

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة امحمد بوقرة بومرداس
Université M'hamed Bougara de Boumerdès



Faculté des Sciences
Département de Biologie

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Biologie

Domaine: Sciences de la Nature et de la Vie

Filière: Sciences Biologiques

Spécialité: Physiologie Cellulaire et Physiopathologie

Thème

Profil anatomopathologique du cancer colorectal

Présenté par :

M^{elle} KHENNICHE Linda M^{elle} HEBBAZ Safa M^{elle} SERAF Ikram

Soutenu le 07 Octobre 2020 devant le jury composé de :

M ^r DAHMANI M.M.	MAA (UMBB)	Président
M ^r BENMOULOUD A.	MCB (UMBB)	Promoteur
M ^{me} LAMARI	Dr (CHU-Parnet)	Co-promotrice
M ^{me} ZEGGAI S.	MAA (UMBB)	Examinatrice

Année universitaire: 2019-2020



Dédicace

Tout d'abord louange à ALLAH le tout puissant, le très miséricordieux qui nous donné la santé, la force, la volonté pour achever ce modeste travail.

Je dédie ce modeste travail à tous ce que j'aime et respecte, tous ceux qui ont contribue a la réalisation de cette recherche.

Tout d'abord, a mes chers parents pour leurs sacrifices et leur éducation surtout ma mère, pour leur soutien moral et matérielle. Ils ont été a mes cotés et partager avec moi mes rêves, mes joies, et mes espérances, que dieu les garde.

A mes chers frères Imad-Ahmed, Nadjib-Abderrahim.

A mes chères sœurs Hana et Zahra.

A mon marie Salim TORKI

A mon grand père Omar

A mon oncle Malik, K Ali.

A mes chères tantes Fatma, Saliha, Razika.

A mes collègues Linda et Safa.

A Mme BOUZNADA qui ma porter l'Aide et le soutien pour réaliser ce travail.

A ma chère copine Nadia.

A toute la promo « physiologie cellulaire et physiopathologie » 2019-2020.

Ikram





Dédicace

Tout d'abord louange à ALLAH le tout puissant, le très miséricordieux qui nous donné la santé, la force, la volonté pour achever ce modeste travail.

A mes chers parents :

Mon symbole de la bonté, ma source de tendresse qui n'a jamais Cessé de m'encourager et prier pour nous.

Je vous remercie pour tout l'amour que j'ai ressenti, pour tous les sacrifices que vous avez consenties pour mes études et mon bien être.

Merci d'être des parents juste parfait.

A mes chères frères et sœurs :

Pour ses soutiens moral et leurs conseils précieux tout au long de mes études.

A toute ma famille

A ma très chère Sakina qui était toujours avec moi dans ce parcours, qui m'a aidé et supporté dans les moments difficiles.

A mes meilleures copines FATI, CHAHINAZ, SAKINA merci pour cette belle amitié, pour tous ces moments d'évasion, de détente et de partage, c'est un pur bonheur d'avoir des amies comme vous, je vous aime.

Sans oublier mon binôme IKRAME et SAFA pour son soutien moral sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.

Finalement, A tous mes collègues et amies de la promotion 2020.

Linda





Dédicace.

A mes chers parents :

Mon symbole de la bonté, ma source de tendresse qui n'a jamais

Cessé de m'encourager et prier pour nous.

Je vous remercie pour tout l'amour que j'ai ressenti, pour tous les sacrifices que vous avez consentis pour mes études et mon bien être.

Merci d'être des parents juste parfait.

Mes mères Teffaha (Dieu ait son âme), et Safia, mon père Farid merci pour tout votre soutien moral et financier dont vous j'ai fait preuve, que dieu les garde et les protèges.

A mon mari Abdelali pour votre soutien permanent

A mes chers oncles, tantes, frères et sœurs

À toute ma famille Hebbaz, Ben Seghier et Boukhezza.

Pour mon binôme Linda et Ikram. Tes compréhensions et tes patiences.

Finalement, A tous mes collègues et amies de la promotion 2020.

Safa



Remerciements

A l'issue de ce travail, nous remercions ALLAH, notre créateur le plus puissant, qui nous a donné la volonté de savoir, la puissance et la patience de pouvoir continuer et qui nous a guidé sur le chemin droit pour mener ce travail à terme.

Nous tenons à exprimer notre gratitude et remerciements à :

Notre promoteur Mr Benmouloud A. Pour son énorme aide et ses conseils.

Notre Co promotrice Dr Lamari pour avoir proposé la problématique de ce sujet et de nous guidé au cours de ce mémoire.

Nous tenons à remercier infiniment M^r DAHMANI M.M. pour l'honneur qu'elle nous a fait de présider notre jury de ce mémoire et également à M^{me} ZEGGAI S. pour accepter d'examiner notre travail

A Mme le Professeur Ait Younes, chef de service de laboratoire d'Anatomie Pathologique Hopital Nafissa Hammoud (Ex-Parnet) Centre Hôpitalo –Universitaire d'Hussein-Dey de nous avoir bien acceptés dans le laboratoire pour effectuer notre mémoire, et toute l'équipe de service d'Anatomie pathologique.

Nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance et respect à tous nos enseignants, pour leurs aides, la science qu'ils nous ont enseignée et leurs encouragements durant tout le chemin de nos études.

Enfin nous exprimons notre profonde gratitude à toutes personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste mémoire de fin d'étude.

Index

Liste des figures

N°	Titre	Page
1	Anatomie de colon et de rectum (Schaffler et Menche, 2004)	4
2	Structure générale du rectum (Eustache, 2001)	5
3	Différentes couches de la paroi de côlon (Schaffler et Menche, 2004)	6
4	Histologie de la muqueuse colique (Tadaro <i>et al.</i> , 2010)	7
5	Séquence de progression tumorale adénome-carcinome (De Gramont, 2012)	12
6	Phases de dévalements du cancer (Gordon, 2017)	14
7	Différentes formes de polype (Belkralladi, 2019)	18
8	Histologie de différents types d'ADK (coloration hématoxyline éosine) (Sedkaoui, 2015)	21
9	Stades d'évaluation du cancer colorectal (Laouar et Daoudi, 2016)	25

Liste des tableaux

N°	Titre	Page
I	les différentes lésions et voies majeures de cancer colorectal (Evelien <i>et al.</i> , 2019).	15
II	Classification TNM de l'UICC (Green <i>et al.</i> , 2010)	24
III	Stades du CCR (Kapiteijn <i>et al.</i> , 2001).	25

Liste des Abréviations

ACE : Antigène Carcino-Embryonnaire
ADK : Adénocarcinome
ADK BD : Adénocarcinome bien différencié
ADK MD : Adénocarcinome moyennement différencié
ADK PD : Adénocarcinome peu différencié
ADN : Acide Désoxyribo Nucléique
APC : Adenomatous Polyposis Coli
ATCD : Antécédent
Bax : Bcl2-associated X protein
Bcl2 : B-cell leukemia/lymphoma 2
CCR : Cancer Colo Rectal
CCR m : Cancer Colo Rectal métastatique
CIN : Instabilité Chromosomique
EGR : Endothelial Growth Factor
FCA : Foyer de Cryptes Aberrant
FDR : Degré de parente
FH : Histoire familiale
GB : Globule blanc
GDP : Guanosine-Di Phosphate
GGL : Ganglion lymphatique
GR : Globule rouge
GSK3 β : Glycogène Synthase Kinase 3 β
GTP : Guanosine-Triphosphate
HAS : Haut Autorité de Santé
HB : Hémoglobine
HDM : Histoire de malade
HE : Héματοxyline éosine
HNPCC : Hereditary Non Polyposis Colon Cancer
IgG : Immunoglobuline G
IRM : Imagerie par résonance magnétique
K-K-RAS : Kirstenratsarcoma viral oncogenehomolog
KRAS : Kirsten Rat Sarcom
LOH : Loss of Heterozygosity
MAPK : Mitogen-Activated Protéine Kinase
MLH1 : Mult Homolog 1
MMR : Mis Match Repair
MSH2 : Microsatellite High 2
MSH6 : Muts Homolog 6
MSI : Microsatellite instability
mTOR : Mammalian Target of Rapamycin.

NRAS : Neuroblastoma Rat Sarcoma

OMS : Organisation mondiale de la sante

P53 : Proteine 53

PAF : Polypose Adénomateuse Familiale

PI3 K : Phosphatidyl Inositol 3-Kinase

PI3KCA :Phosphatidyl inositol-4, 5- bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha

PMS2 : Post Meiotic Segregation increased 2

PTEN : Phosphatase and TEN sin homolog

pTNM: Classification du pathologiste

RER : Replication Error

TCF 4 :Transcription factor 4

TNM :Tumor Nodes Metastasis

VEGF :Vascular Endothélial Growth Factor

WNT : WiNgless-Type

Sommaire

Introduction	1
Rappels bibliographiques	3
Chapitre I : Généralités sur le côlon et le rectum	4
I.1. Rappels anatomiques	4
I.1.1. Côlon.....	4
I.1.2. Rectum.....	5
I.2. Rappels histologiques	5
I.2.1. Côlon.....	5
I.2.2. Muqueuse colique.....	7
I.2.3. Rectum.....	8
I.3. Vascularisation	8
I.3.1. Côlon	8
I.3.2. Rectum	9
I.4. Rappels physiologiques	9
I.4.1. Côlon.....	9
I.4.2. Rectum.....	9
Chapitre II : Cancer colorectal	11
II.1.1.Epidémiologie	11
Dans le monde.....	11
En Algérie.....	11
II.2Généralités	12
II.3. Histoire du cancer colorectal	13
II.3.1. Foyer de cryptes aberrant	13
II.3.2. Adénomes	13
II.3.3. Adénocarcinome <i>in situ</i>	13
II.4. Cancérogenèse colorectale	13
II.4.1. Etapes de la cancérogenèse	14
II.5. Voies de signalisation	17
II.6. Anatomopathologie	18
II.6.1. Localisation.....	18
II.6.2. Développement	18
II.6.3. Aspects morphologiques du développement de cancer colorectal	18
II.6.4. Histogenèse du cancer.....	19
II.7. Aspect anatomopathologiques	20
II.7.1. Aspect macroscopique.....	20
II.7.2. Aspect microscopique ou histologique d'adénocarcinome	20
II.8. Classification	23
II.8.1. Classification TNM.....	23
II.8.2. Stade tumoral.....	24
II.9. Facteurs de risque	25
II.9.1. Age et sexe.....	25
II.9.2. Facteurs génétiques.....	26
II.9.3. Facteurs alimentaires.....	26
II.9.4. Alcool et tabac.....	27
II.9.5. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.....	27

II.9.6. Mode de vie.....	27
II.9.7. Facteurs environnementaux.....	28
II.9.8. Pathologies coliques favorisantes.....	28
II.10. Prévention et dépistage.....	28
II.9.1. Dépistage dans les groupes à risque moyen.....	28
II.9.1.1. Tests au gaïac (Hemoccult).....	28
II.9.1.2. Tests immunologiques.....	29
II.9.2. Dépistage dans les groupes à risque élevé.....	29
II.9.3. Dépistage dans les groupes à risque très élevé.....	29
II.9.4. Chimio prévention.....	30
II.11. Diagnostic.....	31
II.11.1. Circonstances de découverte.....	31
II.11.2. Examen clinique.....	31
II.11.3. Examens biologiques.....	31
II.11.4. Examen anatomopathologique.....	32
II.11.5. Imagerie.....	32
II.12. Traitement de CCR.....	32
II.12.1. Chirurgie.....	32
II.12.2. Chimiothérapie.....	33
II.12.3. Radiothérapie.....	33
II.12.4. Thérapie ciblée.....	33
II.13. L'immunothérapie.....	36
II.13.1. Pourquoi l'immunothérapie?.....	36
II.13.2. Inhibiteurs de points de contrôle immunitaires.....	37

Matériel et méthodes39

I. Etude anatomopathologique39

II. Etudes macroscopiques39

II.1. Prélèvement.....39

III. Etude histologique.....40

III.1. Fixation40

III.2. Inclusion.....40

III.3. Confection des coupes40

III.4. Etalement des coupes40

III.5. Coloration.....41

III.6. Montage et observation41

Discussion..... 43

Conclusion.....47

Références bibliographiques.....49

Résumés



INTRODUCTION

INTRODUCTION

Actuellement, le cancer constitue un des problèmes majeurs de santé publique à l'échelle planétaire tant dans les pays développés que ceux en voie de développement. Il est l'une des principales causes de mortalité au niveau du globe selon l'OMS (**Maamri, 2016**).

Le cancer colorectal (CCR) est un cancer qui se développe dans le gros intestin. Il regroupe le cancer du côlon qui se développe dans le côlon, la plus longue partie du gros intestin et le cancer du rectum qui se développe dans la dernière partie du gros intestin qui se termine par l'anus (**Bentabak et al., 2016**).

Le cancer colorectal est essentiellement un adénocarcinome, tumeur primitive développée à partir de l'épithélium glandulaire et plus précisément à partir des glandes de Lieberkühn du côlon et du rectum (**Caravati- Jouveanceaux, 2012**). Dans le monde l'incidence du CCR a augmenté en parallèle avec l'économie de développement, la majorité des cas survenant des les pays industrialisés (**Gingras et béliveau, 2011**).

En Algérie, le cancer colorectal est classé en deuxième position des cancers les plus fréquents, après le cancer du poumon chez l'homme et celui du sein chez la femme. Selon des statistiques de l'Institut National de Santé Publique de l'année 2015 (**Laouar et Daoudi, 2016**).

Sa fréquence augmente après 45 ans. Il est découvert dans 73 % des cas au niveau du côlon et de la région recto-sigmoïdienne, et dans 27 % des cas dans le rectum. L'âge médian du diagnostic est de 72 ans chez l'homme et de 75 ans chez la femme (**Launoy et al., 2009**).

Le CCR se présente principalement sous trois formes spécifiques: forme sporadique, qui représente environ 80% de tous les cas, une forme familiale, qui représente environ 15%, et les formes héritées, observées dans 5% des cas, qui comprennent la polype adénomateuse familiale (PAF), et de CCR héréditaire (**Lichtenstern et al., 2020**).

Le risque de développer un CCR est influencé par des facteurs environnementaux, à savoir, le mode de vie, les facteurs alimentaires et certains médicaments, qui peuvent être impliqués dans le déclenchement de certaines affections malignes (**Aleksandrova et al., 2014**).

L'objectif de notre travail est de réaliser une étude histologique concernant l'anatomopathologie et d'étudier les différentes techniques de diagnostic du cancer colorectal et leurs intérêts et spécificités dans la détection de cette pathologie.

Il est composé d'une étude bibliographique présentant des notions générales sur le côlon et le rectum (anatomie, histologie et physiologie) et le cancer colorectal (facteurs de risque, carcinogenèse, anatomie pathologique, diagnostic, traitement et pronostic).

On veut savoir quelle sont les techniques utilisées pour le diagnostic de cancer colorectal en Algérie. Comment se fait le protocole de l'étude anatomopathologique et est-ce que cette technique fait l'objectif d'un exact diagnostic ?



Rappels Bibliographiques

Chapitre I : Généralités sur le côlon et le rectum

I.1. Rappels anatomiques

I.1.1. Côlon

Le côlon (ou gros intestin) est la partie terminale du tube digestif, fait suite à l'intestin grêle et se termine par le rectum. Le côlon est situé dans l'abdomen, entre l'intestin grêle et le rectum et mesure environ 1,5 m. Il s'étend de la valvule iléo-caecale de Bauhin à la jonction recto-sigmoïdienne et se divise en plusieurs segments (**Schaffler et Menche, 2004**) (**Figure 01**) :

- Le côlon droit, appelé aussi côlon ascendant, est situé du côté droit du corps. Il commence par le cæcum qui relie le côlon à l'intestin grêle et se prolonge vers le haut jusqu'au côlon transverse.
- Le côlon transverse traverse la partie supérieure de l'abdomen et relie le côlon droit au côlon gauche.
- Le côlon gauche, appelé aussi côlon descendant, longe le côté gauche du corps, part du côlon transverse et se prolonge vers le bas jusqu'au côlon sigmoïde.
- Le côlon sigmoïde, dernière portion du côlon, il relie le côlon gauche au rectum.
- Le rectum, partie terminale de gros intestin.

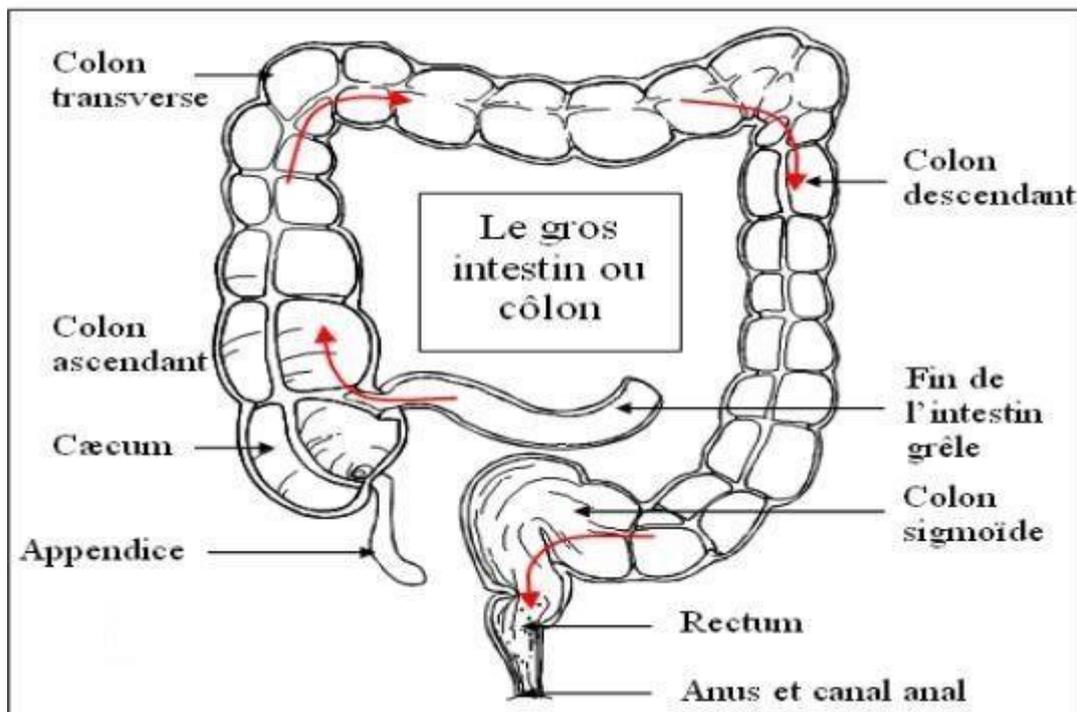


Figure 01-Anatomie de colon et de rectum (**Schaffler et Menche, 2004**)

I.1.2. Rectum

Le rectum est la dernière portion du canal intestinal, celle qui s'ouvre en dehors par l'anusc. Le rectum est la partie du tube digestif faisant suite au côlon sigmoïde et mesure 15 à 17 cm de long (Eustache, 2001). Le rectum commence à la jonction recto sigmoïde dans la zone de la troisième vertèbre sacrée, ce trouve dans le concave sacrococcygien et se termine comme l'ampoule rectale dilatée lorsqu'elle passe à travers le plancher pelvien pour devenir continu avec le canal anal (Standring, 2019) (Figure 2).

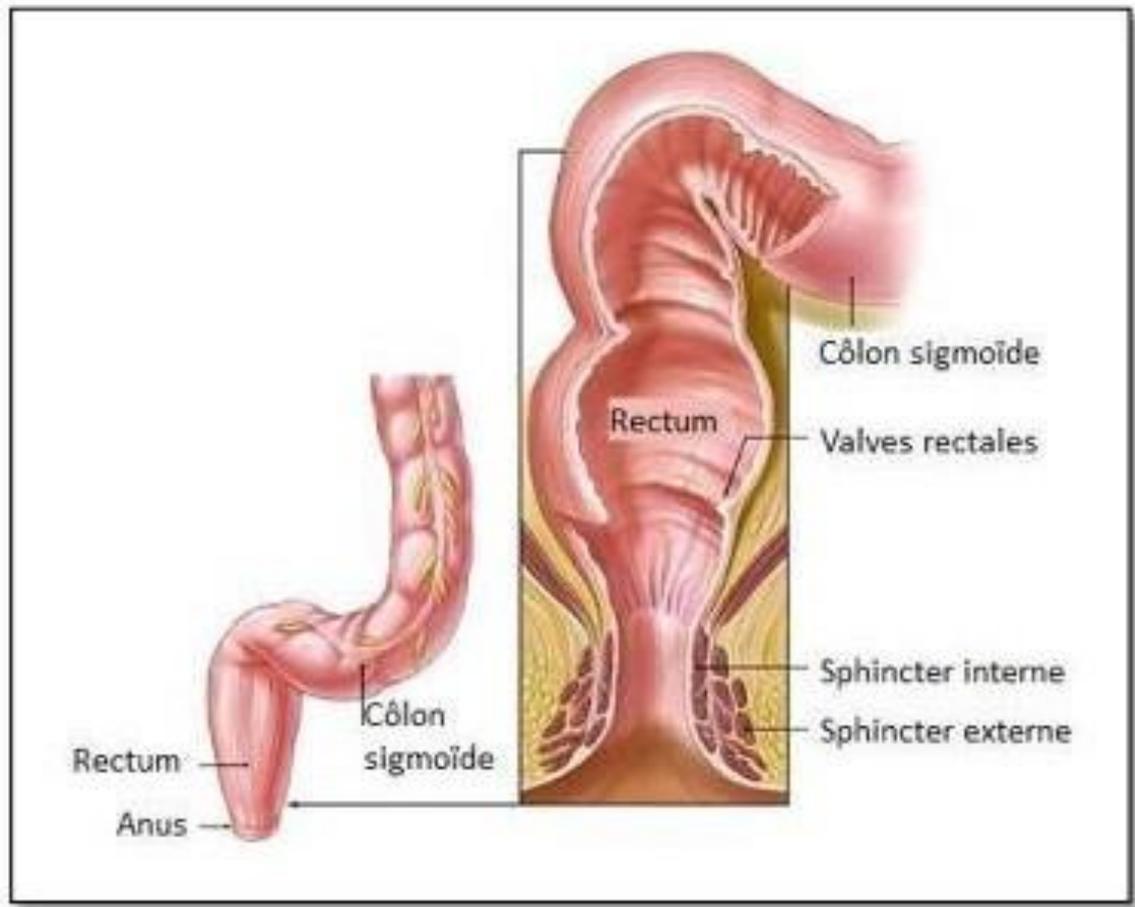


Figure 02-Structure générale du rectum (Eustache, 2001)

I.2. Rappels histologiques

I.2.1. Côlon

La paroi intestinale est constituée de plusieurs « couches » histologiques dont la composition ne varie que très peu. En effet, comme dans le reste du tube digestif, le côlon présente une muqueuse, une musculaire muqueuse, une sous-muqueuse, une musculuse et une séreuse. Cette paroi se distingue cependant de celle de l'intestin grêle par l'absence de certains dispositifs d'amplification de surface, notamment les valvules conniventes ou les villosités (Eustache, 2001; Guennouni, 2014).

L'histologie du côlon et du rectum est comme suit selon la description de **Schaffler et Menche (2004)** et l'illustration de la **figure 03** :

La muqueuse : C'est la couche la plus interne, constituée d'un épithélium de revêtement qui s'invagine en glandes ou cryptes de Lieberkühnien et d'un tissu conjonctif sous-jacent très lâche, riche en tissu lymphoïdes, le chorion. Les glandes de Lieberkühn sont constituées de plusieurs types de cellules : les cellules caliciformes, qui sécrètent le mucus intestinal, les cellules absorbantes et les cellules souches, qui permettent le renouvellement cellulaire. Cette muqueuse est le siège d'échanges entre la lumière intestinale et l'intestin. Ces échanges concernent essentiellement les ions (sodium, potassium, bicarbonate, chlore), et l'eau

La musculaire-muqueuse : est constituée d'une mince couche de tissu musculaire lisse.

La sous muqueuse : est constitué de tissu conjonctif et contient le plexus nerveux de Meissner ainsi que des vaisseaux sanguins et lymphatiques.

La musculuse : comporte deux couches de tissus musculaires lisses qui assurent les mouvements permettant l'excrétion des matières fécales. Entre ces deux couches se situe le plexus nerveux d'Auerbach.

La séreuse ou adventice : forme la couche tissulaire la plus externe du gros intestin, c'est une membrane très fine sécrétant liquide aqueux, facilitant son glissement contre les organes présents dans l'abdomen.

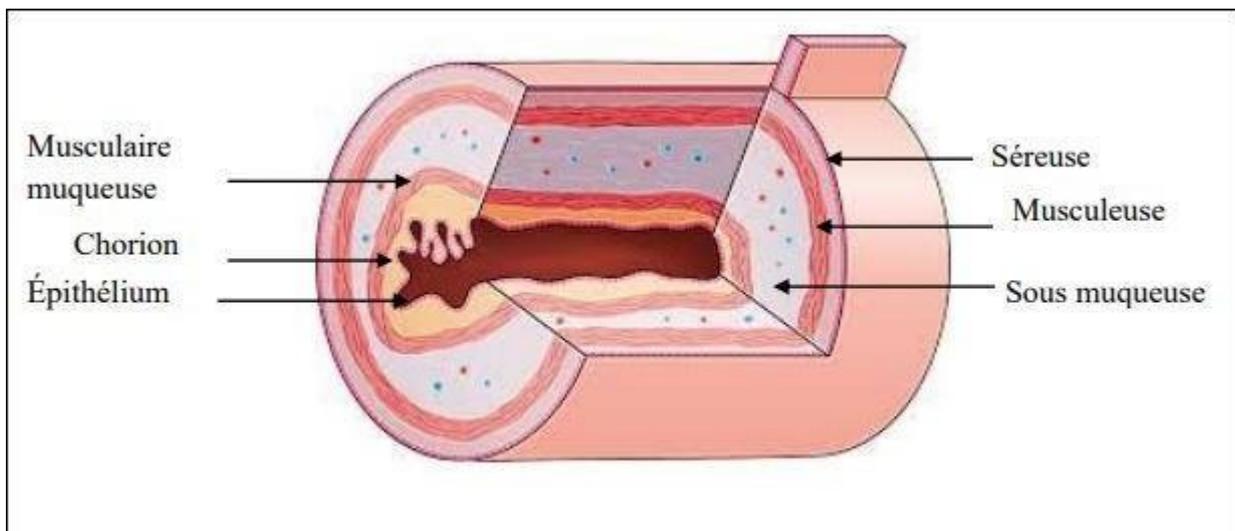


Figure 03 -Différentes couches de la paroi de côlon (**Schaffler et Menche, 2004**)

I.2.2. Muqueuse colique

Présente des glandes tubuleuses droites serrées, appelées cryptes de Lieberkühn, invaginées en forme de doigts vers la paroi musculaire. Le côlon, contrairement à l'intestin grêle ne présente pas de villosités. La muqueuse colique comporte un épithélium prismatique simple contenant des cellules caliciformes (cellules à mucus ou cellules de goblet), des entérocytes (ou colonocytes), des cellules entéroendocrines et des cellules souches (**Figure 4**). La muqueuse du rectum est similaire à celle du côlon, avec une abondance plus prononcée des cellules à mucus (**Todaro *et al.*, 2010**).

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

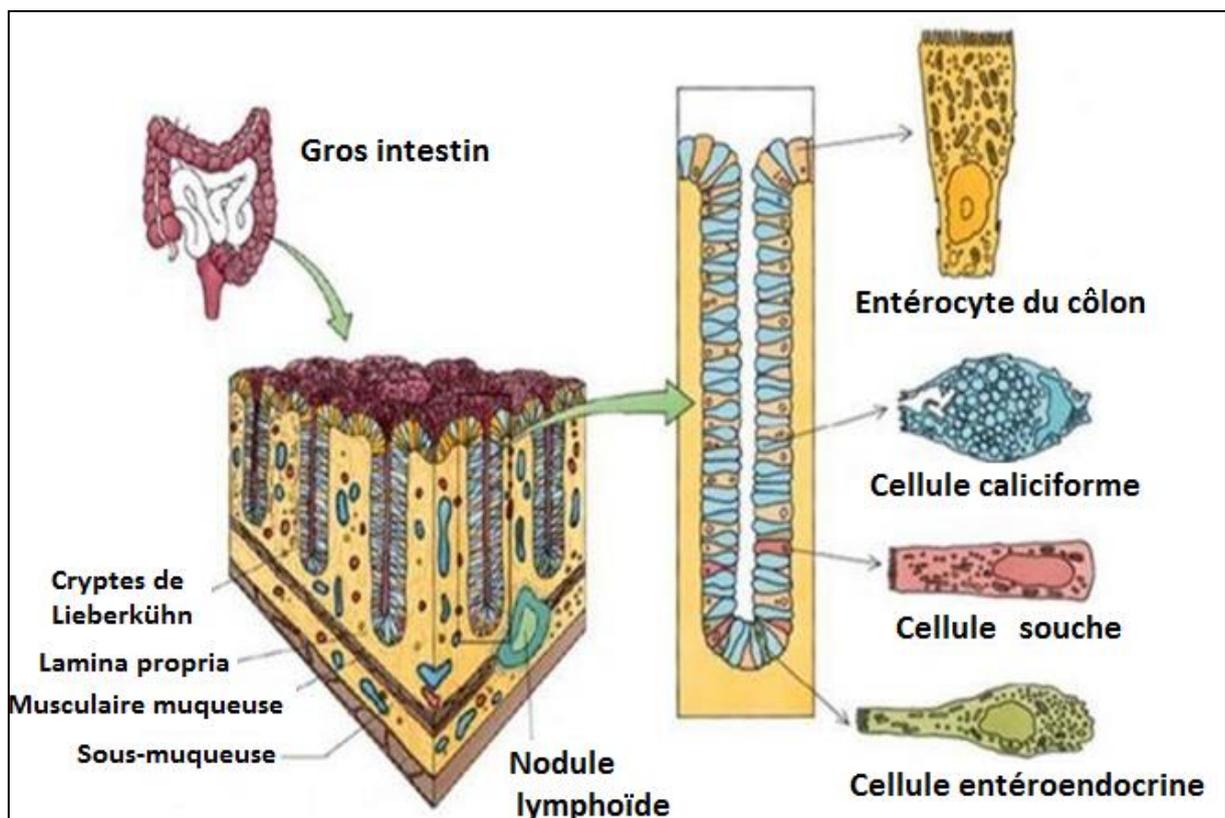


Figure 04 -Histologie de la muqueuse colique (**Tadaro *et al.*, 2010**)

I.2.3. Rectum

Le côlon et le rectum ont la même structure histologique, et comprend cinq couches de dedans en dehors (**Guillemot, 2013**).

La paroi rectale est constituée de fibres lisses organisées en deux couches principales :

- **La couche circulaire interne** : s'épaissit dans sa partie basse pour former de façon indissociable le sphincter anal interne (il assure une activité tonique permanente).
- **La couche longitudinale externe** : est renforcées dans sa partie basse par des fibres striées du muscle puborectal et des conjonctives des fascias pelviens (**Marieb, 2005**).

I.3. Vascularisation

1.3.1. Côlon

La moitié proximale du gros intestin (comprend le caecum, appendice, côlon ascendant, flexion hépatique et plus de la moitié de colon transverse tire son apport sanguin des branches de l'artère mésentérique supérieure.

Le tiers distal du côlon transverse, flexion splénique, côlon descendant, sigmoïde et le rectum tire leur apport sanguin des branches de l'artère mésentérique inférieure.

Surgissant de côté droit de l'artère mésentérique supérieur, l'artère iléocolique se dirige vers la jonction iléo-caecale et dégage une branche iléale qui fournit l'iléon terminale, et une branche en haut le long de cote gauche de colon ascendant derrière le péritoine a l'anastomose avec l'artère colique droite, l'artère iléocolique se termine en se divisent en caecale antérieure et postérieure branches, ce dernier est la source habituelle de l'artère appendiculaire.

L'artère colique droite provient du côté droit de l'artère mésentérique supérieur considérablement proximal a l'origine de l'artère iléocolique .il court a droite derrière le plancher péritonéal du compartiment infracolique et alimente la moitié distal du côlon ascendant et flexion hépatique.

L'artère colique moyenne est la branche la plus proximal des coliques prévenant de supérieur artère mésentérique il entre dans le mesocôlon transverse ou il se divise en droite et gauche branches. Ensemble ces deux branches fournissent les deux tiers proximaux du côlon transverse (**Mahadevan, 2019**).

Les veines, satellites des artères, se jettent dans les veines mésentériques inférieures et supérieures, puis la veine porte (**CDU-HGE, 2014**).

I.3.2. Rectum

L'artère principale alimentant le rectum est l'artère rectale supérieure. L'artère rectale supérieure fonctionne avec l'attache pelvienne du mésocôlon sigmoïde pour entrer dans la graisse périrectale derrière le rectum (**Mahadevan, 2019**).

Artères supplémentaires qui contribuent à l'apport sanguin du rectum sont les artères rectales moyennes, artères rectales inférieures et médiane artère sacrée.

Les artères rectales moyennes droite et gauche proviennent de l'artère iliaque interne correspondante et exécuter inféro-médialement juste au-dessus du plancher pelvien pour atteindre le rectum. Les artères rectales sont de taille inconstantes. Ils peuvent être absents d'un ou des deux côtés. Chaque artère rectale inférieure est une branche de l'artère pudendale interne et se dégage dès que ce dernier entre dans le périnée.

L'artère rectale inférieure traverse la fosse ischio-anale de latéral à médial pour entrer dans la paroi anale. C'est l'artère principale de l'anus canal. Cependant, à travers la paroi anale, il est capable de fournir le tiers distal du rectum. L'artère sacrée médiane se pose de la face postérieure de l'aorte juste en amont de l'aorte bifurcation. Il descend la face antérieure du sacrum et en atteignant le plancher pelvien, il court vers l'avant pour se terminer dans la paroi rectale. Il est d'une importance insignifiante lorsque l'approvisionnement en sang du rectum est concerné.

Le drainage veineux du rectum reflète l'apport artériel. À partir d'un plexus veineux intramural riche et sans valve, le sang entre le plexus veineux périrectal sans valve, d'où le sang rectal est porté principalement dans la veine rectale supérieure. Le rectal supérieur veine qui longe l'artère, traverse le bord pelvien de ci-dessous vers le haut pour devenir la veine mésentérique inférieure. Là après que la veine mésentérique inférieure draine le côlon sigmoïde, côlon descendant et flexion splénique avant de se vider dans la veine splénique et donc dans la veine porte (**Mahadevan, 2019**).

I.4.Rappels physiologiques

I.4.1. Côlon

Le rôle physiologique principal de gros intestin est l'absorption d'eau, du sodium et de chlorure de volume assez important de contenu iléalique livré quotidiennement au gros intestin. Le résidu non absorbé est excrété sous forme de fèces (**Mahadevan, 2019**). Il contribue également à la digestion des aliments non digérés par le biais de la flore bactérienne qui synthétise des vitamines et qui est responsable de la fermentation produisant des gaz (**Huizinga et Daniel, 1991**).

I.4.2. Rectum

Il est composé de deux parties le rectum pelvien ou ampoule rectale, qui a une fonction de réservoir et le rectum périnéal à une fonction de continence associée à deux sphincters : un volontaire et un involontaire. Par ailleurs, le rectum présente trois inflexions latérales (**Paravano, 2015**).



Cancer colorectal

Chapitre II : Cancer colorectal

II.1.Epidémiologie

II.1.1.Dans le monde

Le cancer colorectal représente environ 10% de tous les cancers et décès liés au cancer diagnostiqués annuellement à l'échelle mondiale. C'est le deuxième diagnostic de cancer le plus courant chez les femmes et le troisième chez les hommes. Chez les femmes, l'incidence et la mortalité sont inférieures d'environ 25% que chez les hommes. Ces tarifs varient également géographiquement, avec le taux les plus élevés observés dans les pays les plus développés. Avec des progrès continus dans le développement, l'incidence du cancer colorectal dans le monde est devrait passer à 2,5 millions de nouveaux cas en 2035.

Les tendances à la stabilisation et à la baisse ont tendance à être observées au pays développés uniquement. Celles-ci ont été principalement attribués à des programmes de dépistage à l'échelle nationale et augmentation du recours à la coloscopie en général, bien que les changements de mode de vie et d'alimentation pourraient également y contribuer. Dans en revanche, une augmentation inquiétante du nombre de patients présentant un cancer colorectal de moins de 50 ans a été observé, en particulier le cancer rectal et le cancer du côlon gauche. Bien que la génétique, mode de vie, obésité et environnement facteurs puissent avoir une certaine association (**Ahmed, 2020**).

II.1.2.En Algérie

Dans les dernières années à partir de 2006 en Algérie le CCR se situe tous sexes confondus, au premier rang des cancers les plus fréquents du tube digestif. Et en deuxième position après le cancer de sein chez la femme et celui du pommoms chez l'homme. En Algérie, la majorité des nouveau cas surviennent chez les personnes âgées de 50 ans et plus mais 23% surviennent avant l'âge de 40 ans. Le sex-ratio est égal à 1 au niveau de côlon, il est égale à 1,2 au niveau de rectum. Dans une étude portant sur 2249 cas de cancer colorectaux pris en charge durant la période 1994-2003 dans seize service de chirurgie Algérien, on note que 2/3 des tumeurs siège sur le sigmoïde et le rectum. Il existe une prédominance des cancers coliques avec un ratio de 1,5 à 2 cancers du colon pour un cancer du rectum dans la plupart des registres (**Abid, 2016**).

II.2. Généralités

Le terme « tumeur » désigne une prolifération cellulaire excessive aboutissant à une masse tissulaire ressemblant plus ou moins au tissu normal homologue (adulte ou embryonnaire), ayant tendance à persister et à croître, témoignant de son autonomie biologique (**Mosnier et al., 2005**), on peut distinguer deux types de tumeurs : Bénignes (exemple : polype) et malignes(cancer).

Le terme « cancer » correspond à la multiplication anarchique de certaines cellules normales de l'organisme, qui échappent aux mécanismes normaux de différenciation et de régulation de leur multiplication. En outre, ces cellules sont capables d'envahir le tissu normal avoisinant, en le détruisant, puis de migrer à distance pour former des métastases. Les cancers du côlon et du rectum étant assez semblables, on les regroupe sous le terme de cancer colorectal (CCR). (**Mosnier et al., 2005**).

Le cancer colorectal, cancer le plus fréquent du tube digestif (**De Gramont, 2012**). Il résulte de l'accumulation de mutations dans différents gènes au sein des cellules constitutives de 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 cancéreuses (également appelées «adénocarcinomes») ayant la capacité d'infiltrer progressivement l'épaisseur de la paroi colique puis de diffuser à distance du côlon pour donner naissance à des métastase (tumeur « filles », localisée a distance du colon, par exemple dans le foie ou les poumons) par envahissement des vaisseaux sanguins et/ou lymphatiques (**Bachet, 2019**) (**Figure 5**).



Figure 05 -Séquence de progression tumorale adénome-carcinome (**De Gramont, 2012**)

II.3.Histoire du cancer colorectal

La plupart des cancers proviennent d'un polype. Ce processus commence avec une crypte aberrante, évoluant vers une néoplasique lésion précurseur (un polype), et éventuellement cancer colorectal sur une période estimée de 10 à 15 ans, La cellule d'origine de la majorité des cancers colorectaux est actuellement supposé être une cellule souche ou semblable à une cellule souche. Ces cellules souches cancéreuses sont le résultat de progrès-accumulation suite d'altérations génétiques et épi génétiques qui inactivent les gènes suppresseurs de tumeur et activent les oncogènes. Les cellules souches cancéreuses résident à la base des cryptes du côlon et sont essentielles pour l'initiation et entretien d'une tumeur (**Dekker *et al.*, 2019**).

II.3.1. Foyer de cryptes aberrant

La première étape du développement du CCR est l'apparition d'une hyperprolifération de l'épithélium colique, au plan morphologique dont la première anomalie décelable est le foyer de crypte aberrant (FCA) (**Pretlow *et al.*, 1991**).

Il s'agit de cryptes au calibre élargi entourées d'un épithélium épaissi avec une muco sécrétion diminuée, ces FCA existent sous la forme d'une hyperplasie, c'est à dire une augmentation de la prolifération anormale des cellules normales dans un tissu, ou d'une dysplasie, caractérisée par des anomalies cellulaire, nucléaire et cytoplasmiques associées à des anomalies architecturales des glandes, dans le côlon, La dysplasie est caractérisée par une stratification des noyaux, des mitoses dans les deux tiers supérieurs des cryptes est une raréfaction des cellules caliciformes et représentent à-peu-près 5% des FCA (**Neuville,2010**).

II.3.2. Adénomes

Les adénomes sont des lésions qui peuvent évoluer vers un carcinome, ils peuvent être classe selon deux critères : l'histologie et le degré de dysplasie. La prévalence des adénomes augmente avec l'âge et atteint 30% chez des sujets de 65ans. La plupart des CCR sont des adénocarcinomes et se développent à partir d'un adénome et on estime que 5% des adénomes progressent vers un cancer et la durée de la séquence adénome-carcinome est en moyenne de 10 à 15ans (**Neuville, 2010**).

II.3.3. Adénocarcinome *in situ*

Le développement d'un carcinome est d'abord superficiel, strictement intra épithélial puis intra muqueux sans franchissement de la lame basale est désigné sous le terme *in situ* stade précoce de cancer (**Neuville, 2010**) (**Figure 06**).

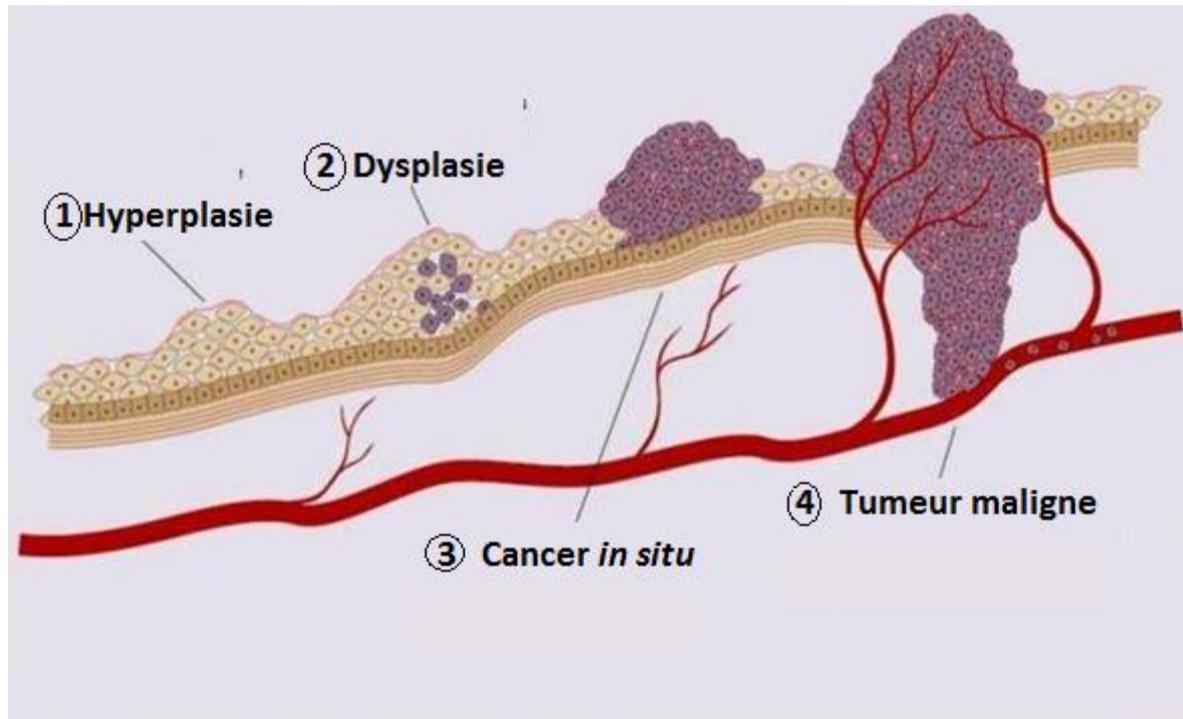


Figure 06 - Phases de dévalements du cancer (Gordon, 2017)

II.4. Cancérogenèse colorectale

La carcinogénèse colique est un processus de transformation des cellules normales à des cellules anormales suite à des modifications génétiques et épigénétiques de l'ADN (Kinzler et Vogelstein, 1996).

II.4.1. Etapes de la cancérogenèse

Elle représente un processus trop long et très complexe, pouvant être brièvement simplifié en trois grandes étapes :

- Initiation, première phase de la cancérogenèse, correspond à une lésion rapide et irréversible d'ADN après exposition à un carcinogène (physique, chimique, viral, etc.).
- Promotion, seconde étape, correspond à une exposition prolongée, répétée ou continue, à une substance qui entretient et stabilise la lésion initiée.
- Progression, correspond à l'acquisition des propriétés de multiplication non contrôlée, l'acquisition de l'indépendance, la perte de la différenciation, l'invasion locale et métastatique (Pitot *et al.*, 2006).

Sur le plan moléculaire, le développement d'un adénome puis d'un CCR correspond à l'accumulation progressive de mutations des gènes au sein du noyau des cellules épithéliales coliques, l'activation d'oncogène et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs (Morere, 2010)

La cancérogenèse colorectale met enjeu un processus multi-étapes fait de modifications génétiques et moléculaires, induisant des modifications histologiques, amenant à la formation d'un adénome puis d'un adénocarcinome. Ce processus séquentiel de cancérogenèse est lent et implique différentes voies de signalisation offrant des possibilités de développer des stratégies moléculaires ciblées préventives et curatives (**Thun et al., 2002**).

À l'échelle mondiale, il existe deux lésions précurseurs distinctes majeures voies de l'adénome-carcinome traditionnel voie (également appelée instabilité chromosomique Séquence) conduisant à 70 à 90% des cancers colorectaux, et la voie du néoplasie dentelée (10–20% des cancers). Ces voies représentent plusieurs événements génétiques et épi génétiques dans un contexte plutôt séquentiel ordre.

Phénotypes d'instabilité chromosomique généralement se développer à la suite d'événements génomiques initiés par un APC mutation, suivie de l'activation du RAS ou de la perte de TP53. Inversement, la voie du néoplasie dentelé est associée aux mutations RAS et RAF, et épigénétique instabilité, caractérisée par la méthylation des îlots CpG phénotype, conduisant à un microsatellite stable et instable cancers. D'autres études à l'échelle du génome ont également identifié nouveaux marqueurs et sous-types phénotypiques sur la base de mutations présentes (par exemple, présence de polymérase-ε ou POLE mutations ou déficit de réparation des mésappariements [dMMR]) conduisant à un phénotype hyper muté (**Evelien et al., 2019**)

Tableau 1.

Tableau I: les différentes lésions et voies majeures de cancer colorectal (**Evelien et al., 2019**).

A		B		C
Voie adénome-carcinome (70% a 90%)		voiedunéoplasiedentelé (10% a 20%)		Instabilité des microsatellites (2 % a 7%)
FAP	sporadique	Traditionnelcranté	Sessile cranté	Syndrome de lynch
Ligne germinale APC mutation	APC mutation	KRAS mutation BRAF Mutation	BRAF Mutation	Mutation germinale dans le MMR
Colorectal stable microsatellite cancer		Microsatellite stable et cancer instable		Microsatellite instable cancer colorectale

Le développement du CCR est associé à l'accumulation progressive d'altérations génétiques et épigénétiques conduisant à la transformation de l'épithélium colique normal en adénocarcinome (**Malecka-Panas et al., 1996**).

Les altérations des gènes impliqués dans la carcinogenèse colorectale sont basées sur les trois grands mécanismes suivant :

Instabilité chromosomique : L'instabilité chromosomique (CIN) est le mécanisme moléculaire de cancérogenèse le plus fréquent dans le cancer colorectal. Il concerne 80 à 85% des cancers colorectaux sporadiques et il est observé de façon caricaturale au cours de la Polype Adénomateuse Familiale (PAF) (**Paillas, 2011**). Ces cancers, appelés LOH+ (Loss of Heterozygoty), entraînent l'inactivation de certains gènes suppresseur de tumeurs. Les altérations le plus fréquentes sont l'aneuploïde et la perte alléliques de certains bras chromosomiques (5q, 8p, 17p et 18 q) et des mutations des gènes APC, p53 et K-RAS (**Viguier et al., 2003**).

Instabilité des microsatellites (MSI) : est présente dans environ 15 % des cancers du côlon sporadique et dans 95% des cas dans le syndrome de Lynch ou syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colon Cancer). Ces cancers sont appelés RER+ (Réplication Error) ou MSI+ (microsatellite instabilité) (**Paillas, 2011**). Le système de réparation des mésappariements des bases (système MMR pour Mis Match Repaire) reconnaît et répare les erreurs produites par l'ADN polymérase de la réplication de l'ADN. Ce système est constitué principalement des protéines MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2 qui s'associent sous forme d'hétérodimère afin de reconnaître et réparer les erreurs de l'ADN polymérase, et deux bases sont mesappariées ou qu'une base a été insérée ou délétée, la légère déformation subie par la double hélice d'ADN est détectée par un hétérodimère MLH1-PMS2.puis ces protéines permettent l'intervention d'enzymes qui corrigent le mésappariement (**Svrcek et al.,2011**).

Altération épigénétique : La modification épi-génétique résultant dans certains gènes modifications, y compris l'hyperméthylation de hMLH1 promoteur du gène individualisé. Il explique une grande partie de cancers sporadiques. MSI ne représentant pas la mutation (**Viguier et al., 2003**).

II.5. Voies designalisation

Les études les plus récentes, réalisées soit à l'échelon du génome complet des cancers, soit au niveau de leur transcriptome, ont confirmé que les gènes dont l'altération contribue à l'oncogenèse colorectale appartiennent principalement à cinq voies de signalisation (Tougeron, 2014) :

Voie du TGF β : Cette voie joue un rôle de régulation de la croissance de l'épithélium colique, mais elle a également un rôle dans la réponse immunitaire et dans la synthèse de la matrice extracellulaire (Yang et Moses, 2008). L'excès de TGF β favorise la réponse T régulatrice supprime l'activité anti tumorale de certaines populations de la réponse immunitaire et favorise ainsi le potentiel métastatique des tumeurs (Chaput *et al.*, 2009).

Voie du Wnt/APC/ β caténine : L'inactivation de la voie Wnt/APC est la voie principale de la carcinogenèse colorectale. L'inactivation de l'APC conduit à un excès de β -caténine qui stimule alors de façon inappropriée la transcription de nombreux gènes cibles intervenant dans la prolifération cellulaire (Fodde *et al.*, 2001).

Voie du P53, le gène TP53 : est un gène suppresseur de tumeur intervenant dans la réponse cellulaire aux dommages de l'ADN. Les gènes cibles TP53 jouent un rôle crucial dans la régulation négative du cycle cellulaire, dans l'apoptose et dans la réparation de l'ADN (Lane, 1992). La voie p53 est inactivée par perte allélique ou mutation ponctuelle du gène TP53 dans les tumeurs CIN et par une mutation de Bax dans les tumeurs MSI-H (Sjoblom *et al.*, 2006).

Voie du RAS/RAF/MAPK : L'EGFR est un récepteur de facteurs de croissance. Il existe plusieurs ligands de l'EGFR qui induisent l'activation de protéines. Parmi ces protéines, grb2 qui active la voie Ras. Cette dernière a de multiples fonctions cellulaires notamment dans la prolifération, la migration et l'apoptose. Elle est dérégulée dans de nombreux cancers dont le CCR et cette dérégulation peut être induite soit par une activation de récepteurs membranaires tels que l'EGFR, ou également suite à la survenue des mutations somatiques, notamment au niveau des gènes codant pour la protéine RAS. Sachant que la présence de telles mutations confère aux cellules tumorales une résistance aux anticorps anti-EGFR (Lievre et Laurent-Puig, 2010).

Voie du PI3 K/AKT/mTOR : La voie PI3K/AKT/mTOR intervient dans la prolifération et la survie cellulaires. AKT, via mTOR, inhibe 4EBP1 et active le facteur de transduction eIf-4E, favorisant la transcription de nombreux gènes intervenant dans la prolifération (myc, cdK2), l'inhibition de l'apoptose (Bcl2) et l'angiogenèse (VEGF) (Von Manteuffel *et al.*, 1997). La voie PI3K/AKT est régulée négativement par le gène suppresseur de tumeur PTEN. Dans le CCR, il existe des mutations activatrices de PI3KCA et des altérations inactivatrices de PTEN (Ikenoue *et al.*, 2005).

II.6. Anatomopathologie

II.6.1. Localisation

La tumeur peut se localisée dans les différentes parties de côlon (caecum, côlon droit, côlon transverse, côlon gauche et sigmoïde) et de rectum (bas rectum et haut rectum) (Millat, 2005).

II.6.2. Développement

Les cancers colorectaux (CCRs) regroupent les cancers du côlon et les cancers du rectum. Dans 80% des cas, les CCRs se développent à partir de polypes adénomateux préexistants. Les polypes sont des tumeurs bénignes qui, progressivement, peuvent évoluer vers une tumeur maligne (~5% des polypes) en suivant la séquence adénome-carcinome (Midgley et Kerr, 1999). Un adénome est considéré comme malin lorsque les cellules épithéliales néoplasiques franchissent la lame basale de la muqueuse et infiltrent la sous-muqueuse. Bien que les CCRs surviennent fréquemment à partir de polypes, tous ne vont pas se transformer en tumeur maligne. On ne peut également pas exclure l'apparition de cancer *de novo* sur une muqueuse intestinale saine (Ponz de Leon et Di Gregorio, 2001).

II.6.3. Aspects morphologiques du développement de cancer colorectal

Lésions précancéreuses : Le cancer débute de la paroi colorectale constituée de 5 tuniques (Lullmann-Rauch,2008).

Sous l'influence de mutations génétiques, il peut se développer dans la lumière intestinale, une tumeur bénigne appelée adénome ou polype. Celle-ci est la conséquence d'une prolifération régulière de l'épithélium glandulaire de l'intestin (De Gramont *et al.*, 2009).

On distingue trois formes de polypes (Levy *et al.*, 2007) :

- Des polypes sessiles : sous forme de simple élévation en continuité avec la muqueuse (Figure 7A).
- Des polypes pédiculés : arrondis et en relief, avec une tige et une tête (Figure 07B).
- Des polypes plans : moins visibles à l'endoscopie et plus difficiles à ôter.

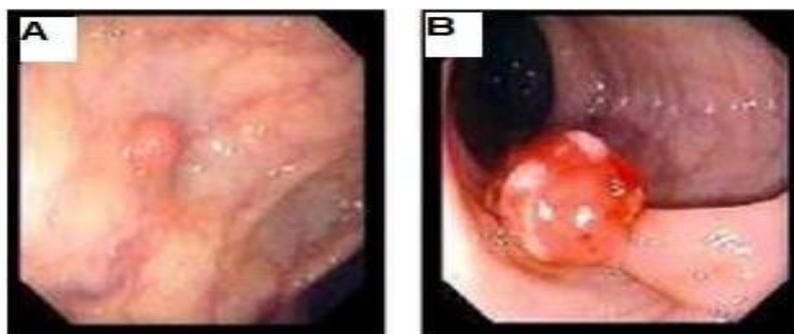


Figure 07- Différentes formes de polype (Belkralladi, 2019)

II.6.4. Histogenèse du cancer

Séquence Adénome-cancer, Dans 95 % des cas, la tumeur primitive est un adénocarcinome qui survient sur un polype préexistant (adénome).

L'adénome : C'est une tumeur épithéliale bénigne dysplasique. Le risque de transformation cancéreuse de l'adénome augmente avec sa taille : 0,5 % si inférieure à 1 cm ; 5 % entre 1 et 2 cm ; 30 % si supérieure à 2 cm. 25 à 30 % des adénomes se transforment en cancer.

Le cancer *in situ* : Lorsque la prolifération cellulaire dépasse la membrane basale et envahit la muqueuse, le cancer est dit *in situ* (par opposition aux autres épithéliums dans l'organisme humain), car il n'y a pas de lymphatiques dans la muqueuse donc pas de risque métastatique.

Le cancer invasif : Lorsque les cellules tumorales dépassent la musculaire muqueuse et envahissent la sous muqueuse (présence de canaux lymphatiques), le cancer est dit invasif. (Bosset et Rouanet, 2005). On estime à plus de 10 ans, le temps entre la découverte du polype et la cancérisation (Faivre, 2001).

Les cellules cancéreuses qui prolifèrent sans contrôle de l'organisme vont former une tumeur maligne qui grossit localement, au détriment des tissus et des organes sains avoisinants (Bosset et Rouanet, 2005).

Pour se développer davantage, la tumeur produit des substances qui agissent au niveau des vaisseaux sanguins avoisinants. Ce sont des facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire ou Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Ils activent la formation de nouveaux vaisseaux alimentant la tumeur qui pourra ainsi se développer, on parle de néovascularisation ou angiogenèse (Bosset et Rouanet, 2005).

Métastase(s) : Lors de la transformation maligne, la tumeur se développe d'abord dans la paroi de l'intestin et ensuite les cellules entreprennent une migration selon deux voies distinctes :

- Voie lymphatique en atteignant les ganglions les plus proches de la lésion,
- Voie hématogène pour atteindre d'autres organes.

Il se forme ainsi des foyers tumoraux à distance de la tumeur primitive, appelés métastases. Les plus fréquentes sont hépatiques (75%), pulmonaires (15%), osseuses (5%) et cérébrales (5%). Ces extensions métastatiques à distances peuvent être synchrones, découvertes en même temps que le cancer colique; ou métachrones, apparaissant après exérèse de celui-ci. (De Gramont *et al.*, 2009).

II.7. Aspect anatomopathologiques

II.7.1. Aspect macroscopique

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

II.7.1.1. Forme ulcéro-infiltrante

C'est la plus fréquente des formes macroscopiques (65%) de façon schématique. Elles sont faites d'une ulcération mesurant plusieurs cm de diamètre, à versant externe recouvert de muqueuse normale et à versant interne carcinomateux. Lorsque les deux bourrelets latéraux d'extensions se rejoignent, ils se soudent puis s'ulcèrent et constituent ainsi la virole qui rétrécit nettement le côlon à la palpation l'ulcération est dure à la coupe. La tumeur est une masse blanchâtre, parfois parsemée de petites plages nécrotique (**Mallem, 2010**).

II.7.1.2. Forme végétante

La forme végétante représente environ 25% des formes macroscopique. C'est une masse exophytique sessile, irrégulière et friable, faisant saillie dans la lumière colique. La masse tumorale peut atteindre 10 cm de diamètre (**Mallem, 2010**).

II.7.2. Aspect microscopique ou histologique d'adénocarcinome

Se développent à partir de l'épithélium glandulaire dont ils tendent à reproduire de pré ou de loin la cytologie et l'architecture (**Viguiet et al., 2003**)(**Figure 08**).

II.7.2.1. ADK Lieberkühnien plus au moins différencié

Selon les caractères d'organisation des cellules tumorales et selon le degré de muco-sécrétion, on les classe (**Viguiet et al., 2003**) :

- **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 unistratifié. La mucosécrétion est conservée ou diminuée. On note une réaction stromale fibro vasculaire en quantité équilibrée avec la prolifération tumorale (**Figure 8a**).
- **ADK moyennement différencié (10%)** : Il 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 (**Figure 8b**).
- **ADK peu ou indifférencié (5%)** : il est caractérisé 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 de mucus mise en évidence par les colorations périodique acide Schiff, très monotone (**Figure 8c**).

II.7.2.2.ADK mucineux (colloïde muquex)

Ces ADK colloïdes ou mucineux représente 17% des tumeurs et se caractérise par de large plages de mucus parsemés de cellule tumorales indépendantes, l'aspect macroscopique est gélatineux colloïde. Sur le plan histologique, les cellules tumorales forment soit des tubes glandulaire distendus plus au moins fréquent parfois rompus dans les larges plages de mucus soit des amas, soit des travées (**Mallem, 2010**) (**Figure 8d**).

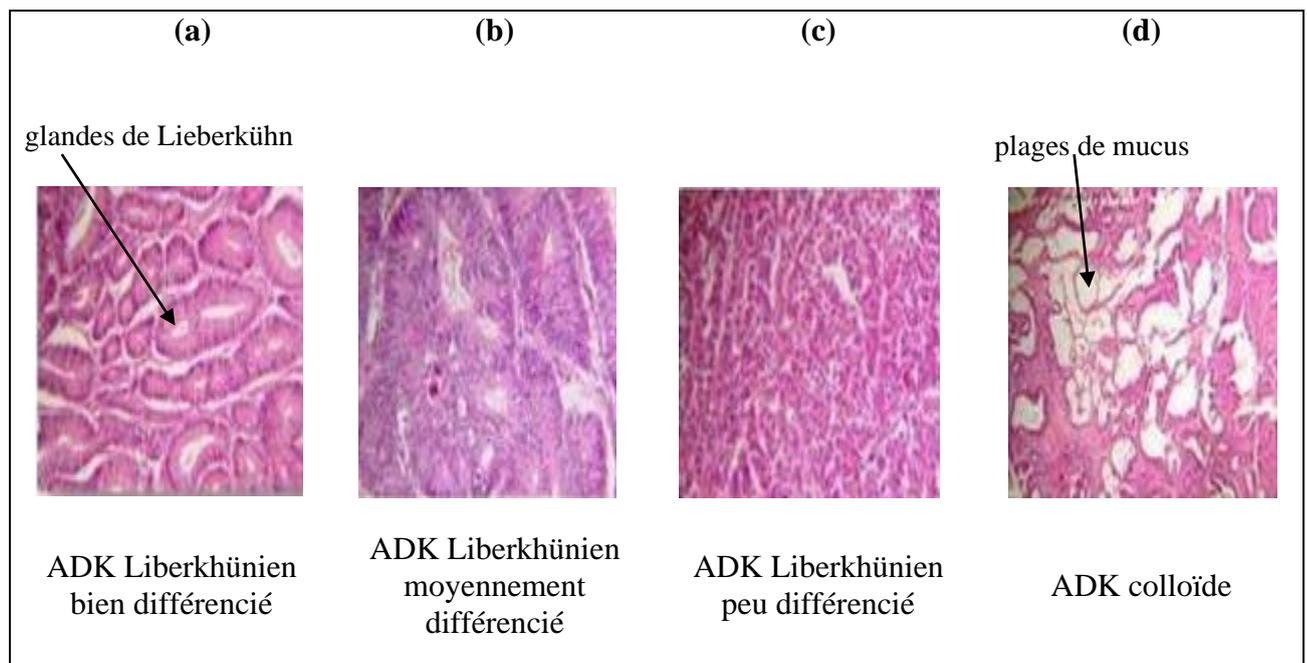


Figure 08 -Histologie de différents types d'ADK (coloration hématoxyline éosine) (**Sedkaoui, 2015**).

II.7.2.3.Adénocarcinome avec un contingent de cellules en bague à chatons associé

Il représente une prolifération de cellules indépendantes à cytoplasme vacuolaire et à noyau poussé en périphérie (**Zeitoun et al., 2014 ; Camilo et Thomas, 2016**).

II.7.2.4.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. Le nombre de cas décrits est trop peu important pour permettre une évaluation pronostique (**Mallem, 2010**).

II.7.2.5.Carcinome adénoquameux (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. Ils sont exceptionnels. Le pronostic est également moins bon que celui de l'ADK dans sa forme courante (**Mallem, 2010**).

II.7.2.6. Autres types

Selon **Zeitoun *et al.* (2014)** et **Camilo et Thomas (2016)**, les autres types histologiques possibles sont:

- Lymphomes malins non Hodgkiniens (2%)
- Carcinomes épidermoïdes (0,1%)
- Leiomyosarcome, tumeurs endocrines.

II.8. Classification

II.8.1. Classification TNM

Elle met en évidence l'envahissement tumoral à travers la paroi (T1 à T4), l'envahissement ganglionnaire (N1, N2), et les métastases (M) (Viguiet *al.*, 2003) (tableau I). Elle prend en compte 3 critères:

a) Taille et profondeur de la tumeur primitive

- **T0** : Carcinome *in situ*, tumeur intraépithéliale ou envahissant la muqueuse sans extension à la sous-muqueuse.
- **T1** : Tumeur envahissant la sous-muqueuse sans la dépasser.
- **T2** : Tumeur envahissant la musculature sans la dépasser.
- **T3** : Tumeur envahissant, à travers la sous-muqueuse, la sous-séreuse sans atteindre le revêtement mésothélial et le tissu péricolique non péritonéalisé.
- **T4** : Tumeur perforant le péritoine viscéral et/ou envahissant les organes de voisinage

b) Atteinte ou non des ganglions lymphatiques et nombre de ganglions atteints

Après prélèvement, les ganglions lymphatiques sont analysés au microscope pour observer s'ils contiennent ou non des cellules cancéreuses. Si aucun ganglion n'est atteint, le cancer est resté localisé. Moins il y a de ganglions atteints et meilleures seront les chances de guérison.

- **N0** : Absence de métastase ganglionnaire régionale.
- **N1** : Métastase dans un à trois ganglions lymphatiques régionaux.
- **N2** : Métastase dans quatre ou plus ganglions lymphatiques régionaux

c) Présence ou non de métastases

Autres que dans les ganglions lymphatiques. Lors du diagnostic de la tumeur primitive, un bilan d'extension est réalisé afin de savoir s'il y a présence ou non de métastases.

- **M0** : Absence de métastases.
- **M1** : Présence de métastases (l'atteinte des ganglions iliaques externes ou iliaques communs est considérés comme M1).

Tableau II- Classification TNM de l'UICC (Green *et al.*, 2010)

Tumeur primitive (T)	
Tis	Carcinome <i>in situ</i> : tumeur intra-épithélial ou envahissant la lamina propria 'intramuqueuse sans extension a la sous-muqueuse a traverse la musculaire muqueuse
T1	Tumeur envahissant la sous-muqueuse sans la dépasser
T2	Tumeur envahissant la musculature sans la dépasser
T3	Tumeur envahissant a traverse la sous-muqueuse la sous séreuse sans atteindre le revêtement mésothéliale et le tissu pérocolique non péritonéalisé
T4a	Tumeur perforant le péritoine viscérale
T4b	Tumeur envahissant un organe de voisinage
Ganglions régionaux(N)	
N0	Absence de métastases ganglionnaire régionale
N1a	Métastases dans un ganglion lymphatique régional
N1b	Métastases dans 2 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
N1c	Dépôt tumoraux « satellite » dans la sous séreuse, ou dans le tissu pérocolique ou pérectale non pérotonis, avec absence de métastases ganglionnaires métastique
N2a	Métastase dans 4 à 6 ganglions lymphatiques régionaux
N2b	Métastase dans plus de 6 ganglions lymphatiques régionaux
Nx	Statut ganglionnaire non évaluable
Métastases(M)	
M0	Absence de métastases
M1a	Présence de métastase à distance confinées un organe
M1b	Présence de métastase atteignant plus d'un site métastique, ou atteinte du péritoine
Mx	Statut métastique inconnu

II.8.2. Stade tumoral

Une fois le diagnostic de CCR posé, le cancer est habituellement désigné par un stade. Les stades du CCR décrivent la taille de la tumeur, à quelle profondeur elle a pénétré dans paroi du côlon ou du rectum et si le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques ou à d'autres endroits du corps au-delà du lieu où il est d'abord apparu. Les 5 stades du CCR sont représentés dans le **Tableau II** et **la Figure 09 (Kapiteijn *et al.*, 2001)**.

Tableau III -Stades du CCR (Kapiteijn *et al.*, 2001)

Stade	Description
0	Les cellules anormales sont localisées dans le revêtement interne (muqueuse) du côlon ou de rectum. Ces cellules peuvent devenir cancéreuses et se propager. Le stade 0 du CCR est aussi appelé carcinome <i>in situ</i> .
I	La tumeur (cancer) s'est propagées dans la paroi du côlon ou du rectum mais ne l'a pas traversé
II	La tumeur (cancer) s'est propagée plus profondément dans la paroi du côlon ou du rectum ou l'a traversée, et elle peut envahir les tissus environnants, mais n'a pas atteint les ganglions lymphatiques
III	Le cancer a atteint les ganglions lymphatiques proches, mais ne s'est pas propagé à d'autres parties du corps
IV	Le cancer s'est propagé a d'autre parties du corps comme le foie et les poumons

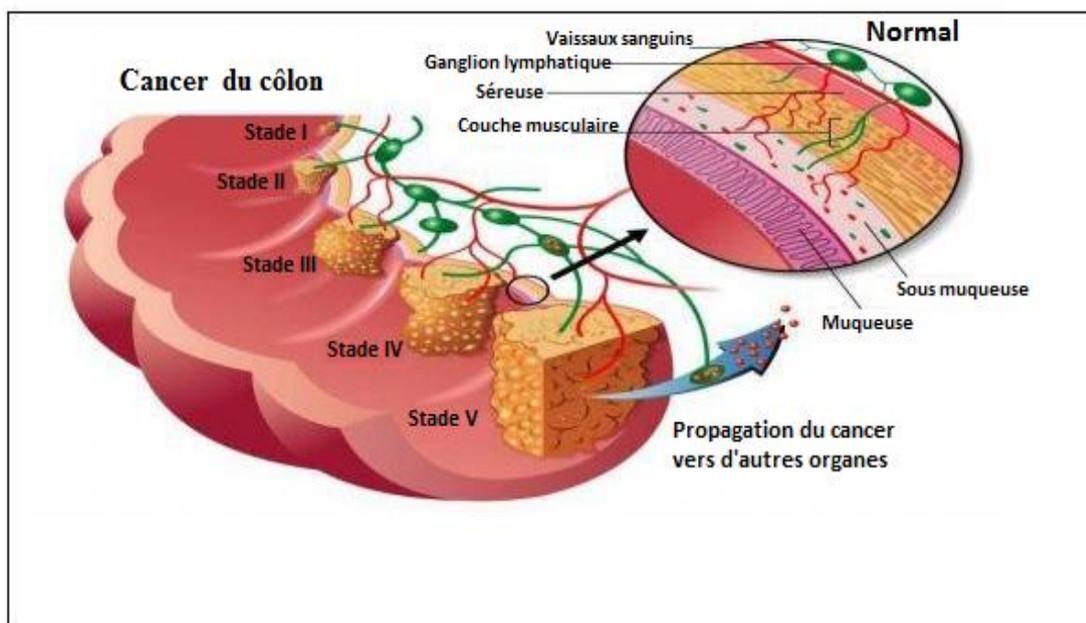


Figure 09- Stades d'évaluation du cancer colorectal (Laouar et Daoudi, 2016)

II.9. Facteurs de risque

II.9.1. Age et sexe

Le risque de cancer colorectal augmente progressivement à partir de l'âge de 50 ans, les taux d'incidence sont faibles et proches entre les deux sexes puis augmentent avec l'âge, plus rapidement chez l'homme que chez la femme (Manceau *et al.*, 2014).

II.9.2. Facteurs génétiques

Des études épidémiologiques ont mis en évidence l'existence de facteurs génétiques liés à taux accru de CCR, et dans environ 10% des cas, ce cancer survient dans un contexte d'agrégation familiale (**Lievreet Laurent-Puig, 2010**). Comme c'est le cas pour de nombreux cancers, les sujets présentant des antécédents familiaux sont plus exposés au risque de CCR, cette surexposition pourrait se chiffrer à un doublement, voir un triplement du risque (**Burt, 1996**). Le syndrome de LYNCH ou HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer) ainsi que la polypose adénomateuse familiale (PAF) nommé syndrome de Gardner en font partis (**Parente, 2010**).

II.9.3. Facteurs alimentaires

Des preuves convaincantes ont été obtenues que l'activité physique et les aliments contenant des fibres réduisent le risque de CCR, tandis que la viande rouge et transformée l'excès d'alcool et la graisse corporelle en particulier la graisse abdominale, sont tout associés a un risque accru.

Le régime alimentaire influence probablement la carcinogenèse colorectale a travers plusieurs mécanismes de réactions, il s'agit notamment des effet direct sur la résistance immunitaire , la sensibilité et l'inflammation, ainsi que les propriétés antioxydants de nutriments spécifiques, plus précisément , de nouvelles preuves indique qu'un régime équilibre vers des nutriments pro-inflammatoires est associe a un risque plus élevé de CCR, alors qu'une alimentation riche en antioxydants, les composants anti-inflammatoires peuvent avoir des effet protecteurs (**Conti et al., 2020**).

La viande rouge : La consommation excessive de viande rouge retrouve une association avec le risque de CCR probablement en rapport avec la cuisson des protéines qui serait source d'amines hétérocyclique carcinogènes (**Boutron- Ruault, 2007**).

Manque de fibres et excès en graisses

Les fibres alimentaires stimule l'activité butyrogène du microbiote intestinal, en fournissant de grandes quantité de butyrate qui montre une forte antinéoplasique effets.

Un régime riche en graisses favorise le risque de CCR en stimulant le métabolisme des acides biliaires, facilite la conversion des acides biliaires par l'intestin microbiote à l'acide désoxycholique promoteur de tumeur. Les graisses alimentaires effectuent le microbiote intestinal et altère le métabolisme de l'acide biliaire : un régime riche en graisses favorise la formation de tumeurs par plusieurs mécanismes, un régime occidental contenant de grandes quantités de graisses a entraine une augmentation de la pénétrabilité de la couche de mucus interne et globale croissance plus lente du mucus dans le côlon (**Ocvirk et al., 2019**).

La supplémentation en fibres et la restriction de l'apport en graisses représentent des stratégies prometteuses pour réduire le risque de CCR chez les individus en bonne sante.

Produits laitiers, calcium et vitamine D

On pense que le calcium est capable de se lier à des composés tels que les acides gras libres et les acides biliaires dans le milieu colique, limitant leur cancérigène potentiel, mais il a également été démontré qu'il inhibe la prolifération cellulaire, induit différenciation et apoptose, et supprimer les dommages à l'ADN (**Thorning *et al.*, 2016**).

Un nutriment souvent lié au calcium est la vitamine D. des preuves épidémiologiques, en particulier des études prospectives de cohorte, pour une forte association de risque inverse entre les niveaux de circulation 25-hydroxyvitamine D et risque réduit de CCR (**McCullough *et al.*, 2019**) L'association de risque de CRC inverse observée de la circulation la vitamine D semble être plus forte chez les femmes que chez les hommes (**McCullough *et al.*, 2019**).

Obésité et calories : Un apport calorique élevé, une obésité de type androïde ainsi que la sédentarité sont associés à un risque augmenté d'adénome ou de cancer colique (**Manceau *et al.*, 2014**).

II.9.4. Alcool et tabac

Des études comparatives portant sur différentes populations tendent à prouver l'incidence de la consommation de boissons alcoolisées sur le risque de développement de cancers colorectaux (**Boutron- Ruault, 2007**).

Le tabagisme est associé à une augmentation du risque et de la mortalité par CCR. Des agents cancérigènes de la fumée de cigarette peuvent favoriser la formation de tumeurs au côlon et du rectum. Les études s'accordent à estimer que le risque est proportionnel au nombre de cigarettes fumées et au nombre d'années de tabagisme (**Terry *et al.*, 2001**).

II.9.5. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont principalement la maladie de Crohn et rectocolite hémorragique (**Itzkowitz et Yio, 2004**).

II.9.6. Mode de vie

Le cancer colorectal est fortement associé à un mode de vie occidental. La consommation de viande rouge et d'alcool, le tabagisme et le surpoids sont des facteurs de risques du CCR. En revanche. L'activité physique présente un rôle protecteur avéré. Les fibres, l'ail, le lait et le calcium sembleraient également avoir un effet protecteur (**Chan et Giovannucci, 2010**).

Activité physique et comportement sédentaire : l'activité physique régulière a été identifiée comme un facteur important de diminution de risque de cancer colorectal. Des études portant sur les effets de l'exercice physique sur le risque d'incidence du cancer a montrer que l'activité physique est associé a un risque plus faible de plusieurs cancer, mais uniquement pour le cancer colorectal. Comportement sédentaire caractérisé par faible dépense énergétique et souvent accompagnée d'une prise de poids / obésité, et apparu comme facteurs de risques supplémentaires (**Conti *et al.*, 2020**).

Le surpoids et l'obésité

L'excès de poids résulte généralement d'un déséquilibre à long terme entre l'apport et les dépenses énergétiques (Conti *et al.*, 2020).

II.9.7. Facteurs environnementaux

Parmi les facteurs cancérigènes, des facteurs environnementaux, notamment alimentaires par le biais du stress oxydatif augmentant le nombre de radicaux libres, lesquels représentent des mutations au niveau des gènes de la muqueuse colique (Boyle et Langman, 2000).

II.9.8. Pathologies coliques favorisantes

- Les polypes adénomateux augmentent le risque de développer un CCR, ce risque dépend du type histologique des polypes, leur taille et de la multiplicité des lésions.
- Les adénomes sont fréquents (un sujet sur trois après 65 ans en est porteur), mais ils ne sont que 10% à devenir précancéreux en atteignant 1 cm. Parmi eux, un sur quatre devient un CCR (Dancourt et Faivre, 2004).
- La rectocolite ulcéro-hémorragique (colite ulcéreuse) augmente le risque de développer le CCR, dont ce risque est proportionnelle à l'ancienneté de cette maladie.
- Le CCR est trois fois plus fréquent chez les patients atteints de la maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique par rapport à la population générale.

II.10. Prévention et dépistage

Selon l'OMS, la prévention vise à la détection précoce des maladies, dans le but de les découvrir à un stade précoce où elles peuvent être traitées (Gaye, 2011).

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

II.10.1. Dépistage dans les groupes à risque moyen

Les personnes à risque moyen (cas général) sont candidates au dépistage généralisé par recherche d'un saignement occulte dans les selles. Ce dépistage concerne les hommes et les femmes de plus de 50 ans de la population générale qui ne sont ni à risque élevé ni à risque très élevé (De Gramont *et al.*, 2015).

La recherche de saignement occulte dans les selles est une méthode adaptée à la détection des stades précoces. Il y a deux types de tests utilisant cette méthode : les tests au gaïac et les tests immunologiques (Faivre *et al.*, 2009).

II.10.1.1. Tests au gaïac (Hemoccult)

Le test au Gaïac consiste à récupérer deux petits fragments de selles sur 3 selles consécutives. Les fragments de selles doivent être déposés sur le papier réactif imprégné de Gaïac. Une fois renvoyé au centre de lecture, une goutte d'eau oxygénée est déposée, en cas de positivité une coloration bleue apparaît. Les coloscopies réalisées en cas d'Hemoccult positif retrouvent un adénome et/ou un cancer dans 42% des cas (De Gramont *et al.*, 2015).

II.10.1.2. Tests immunologiques

Les recommandations internationales sont de préférer le terme « test immunochimique » plutôt que « test immunologique » de recherche de sang occulte dans les selles. Les tests immunologiques reposent sur une réaction immunochimique qui détecte la globine, composant protéique de l'hémoglobine qui varie selon les espèces. Les anticorps utilisés, mono- ou polyclonaux, étant spécifiques de la globine humaine, ils ne subissent pas d'interférence avec le sang animal d'origine alimentaire. Les tests immunologiques sont assez spécifiques des saignements colorectaux car la globine d'origine plus proximale est dégradée dans le tractus digestif. Il en existe deux catégories : les tests qualitatifs, actuellement utilisés par les laboratoires d'analyses biomédicales, et les tests quantitatifs, destinés à remplacer le test Hemoccult dans le programme national de DO du CCR.

- **Tests qualitatifs :** De nombreux tests qualitatifs sont commercialisés. Leur lecture n'est pas automatisée. Ils donnent eux aussi un résultat binaire et le seuil de positivité est fixe par le fabricant. Leurs performances sont très hétérogènes, souvent ignorées des utilisateurs, ce qui limite considérablement leur intérêt. Leur taux de positivité varie de 4,5 à 46,4 %, leur sensibilité pour les adénomes avancés de 25,4 à 71,5 %, et leur spécificité de 58,8 à 96,7 %.
- **Tests quantitatifs :** Les tests quantitatifs permettent de quantifier la dose d'hémoglobine par gramme de selles (mg/g) ou par millilitre de tampon (ng/mL). En fait, ces tests sont semi-quantitatifs car une vraie quantification est impossible : la distribution du sang est hétérogène dans la selle et il est techniquement impossible de prélever des volumes reproductibles d'échantillons de selles. Quatre tests sont actuellement commercialisés en Europe. Seuls deux ont été évalués par comparaison avec les tests au gâïac. Ils offrent un certain nombre d'avantages. En particulier, leur lecture est automatisée et ils permettent de choisir le seuil de positivité, et donc la sensibilité et spécificité du test, en fonction du contexte dans lequel il va être utilisé (prévalence des lésions néoplasiques, capacité de satisfaire la demande en coloscopies, budget disponible). (**Bernard, 2015**).

II.10.2. Dépistage dans les groupes à risque élevé : Cette population comporte les personnes ayant des antécédents familiaux de CCR et celles atteintes de maladies inflammatoires chroniques du côlon (**Pariente, 2001**).

II.10.3. Dépistage dans les groupes à risque très élevé : Les sujets du groupe à risque très élevé sont atteints de maladies à transmission héréditaire, soit autosomale dominante à forte pénétrance : polypose adénomateuse familiale (PAF), CCR héréditaire sans polypose (HNPCC), soit récessive (polypose MYH) (**Faivre et al., 2009**).

a) La polypose adénomateuse familiale : Elle est responsable de moins de 1 % des CCR. Cette maladie est caractérisée par le développement de plusieurs dizaines ou centaines d'adénomes, tapissant toute la lumière intestinale. Elle est due à des mutations du gène APC (**Pariente, 2010**).

b) Syndrome de cancer du colon héréditaire sans polypose : Le Consortium international sur le syndrome HNPCC énonce des critères, dits d'Amsterdam I, définissant ce syndrome sur le plan clinique (**Vasen *et al.*, 1991**) :

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

Selon les études réalisées au niveau de populations non sélectionnées, 2 à 3% des cancers colorectaux surviennent dans le cadre de syndrome Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC) (**Katballe, 2002**)

c) Polypose liée au gène MYH : La polypose liée à une mutation du gène MYH est de connaissance plus récente. La particularité de cette prédisposition est sa transmission récessive, c'est-à-dire que les sujets atteints ont reçu un allèle muté de chacun de leurs parents et qu'un quart des enfants seront atteints. Il faut y penser devant une polypose sans PAF dans la famille (surtout dans les formes atténuées). Leurs descendants ne seront pas atteints sauf si leur conjoint est aussi porteur d'une mutation de MYH. Par prudence, un test génétique peut être proposé aux enfants (**Faivre *et al.*, 2009**).

II.10.4.Chimio prévention

Les agents de chimioprévention peuvent être utilisés pour les groupes à risque moyen et à haut risque, et pour prévenir la récurrence du cancer colorectal après le traitement. Agents de chimioprévention de CRC qui ont été étudiés comprennent l'aspirine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens sans aspirine, les statines, les agents qui ciblent les voies métaboliques, les vitamines et les minéraux (**Katona et Weiss, 2020**).

II.11. Diagnostic:

II.11.1. Circonstances de découverte:

Les cancers coliques restent longtemps latents, ils ne deviennent symptomatiques qu'à un stade souvent avancé. Cependant il peut être découvert à un stade infraclinique par une coloscopie ou un lavement baryté faits pour un autre motif ou entrant dans le cadre du dépistage. Les signes d'appel sont dominés par les douleurs abdominales, par les hémorragies intestinales, les troubles du transit. D'autres symptômes révélateurs comme une altération de l'état général sous forme d'un amaigrissement, d'une asthénie, d'une anorexie, d'une fièvre au long cours, révèlent parfois un cancer colique (**Mallem, 2010**).

II.11.2. Examen clinique:

Un examen clinique complet est effectué. Il consiste en un examen de l'abdomen, toucher pelvien, palpation des aires ganglionnaires et évaluation de l'état général (**Parente, 2010**). Le toucher rectal apprécie le caractère infiltrant, mobile ou fixé de la tumeur par rapport aux parois pelviennes, et aux structures pelviennes antérieures. Il permet d'apprécier la taille de la tumeur, son siège exacte par rapport aux parois rectales et par rapport à la marge anale (distance à l'anus), et surtout par rapport au bord supérieur du sphincter en faisant contracter celui-ci (**Mallem, 2010**).

II.11.2.1. Explorations colorectales : L'endoscopie (rectoscopie au tube rigide et coloscopie) permet de voir la tumeur qui est caractéristique (irrégulière, dure, saignant au contact) et surtout de la biopsie. Elle permet également de préciser son siège par rapport à la marge de l'anus ce qui conditionne les indications chirurgicales (**Bretagne et al., 2007**).

La coloscopie d'après **Bouregba et Boulenouar (2015)** représente l'examen diagnostique de référence du cancer colique avec une sensibilité de 97% et une spécificité de 98%, sa réalisation nécessite une préparation colique et au mieux une anesthésie générale, elle permet:

- La visualisation de la tumeur et confirmation histologique par la réalisation des biopsies.
- La recherche des lésions associées : des cancers synchrones ou des adénomes.
- La résection des lésions pré néoplasiques ou néoplasiques.

II.11.2.2. Lavement Baryte : Il représente un examen radiologique qui vise l'exploration du gros intestin basé sur l'utilisation de deux produits de contraste : le baryum et l'air. Les deux produits sont introduits dans l'intestin par voie rectale à l'aide d'une canule.

Pour réaliser cet examen, on utilise la radioscopie (visualisation des organes en mouvement grâce aux rayons (X) et des radiographies standards) (**Guennouni, 2014**).

II.11.3. Examens biologiques:

Marqueurs tumoraux : Les marqueurs tumoraux ou marqueurs biologiques, molécules glycoprotéiques ou polypeptidiques produites par les cellules tumorales, sont utilisés pour le dépistage, le diagnostic, le suivi pendant et après traitement et comme facteur pronostique des tumeurs (**Samalin- Scalzi et Ychou, 2014**).

ACE : Le principal marqueur tumoral du cancer colorectal est l'antigène carcino-embryonnaire (ACE). Une prise de sang est parfois prescrite pour mesurer la quantité de ces marqueurs. Le marqueur usuel des cancers colorectaux est l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) est le CEA-CAM5, molécule d'adhésion, membre de la super famille des immunoglobulines (**Eche et al., 2001**). Chez les patients présentant un cancer colorectal ont un taux élevé d'ACE, ce facteur peut cependant se révéler utile pour l'évaluation du pronostic et le suivi après le traitement (**Riedinger, 2009**).

II.11.4. Examen anatomopathologique :

Une biopsie consiste à prélever des échantillons de tissus afin de les analyser. Une biopsie au niveau du côlon ou du rectum est faite pendant une coloscopie ou une rectoscopie, grâce à de petites pinces introduites dans l'endoscope (**Guennouni, 2014**). Le diagnostic anatomopathologique peut être réalisé sur pièce de colectomie (exérèse d'une partie ou de la totalité du côlon). Cette analyse permet d'établir un diagnostic ainsi de classer la tumeur selon la classification TNM. Il est admis dans la littérature que les cellules cancéreuses peuvent s'échapper quel que soit du côlon ou du rectum et se disperser ailleurs. Les ganglions lymphatiques, situés dans le méso qui entoure le côlon ou le rectum, peuvent alors être touchés. Ce qui oblige d'analyser les ganglions retrouvés au microscope afin de déterminer l'absence ou la présence des cellules cancéreuses dans les ganglions (en moyenne 12 ganglions par pièce). En effet le nombre de ganglions est l'un des éléments les plus importants pour déterminer le stade de cette pathologie (**Guennouni, 2014**).

II.11.5. Imagerie:

Le bilan initial prévoit une échographie hépatique et une radiographie pulmonaire ou un scanner thoraco-abdo-pelvien. L'imagerie va permettre de localiser les métastases. En cas de cancer du rectum, peuvent être recommandées pour une évaluation locorégionale : une échoendoscopie rectale et/ou, une IRM rectale (**INCa, 2010**).

II.12. Traitement de CCR:

Les traitements du CCR ont pour objectifs de ralentir la tumeur primaire et ses métastases et de réduire les récives. Les stratégies thérapeutiques des CCR sont définies pour chaque patient en fonction de la localisation et du stade TNM de la tumeur (**Guillemot, 2013**).

II.12.1. Chirurgie

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

II.12.2. Chimiothérapie

D'après **Guennoui (2014) Bounedjar et al. (2016)**, la chimiothérapie consiste à administrer au malade un médicament cytotoxique destiné à la destruction des cellules cancéreuses que les investigations n'auraient pas pu détecter, elle peut remplir diverses fonctions dans le CCR.

- ❖ **Chimiothérapie adjuvante** : Elle est utilisée en complément à une chirurgie pour éliminer des cellules cancéreuses résiduelles, afin d'éviter l'apparition d'une récurrence du cancer ou de métastase.
- ❖ **Chimiothérapie néo-adjuvante** : Elle vise à réduire la taille du CCR avant une chirurgie.
- ❖ **Chimiothérapie palliative** : son but est d'augmenter la survie et d'assurer le confort du patient.

II.12.3. Radiothérapie

La radiothérapie consiste à détruire la tumeur ou des cellules cancéreuses à l'aide de rayons X ou de particules de haute énergie. Elle est proposée en fonction du type de cancer, de son stade d'évolution et de l'état général du patient.

- ❖ Radiothérapie curative : détruire la totalité des cellules cancéreuses.
- ❖ Radiothérapie palliative (symptomatique) : freiner l'évolution d'une tumeur, en traitant des symptômes (**Guennoui, 2014**).

II.12.4. Thérapie ciblée

L'angiogenèse, la création de réseaux de vaisseaux sanguins, est un merveilleux processus biologique qui favorise la croissance, prolifération, organisation et survie des cellules normales. Cependant, il soutient également la croissance et la survie des cellules cancéreuses et facilite la diffusion des métastases, et il a une importance variable dans différents cancers. Elle est médiée par un équilibre entre pro-angiogénique et les facteurs et récepteurs anti-angiogéniques, y compris les facteurs de croissance endothélial (VEGF), dérivé des plaquettes facteur de croissance et facteur de croissance des fibroblastes (**Sorbarikor et Alan, 2019**).

Le développement des thérapies ciblées a constitué une avancée majeure dans la prise en charge des patients atteints de CCR métastatique, avec en particulier le ciblage de la voie du récepteur de l'EGF par des anticorps monoclonaux anti-récepteurs de l'EGF (EGFR). La liaison de l'EGF à son récepteur active des voies de signalisation intracellulaires conduisant à la prolifération des cellules tumorales. Le blocage de la voie de signalisation du récepteur de l'EGF est ciblé par le cétuximab (EGFR) et le bévécizumab (VEGF) (**Di Fiore, 2009**).

II.12.4.1. Bévacizumab (Avastin®)

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal de type IgG1 commercialisé sous le nom Avastin® (Harlé, 2014). Il est l'un de médicaments utilisés dans le cadre de la thérapie pour ciblée le traitement du cancer métastatique du côlon et du rectum. Il cible le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), l'une des principales protéines (substances) fabriquées par les cellules qui contribuent à la formation des vaisseaux sanguins nécessaires à la croissance des petites tumeurs. Le VEGF est un facteur important de l'alimentation sanguine qui permet à une tumeur en croissance de se développer et de se propager. Le bévacizumab agit en se liant au VEGF et en empêchant les vaisseaux sanguins d'atteindre la tumeur. sans alimentation en sang, la tumeur périt. Ce médicament améliore également l'action des agents chimiothérapeutiques en favorisant l'acheminement de ces médicaments directement vers la tumeur (Multimed, 2011).

II.12.4.2. Cétuximab (Erbix®)

Le cétuximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-EGFR de type IgG1 commercialisé sous le nom Erbitux®. Il agit en ciblant une protéine appelée récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) sur la cellule cancéreuse (Harlé, 2014).

L'EGFR favorise la croissance et la survie des cellules cancéreuses en leur transmettant des signaux dans la majorité des cas. Le cétuximab se lie à ces récepteurs, ce qui inhibe le signal de transmission aux cellules cancéreuses et provoque leur mort. Il s'est avéré agir même en l'absence d'EGFR dans une tumeur donnée. L'efficacité du traitement au cétuximab varie suivant que la tumeur présente ou non un gène KRAS qui a subi une mutation. Si la tumeur présente un gène KRAS muté, le cétuximab n'est pas efficace. Si la tumeur présente un gène KRAS non-muté, le cétuximab peut agir (Multimed, 2011).

II.12.4.3. Le fruqintinib :

Les agents anti-angiogénétiques sont actuellement les médicaments les plus couramment utilisés pour le traitement des patients atteints de cancer colorectal, y compris divers inhibiteurs ciblant le récepteur de facteur de croissance épidermique (EGFR) le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) les récepteurs de VEGF.

Fruqintinib (HMPL- 013), un inhibiteur à petites molécules hautement sélectif et à long terme de VEGF (VEGF 1,2 et 3) était récemment approuvé en Chine pour le traitement de cancer colorectal.

Des études cliniques ont montré qu'il présente de nombreux avantages, comme une faible toxicité hors cible, une bonne tolérance aux médicaments et un effet puissant.

Le fruqintinib également appelé HMPL-013 a été découvert pour la première fois en 2005 par Hutchison Whampoa, il est le premier produit anti-tumoral original chinois approuvé par l'administration nationale des produits médicaux de Chine, conduit à une efficacité et une tolérabilité améliorées de traitement.

En 2018 il est considéré comme une nouvelle cible orale très sélective du VEGFR et des fonctions dans l'inhibition des métastases tumorales et de l'angiogenèse tumorale contrairement aux précédents inhibiteurs de VEGFR, qui ne sont efficaces que à inhibent certains membres de la famille VEGFR, le fruqintinib pourrait cibler l'ensemble de la

famille VEGFR (VEGFR 1, 2,3).

Ciblent principalement la famille des kinases VEGFR (VEGFR 1, 2, et 3) via l'inhibition de phosphorylation du VEGFR et du signal en aval transduction à la surface des cellules endothéliales vasculaires.

Il pourrait exercer son effet inhibiteur de la croissance tumorale en la prévention de l'angiogenèse tumorale par l'inhibition de la prolifération, migration (**Zhongguang et Lili J, 2019**).

II.13. L'imminothérapie:

Les agents chimiothérapeutiques constituent la première ligne de défense historique dans le traitement du CRC métastatique. Ces dernières années, cependant, un traitement combinatoire avec des thérapies ciblées, telles que le facteur de croissance endothélial vasculaire, ou inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique, s'est avéré être assez efficace chez les patients présentant des sous-types de CRC spécifiques. Alors que les avancées scientifiques et cliniques ont découvert de nouvelles options de traitement prometteuses, le taux de survie à cinq ans du CCR métastatique est encore faible à environ 14%. Recherche actuelle sur l'efficacité de l'immunothérapie, en particulier immunitaire thérapie par inhibiteur de point de contrôle (ICI) dans la réparation des mésappariements déficiente et instabilité des microsatellites élevée (dMMR – MSI-H). Les tumeurs CRC ont montré des résultats prometteurs, mais leur utilisation dans d'autres sous-types de CRC a soit échoué, soit n'a pas fait l'objet d'une étude approfondie. Cet examen se concentrera sur l'état actuel de immunothérapies, y compris ICI, vaccination et thérapie adoptive par lymphocytes T (ATC) dans le traitement de CRC et son utilisation potentielle, non seulement dans le dMMR – MSI-H CRC, mais aussi dans la réparation des Instabilité des microsatellites faible (pMMR-MSI-L) (**Charles et al., 2020**).

II.13.1. Pourquoi l'immunothérapie?

L'immunothérapie, en particulier l'ICI, a révolutionné le traitement du cancer, et bien que la réponse les taux dépasse rarement 20%, ceux qui répondent affichent une réponse durable. La réactivité à ICI a été suggérée de dépendre de plusieurs facteurs clés, y compris la charge mutationnelle (niveaux élevés de tumeur néoantigènes), des lymphocytes infiltrant les tumeurs et des récepteurs de points de contrôle régulateurs. ICI, un type spécifique de l'immunothérapie, fonctionne en inhibant les récepteurs régulateurs négatifs, tels que le T cytotoxique antigène lymphocytaire 4 (CTLA4) et la mort cellulaire programmée 1 (PD-1), sur les cellules T, et augmente ainsi réponses immunitaires antitumorales. Les cellules T permettent au système immunitaire de reconnaître les antigènes étrangers par une interaction entre leurs récepteurs de lymphocytes T (TCR) et les épitopes peptidiques présentés par le CMH-I molécules sur les cellules tumorales. Ainsi, il a été suggéré que les cancers caractérisés par les profils mutationnels peuvent produire et présenter plus de néo-antigènes via leurs molécules MHC-I, et ainsi conduire à la reconnaissance, à l'activation des lymphocytes T et éventuellement à l'autodestruction. Cependant, ces effecteurs Les cellules T peuvent s'épuiser en raison d'une stimulation antigénique prolongée ou par une interaction entre leur surface PD-1 avec PD-L1 exprimée par des cellules immunitaires ou des cellules tumorales, ou leur surface CTLA-4 avec CD80 / CD86 exprimé par des cellules dendritiques, qui sont des cellules présentatrices d'antigènes professionnelles (DC-APC). On a observé que l'inhibition de ces interactions réactivait partiellement épuisé Cellules T et induisent une régression tumorale (**Charles et al., 2020**).

II.13.2. Inhibiteurs de points de contrôle immunitaires:

L'auto-tolérance est maintenue par le système immunitaire à travers des points de contrôle tels que (PD-1), qui est exprimée sur les cellules T. La reliure des ligands (ligand mort programmé [PD-L1] et PD-L2) à PD-1 conduit à une régulation négative de la fonction effectrice. Un mécanisme par lequel les cellules cancéreuses restent caché de la réponse immunitaire est une régulation à la hausse PD-1 / PD-L1, qui est la base des avancées vu dans l'utilisation de l'immunothérapie dans le cancer. Malgré succès récents avec l'inhibition du point de contrôle immunitaire le traitement de nombreux cancers, ses bénéfices en mCRC sont limités aux 3% à 7% des patients atteints de protéines / microsatellite de réparation des mésappariements (dMMR) instabilité (instabilité des microsatellites – élevée [MSI-H]). Ces patients présentent généralement des tumeurs proximales avec infiltration tumorale abondante lymphocytes, et la survie est meilleure avec le stade précoce (stade II) maladie (Sorbarikor et Alan ,2019).



Matériel et Méthodes

Matériel et méthodes

I. Etude anatomopathologique

L'anatomopathologie est une méthode qui permet l'étude des lésions macroscopiques et microscopique de tissus prélevés d'un organe comme le colon ou le rectum.

Cette technique permet de :

- Confirmer le diagnostic de certain maladies comme les cancers, ou seul l'anatomopathologie pourra affirmer que la pièce qu'on lui a soumise comprend des cellules cancéreuses.
- L'examen complet de la pièce anatomique, permet l'évaluation de l'extension de la tumeur et de vérifier si les limites de celle-ci sont atteintes ou saines.
- Définir le type de la lésion observée, son degré d'infiltration.

II. Etudes macroscopiques

II.1. Prélèvement

Tous les prélèvements tissulaires obtenus soit par biopsie, soit par résection d'une pièce opératoire. Après la coloscopie ou la chirurgie arrivent au niveau du laboratoire d'anatomopathologie.

Les prélèvements arrivent avec une fiche de renseignement digestive qui contenant les informations suivent (nom, prénom, le sexe, l'âge, le siège de lésion...).

La pièce arrive de bloc opératoire fixé par le formol dilué à 10%. Ces prélèvements sont examinés en salle de macroscopie, ou ils sont lavés, mesurés, pesés, disséqués et décrits macroscopiquement par le médecin pathologiste.

Les étapes macroscopiques des pièces de résection sont récapitulées comme suit :

1. Enlever les pièces chirurgicalement selon le siège (côlon, rectum).
2. Prendre les pièces et les mettre dans le formol pendant 48 h pour la fixation.
Remarque : la fixation des pièces n'est pas obligatoire pour tous les organes. Dans le cas du côlon et du rectum, elle facilite au médecin pathologiste la manipulation de celle-ci et une meilleure découpe.
3. Laver les pièces opératoires avec de l'eau courante.
4. Prendre les mesures de la pièce opératoire : longueur et circonférence.
5. Mesurer la taille et décrire l'aspect de la tumeur.
6. Décrire l'aspect de la muqueuse colique à distance de la tumeur et présence ou non d'autres lésions comme les polypes .si ces derniers existent leur nombre et leur aspect sont décrits.
7. Colorier la surface de la pièce pour définir la surface externe de la tumeur on l'utilise de l'encre de chine.
8. La coupe se fait au niveau de la masse tumorale et des limites d'exérèse chirurgicale.
9. Chercher et préciser le nombre des ganglions qui se trouvent dans la graisse.
10. Ecrire le numéro du prélèvement sur les cassettes.
11. Mettre les fragments dans les cassettes et les conserver dans le formol à 10% pendant 8 h à 24 h pour assurer une bonne fixation des pièces.

III. Etude histologique

La confection de coupes histologiques permet l'observation des tissus au microscope photonique après une coloration spécifique. Elles comportent les étapes suivantes :

III.1. Fixation

Etape primordiale, elle permet d'immobiliser et conserver les structures cellulaires et tissulaires dans un état aussi proche que possible du vivant. Les organes sont plongés dans un volume de fixateur environ 60 fois supérieur à celui de l'organe. Chaque pièce est accompagnée d'une étiquette portant toutes les indications utiles.

III.2. Inclusion

Déshydratation: L'inclusion dans la paraffine nécessite au préalable la déshydratation des pièces histologique (bains successifs d'éthanol de degrés croissants, jusqu'à l'absolu). La paraffine étant insoluble dans l'eau et soluble dans les hydrocarbures benzéniques benzène, toluène ou xylène.

Eclaircissement: Il permet l'élimination complète des traces d'alcool et l'imprégnation par le butanol, solvant de la paraffine. La durée du premier bain est de 24 heures, le second bain est de durée illimitée.

Pénétration des pièces par la paraffine : Cette étape consiste à éliminer le butanol et à le remplacer par la paraffine. Les pièces sont placées successivement dans trois bains d'une durée d'une heure chacune à l'étuve à 58°C :

- Le premier bain est composé de butanol-paraffine (V/V)
- Les deux autres de paraffine pure

Confection des blocs de paraffine : dans cette étape, ont été utilisés des moules de métal (tissus-TEK111) et des cassettes en plastique sur lesquelles sont inscrites les indications de la pièce traitée. La paraffine fondue est versée dans les moules légèrement préchauffés à 45°C. La pièce à inclure est orientée et disposée dans la paraffine; on dépose ensuite la cassette correspondante, sur le moule. Le bloc est refroidi rapidement sur une plaque réfrigérée. Environ 15 min plus tard, le bloc est complètement durci. Détaché du moule, il est prêt à être débité au microtome selon l'épaisseur désirée

III.3. Confection des coupes

La cassette est d'abord installée sur le microtome, le rabotage commence en ajustant l'échelle à 20 ou 15µm. Lorsque la pièce apparaît dans le plan de coupes, on ramène l'échelle à 5µm pour obtenir des coupes fines sous forme de rubans.

III.4. Etalement des coupes

Les indications de l'organe sont préalablement gravées sur la lame correspondante à l'aide d'un diamant. A l'aide d'aiguilles à dissection, on dépose sur lames posées sur plaque chauffante à 40°C; puis les lames sont séchées à 60°C dans une étuve et prêtes à la coloration.

III.5. Coloration

Elle a pour but d'établir le contraste naturel des coupes et de rendre plus évidents les différents constituants cellulaires et tissulaires. Ce sont les colorations topographiques Hémalum-Eosine et Trichrome de Masson qui sont effectuées. Avant toute coloration, les coupes doivent être débarrassées de la paraffine et réhydratées. Le xylène est utilisé pour le déparaffinage (3 bains de 5 min). Le passage pendant 5 min dans les alcools de degré décroissant (absolu, 100, 90° et 70°) permet la réhydratation.

III.6. Montage et observation

Une fois colorées, les lames doivent passer dans des bains d'alcool de concentration croissante de façon à éliminer l'eau restante dans les coupes (70°, 96°, 100°) et enfin dans 3 bains de xylène. Le montage est l'opération qui consiste à fixer, à l'aide d'une substance appropriée (Eukit) au colorant utilisé, une lamelle de verre sur l'échantillon histologique. Les lames sont ensuite observées au microscope photonique (Zeiss).



Discussion

Discussion

Cette étude relève un problème de santé majeure de la photologie cancéreuse notamment la cancérogenèse colorectale. Ainsi l'incidence du cancer colorectal en Algérie, même si elle demeure faible par rapport à celle des pays occidentaux, a connu une ascension fulgurante ces dernières années.

La partie anatomopathologie c'est la partie la plus importante dans notre mémoire, elle englobe l'histoire du cancer et la transformation cancéreuse, les formes macroscopiques et microscopiques, la classification et les différents stades de cancer colorectal.

Si pendant longtemps la définition du cancer était limitée a une définition histologique, les progrès récents de la biologie moléculaire, ont permis de montrer qu'ils s'agissaient d'une maladie de l'ADN conduisant a une prolifération cellulaire incontrôlée. Cette prolifération cellulaire est en rapport avec l'accumulation d'altérations génétiques, par fois constitutionnelles mais le plus souvent somatique conférant a la cellule atteinte un avantage sélectif de nouvelle propriété de survie, d'adhérence et de migration (**Lievre et Laurent Puig, 2010**).

Les altérations génétiques mènent à la transformation des cellules normales en cellules néoplasiques. Les mécanismes de contrôle des cellules sont alors dépassées, les cellules tumorales prolifèrent de façon anarchique et forment une masse tumorale au niveau de la muqueuse colique. Cette masse tumorale va ensuite tendre à se développer, les cellules tumorales vont envahir les tissus voisins, voire se propager dans l'organisme pour former une métastase. Cependant, le succès de cette progression tumorale dépend du succès de nombreux autres processus cellulaires indispensables au développement tumoral.

Les cellules cancéreuses vont notamment devoir se fournir en nutriments, survivre à l'hypoxie, se mouvoir dans les tissus et la circulation sanguine et déjouer le système immunitaire de l'hôte. L'avancement des connaissances ces vingt dernières années a été conséquent pour la compréhension de tous ces processus. Il est maintenant évident qu'ils dépendent tous, à la fois des propriétés intrinsèques des cellules tumorales, et à la fois d'interactions étroites et complexes entre les cellules tumorales et le reste des cellules de l'organisme. Parmi toutes les étapes du développement tumoral, il ya deux processus clés qui sont l'angiogénèse et la formation des métastases.

Les cancers colorectaux sont très rares avant 40 ans. Le risque commence à augmenter a partir de 50ans et s'accroît en suite nettement jusqu'à 80 ans et que la répartition des cancer colorectaux selon le sexe est supérieure chez les hommes que les femmes, résultats obtenues par **Meddah et al. (2009)** sur le CCR a l'Ouest Algérien ou une prédominance masculin a été constatée, soit 54 % chez les hommes contre 46 % chez les femmes.

Selon les résultats d'étude de Hagggar et Boushey (2009) le cancer colique est plus dominant que le cancer rectal et selon **Laour et Daoudi (2016)**, qui ont rapporté que l'ADK liberkhunien est le type histologique le plus dominant. Ainsi que l'étude d'**Eustache (2000)** a montré que le cancer ulcéra-bourgeonnant a été noté dans 91% des cas.

Selon **Alexander et al. (2015)**, la consommation élevée de viande, surtout la viande traitée, est associée à un risque accru de CCR, parce qu'elle contient certains produits chimiques existants naturellement dans la viande.

Selon Akammar (2016) le cancer colorectal survient le plus souvent de manière sporadique et il ne s'agit d'une affection héréditaire que dans 5% des cas. Le pronostic du cancer colorectal est étroitement lié au stade de développement de la tumeur au moment du diagnostic. En effet, le CCR est un cancer de bon pronostic lorsqu'il est diagnostiqué à un stade précoce avec une survie relative à 5 ans de 90,0 % pour les stades localisés. En revanche, celle-ci est de 69,2 % pour les stades avec envahissement régional (envahissement ganglionnaire) et chute à 11,5 % dans les cas de tumeurs métastasées (**Howlader et al., 2010**)

Le traitement des métastases représente donc un enjeu majeur. Les stratégies thérapeutiques des cancers colorectaux sont définies pour chaque patient en fonction de la localisation et du stade TNM de la tumeur. Lorsque le cancer colorectal est diagnostiqué à un stade précoce, c'est-à-dire lorsque la tumeur est localisée, celle-ci peut être réséquée par chirurgie. L'ablation chirurgicale constitue un traitement curatif pour la majorité des patients. En revanche, dès lors que les cellules tumorales ont quitté le site tumoral primaire, une chimiothérapie et/ou des thérapies ciblées sont proposées (**Rees et al., 1997**).

La chimiothérapie a pour objectif de réduire les récurrences (stades II et III), ou encore de rendre résecables les tumeurs qui ne le sont pas d'emblée (stade IV). Pour les patients atteints de CCR métastasés, au nombre de 25% lors du diagnostic, le caractère résecable ou non résecable des métastases est un critère déterminant dans la stratégie thérapeutique proposée aux patients. Dans le cas des métastases hépatiques des cancers colorectaux, seuls 10 à 15% des patients présentent des lésions résecables d'emblée (**Rees et al., 1997**).

La proportion des lésions rendues résecables grâce aux chimiothérapies est de 10 à 20% des lésions. L'apport des thérapies ciblées, avec l'arrivée en 2004 des anticorps monoclonaux anti-VEGF (Bevacizumab) et anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) (Cetuximab) est non négligeable. Aujourd'hui le Bevacizumab en combinaison avec une chimiothérapie, est indiqué en traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique (**Hurwitz et al., 2004**).

En cas du cancer colorectal métastatique il y a la surexpression de l'EGFR et après échec d'une chimiothérapie comportant un inhibiteur de topoisomérase I (Irinotecan), le Cetuximab est indiqué en deuxième ou troisième ligne de traitement. Les anticorps monoclonaux vont augmenter significativement la réponse globale, la survie sans progression de la tumeur et la survie globale des patients sans oublier qu'il faut tenir compte de l'immunothérapie comme un nouveau traitement espérons qu'il donne des bons résultats au futur sur tout pour le cancer colorectal métastatique (**Winder and Lenz, 2010**).

Sur le plan épidémiologique, le cancer colorectal dans certaines séries d'étude comme d'ailleurs dans les séries Algériennes et Maghrébines publiées ou communiquées qu'on a utilisées comme références dans notre étude; apparaît à un âge plus tardif mais on peut aussi l'observer à l'âge précoce. Une légère prédominance masculine a été notée.

Sur le plan clinique et anatomopathologique, le cancer colorectal est symptomatique (constipation, rectorragie, douleur abdominales ...), la grande majorité de ce cancer siège au sigmoïde suivi par le rectum. Le stade III est le plus fréquent et sont majoritairement des adénocarcinomes bien différenciés, avec des principales atteintes métastatiques hépatiques et pulmonaires.

Le profil alimentaire est marqué par une prépondérance des facteurs alimentaires associé à une augmentation du risque de cancer colorectal et absence ou rareté des facteurs protecteurs, à savoir :

Mode de cuisson à des très hautes températures qui est à l'origine de la formation de composés cancérigènes (Réaction de Maillard : friture, grillades), faible consommation des fibres alimentaire et des produits laitiers, une consommation rare des légumes et fruits frais, un usage courant des matières grasses dans la cuisson et la préparation de la majorité des plats. A l'inverse l'huile d'olive est moins consommée. un tabagisme chronique et consommation d'alcool qui touchent une proportion très importante de patients de sexe masculin, une consommation importante des boissons gazeuses et des jus industriels qui a rendu les patients exposés aux additifs alimentaires (colorants, conservateurs,) ; la consommation de l'eau de robinet et des puits qui peuvent devenir un facteur de risque lorsqu'elle est polluée ; un manque d'activité physique chez presque tous les patients, Le stress psychologique peut être ainsi l'un des principaux facteurs de risque .

La biopsie est l'examen de routine le plus utilisé confirmer et définir les formes histologiques des tumeurs, après analyse macroscopique et microscopique des prélèvements. Le protocole de prise en charge du CCR est basé sur la classification OMS et TNM qui font l'objet d'un consensus international. L'anatomopathologiste joue donc un rôle déterminant pour confirmer le diagnostic et déterminer le stade histo-pronostique. Pour cela, une analyse minutieuse et exhaustive de la pièce opératoire est nécessaire, d'où l'intérêt de l'élaboration d'un compte rendu anatomopathologique standardisé.

Sachant que la chirurgie reste le principal traitement pour cette pathologie, qui peut être associée avec des traitements comme la chimiothérapie, la radiothérapie et la thérapie ciblée, il est demandé qu'un effort de l'ensemble de la société doive se concentrer sur deux axes pour la diminution de la survenue du cancer colorectal :

La prévention : par la sensibilisation de la population de l'intérêt majeur d'une alimentation saine, équilibrée associé à une activité physique bien conduite. Tout en évitant les modalités de vie favorisant la survenue du cancer colorectal.

Le dépistage : qui doit être organisé, prépondérant en touchant les sujets âgés de plus de 50ans et surtout ceux qui présentent des facteurs ou des situations à haut risque. Sans oublier, en terme de diligence ; des recherches approfondies au niveau moléculaire notamment génétique sont recommandées afin de bien assimiler le mécanisme et le développement de cette pathologie maligne.

La prise en charge de ces patients ne peut être optimale que si l'ensemble de ces progrès sont conjugués dans un cadre de concertation pluridisciplinaire où chaque patient est discuté en présence de compétences aussi variées que complémentaires.



Conclusion

CONCLUSION

Le cancer est la maladie de siècle, le cancer colorectal, présente par sa fréquence et sa gravité, un enjeu majeur de santé publique. En Algérie l'incidence du cancer augmente de façon exceptionnelle, selon les statistiques de l'institut national de santé publique.

Il est considéré comme un lourd fardeau pour la santé publique, il est l'une des principales causes de décès au niveau mondial, la mortalité par cette pathologie reste toujours élevée.

Le cancer colorectal est l'un des cancers les plus fréquents au niveau planétaire du même dans notre pays, dont il est au deuxième rang chez l'homme et la femme après le cancer des poumons et le cancer du sein respectivement en Algérie. Situation d'ailleurs qui nous a motivés à entreprendre ce type de cancer comme sujet d'étude.

Sur le plan épidémiologique, le cancer colorectal dans certain série d'étude comme d'ailleurs dans les séries Algériennes et Maghrébines publiées ou communiquées quad a utilise comme références dans notre étude; apparait à un âge plus tardif mais on peut aussi l'observé à l'âge précoce. Une légère prédominance masculine a été notée.

Sur le plan clinique et anatomopathologique, le cancer colorectal est symptomatique (constipation, rectorragie, douleur abdominales ...), la grande majorité de ce cancer siège au sigmoïde suivi par le rectum. Le stade III est le plus fréquent et sont majoritairement des adénocarcinomes bien différenciés, avec des principales atteintes métastatiques hépatiques et pulmonaires.

La biopsie est l'examen de routine le plus utilisé confirmer et définir les formes histologiques des tumeurs, après analyse macroscopique et microscopique des prélèvements. Le protocole de prise en charge du CCR est basé sur la classification OMS et TNM qui font l'objet d'un consensus international.

Les techniques de diagnostics anatomopathologiques et histologiques doit être combinait avec d'autre technique moléculaire qui sont plus exact et pour plus de précision, afin d'établir le type moléculaire de cancer colorectal et de choisir le traitement qui convient, sachant que dans certain cas le traitement et en relation avec le type moléculaire.



***Références
Bibliographiques***

Références bibliographiques

1. **Abid L. (2016)** - Epidémiologie des cancers digestifs en Algérie. *Cours intensif de cancérologie Digestif. EECD-SAHGEED*. 50pages.
2. **Ahmed M. (2020)** - Colon cancer: A clinician's perspective in 2019. *Gastroenterol. Res.*, **13**(1):1-10.
3. **Akammar A. (2016)** - Les cancers de rectum étude analytique. Université Sidi Mohammed Ben Abdallah. *Thèse de Doctorat, Faculté de Médecine et de Pharmacie FES*. 85pages.
4. **Aleksandrova K., Nimptsch K. and Pischion T. (2014)** - Obesity and colorectal cancer. *Front. Biosci.* **5**: 61-77.
5. **Alexander D.D., Weed D.L., Miller P.E. and Mohamed M.A. (2015)** - Red meat and colorectal cancer: a quantitative update on the state of the epidemiologic science. *J. Am. Coll. Nutr.*, **34**(6):521-543.
6. **Bachet J-B. (2019)** - Le cancer primitif du côlon : Fédération des pathologies digestives, Hôpital Ambroise Paré, APHP, Comité de rédaction du site web de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive. 1-9.
7. **Belkralladi H. (2019)** - Pathologie tumorale du côlon. *Polycope Faculté de Médecine, Université Djillali Liabes*. 10 pages.
8. **Bentabak K., Boubnider M., Feraoun S., Oukal M., Oukrif S et Terki N. (2016)** - Manuel de prise en charge du cancer du rectum. Direction générale des structures de santé. 63pages
9. **Bosset J.F. et Rouanet P. (2005)** - Cancer colorectal. *Polycopie national de cancérologie*. 1-14.
10. **Bounedjar A ., Bouzid K ., Bendib A ., Benhammouda A et al. (2016)** - Le cancer est une maladie redoutée, souvent perçue comme “la pire des maladies”. *Media Pub Santé*, 3-5.
11. **Bouregba S et Boulenouar F-Z. (2015)** - Cancer du côlon. *Thèse doctorat, Université Abou BekrBelkaid –Tlemcen*, 112.
12. **Boutron-Ruault M.C. (2007)** - Nutrition et Cancer. *EMC Endocrinologie-Nutrition*. **10** : 304-310.
13. **Boyle P et Langman J-S. (2000)** : Epidemiology. ABC of colorectal cancer. *Clinical review BMJ*, **321**:805-808.
14. **Boyle P. and Langman J.S. (2000)** - Epidemiology. ABC of colorectal cancer. *Clinical Review BMJ*. **321**:805-808.
15. **Burt R.W. (1996)** - Familial risk and colorectal cancer. *Gastroenterol. Clin. North. Am.*, **25**: 793-803.
16. **Camilo A. et Thomas P. (2016)** - Mémento de pathologie. *4ème Editions Vernazobres-Grego*. 574pages.
17. **Caravati-Jouveanceau A. (2012)** - Les patients guéris d'un cancer colorectal retrouvent-ils a long terme au niveau de qualité de vie et de réinsertion comparable a celui de témoins de population ?. *Thèse de Doctorat, Université de Franche-Comté, France*. 187pages.
18. **CDU-HGE (2014)** - Les fondamentaux de la pathologie digestive : Rectum-Canal anal. Collégiale des universitaires en hépato-gastro-entérologie (CDU-HGE). *Edition Masson-Elsevier*. 288pages
19. **Chan A.T. and Giovannucci E.L. (2010)** -Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology*. **138**(6):2029-2043.e10.

Références Bibliographiques

20. Chaput N., Louafi S., Bardier A., Charlotte F., Vaillant J.C., Ménégaux F., Rosenzweig M., Lemoine F., Klatzmann D. and Taieb J. (2009) - Identification of CD8+CD25+Foxp3+ suppressive T cells in colorectal cancer tissue. *Gut*. **58**(4):520-529.
21. Charles Robert Lichtenstern ,Rachael Katie Ngu, ShabnamShalapur et Michael Karin.(2020) - Immunothérapie, inflammation et cancer colorectal .*University of California, San Diego, La Jolla, CA 92093, États-Unis 2020.*
22. Conti L., Del Gorno M. and Gessani S. (2020) - Revisiting the impact of lifestyle on colorectal cancer risk in gender. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. **145**: 102834.
23. Dancourt V. et Faivre J. (2004) - Epidémiologie et dépistage des cancers colorectaux. *Rev. Prat.*, **54** (2) : 13542.
24. De Gramont A., Andre T., Housset M., Nordlinger B. et Rougier P. (2015) - Le cancer colorectal en questions. *Fondation ARCAD*.**3**: 8-10.
25. De Gramont A., Housset M., Norlinger B., Rougier P. (2009) - Le cancer colorectal en questions. *Fondation ARCAD*. 143pages.
26. De Gramont A., Housset M., Nordlinger B. et Rougier P. (2012) - Le cancer colorectal en question. *2ème EditionFondation ARCAD*. 73pages.
27. Dekker E., Tanis P.J., Vleugels J.L.A., Kasi P.M. and Wallace M.B. (2019) - Colorectal cancer. *Lancet*. **394**(10207):1467-1480.
28. Eche N, Pichon MF, Quillien V, Gory-Delabaere G, Riedinger JM, Basuyau JP, et al.(2001) - Standards, options et recommandations: marqueurs tumoraux sériques dans les cancers du côlon. *Bull Cancer* 2001 ; 12:1177–206.
29. Eustache K.D. (2001) - Les cancers du côlon et du rectum au Burkina Faso: une revue de 86 cas collige au centre hospitalier national YalgadoOuedraogo de Ouagadougou et au centre hospitalier national SouroSanon de Bobo-Dioulasso. *Thèse doctorat, Université d’Ouagadougou, Mali*. 155pages.
30. Evelien Dekker, Pieter J Tanis,Jasper LA Vleugels , Pashtoon M Kasi , Michel B Wallace.(2019) - Colorectal cancer .*Amsterdam université médical centers ,location Academic vol 394*.
31. Faivre J. (2001) - Epidémiologie et prévention du cancer colorectal, *Springer Paris*. 110pages.
32. Faivre J., Lepagea C. et Viguiet G. (2009) - Cancer colorectal : du diagnostic au dépistage. *EMC Consulte Gastroentérologie Clinique et Biologique*. **33** : 660-671.
33. Fodde R., Smits R. and Clevers H. (2001) - APC, signal transduction and genetic instability in colorectal cancer. *Nat. Rev. Cancer*, **1**: 55-67.
34. Gaye N. (2011) - Identifier les obstacles au dépistage du cancer colorectal en médecine générale et envisager les moyens de les contourner. *Thèse Doctorat en médecine. Université Paris Diderot Paris 7*. 99pages.
35. Gingras D. et Béliveau R. (2011) - Prévention de cancer colorectal grâce a des modifications alimentaire et mode de vie. *Micro. Environ. Cancer*.**4** :133-139.
36. Gordon E. (2017) - Trouver les clés des traitements des cancers devient un travail d’équipe. *Recherche anti cancer*. 2pages.
37. Green F.L., Compton C.C., Fritz A.G., Shah J.P. and Winchester D.P. (2010) - AJCC Cancer staging. Atlas. *Chicago :Springer Science Business Media*. 352pages.
38. GuennouniNajou.(2014) -cancer colorectal et utilité clinique des marqueurs biologiques. *faculté de médecine et de pharmacie-rabat-35-173-36-14*.
39. Guennouni N. (2014) - Cancer colorectal et utilité clinique des marqueurs biologiques. *Thèse Doctorat, Université Mohammed V- Souissi–RABAT*. 138pages.
40. Guillemot E. (2013) - Étude des couples Chimiokines/Récepteurs comme nouvelles cibles thérapeutiques des cancers colorectaux métastasés : études précliniques. *Thèse Doctorat. Université de Nice Sophia –Antipolis*. 150pages.

Références Bibliographiques

41. **Haggard F.A. and Boushey R.P. (2009)** -Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin. Colon Rectal Surg.*, **22**(4):191-197.
42. **Harlé A.(2014)** - Marqueurs de réponse aux thérapies ciblées et personnalisation thérapeutique dans les cancers colorectaux métastatiques. *Thèse doctorat. Ecole Doctorale BioSE (BiologieSanté-Environnement) 2014 ; 189.*
43. **Howlander N., Ries L.A., Mariotto A.B., Reichman M.E., Ruhl J. and Cronin K.A. (2010)** - Improved estimates of cancer-specific survival rates from population-based data. *J. Natl. Cancer Inst.*, **102**(20):1584-1598.
44. **Huizinga J.D. and Daniel E. (1991)** - Motor functions of the colon. *In : Philips S.F., Pemberton J.H. and RG Shorter R.G. The Large Intestine: Physiology, Pathophysiology and Disease. New York, Raven Press, 93-114.*
45. **Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W., Cartwright T., Hainsworth J., Heim W., Berlin J., Baron A., Griffing S., Holmgren E., Ferrara N., Fyfe G., Rogers B., Ross R. and Kabbinavar F. (2004)** - Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, **350**(23):2335-2342.
46. **Ikenoue T., Kanai F., Hikiba Y., Obata T., Tanaka Y., Imamura J., Ohta M., Jazag A., Guleng B., Tateishi K., Asaoka Y., Matsumura M., Kawabe T. and Omata M. (2005)** - Functional analysis of PIK3CA gene mutations in human colorectal cancer. *Cancer Res.* **65**(11):4562-4567.

47. **Itzkowitz S.H. and Yio X. (2004)** - Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.*, **287**(1):G7-17.
48. **Kapiteijn E., Marijnen C.A. and Nagtegaal I.D. (2001)** - Dutch colorectal cancer group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, **345**(9): 690-692.
49. **Katballe N., Christensen M., Wikman F.P., Orntoft T.F. and Laurberg S. (2002)** - Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer in Danish colorectal cancer patients. *Gut.* **50**:43-51.
50. **Katona B.W. and Weiss J.M. (2020)** - Chemoprevention of Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* **158**(2):368-388.
51. **Kinzler K.W and Vogelstein B. (1996)** - Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell press.* **87**(2):159-170.
52. **Lane D.P. (1992)** - Cancer P53. Gardien of the genome. *Nature.* **358**: 15-16.
53. **Laouar H. et Daoudi S. (2016)**- Le cancer colorectal profil épidémiologique anatomopathologique et immunohistochimique. *Mémoire de Master Université des FrèresMentouri Constantine.* 43 pages.
54. **Launoy G. (2008)** - Les progrès du dépistage du cancer colorectal liés à l'utilisation des nouveaux tests immunologiques de recherche de sang dans les selles. *Pathologie Biologie.* **57**(6) : 488-492.
55. **Launoy G., Sancho-Garnier H., May-Levin F., J. C. Arnal J.C. and Bastien H. (2009)** - Le cancer du colon et du rectum. Recherche Information - prévention R 56 dépistage. Actions pour les malades et leurs proches. *Ligue Nationale contre le Cancer. Paris.* 20pages.
56. **Levy P et al.(2007)** : Abregesd'Hepato-gastro-enterologie - Items 148 Paris : Elsevier Masson, p 429.
57. **Levy P. (2007)** - Abrégé d'Hépatogastro-entérologie. *Items 148 Paris : Elsevier Masson.* 429pages.

Références Bibliographiques

58. **Lichtenstern C.R., Ngu R.K., Shalapour S. and Karin M. (2020)** - Immunotherapy, inflammation and colorectal cancer. *Cells*. **9**(3):618.
59. **Lievre A. et Laurent-Puig P. (2010)** - Intérêt des facteurs biologiques dans la prise en charge du cancer colorectal. *Hépatogastro.*, **12** : 169-179.
60. **LullmannRauch R. (2008)** - Histologie. *Stuuugart : De Boeck*.704pages.
61. **Maamri A. (2016)** - Le cancer au Maroc oriental : Etat et évolution entre 2005 et 2010 - Cancer in EasternMorocco: Status and Evolution between 2005 and 2010. *Annales des Sciences de la Santé*, **1**: 3-18.
62. **Mahadevan V. (2019)** - Anatomy of the caecum ,appendix and colon. *Surgery (Oxford)*. **38**(1): 1-6.
63. **Malecka-Panas E., Fligel S.E., Relan N.K., Dutta S.andMajumdar A.P. (1996)** - Azoxymethane enhances ligand-induced activation of EGF receptor tyrosine kinase in the colonie mucosa of rats. *Carcinogenesis*. **17**: 233-237.
64. **Mallem D. (2010)** - Les cancers colorectaux dans les wilayas de Batna, Etude épidémiologique clinique et thérapeutique. *Thèse Doctorat en sciences médicales, Université de Batna, EL Hadj Lakhdar*. 239pages.
65. **Manceau G., Wagner M., Doat S., Bardier A., Bachet J.B., Dubreuil O., Spano J.P., Lucidarme O., Hannoun L., Vaillant J.C. et Karoui M. (2014)** - Cancer du côlon: épidémiologie, Diagnostic. *EMC Gastroentérologie*. 9-068-A-10.
66. **Marieb E. (2005)** - Anatomie et physiologie humaines, *4ème Edition Renouveau Pédagogique, Canada*, 1194pages.
67. **McCullough M.L., Zoltick E.S., Weinstein S.J., Fedirko V., Wang M. and Cook N.R. (2019)** - Circulating vitamin D and colorectal cancer risk: an international pooling project of 17 cohorts. *J. Natl. Cancer Inst.***111** (2):158-169.
68. **Meddah D., Meddah B., Tir Touil A. Ghalek M. and Sahraoui T.(2009)** - Étude épidémiologique du cancer du côlon chez des patients de l'Ouest Algérien. *J. Afr. Cancer*, **1** :31-35.
69. **Midgley R. and Kerr D. (1999)** - Colorectal cancer. *Lancet*.**353** : 391-399.
70. **Millat B. (2005)** - Traitement des cancers coliques en occlusion : chirurgie ou stents? *e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie*. **4**(2) : 12-14.
71. **Morere J.F. et Mitry E. (2010)** - Les cancers digestifs des sujets âgés. *Springer*, 26pages.
72. **Mosnier J.F., Lavergne A. et Emile J-F. (2005)** - Généralités sur les tumeurs. *Copyright*,**7**:1-16.
73. **MultimedI.(2011)** - Le cancer colorectal . Guide de traitement personnalisé à l'intention des patients Association canadienne du cancer colorectal 2011.
74. **Neuville A. (2010)** - Carcinogénèse colique : sous typage moléculaire des étapes précoces du cancer du côlon de phénotype non-MIN, *Thèse Doctorat en science de la vie et de sante. Université de Strasbourg*. 137pages.
75. **Ocvirk S., Wilson A.S., Appolonia C.N., Thomas T.K. and O'Kfeefe S.J.D. (2019)** - Fiber, fat, and colorectal cancer: new insight into modifiable dietary risk factors. *Curr. Gastroenterol. Rep.*, **21** : 62.
76. **Paillas S. (2011)** - Etude des mécanismes de résistance à l'Irinotécan dans le cancer colorectal : implication de la MAPK p38. *Thèse de Doctorat. Université Montpellier II. Science et Technique Du Languedoc*. 93.
77. **Paravano H. (2015)** - Enquête sur la prise en charge a domicile des patients colostomie en lorraine, suite a un cancer colorectal. *Thèse de Doctorat, Université de Lorraine*. 124pages.
78. **Parente S. (2010)** - Diagnostic moléculaire des cancers colorectaux métastatiques : Facteurs prédictifs de réponse aux thérapies ciblées anti-EGFR et organisation du

Références Bibliographiques

- génotypage KRAS en Lorraine. *Thèse Doctorat en Pharmacie. Université Henri Poincaré - Nancy I.* 128pages.
79. **Pariente A. (2001)** - Dépistage du cancer colorectal en 2001. *AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine.* **4** : 0522.
80. **Pitot H.C., Goldsworthy T. and Moran S. (2006)** - The natural history of carcinogenesis: Implications of experimental carcinogenesis in the genesis of human cancer. *Journal of Supramolecular Structure and Cellular Biochemistry.* **17**:133-146.
81. **Ponz de Leon M. and Di Gregorio C. (2001)** - Pathology of colorectal cancer. *Dig. Liver Dis.* **33**: 372-388.
82. Ponz de Leon, M., and Di Gregorio, C. (2001) :Pathology of colorectal cancer. *DigLiver Dis* 33, 372– 388.
83. **Pretlow T.P., Barrow B.J., Ashton W.S., O'Riordan M.A., Pretlow T.G., Jurcisek J.A. and Stellato T.A. (1991)** - Aberrant crypts: putative preneoplastic foci in human colonic mucosa. *Cancer Res.*, **51**(5):1564-1567.
84. **Rees M., Plant G. and Bygrave S. (1997)** -Late results justify resection for multiple hepatic metastases from colorectal cancer.*Br. J. Surg.*, **84**(8):1136-1140.
85. **Riedinger J-M.(2009)** - Intérêt des marqueurs tumoraux : quelle place pour l'ACE et le CA 15-3 ? *Médecine Nucléaire* 34 2009 ; 44–51.
86. **Samalin- Scalzi E, Ychou M.(2009)** - marqueurs tumoraux et cancers du tractus gastro – intestinal. *EMC Gastro- Entérologie* 2009 ; 9 : 1-12.
87. **Schaffler A. et Menche N. (2004)** - Anatomie Physiologie Biologie. Système digestif, nutrition et métabolisme. *2ème Ed. Maloine.* 454pages.
88. **Sedkaoui C. (2015)** - Chimiothérapie et thérapie ciblée dans le cancer colorectal métastatique. *Thèse Doctorat, Université Mouloud Mammeri de Tizi-ouzou.* 185pages.
89. **Sjöblom T., Jones S., Wood L.D., Parsons D.W., Lin J., Barber T.D., Mandelker D., Leary R.J., Ptak J., Silliman N., Szabo S., Buckhaults P., Farrell C., Meeh P., Markowitz S.D., Willis J., Dawson D., Willson J.K., Gazdar A.F., Hartigan J., Wu L., Liu C., Parmigiani G., Park B.H., Bachman K.E., Papadopoulos N., Vogelstein B., Kinzler K.W. and Velculescu V.E. (2006)** - The consensus codingsequences of humanbreast and colorectal cancers. *Science.* **314**(5797):268-74.
90. **SorbarikorPiawah, MD, MPH ; et Alan P. Venook, MD.(2019)** - Thérapie ciblée pour les métastases du cancer colorectal : un examen des méthodes actuelles de thérapie ciblée moléculaire et l'utilisation de biomarqueurs tumoraux dans le traitement du cancer colorectal métastatique. *Université de Californie a San Francisco, 1450Third Street, HD 376 , San Francisco,CA 94158.*
91. **Standring S. (2019)** - The anatomy of the large intestine. *In: Parker M., Hohenberger W. (eds) Lower Gastrointestinal Tract Surgery. Laparoscopic procedures. Springer Surgery Atlas Series.* **1** : 27-89.
92. **Svrcek M., Cervera P., Hamelin R., Lascols O., Dutta A. and Fléjou J.F. (2011)** - Cancer colorectal : les nouveaux rôles du pathologiste à l'ère de la biologie moléculaire et des thérapies ciblées. *Revue Francophone des laboratoires.* **428** :29-41.
93. **Terry P., Ekbohm A., Lichtenstein P., Feychting M. and Wolk A. (2001)** - Long-term tobacco smoking and colorectal cancer in a prospective. *Int. J. Cancer.* **91**(4):585-587.
94. **Thorning T. K., Raben A., Tholstrup T., Soedamah-muthu S. S., Givens I. and Astrup A. (2016)** - Milk and dairy products: good or bad for human health? An assessment of the totality of scientific evidence. *Food and Nutrition Research,* **60**(1):32527.

Références Bibliographiques

95. **Thun M.J., Henley S.J. and Patrono C. (2002)** - Non-steroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *J. Natl. Cancer Inst.* **94**: 252-266.
96. **Todaro M., Francipane M.G., Medema J.P. and Stassi G. (2010)** - Colon cancer stem cells: promise of targeted therapy. *Gastroenterology*. **138**: 2151-2162.
97. **Tougeron D. (2014)** - Carcinogénèse colorectale, données fondamentales. *EMC. Gastro-Entérologie*, **9** (3) : 1-5.
98. **Vasen H., Mecklin J.P., Meera-Khan P.M. and Lynch H.T. (1991)** - The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis. Colon Rectum*. **34**:424-425.
99. **Viguier J., Bourlier P., Karsenti D., Calan L., Danquechin D. E. (2003)** - Cancer du colon. *Gastro Entérologie*. **9**: 1-18.
100. **Von-Manteuffel S.R., Dennis P.B., Pullen N., Gingras A.C., Sonenberg N. and Thomas G. (1997)** - The insulin induced signalling pathway leading to S6 and initiation factor 4E binding protein 1 phosphorylation bifurcates at a rapamycin sensitive point immediately upstream of p70s6k. *Mol. Cell Biol.*, **17**: 5426-5436.
101. **Winder T. and Lenz H.J. (2010)** - Molecular predictive and prognostic markers in colon cancer. *Cancer Treat. Rev.* **36**(7):550-556.
102. **Yang L. and Moses H.L. (2008)** - Transforming growth factor beta: tumor suppressor or promoter. Are host immune cells the answer? *Cancer Res.*, **68**: 9107-9111.
103. **Zeitoun J.D., Chryssostalis A. et Lefevre J. (2014)** - Hépatologie gastro-entérologie chirurgie digestive. *Editions Vernazobres-Grego*. 708pages.
113. **Zhongguang Chen & Lili Jiang .(2019)** - L'application clinique de fruquintinib sur le cancer colorectal .*Expert Review of Clinical Pharmacology*, **12**: 8, 713-721, DO.

Profil anatomopathologique du cancer colorectal

Résumé

Le cancer colorectal représente le troisième cancer le plus commun dans le monde chez l'homme après le cancer de poumon et de prostate et le deuxième chez la femme après le cancer de sein, son incidence est en augmentation chaque année. Il représente un réel problème de santé dans la population Algérienne, dont la fréquence est en croissance progressive. Les risques de cette pathologie sont liés à plusieurs facteurs dont l'âge, sexe, l'hérédité, l'alimentation, le tabagisme et alcool. L'objectif de notre étude était de décrire le profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer colorectal. La plupart des résultats épidémiologiques ont montré une légère prédominance de l'incidence de la maladie en faveur des hommes accompagnée d'une dominance de cancer colique par rapport au cancer rectal ainsi qu'une fréquence très importante d'adénocarcinome bien différencié avec des principales atteintes métastatiques hépatiques et pulmonaires. La biopsie est l'examen de routine le plus utilisé confirmer et définir les formes histologiques des tumeurs, après analyse macroscopique et microscopique des prélèvements, la chirurgie reste le principal traitement pour cette pathologie, qui peut être associée avec d'autre traitement, alors que la recherche se poursuit, en espérons de découvrir d'autre stratégies de traitement, comme c'est le cas de tous les cancers.

Mots clés : cancer colorectal, Adénocarcinome, marqueurs tumoraux, anatomopathologie.

Colorectal cancer anatomopathological profil

Summary

Colorectal cancer is the third most common cancer in men in the world after lung and prostate cancer and the second in women after breast cancer, its incidence is increasing every year. It represents a real health problem in the Algerian population, the frequency of which is gradually increasing. The risks of this pathology are linked to several factors including age, sex, heredity, diet, smoking and alcohol. The objective of our study was to describe the epidemiological and pathological profile of colorectal cancer. Most of the epidemiological results have shown a slight predominance of the incidence of the disease in favor of men accompanied by a dominance of colon cancer compared to rectal cancer as well as a very high frequency of well-differentiated adenocarcinoma with hepatic and pulmonary metastases. Biopsy is the most widely used routine examination to confirm and define the histological forms of tumors, after macroscopic and microscopic analysis of the samples; surgery remains the main treatment for this pathology, which can be associated with other treatment. While research continues, hoping to discover other treatment strategies, as is the case with all cancers.

Keywords: Colorectal cancer, adenocarcinoma, tumor markers, anatomopathology

التشريح المرضي لسرطان القولون و المستقيم

ملخص

يعد سرطان القولون والمستقيم ثالثاً أكثر أنواع السرطان انتشاراً عالمياً بعد سرطان الثدي والبروستاتا والثاني عند النساء بعد سرطان الثدي، وتتنزأ الإصابة به كل عام. انهيمثل مشكلة صحية حقيقية للإنسان، يمتاز بارتفاعه تدريجياً. ترتبط مخاطره هذا السرطان بعدة عوامل منها العمر والجنس والوراثة والنظام الغذائي والتدخين والكحول.

تهدف هذه الدراسة الى وصف الحالة الوبائية المرضية لسرطان القولون والمستقيم. أظهرت معظم النتائج الوبائية غلبة طفيفة لحدوث المرض عند الرجال متبوعاً بزيادة سرطان القولون مقارنة بسرطان المستقيم بالإضافة إلى ارتفاع معدل الإصابة بسرطان غدي متميز جيداً معدوداً انتشاراً إلى الارتفاع. يبدو الورم.

الخزعة هي الفحص الروتيني الأكثر استخداماً للتأكيد وتحديد الأشكال النسيجية للأورام، بعد التحليل للنسجيات المجهرية، تظل الجراحات هي العلاج الرئيسي لهذه الحالة المرضية، والتقييم كإنترتبط بعلاجات أخرى، وبينما يستمر البحث عن أملاك تشخيصية أخرى، كما هو الحال مع جميع أنواع السرطانات.

الكلمات المفتاحية : سرطان القولون و المستقيم , غدة ورمية, علامات الورم , التشريح المرضي

