothérapie dans le cancer rectal adjuvant postopératoire : GI INT.P. 144.
- **Stojkovic Lalosevic, M., Pavlovic Markovic, A., Stankovic, S., Stojkovic, M., Dimitrijevic, I., Radoman Vujacic, I., Lalic, D., Milovanovic, T., Dumic, I., & Krivokapic, Z.** (2019). Efficacité diagnostique combinée du rapport neutrophile- lymphocyte (NLR), du rapport plaquettes-lymphocytes (PLR) et du volume plaquettaire moyen (MPV) en tant que biomarqueurs de l'inflammation systémique dans le diagnostic du cancer colorectal. *Marqueurs de la maladie*, 2019, 6036979.

## T

- **Tariq K, Ghias K.** (2016) .Carcinogénèse du cancer colorectal : une revue des mécanismes. *Cancer Biology and Medicine*. 13(1):120–35.
- **Tirapu I, Huarte E, Guiducci C,** (2006). Faible expression de surface de B7-1 (CD80) comme mécanisme d'échappement immunitaire du carcinome du côlon. *Cancer Research* , 66 : 2442-50.
- **Tiwari AK, Roy HK, Lynch HT.**2016. Lynch syndrome in the 21st century: clinical perspectives ,109(3):151-8.
- **Toyota M,Ahuja N,Ohe-Toyota M,Herman JG,Baylin SB,Issa J-PJ.**(1999) Phénotypeméthylateur en îlot CpG dans le cancer colorectal. *Proceedings of the National Academyof Sciences*. (15):8681–6.

### V

- **Viguié J., Bourli P., Karsenti D., Calande L et Danquechindoal E.** (2003). Cancer du côlon. Gastro-Entérologie. 9. PP. 1-18.

### W

- **Wang L, Xiao J, Li MZ, Teng WH, Jia** (2020). Performance d'un nomogramme basé sur l'intégration de marqueurs inflammatoires avec la stadification tumorale dans la prédiction du pronostic du cancer colorectal de stade III.
- **Wang Y, Liu P, Xu Y.** (2014). Le rapport neutrophile-lymphocyte préopératoire est un prédicteur de la survie après hépatectomie pour le cancer colorectal métastatique : une analyse rétrospective. Journal d'hématologie et d'oncologie. 7:52.
- **Wangqiang Jia, MDI, Long Yuan, MD, PhD1, Hongyan Ni, MDI, Benling Xu, MD, PhD2, and Peng Zhao, MDI.** (2021), Valeur pronostique du rapport plaquettes-lymphocytes, du rapport neutrophiles-lymphocytes et du rapport lymphocytes-globules blancs dans le cancer colorectal. Patients qui ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante. 20: 1-10.
- **Ward RL, Turner J, Williams R, Pekarsky B, Packham D, Velickovic M et al.** 2005 Routine testing for mismatch repair deficiency in sporadic colorectal cancer is justified. J Pathol, 207(4):377-84.
- **Winawer, S.** (2007), Dépistage du cancer colorectal. World Gastroenterology Organisation/International Digestive Cancer Alliance. 5-8
- **Wu, Qingbin MD Hu, E**, (2017). Rôle pronostique du rapport lymphocytes-monocytes dans le cancer colorectal Une méta-analyse à jour, 96:22(e7051).

### X

- **Xian-Qiang Chen. World J Gastroenterol.** (2019). Le rapport lymphocytes-monocytes prédit efficacement le résultat de survie des patients atteints de cancer colorectal obstructif, 25(33): 4970-4984.

### Y

- **Yuchen Wu, Cong Li, Jiang Zhao, Li Yang, Fangqi Liu, Hongtu Zheng, Zhimin Wang** (2016). Les rapports neutrophiles-lymphocytes et plaquettes-lymphocytes prédisent les résultats de la chimiothérapie et le pronostic chez

les patients atteints de cancer colorectal avec des métastases synchrones du foie , 14:289 .

- *Yves M.* (2002) Petite Larousse du médecin. Larousse/ VUEF pour la présente impression, 340.

## Z

- *Zhang Q, Song MM, Zhang X,* (2021) Association de l'inflammation systémique avec la survie chez les patients atteints de cachexie cancéreuse : résultats d'une étude de cohorte multicentrique. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 12(6):1466–1476.

- *Zhen-Yu Zou, Liu HL, Ning N, Li SY, Du XH, Li R.* (2016) Signification clinique du rapport neutrophile lymphocyte préopératoire et du rapport plaquettes lymphocytes en tant que facteurs pronostiques pour les patients atteints de cancer colorectal. *Lettres en oncologie.* 11(3):2241–2248.

**Tableau V : Classification TNM / AJCC / UICC/ 2018 du cancer colorectal (AJCC Cancer Staging 8th Edition . ,2018) Annexe1**

	• <b>Catégorie</b>	• <b>Définition</b>
• <b>Tumeur primaire (T)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TX</li> <li>• T0</li> <li>• Tis</li> <li>• T1</li> <li>• T2</li> <li>• T3</li> <li>• T4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La tumeur primaire ne peut pas être évaluée</li> <li>• Aucune preuve de tumeur primitive.</li> <li>• Carcinome in situ (carcinome intraépithélial ou intra muqueux</li> <li>• La tumeur envahit la sous muqueuse</li> <li>• La tumeur envahit la musculature propria</li> <li>• Tumeur envahissant à travers la musculature propria dans la sous- séreuse ou dans les tissus péricoliques où               <p>périmuqueux non péritonéalisés Extensions facultatives de T3 : pT3a-invasion minimale : &lt; 1 mm au-delà du bord de la musculature propria</p> <p>pT3b-légère invasion : 1 à 5 mm au- delà du bord de la musculature propria</p> <p>Envahissement pT3c modéré : &gt; 5 à 15 mm au-delà du bord de la musculature propria</p> <p>Envahissement pT3d étendu : &gt; 15 mm au-delà du bord de la musculature propria</p> </li> <li>• Tumeur envahissant directement d'autres organes ou structures (T4a)ou perforant le péritoine viscéral (T4b)</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ganglions lymphatiques Régionaux (N)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NX</li> <li>• N0</li> <li>• N1</li> <li>• N2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués</li> <li>• Pas de métastases ganglionnaires régionales</li> <li>• Métastase dans un à trois ganglions lymphatiques</li> <li>• Métastase dans quatre ganglions lymphatiques ou plus</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Métastase à distance (M)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MX</li> <li>• M0</li> <li>• M1</li> <li>• M1a</li> <li>• M1b</li> <li>• M1c</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La présence de métastases à distance ne peut pas être évaluée.</li> <li>• Pas de métastase à distance</li> <li>• Une métastase sur un ou plusieurs sites ou organes distants ou une métastase péritonéale est identifiée</li> <li>• Une métastase sur un site ou un organe est identifiée sans métastase péritonéale .</li> <li>• Une métastase sur deux ou plusieurs sites ou organes est identifiée sans métastase péritonéale</li> <li>• Une métastase sur la surface péritonéale est identifiée seule ou avec d'autres métastases de site ou d'organe.</li> </ul>

**TNM : T** Tumeur primitive / **N** Adénopathies régionales / **M** Métastase à distance / **TIS** Carcinome in situ

## ملخص

يعد سرطان القولون والمستقيم مشكلة صحية عالمية، بما في ذلك في الجزائر. يلعب الالتهاب دوراً هاماً في تطوره كان الهدف من دراستنا هو دراسة الاهتمام النذير لعلامات الالتهاب الجهازية PLR و NLR و MLR و WLR لدى السكان الجزائريين الذين يعانون من سرطان القولون والمستقيم، في دراستنا قمنا بفحص بآثر رجعي سجلات 89 مريضاً بسرطان القولون والمستقيم. وفقاً للنتائج التي توصلنا إليها نرى أن WLR ارتبطت بمرحلة سريرية متقدمة بينما يرتبط PLR و NLR بموقع الورم في القولون والمستقيم على التوالي، كما ارتبط PLR و MLR بشكل كبير مع سوء التشخيص. يمكن أن تشكل هاتان العلامتان أداة لمراقبة المرضى وإدارة سرطان القولون والمستقيم.

**الكلمات المفتاحية:** سرطان القولون والمستقيم، (PLR)، (WLR)، (MLR)، (NLR) التشخيص

## Résumé

Le cancer colorectal est un problème de santé mondial y compris en Algérie. L'inflammation joue un rôle important dans sa progression ,l'objectif de notre étude était d' étudier dans un population algérienne l'intérêt pronostic des marqueurs d'inflammation systémique PLR,NLR,MLR et WLR chez les patients attend de cancer colorectal , Dans notre étude nous avons examiné rétrospectivement les dossiers des 89 patients atteints le cancer colorectal. Selon nos résultats, on constate que le WLR était associés à un stade clinique avance alors que le PLR et NLR sont associés à la localisation de la tumeur dans le colon et le rectum, respectivement, Le PLR et le MLR ont été significativement associés à un mauvais pronostic. Ces deux marqueurs pourraient constituer un outil de suivi des patients et au management du cancer colorectal.

**Mots clés :** cancer colorectal, (PLR), (WLR), (MLR) (NLR), pronostic.

## Abstract

Colorectal cancer is a global health problem, including in Algeria. Inflammation plays an important role in its progression. The objective of our study was to study in an Algerian population the prognostic interest of systemic inflammation markers PLR, NLR, MLR and WLR in patients with colorectal cancer; in our study, we retrospectively examined the records of 89 patients with colorectal cancer. According to our results, we see that the WLR was associated with an advanced clinical stage while the PLR and NLR are associated with the location of the tumor in the colon and rectum, respectively. The PLR and the MLR were significantly associated with a poor prognosis. These two markers could constitute a tool for monitoring patients and managing colorectal cancer.

**Keywords :** Colorectal cancer, (PLR), (WLR), (MLR) (NLR), prognosis.