

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de L'Enseignement Supérieur et De la Recherche Scientifique**  
**Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou**  
**Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques**  
**Département de Biologie**



# Mémoire de fin d'études

En vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Spécialité : Biologie des Populations et des Organismes

Filière : Sciences Biologiques

## Thème

**Synthèse bibliographique sur le cancer colorectal**

Réalisé par : **SENOUCI Léticia et TAIB Kahina**

Devant le jury :

Présidente	ZERROUKI N.	Professeur	UMMTO
Promotrice	TALEB K.	Maître de conférences A	UMMTO
Co-Promotrice	AMROUN T.T.	Maître de conférences B	UMMTO
Examineur	Dr. LAGA M.	Patricien spécialiste	CHU.TO
Examineur	Dr. KEDJAM R.	Patricien spécialiste	CHU.TO
Examineur	Dr. BOUZID L.	Patricien spécialiste	CHU.TO

Année universitaire : 2022/2023





## *Remerciements*

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

*Nous tenons à exprimer toute notre reconnaissance à notre promotrice Mme TALEB Kahina et co-promotrice Mme AMROUN Thilali Thanina pour leur encadrement et orientation.*

*Mes vifs remerciements vont aux membres du Jury d'avoir accepté de juger ce travail: je tiens à exprimer ma très grande considération, et mon profond respect à qui m'a fait l'honneur de présider ce Jury. Je remercie vivement d'avoir eu l'amabilité de bien vouloir examiner ce travail.*

*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.*





## *Dédicaces*

*Je dédie ce mémoire à mes chers parents qui ont été toujours à mes cotés et m'ont toujours soutenu tout au long de ces longues années d'étendue.*

*En signe de reconnaissance, qu'ils trouvent ici, l'expression de ma profonde gratitude pour tout ce qu'ils ont consenti d'efforts et de moyens de me voir réussir dans mes études.*

*Merci beaucoup à mes frères et sœurs pour leur amour, confiance qui m'a permis de réussir dans toute ma vie.*

*Et finalement c'est une occasion de plaisir de dédier tous mes amis qui m'ont jamais cessé(e) me soutien et d'encouragement durant ma vie.*

*Léticia*





## *Dédicaces*

*Je dédie ce modeste travail avec plaisir à mes chers parents pour leurs sacrifices et leur soutien moral et matériel pendant tout mon cursus.*

*Ce projet fin d'étude représente donc l'aboutissement de soutien et d'encouragement, qu'ils m'ont prodigués tout au long de ma scolarité. Qu'ils en soient remerciés par cette trop modeste dédicace.*

*C'est un moment de plaisir de dédier cet œuvre, à mes belles sœurs et mes beaux frères pour leur amour, confiance, leurs conseils ainsi que leur soutien inconditionnel qui m'a permis de réaliser les études pour lesquelles je me destine et par conséquent ce mémoire.*

*Et finalement à mes amis qui n'ont jamais cessé(e) de me soutenir.*

*Kahina*



**ACE** : Antigène Carcino Embryonnaire.

**ACF** : Asymmetric Crying Facies.

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique.

**AINS** : Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens.

**APC** : Polypose Adénomateuse Colique (Adenomatous Polyposis Coli).

**CCR** : Cancer Colorectal.

**CD** : Cancer Digestif.

**CIMP** : CpG pour Island Methylation Phenotype.

**CIN** : Chromosomal Instability.

**EGFR** : Récepteur du Facteur de Croissance Endothéliale (Receptor Endothelial Growth Factor).

**GTP** : Guanosine Triphosphate.

**HB** : Hémoglobine.

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

**H-Ras** : Harvey Ras.

**IMS** : Instabilité Micro Satellitaire.

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique.

**K-RAS** : Kristen Ras.

**LOH** : Loss of Heterozygoty.

**MAP**: Protéine Associée aux Microtubules.

**MGMT** : Méthyle Guanosine Méthyle transférase.

**MMR** : Mis Match Repair.

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.

**PAF** : Polypose Adénomateuse Familiale.

**P 53** : Protéine 53.

**RAS** : Rat Sarcoma.

**RCP** : Réunions de Concertation Pluridisciplinaire.

**TFI** : Test Fécal Immunologique.

**TGF** : Transforming Growth Factor.

**TGF  $\beta$**  : Transforming Growth Factor  $\beta$ .

**THS** : Traitement Hormonal Substitutif.

**TNM** : Tumeur Ganglion Métastase (Tumor Node Metastasis).

**TP 53** : Tumeur Protéine 53.

**UICC** : Union International Contre le Cancer.

**VEGF** : Facteur de Croissance Endothéliale Vasculaire (Vascular Endothelial Growth Factor).

<b>Figure 01</b> : Structure du système digestif (Villarrea, 2006) .....	03
<b>Figure 02</b> : Anatomie du côlon (Jacopin, 2006) .....	06
<b>Figure 03</b> : Structure générale du rectum (Kalmogho, 2001) .....	10
<b>Figure 04</b> : La muqueuse colique : d'après le cours PC2 (le tube digestif) (Dijon, octobre) du Dr (Ladoire, 2011) .....	11
<b>Figure 05</b> : Couche de côlon : d'après le cours PC2 (le tube digestif) (Dijon, octobre) du Dr (Ladoire, 2011) .....	12
<b>Figure 06</b> : Répartition des cas de décès pour les 10 cancers les plus répandus (y compris le CCR) en 2018 chez les deux sexes (Bray <i>et al.</i> , 2018) .....	16
<b>Figure 07</b> : Nombre de nouveaux cas du CCR en 2018 chez les deux sexes en Afrique (Globocan, 2018) .....	18
<b>Figure 08</b> : Nombre de nouveaux cas du CCR en 2018 chez les deux sexes en Algérie (Globocan, 2018) .....	18
<b>Figure 09</b> : Le processus du développement du cancer colorectal (Chermette, 2019) .....	20
<b>Figure 10</b> : Mécanismes de carcinogénèse colorectale (Aparicio, 2017) .....	22
<b>Figure 11</b> : 1.Muqueuse normale ; 2.Cryptes aberrantes ; 3.Adénomes ; 4.Cancer invasif (Sedkaoui, 2015) .....	23
<b>Figure 12</b> : Modèle des voies de signalisation impliquées dans le cancer colorectal (D'après Cancer Genome atlas Network, Nature, 2012) .....	25
<b>Figure 13</b> : Modèle de la voie de signalisation Wnt dépendante de la $\beta$ -caténine D'après (Fearon & Annu, 2011) .....	26
<b>Figure 14</b> : Voie de signalisation TGF $\beta$ (Schnaper, 2002) .....	27
<b>Figure 15</b> : Voie de signalisation RAS (Ibrahim, 2011) .....	28
<b>Figure 16</b> : Voie de signalisation p13k/AKT/mTOR (Janet, 2010) .....	29
<b>Figure 17</b> : Voie de signalisation p 53 (Simms <i>et al.</i> , 1998) .....	30
<b>Figure 18</b> : Classification TNM des cancers du côlon-rectum [TNM] (Camille, 2017) .....	35

<b>Figure 19</b> : Classification TNM et Astler-Coller des cancers colorectaux (Astler & Coller, 1954 ; Greene <i>et al.</i> , 2002) .....	39
<b>Figure 20</b> : Stades d'évaluation du cancer colorectal selon l'institut national du cancer (Laouar & Daoudi, 2016) .....	41
<b>Figure 21</b> : Mécanismes d'action des agents dirigés contre le VEGF (Rodriguez, 2007) ....	52
<b>Figure 21</b> : EGFR et molécules thérapeutiques dans le cadre du CCR (Krejsa <i>et al.</i> , 2006 ; Okines & Chau, 2011) .....	53

## *Liste des tableaux*

---

**Tableau I :** Nouveau cas et décès pour le CCR et pour tous les cancers combinés en 2018 (Bray *et al.*, 2018) ..... 16

**Tableau II :** Classification TNM du cancer colorectal (AJCC, 2009) ..... 37

**Tableau III :** Stade selon la 8<sup>ème</sup> édition TNM (AJCC/UICC) (Margaux, 2019) ..... 40

# *Sommaire*

# Sommaire

---

Introduction .....	01
--------------------	----

## Synthèse bibliographique

### Chapitre I : Rappels anatomiques sur le système digestif

1. Anatomie et histologie de l'appareil digestif.....	03
1.1. Tube digestif.....	04
1.1.1. Cavité buccale.....	04
1.1.2. Pharynx.....	04
1.1.3. Œsophage.....	04
1.1.4. Estomac.....	04
1.1.5. Intestin grêle.....	05
1.1.6. Gros intestin ou côlon.....	05
1.1.7. Anus.....	06
1.2. Anatomie du côlon.....	06
1.3. Vascularisation du côlon.....	07
1.4. Anatomie du rectum.....	08
1.5. Vascularisation du rectum.....	09
2. Rappels histologiques sur le côlon et le rectum.....	10
2.1. Côlon.....	10
2.1.1. Couche muqueuse.....	11
2.1.2. Couche sous muqueuse.....	11
2.1.3. Couche musculieuse.....	12
2.1.4. Couche adventitielle ou séreuse.....	12
2.2. Rectum.....	13
3. Rappels physiologiques sur le côlon et le rectum.....	13
3.1. Côlon.....	13
3.1.1. Fonction de digestion.....	13
3.1.2. Fonction d'absorption.....	13

## *Sommaire*

---

3.1.3. Fonction de sécrétion .....	14
3.2. Rectum.....	14
<b>Chapitre II: Le cancer colorectal</b>	
1. Généralités.....	15
1.1. Cancer.....	15
1.2. Cancer colorectal.....	15
2. Epidémiologie .....	15
2.1. Dans le monde .....	15
2.2. En Algérie .....	18
2.3. A Tizi-Ouzou.....	19
3. Développement du cancer colorectal.....	19
4. Cancérogenèse colorectale .....	20
4.1. Principaux mécanismes de la cancérogenèse colorectale.....	21
4.1.1. Instabilité chromosomique .....	22
4.1.2. Instabilité micro satellitaire.....	23
4.1.3. Instabilité épi génétique .....	24
4.2. Principales voies de signalisation impliquées dans la cancérogenèse .....	24
4.2.1. Voie Wnt/ $\beta$ -caténine .....	25
4.2.2. Voie TGF $\beta$ .....	26
4.2.3. Voie RAS/RAF/MAPK .....	27
4.2.4. Voie PI3K/AKT/m TOR .....	28
4.2.5. Voie p 53.....	29
5. Facteurs du risque .....	30
5.1. Facteurs augmentant le risque de CCR.....	30
5.1.1. Âge .....	30
5.1.2. Sexe .....	30
5.1.3. Facteurs héréditaires.....	31

## Sommaire

---

5.1.4. Facteurs nutritionnels.....	31
5.1.4.1. Viande rouge.....	32
5.1.4.2. Alimentation riche en graisse animale .....	32
5.1.4.3. Alcool et tabac .....	32
5.1.5. Facteurs hormonaux.....	32
5.1.6. Facteurs personnels .....	32
5.1.7. Facteurs à style de vie.....	33
5.2. Facteurs diminuant le risque de CCR.....	33
5.2.1. Pratique de l'activité physique.....	33
5.2.2. Calcium.....	34
5.2.3. Fibres alimentaires .....	34
5.2.4. Antis inflammatoires non stéroïdiens .....	34
5.2.5. Traitements hormonaux substitutifs.....	35
6. Classification du cancer colorectal .....	35
6.1. Classification TNM .....	35
6.2. Classification de DUCKS.....	38
6.3. Classification d'Astler-Coller .....	38
6.4. Correspondances entre Astler-Coller et TNM .....	38
7. Stade du cancer colorectal.....	39

### Chapitre III : Etude clinique

1. Symptômes du cancer colorectal.....	42
2. Démarche diagnostique .....	43
3. Examens de diagnostic .....	43
3.1. Diagnostic endoscopique .....	44
3.2. Diagnostic anatomopathologique .....	44

## *Sommaire*

---

4. Examens supplémentaires .....	45
4.1. Examen d'imagerie.....	45
4.2. Examen de laboratoire.....	45
 <b>Chapitre IV : Traitement et prévention</b>	
1. Traitement du cancer colorectal .....	47
1.1. Chirurgie .....	47
1.2. Radiothérapie.....	48
1.3. Chimiothérapie .....	49
1.4. Thérapies ciblées.....	52
2. Prévention et dépistage.....	54
2.1. Dépistage dans le groupe à risque moyen.....	54
2.2. Dépistage dans le groupe à risque élevé .....	56
2.3. Dépistage dans le groupe à risque très élevé .....	56
2.4. Chimio-prévention .....	56
<b>Conclusion</b> .....	<b>57</b>
<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>58</b>

# *Introduction*

Le cancer est l'une des principales causes de décès dans le monde. Il s'agit d'une tumeur maligne caractérisée par une prolifération anormalement importante de cellules dans les tissus normaux du corps, entraînant une croissance cellulaire infinie, une invasion et des métastases pour envahir les tissus adjacents. Les cancers digestifs (CD) sont parmi les cancers les plus fréquents en Algérie et dans le monde. Ils représentent un problème majeur de santé publique mondiale. Parmi les CD on distingue le cancer colorectal (CCR), de l'estomac, de l'œsophage, du foie et du pancréas.

Plus d'un million de nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année. Selon les données de **Globocan 2018**, le CCR est classé au troisième rang parmi les cancers les plus fréquemment diagnostiqués en termes d'incidence mondiale avec 1,8 millions de nouveaux cas enregistrés (soit 10,2%), et à la quatrième position en termes de mortalité dans le monde avec 881 000 décès (soit 9,2%).

Son incidence dans le monde est très variable d'une zone à une autre, elle est particulièrement élevée en Amérique du Nord, l'Europe ou l'Océanie (incidence supérieure à 50 pour 100.000h), au contraire, il est nettement plus rare dans certains pays d'Asie, d'Afrique ou d'Amérique du Sud (incidence inférieure à 10 pour 100.000h).

En Algérie, le cancer colorectal est classé en deuxième position après le cancer du poumon chez les hommes et après le cancer du sein chez les femmes (**Globocan, 2018**) et son incidence demeure faible par rapport aux pays développés.

Les hommes sont plus fréquemment touchés (sexe ratio de 1,5) que les femmes, avec une moyenne d'âge au diagnostic entre 65 et 70 ans. Ainsi, les premiers cas de CCR apparaissent à partir de 25 ans et l'incidence augmente de manière quasi exponentielle jusqu'à un âge de 75-80 ans, puis se stabilise. Les cancers colorectaux surviennent, le plus souvent, de manière sporadique (80%), dans un contexte familial dans 15% des cas et sont liés à une prédisposition génétique dans 5% des cas. Ces causes exactes sont inconnues, mais on sait que des facteurs génétiques et environnementaux contribuent à son développement.

Actuellement et grâce aux progrès réalisés en endoscopie et en imagerie médicale, le diagnostic du cancer colorectal peut être fait à des stades précoces permettant ainsi un traitement curatif et une amélioration de la survie.

L'intervention chirurgicale est le traitement primaire. La chimiothérapie et la radiothérapie aident à améliorer le taux de guérison, à réduire le taux la récurrence locale, à prolonger la période de survie et à améliorer la qualité de vie.

Dans la revue bibliographique présentée dans ce document est composée de quatre chapitres, un rappel sur l'appareil digestif sera d'abord abordé. Puis, des données essentielles sur le CCR seront présentées et concerneront les données épidémiologiques ainsi que les causes principales de cette maladie. Nous passerons également en revue les différents mécanismes moléculaires impliqués dans la cancérogenèse colorectale, à la suite de quoi seront présentées les thérapies envisagées pour le traitement du CCR.

# *Chapitre I*

## *Rappels anatomiques sur le système digestif*

# Chapitre I Rappels anatomiques sur le système digestif

## 1. Anatomie et histologie de l'appareil digestif

L'appareil digestif est constitué par l'ensemble des structures de l'organisme. Il est responsable de l'apport en nutriment (Dadoune *et al.*, 2000). Cet appareil comporte, d'une part, les organes de tube digestif qui renferment successivement : la cavité buccale, le pharynx, l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle, le colon et le rectum qui se termine par l'anus. D'autre part, les glandes annexes, qui déversent leurs sécrétions dans la lumière de ce tube pour favoriser le processus de digestion (Figure 01).

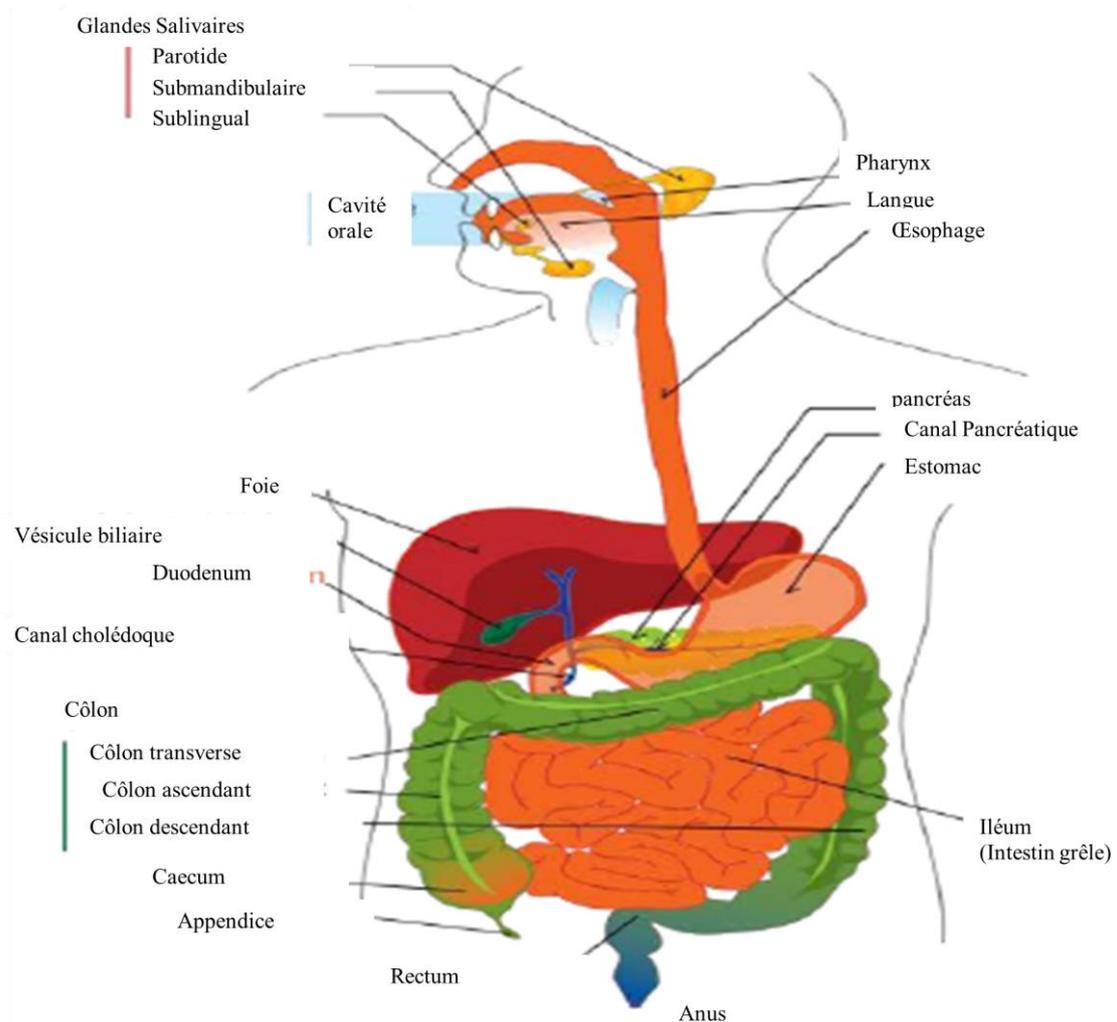


Figure 01 : Structure du système digestif (Villarrea, 2006).

# ***Chapitre I Rappels anatomiques sur le système digestif***

---

## **1.1. Tube digestif**

Le tube digestif ou canal alimentaire, est un tube qui traverse la cavité ventrale du corps et s'étend de la bouche à l'anus. Sa longueur est de 10 mètres. A l'intérieur de cet organe les aliments sont transformés et assimilés (**Chevrel et al., 2003**).

### **1.1.1. Cavité buccale**

Début de l'appareil digestif par lequel entrent les aliments et où se produisent la salivation (glandes salivaires), la mastication (dents) et la déglutition. La cavité buccale est revêtue d'une couche muqueuse fine appelée muqueuse buccale, qui se prolonge jusqu'au pharynx (**Vigué, 2004**).

### **1.1.2. Pharynx**

Conduit musculo-membraneux commençant au niveau des fosses nasales, entrant dans le cou et se terminent dans l'œsophage. Il a un rôle mixte, à la fois respiratoire et digestif (c'est le carrefour qui dirige les aliments vers le haut de l'œsophage et contrôle le flux d'air dans le larynx et trachée) (**Chevrel et al., 2003**).

### **1.1.3. Œsophage**

Conduit cylindrique s'étendant du pharynx à l'estomac selon un parcours quasi vertical dans toute la cavité thoracique. Après avoir traversé le diaphragme, il suit un court parcours dans l'abdomen. Les contractions de ses parois, de structure musculaire, provoquent la descente des aliments (**Vigué, 2004**). Il mesure environ 25 cm de longueur pour 2 cm de diamètre (**John & King, 2001**).

### **1.1.4. Estomac**

L'estomac est un organe en forme de sac muqueux, dans un sac musculaire extensible (**Tuffier, 1907**). Chez l'adulte, il a une contenance moyenne de 1,5 litre. Il est approximativement en forme de (J). C'est la partie la plus large du tube digestif.

En continuité proximale avec l'œsophage abdominal et distalement avec le duodénum. L'estomac se situe en grande partie dans la région hypochondriale gauche sous le couvert de la partie inférieure de la cage thoracique. Cependant, les parties inférieure et distale de l'estomac se situent dans les régions épigastriques et ombilicale supérieure de l'abdomen (**Mahadevan, 2017**).

## ***Chapitre I Rappels anatomiques sur le système digestif***

---

L'estomac normale mesure environ 25 cm et peut se dilater pour contenir environ 4,5 litre d'aliments ou de liquide. C'est un organe dont la fonction est double : poursuivre la transformation des aliments en les réduisant plus et emmagasiner la nourriture, la libérant graduellement dans l'intestin (**John & King, 2001**).

### **1.1.5. Intestin grêle**

Longue tube partant de l'estomac et replié plusieurs fois sur lui-même à l'intérieur de la cavité abdominale en formant de nombreux angles, ou anses intestinales .Il s'agit d'un tube mesurant de 6 à 8 mètres de long (**Kent & Ward, 2002**). C'est à l'intérieur de l'intestin grêle que se produisent les différentes étapes de la digestion et de l'absorption des aliments. Pour une meilleure absorption, sa surface interne est recouverte de nombreuses villosités intestinales. Il se compose de trois parties : le duodénum, le jéjunum et l'iléum (**Vigué, 2004**).

#### **➤ Duodénum**

Première partie de l'intestin grêle, en forme de C, qui enveloppe la tête du pancréas. Il se compose de trois parties : la première, oblique, débute au niveau du pylore ; la deuxième, descendante, et la troisième, ascendante, qui se termine au niveau de l'angle de Treitz qui devient le jéjunum. C'est dans le duodénum que se déversent les sécrétions du foie et du pancréas essentielles à la digestion (**Vigué, 2004**).

#### **➤ Jéjunum**

Deuxième partie de l'intestin grêle, débutant au niveau de l'angle de Treitz .La limite avec l'iléum est mal définie, les deux parties étant elles même mal différenciées l'une de l'autre. La plus grande partie de l'absorption des aliments se produit dans le jéjunum (**Vigué, 2004**).

#### **➤ Iléum**

Troisième et dernière partie de l'intestin grêle, reliée au gros intestin par la valvule iléo-caecale, qui permet le passage des restes alimentaires vers le gros intestin et empêche leur retour. C'est dans l'iléum que la plupart des aliments non absorbés dans le duodénum et le jéjunum sont absorbés (**Vigué, 2004**).

### **1.1.6. Gros intestin ou côlon**

Le gros intestin forme la partie terminale du tube digestif .Il a un diamètre supérieur à celui de l'intestin grêle, dont il est le prolongement.

## **Chapitre I Rappels anatomiques sur le système digestif**

Le gros intestin mesure environ 1,5 m de longueur et 6,5 cm de diamètre (Schaffler & Menche, 2004). Il débute par le caecum dans la fosse iliaque droite et se termine par le rectum et le canal anal dans le pelvis (Silbernagl & Despopulos, 2002). Il absorbe l'eau et les restes alimentaires qui n'ont pas été dirigés pour former les matières fécales, qui constituent les fèces. Il est constitué de différentes parties entourant l'intestin grêle.

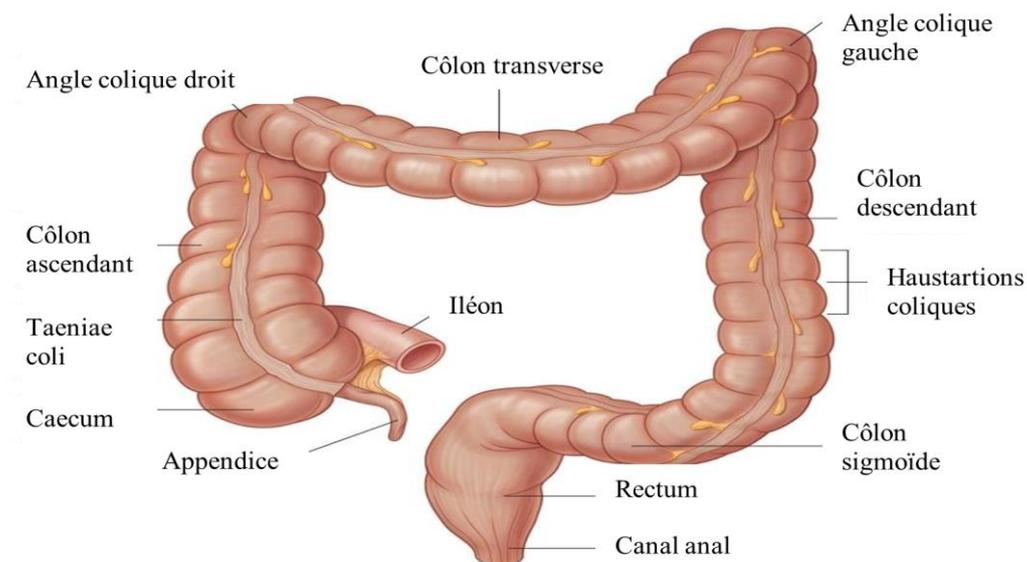
### **1.1.7. Anus**

L'anus est l'orifice terminal du tube digestif, faisant directement suite au rectum. L'anus permet de réguler la défécation des matières fécales situées dans le rectum (Vigué, 2004).

### **1.2. Anatomie du côlon**

Le côlon commence dans la fosse iliaque droite par un énorme cul-de-sac, le caecum, auquel pend un petit diverticule, l'appendice, qui remonte ensuite verticalement sous la forme du côlon ascendant jusqu'à la fosse lombaire. Il se courbe ensuite pour former le côlon transverse. Après un nouveau coude, il descend verticalement à gauche sous la forme du côlon descendant (Figure 02).

Au niveau de la crête iliaque, il passe obliquement par le canal iliaque gauche pour former le côlon iliaque, après quoi le côlon pelvien (ou côlon sigmoïde) pénètre dans le bassin et dessine un anneau antérieur au sacrum, qui se prolonge par le rectum (Perlemutrel & Walicora, 1972).



**Figure 02 : Anatomie du côlon (Jacopin, 2006).**

## ***Chapitre I Rappels anatomiques sur le système digestif***

---

D'un point de vue strictement morphologique, on peut lui s'écrire les différents segments suivants dans l'ordre (Vigué, 2004):

### ➤ **Caecum**

Première partie du gros intestin, formée par un sac dans lequel s'abouche l'orifice de la valvule iléo-caecale.

### ➤ **Côlon ascendant**

Conduit remontant verticalement à partir du caecum le long du coté droit de l'abdomen jusqu'aux environs du foie, où il forme un angle et se prolonge en côlon transverse, il est de (12-17 cm).

### ➤ **Côlon transverse**

Conduit de (50 à 60 cm) traversant l'abdomen de la région du foie à celle de la rate, avant de devenir le côlon descendant.

### ➤ **Côlon descendant**

Conduit de (14-20 cm) verticalement le long du coté gauche de l'abdomen jusqu'à son embouchure avec le côlon sigmoïde.

### ➤ **Côlon sigmoïde**

Prolongement bas du côlon descendant pénétrant dans la cavité pelvienne. Sa forme varie d'un individu à l'autre ; et se continue par le rectum. Il mesure (45-51 cm).

### **1.3. Vascularisation du côlon**

#### ➤ **Vascularisation artérielle**

Elle est assurée pour le côlon droit par l'artère mésentérique supérieure, pour le côlon gauche par l'artère mésentérique inférieure, branches de l'aorte abdominale. Leur collatérales forment une arcade anastomotique le long du bord mésentérique du côlon.

L'anastomose entre la colique moyenne (branche de la mésentérique supérieure) et la colique gauche (branche de la mésentérique inférieure) forme l'arcade de Riolian (Sedkaoui, 2015).

## ***Chapitre I Rappels anatomiques sur le système digestif***

---

### ➤ **Vascularisation veineuse**

Les veines suivent les artères. Elles se drainent dans le système veineux porte.

### ➤ **Vascularisation lymphatique**

Les lymphatiques coliques suivent les pédicules artério-veineux. Ils sont drainés dans 5 groupes ganglionnaires successifs :

- Le groupe épocolique au contact de la paroi intestinale.
- Le groupe paracolique le long de l'arcade anastomotique.
- Le groupe intermédiaire le long des vaisseaux coliques principaux.
- Le groupe principal à l'origine des branches coliques sur l'artère mésentérique.
- Le groupe central, péri-aortico-cave, à la face postérieure de la tête pancréatique. Il n'est pas accessible à l'exérèse (Sedkaoui, 2015).

### ➤ **Innervation**

Elle dépend du système nerveux autonome (fibres sympathiques et parasympathiques du nerf pneumogastrique).

#### **1.4. Anatomie du rectum**

Le rectum c'est le segment terminal du tube digestif, d'une longueur de 15 à 18 cm environ (Weather *et al.*, 2004). Il fait suite au côlon sigmoïde et se termine à la ligne ano-cutanée ou marge anale à la fin du rectum, se trouve l'ampoule rectale dans laquelle s'accumulent les fèces avant leur expulsion (**Figure 03**).

- Un segment pelvien ou ampoule rectale mesure 12 à 15 cm de longueur. Il est divisé en 03 parties :
  - **Le haut rectum** (tiers supérieur) : péritonisé au niveau des faces antérieure et latérale (> 10 à 15 cm de la marge anale ou à plus de 7 cm du bord supérieur du sphincter).
  - **Le moyen rectum** (tiers moyen) : recouvert sur sa face antérieure seulement (> 5 à 10 cm de la marge anale ou de > 2 à 7 cm du bord du sphincter).
  - **Le bas rectum** (tiers inférieur) : est dépourvu de revêtement péritonéal (0 à 5 cm de la marge anale ou à 2 cm ou moins du bord supérieur du sphincter).
- Un segment périnéal ou canal anal .Il s'agit en fait de la zone sphinctérienne entourée de 2 muscles, sphincter anal interne et sphincter anal externe (**D Gaillot, 2006**).

### **1.5. Vascularisation du rectum**

#### ➤ **Vascularisation artérielle**

Elle est assurée par :

- L'artère hémorroïdale supérieure vascularisé la partie supérieure de l'ampoule rectale.
- L'artère hémorroïdale moyenne vascularisé la partie latérale de l'ampoule rectale.
- L'artère hémorroïdale inférieure vascularisé le sphincter externe et le canal anal (**Sedkaoui, 2015**).

#### ➤ **Vascularisation veineuse**

La veine hémorroïdale supérieure draine la partie supérieure de l'ampoule rectale, elle a un drainage portal. Les veines hémorroïdaires moyenne et inférieure drainent le canal anal, elle a un drainage cave inférieur.

En raison des nombreuses anastomoses veineuses, le tiers inférieur du rectum a un drainage à la fois portal et cave inférieur, ce qui explique la survenue de métastases non seulement hépatiques mais aussi pulmonaires (**Sedkaoui, 2015**).

#### ➤ **La vascularisation lymphatique**

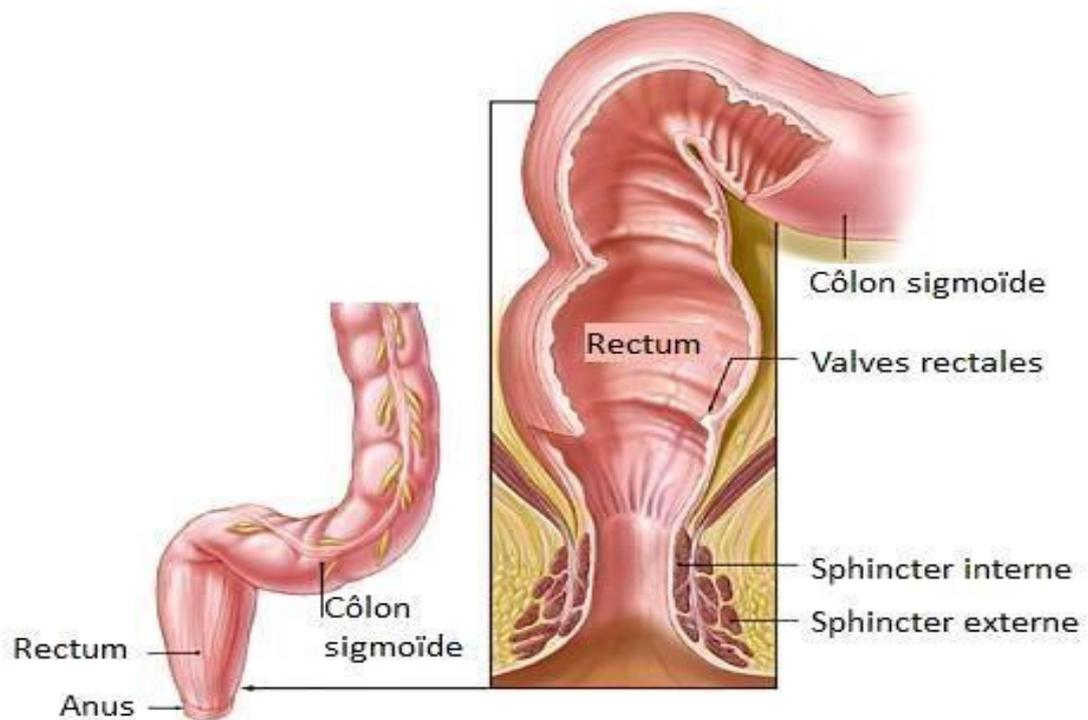
Le drainage lymphatique des 2/3 supérieurs du rectum à travers le pédicule hémorroïdal supérieur se fait vers la chaîne mésentérique inférieure. C'est la principale voie de drainage.

Le drainage de la partie inférieure, notamment celle située au dessous de la ligne pectinée, se fait dans 3 directions :

- Vers le haut, dans le système hémorroïdal supérieur,
- Latéralement, dans le système hémorroïdal moyen, rejoignant les ganglions iliaques internes mais aussi les ganglions obturateurs et les ganglions présacrés en dessous des iliaques communes.
- Vers le bas, dans le système hémorroïdal inférieur qui rejoint les ganglions inguinaux superficiels et occasionnellement les ganglions inguinaux profonds (**Sedkaoui, 2015**).

### ➤ L'innervation

L'innervation du sphincter anal est sous le contrôle du système nerveux sympathique et parasympathique hypogastrique qui est commun au rectum, à la vessie et les organes sexuels et dont les nerfs accompagnent les vaisseaux hémorroïdaux supérieurs et moyens et cheminent dans les lames sacro-recto-génito-pubiennes.



**Figure 03 : Structure générale du rectum (Kalmogho, 2001).**

## **2. Rappels histologiques sur le côlon et le rectum**

### **2.1. Côlon**

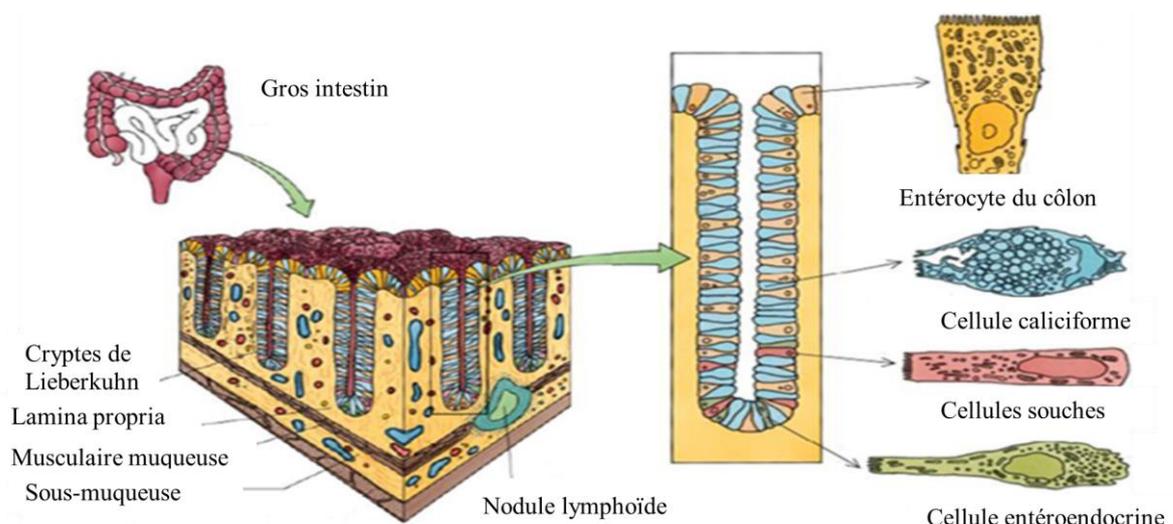
**Welsh et Dhem (2004)** ont déclaré que le côlon est composé de quatre couches : muqueuse, sous-muqueuse, musculuse et séreuse.

# Chapitre I Rappels anatomiques sur le système digestif

## 2.1.1. Couche muqueuse

Couche tapissant l'intérieur du gros intestin. Elle est beaucoup plus lisse que celle de l'intestin grêle et est formée de saillies aplaties. Elle est composée d'un épithélium et d'un tissu conjonctif (appelé chorion), tous deux séparés par une lame basale (**Figure 04**). La muqueuse colique présente des glandes tubuleuses droites serrées, appelées cryptes de Lieberkühn, invaginées en forme de doigts vers la paroi musculaire.

Le côlon, contrairement à l'intestin grêle ne présente pas de villosités. La muqueuse colique comporte un épithélium prismatique simple contenant des cellules caliciformes (cellules à mucus ou cellules de gobelet), des anthérocytes (ou colonocytes), des cellules enteroendocrines et des cellules souches. Cette muqueuse est le siège d'échanges entre la lumière intestinale et l'intestin. Ces échanges concernant essentiellement les ions (sodium, potassium, bicarbonate, chlore) et l'eau.



**Figure 04** : La muqueuse colique (Dr Ladoire, 2011).

## 2.1.2. Couche sous muqueuse

Qui est une couche de tissu conjonctif et constituée de glandes muqueuses, de vaisseaux sanguins, de vaisseaux lymphatiques et de nerfs (couche très fine et riche en terminaisons vasculaires et nerveuses).

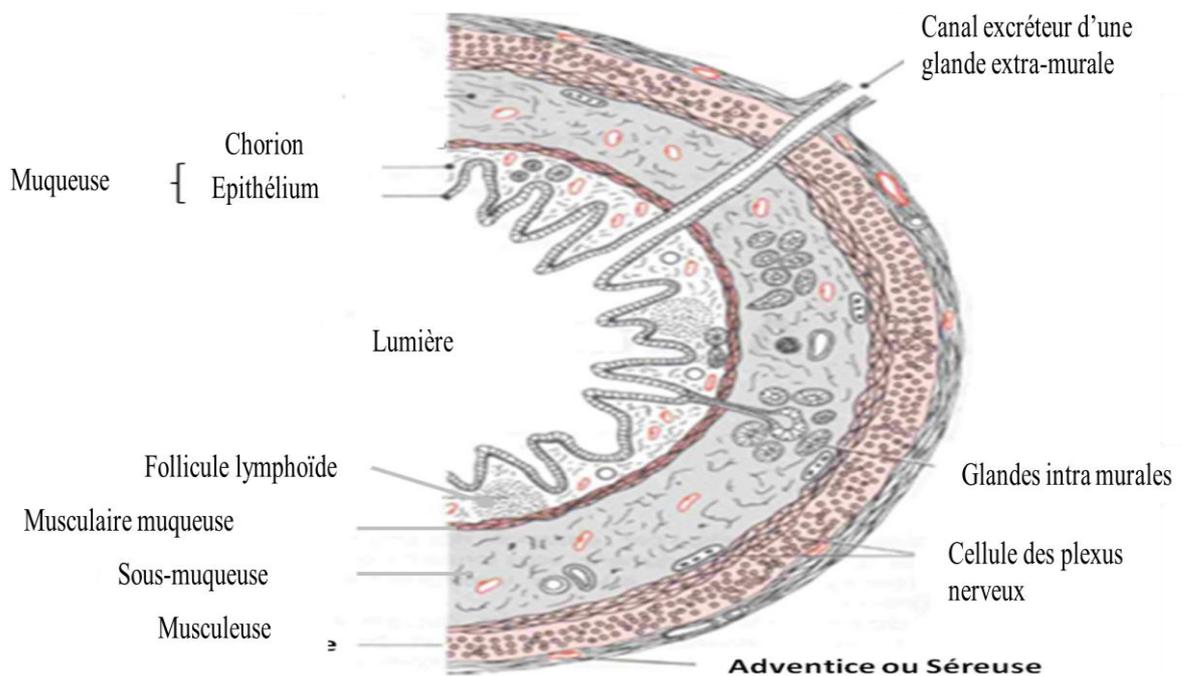
# Chapitre I Rappels anatomiques sur le système digestif

## 2.1.3. Couche musculieuse

Couche formée de fibres musculaires lisses, disposées en sens longitudinal et circulaire. Les fibres longues ne recouvrent pas toute la circonférence du gros intestin mais se regroupent et forment des bandelettes. Entre ces deux couches interne (musculaire) et externe (longitudinale) se trouve un réseau de nerons principalement de deux plexus nerveux : le plexus myentérique ou plexus d'Auerbatch (**Gabella, 1987**) et le plexus sous muqueux (**Guyton, 2002**).

## 2.1.4. Couche adventitielle ou séreuse

Couche de tissu conjonctif enveloppant extérieurement le gros intestin et faisant partie de la couche péritonéale (**Figure 05**). La séreuse contient des éléments vasculaires (branche des artères et des veines mésentériques), lymphatiques et des troncs nerveux (**Friemel & Jarry, 2004**).



**Figure 05** : Couche de côlon (**Dr Ladoire, 2011**).

### **2.2. Rectum**

La paroi du rectum, comme celle du côlon, est constituée de quatre couches différentes (successivement de l'intérieur vers l'extérieur) : la muqueuse (couche la plus interne) : est similaire à celle du côlon, avec une abondance plus prononcée des cellules à mucus (Todaro *et al.*, 2010), la sous-muqueuse contenant le plexus veineux hémorroïdal, la musculuse (deux couches de fibres musculaires) ;et la séreuse (couche externe) qui constitue une partie du péritoine et se trouve en contact avec le méso rectum. Le tiers supérieur du rectum est d'une couche séreuse; les deux tiers inférieurs sont enveloppés du méso rectum et sont dépourvus de séreuse.

## **3. Rappels physiologiques sur le côlon et le rectum**

### **3.1. Côlon**

Le côlon remplit de nombreuses fonctions : achève le processus d'absorption et produit certaines vitamines, forme des selles et les excrète (Guyton & Hall, 2002).

#### **3.1.1. Fonction de digestion**

Les aliments partiellement décomposés ou digérés passent de l'intestin grêle au côlon. Dans ce dernier se déroule la dernière étape de la digestion sous l'action des bactéries présentes dans la lumière du côlon.

D'ailleurs, cet organe joue un rôle important dans l'élimination des déchets, sous une action bactérienne intense agit sur le chyme qui arrive dans le tube digestif. Ces bactéries digèrent les fibres et les déchets alimentaires restants (la fermentation des glucides restants et la libération d'hydrogène gazeux, convertissent les protéines restantes en acides aminés et dégradent les acides aminés en substances plus simples (indole, scatole, sulfure d'hydrogène, etc.). Ces bactéries décomposent également la bilirubine en pigments plus simples qui donnent aux selles leur couleur brune (Gillian & Christopher, 2004 ; Tortora, 2017).

#### **3.1.2. Fonction d'absorption**

Le côlon récupère ensuite les résidus alimentaires non absorbés sous forme liquide. Il va alors absorber de l'eau, des électrolytes (comme le sodium, le magnésium et le chlore) et des vitamines qui sont synthétiser par la flore bactérienne (vitamines B5, B8 et B12 et vitamine K, par exemple) (Marieb, 2008) et transformer ces résidus en selles semi-solides.

# ***Chapitre I Rappels anatomiques sur le système digestif***

---

## **3.1.3. Fonction de sécrétion**

La muqueuse du côlon fabrique du mucus qui aide les selles à se déplacer facilement dans le côlon et le rectum. Le mucus représente la première ligne de défense contre les menaces biologiques et chimiques traversant notre tube digestif (renforcer la barrière protectrice de la muqueuse intestinale pour protéger l'organisme des envahisseurs) (Guenard, 2001 ; Sherwood, 2006).

## **3.2. Rectum**

Après la digestion, les résidus alimentaires transitent de l'intestin grêle au côlon sous forme liquide. Le côlon absorbe l'eau de ces résidus. Au fur et à mesure que les selles progressent dans le côlon, elles deviennent de plus en plus solides. Les selles passant ensuite dans le rectum, qui sert de réservoir, avant d'être évacuées par l'anus.

Lorsque le rectum est plein, le besoin d'aller à la selle est ressenti et le sphincter anal interne (muscle de l'anus) se relâche. C'est un phénomène dit réflexe. Ensuite, sous le contrôle de la volonté, le sphincter anal externe se relâche, permettant l'ouverture de l'anus et l'évacuation des selles (pour la classification du CCR).

## *Chapitre II*

### *Le cancer colorectal*

### 1. Généralités

#### 1.1. Cancer

Le cancer est une maladie provoquée par la transformation de cellules qui deviennent anormales et prolifèrent de façon excessive. Ces cellules dérégées finissent par former une masse qu'on appelle tumeur qui est le résultat de la multiplication désordonnée des cellules d'un tissu ou d'un organe qui envahissent les tissus voisins en détruisant les capsules de séparation provoquant ainsi des métastases (Nicole, 2008).

En outre, ces cellules sont capables d'envahir le tissu normal avoisinant, en le détruisant, puis de migrer à distance pour former des métastases (Mosnier *et al.*, 2005).

#### 1.2. Cancer colorectal

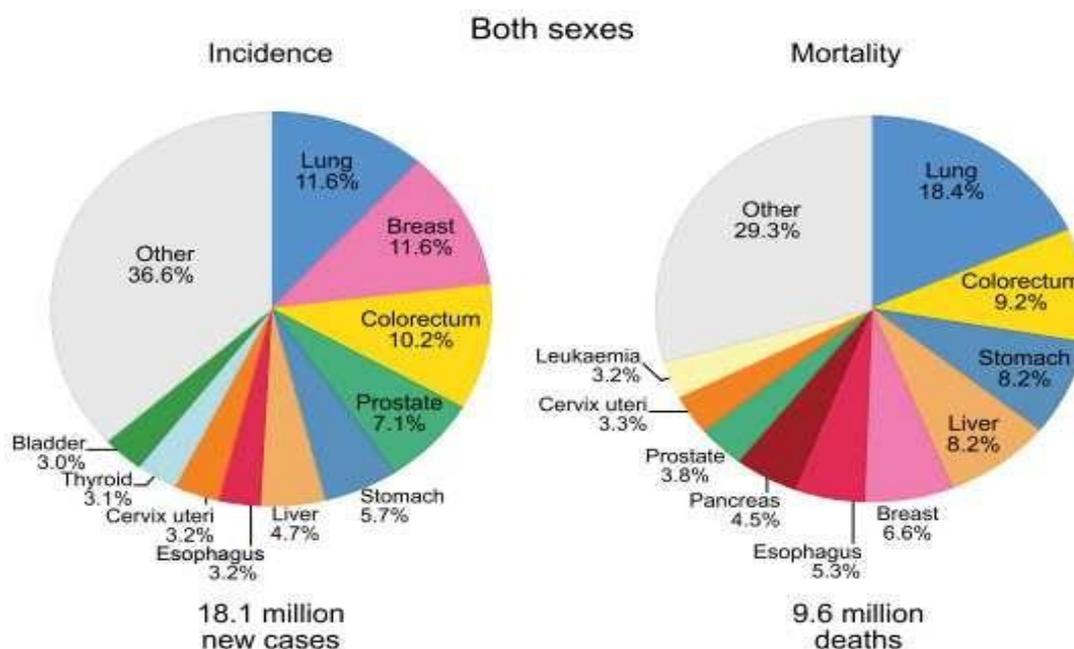
C'est le cancer le plus fréquent du tube digestif (De Gramont, 2012). Le CCR prend naissance au niveau de la muqueuse qui tapisse l'intérieur du côlon (la partie la plus longue du gros intestin) ou du rectum (les derniers centimètres du gros intestin avant l'anus), par l'accumulation de mutations dans différents gènes au sein des cellules, par l'accumulation de mutations dans différents gènes au sein des cellules constitutives de la couche la plus interne de la paroi colique.

Ces mutations sont responsables de la prolifération excessive et anarchique de ces cellules qui aboutit à la formation de petites tumeurs initialement bénignes appelées «adénome» ou «polypes adénomateux».

### 2. Epidémiologie

#### 2.1. Dans le monde

Le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer le plus fréquent dans le monde en terme de son incidence mais le deuxième en terme de mortalité chez les deux sexes (Figure 06) (Bray *et al.*, 2018).



**Figure 06 :** Répartition des cas de décès pour les 10 cancers les plus répandus (y compris le CCR) en 2018 chez les deux sexes (Bray *et al.*, 2018).

**Tableau I :** Nouveau cas et décès pour le CCR et pour tous les cancers combinés en 2018 (Bray *et al.*, 2018).

Type du cancer	Nombre de nouveaux cas	Nombre de décès
Côlon	1,096,601 (6.1%)	551,269 (5.8%)
Rectum	704,376 (3.9%)	310,394 (3.2%)
Tous les types du cancer	18,078,957	9,555,027

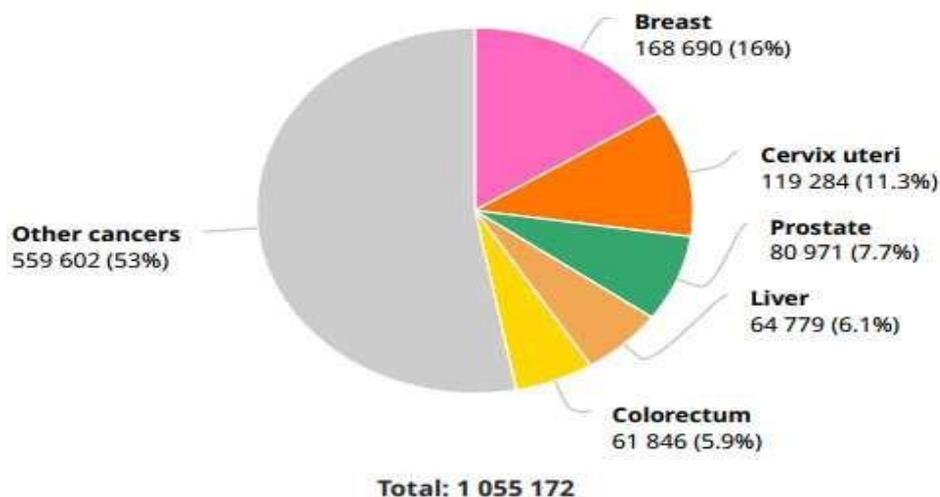
Il existe de fortes disparités d'incidence à travers le monde, un haut niveau d'incidence constituant un marqueur de développement socioéconomique. Les taux d'incidence les plus élevés sont observés en Australie, en Nouvelle Zélande, en Amérique du Nord et dans plusieurs pays européennes comme la France (en 2018 au niveau de pays européens, le cancer colorectal se situe en première position en termes d'incidence 449 000 nouveaux cas, soit 12,8% des cancers et au deuxième rang en termes de mortalité 242 000 nouveaux cas, soit 12,6% des cancers). Alors que les taux les plus bas sont observés en Amérique du Sud, en Afrique de l'Ouest et enfin en Asie du Centre et du Sud (Chine, Inde,...) (**Defossez et al., 2018 ; Maida et al., 2017**).

Pour les pays ayant les taux de mortalité les plus élevés sont généralement ceux qui ont les taux d'incidence les plus élevés, bien que certains pays aient des taux de mortalité élevés malgré des taux d'incidence faibles (Moldavie, Russie, Monténégro, Pologne et Lituanie). L'Europe centrale et orientale a le taux de mortalité le plus élevé et l'Afrique de l'Ouest le plus bas (**GBD, 2017. Colorectal Cancer Collaborators**).

Le risque de développer le cancer colorectal au cours de la vie d'un individu est de 5% mais ce nombre augmente considérablement avec l'âge (**Short & Sampson, 2019**). Il a été démontré que ce risque était légèrement plus élevé chez les hommes que chez les femmes (**Dubé & Rabeneck, 2019**). Chez les hommes, il occupe la troisième place après les cancers de la prostate et du poumon (1026 215 cas (10,9)). En deuxième chez les femmes après le cancer du sein (823 303 cas (9,5%)) (**Bray et al., 2018**).

En Afrique, selon **Globocan** en **2018**, le cancer colorectal se classe au cinquième rang en termes d'incidences, avec 61 846 nouveaux cas et 5,9% des sexes (**Figure 07**). Plus précisément, il se classe au troisième rang chez les hommes (30 650 cas soit 6,9%), après les cancers du foie et de la prostate, et aussi chez les femmes, après les cancers du col de l'utérus et du sein (31 196 cas soit 5,1%).

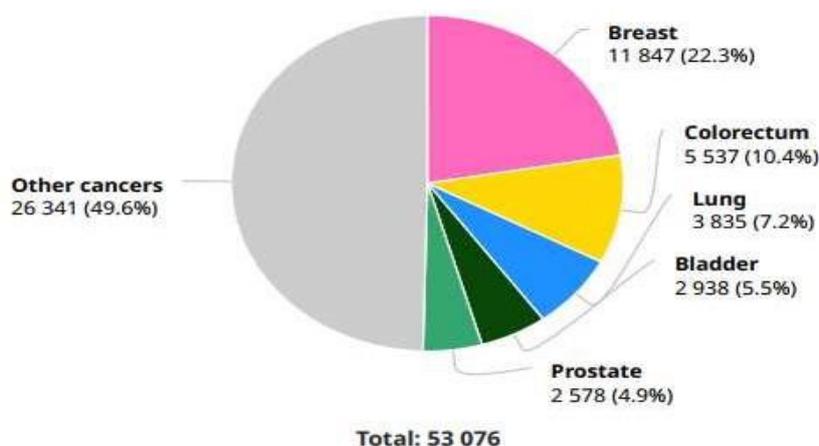
En termes de taux de mortalité, il se classe au sixième rang avec 36 365 décès, soit 6,01% pour les deux sexes, après le cancer du foie, le cancer de la prostate, le cancer du col de l'utérus et le cancer du sein (**Globocan, 2018**).



**Figure 07 :** Nombre de nouveaux cas du CCR en 2018 chez les deux sexes en Afrique (Globocan, 2018).

### 2.2. En Algérie

En Algérie, le CCR est devenu le premier cancer digestif aussi bien chez les femmes que chez l’homme. Le nombre de patients atteints de cancer en Algérie continue d’augmenter de manière constante, sous l’effet d’un développement socioéconomique très rapide traduisant une profonde mutation des modes de vie des Algériens. L’incidence du CCR était estimé à 5573 nouveaux cas soit 10,4% et est classé au deuxième rang des cancers les plus fréquents après le cancer du sein (Globocan, 2018). Comme le montre (Figure 08), il représente le deuxième cancer chez les hommes (2910 cas soit 12,1%) après le cancer du poumon et le deuxième chez les femmes (2627 cas soit 9%) après le cancer du sein (Globocan, 2018).



**Figure 08 :** Nombre de nouveaux cas du CCR en 2018 chez les deux sexes en Algérie (Globocan, 2018).

Le cancer colorectal a le troisième taux de mortalité le plus élevé en Algérie, avec confondus environ 2984 décès tous sexes confondus en 2018, après le cancer du sein (3367 décès) et le cancer du poumon (3826 décès). Il représente près de 11,7% des décès par cancer (**Globocan, 2018**).

### **2.3. Tizi-Ouzou**

Pas moins de 1581 nouveaux cas de cancer ont été recensés en 2018 au centre hospitalo-universitaire Nedir Mohamed de Tizi-Ouzou. Dans le bilan fourni par l'établissement hospitalier, on fait état de la prise en charge de 1193 au service d'oncologie de l'unité du CHU de Belloua.

Parmi les types de cancer, le cancer du sein avec 350 cas reste le plus répandu, suivi du cancer du côlon avec 154 cas et du cancer du poumon avec 128 cas. Les services d'hématologie et hémato-pédiatrie du CHU ont accueilli durant la même période de références respectivement 292 et 96 malades.

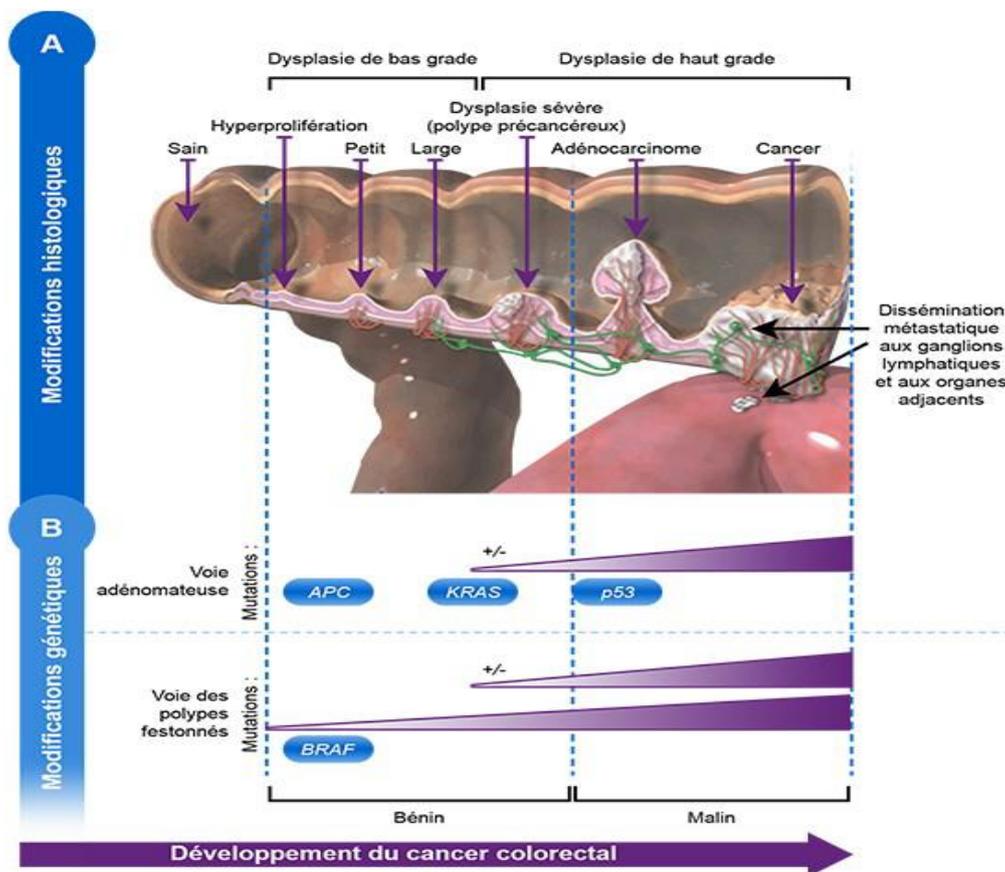
## **3. Développement du cancer colorectal**

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

La première étape du développement du CCR est l'apparition d'une hyperprolifération de l'épithélium colique sur le plan morphologique, la première anomalie détectable est le foyer de cryptes aberrantes. Il en existe 2 formes : hyperplasiques et dysplasiques.

La prolifération anormale de cellules immatures tend à s'accumuler à l'intérieur et au-dessus de la muqueuse, et aboutit à la formation de polypes adénomateux (les adénomes étant des tumeurs bénignes résultant de la prolifération régulière d'un épithélium glandulaire normal).

Il s'agit d'une véritable lésion précancéreuse qui correspond déjà à la multiplication de cellules mutées. Certains polypes adénomateux vont augmenter de taille et d'être le siège de modifications morphologiques progressivement croissantes appelées dysplasie. La dysplasie comprend des anomalies cellulaires (aux niveaux nucléaires et cytoplasmiques) et architecturales. Les anomalies sont d'intensité variable, classées en dysplasie de bas et haut grade (**Margaux, 2019**).



**Figure 09 :** Le processus du développement du cancer colorectal (Chermette, 2019).

Les cellules cancéreuses (malignes) qui forment le cancer prolifèrent donc sans contrôle de l'organisme. La tumeur se développe progressivement d'abord dans la paroi de l'intestin puis les cellules cancéreuses migrent dans les ganglions lymphatiques (disposés le vaisseau lymphatique) et plus tard, elles peuvent migrer dans l'ensemble de l'organisme pour constituer les métastases (Figure 09).

#### 4. Carcinogénèse colorectale

Il est maintenant bien connu que le cancer colorectal survient à tous les stades de la transformation maligne : cryptes anormales, adénome, dysplasie, carcinome et métastase.

En effet, selon le modèle proposé par **Vogelstein**, la carcinogenèse est définie par une accumulation en plusieurs étapes d'anomalies génétiques déterminées chronologiquement.

Environ 90% des CCR sont sporadiques, liés à une mutation génétique dans des cellules somatiques et moins de 10% ont une prédisposition héréditaire (mutation dans une cellule germinale). Les processus les plus importants conduisant à la formation de CCR sont (**Tariq & Ghias, 2016**):

- L'instabilité chromosomique (Chromosomal Instability (CIN) ou Loss Of Heterozygoty (LOH) impliquée dans 80% des CCR.
- L'instabilité micro satellitaire (IMS) impliquée dans 12 à 15 des CCR.
- L'instabilité épi génétique, associée à une hyper méthylation de l'ADN au niveau de certains de plusieurs régions promotrices de plusieurs gènes (CIMP pour CpG pour Island Methylation Phénotype avec environ 15% des CCR qui n'ont ni instabilité chromosomique, ni instabilité micro satellitaire.

### 4.1. Principaux mécanismes de la cancérogenèse colorectale

Le cancer est une maladie génétique à plusieurs stades qui correspond à l'acquisition de propriétés caractéristiques telles que l'autonomie de croissance, l'évasion de l'apoptose, l'instabilité aux signaux antiprolifératifs, l'augmentation de l'angiogenèse, le potentiel de réplication illimité, l'invasion et les métastases et l'évasion de la surveillance immunitaire.

La transformation maligne des cellules est le résultat de l'accumulation continue d'altérations génétiques, le plus souvent somatiques, c'est -à-dire limitées aux cellules tumorales .A ce jour, deux types d'instabilité génétique ont été clairement identifiés : l'instabilité chromosomique (CIN) aussi appelée perte d'hétérozygotie (LOH) et l'instabilité micro satellitaire (MSI-H).

Récemment, une troisième voie importante de carcinogenèse a été décrite, l'hyperméthylation des îlots CpG qui s'associe le plus souvent aux deux autres formes d'instabilité .Ainsi, les différentes voies de carcinogenèse colorectale sont complexes et non exclusives (**Figure 10**).

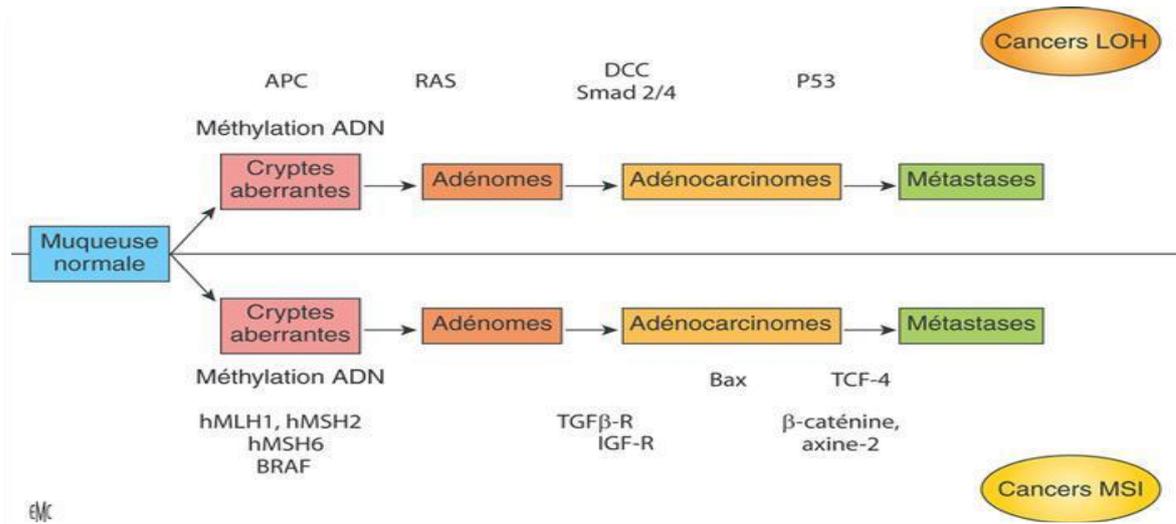


Figure 10 : Mécanismes de carcinogénèse colorectale (Aparicio, 2017).

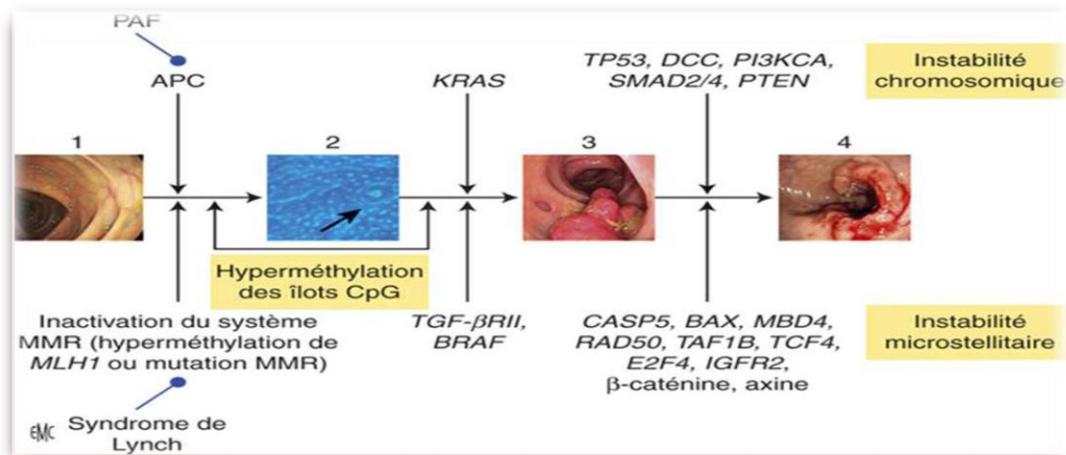
#### 4.1.1. Instabilité chromosomique

L'instabilité chromosomique (CIN) est présente dans environ 75% des CCR sporadiques, mais également chez tous les patients atteints de PAF (Polypose Adénomateuse Familiale). Ces tumeurs sont préférentiellement localisées dans le côlon gauche et le rectum. La CIN est caractérisé par une perte du nombre de copies de gènes ou d'un fragment de chromosome (Figure 11).

Elle entraîne des anomalies du nombre de chromosomes et pertes alléliques (Fearon & Vogelstein, 1990) fréquentes avec en moyenne 20% des chromosomes ayant subi des délétions alléliques. Les régions les plus fréquemment déléitées dans les CCR sont les chromosomes 5q, 8p, 17p, 18 q et 22q (Gerdes *et al.*, 1995).

Ce mécanisme entraîne la perte de copies sauvages de gènes suppresseurs de tumeurs, comme Polypose Adénomateuse Colique (APC), Tumeur Protéine (p 53) et SMAD family membre 4, dont les activités normales s'opposent au phénotype malin (Markowitz & Bertagnolli, 2009).

L'instabilité chromosomique est observée dès les premiers stades de la carcinogénèse, comme en témoignant les pertes chromosomiques observées dans la plupart des adénomes (Shih, 2001). Dans les tumeurs CIN, le processus tumoral commence généralement par une mutation inactivatrice d'un des gènes de la voie Wnt/APC/ β-caténine (le plus souvent APC), suivie d'une mutation activatrice de la voie KRAS/BRAF, favorisant la croissance de cellules anormales Crypte et lésions adénomateuses.



**Figure 11 :** 1. Muqueuse normale ; 2. Cryptes aberrantes ; 3. Adénomes ; 4. Cancer invasif (Sedkaoui, 2015).

#### 4.1.2. Instabilité micro satellitaire

Instabilité des microsatellites (MSI-H), présente dans 15% des CCR sporadiques. Ce groupe est caractérisé par une modification de gènes qui contiennent des séquences microsatellites. Les microsatellites sont des séquences répétées de l'ADN particulièrement exposées à des erreurs telles que les mésappariements lors de la réplication de l'ADN.

Les tumeurs MSI-H sont plus souvent localisées dans le côlon droit (moins de 5% des tumeurs du côlon gauche sont MSI-H plus de 90% des tumeurs du côlon droit sont MSI-H).

Elles surviennent précocement (syndrome de Lynch) ou tardivement (cas sporadiques). Contrairement aux tumeurs CIN, ces tumeurs présentent rarement des mutations de *APC*, *KRAS* et *TP 53* et sont diploïdes (figure d'instabilité chromosomique). En revanche, il existe une mutation de *BRAF* était fréquemment présente dans plus de 80% des CCR MSI-H avec hyperméthylation *MLH1* (Olschwang *et al.*, 2007). Les mutations du *TGF-βRII* (récepteur du *TGF-β* de type II) et du *BRAF* sont des événements précoces dans ces tumeurs (Smyrek & Kaul, 2001).

L'inactivation de ces gènes peut être héréditaires, comme dans le syndrome HNPCC (cancer colorectal héréditaire sans polypose) ou le syndrome de Lynch, ou acquise (représentant 10 à 15% des CCR sporadiques). Le syndrome HNPCC se

développe à partir d'une mutation germinale (constitutive) du gène (Mismatch Repair (MMR) et de l'inactivation somatique de l'allèle parental de type sauvage (Markowitz, 2009).

Les tumeurs IMS (Instabilité Micro Satellitaire) se trouvent plus fréquemment dans le côlon droit et sont généralement mucineuses et peu différenciées. Cependant, ces tumeurs ont un plus grand risque d'invasion mais un moindre risque de métastase et donc un meilleur pronostic. Ils sont plus susceptibles d'affecter les femmes avant 55 ans ou après 70 ans et sont situés sur le côté droit du côlon (Jass, 2007).

#### 4.1.3. Instabilité épi génétique

Le silence épi génétique des gènes, principalement médié par la méthylation aberrante de l'ADN est un autre mécanisme d'inactivation des gènes impliqués dans le CCR (Markowitz, 2009). Le phénotype de méthylation des îlots CpG (CIMP) implique la méthylation épi génétique des îlots CpG dans la région promotrice du génome, abolissant ainsi la transcription du gène correspondant (1). Ce mécanisme concerne 20% à 30% des tumeurs sporadiques.

L'hyper méthylation des îlots CpG au niveau des promoteurs de certains gènes conduit à l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs, dont les plus importants MGMT (ADN méthyle transférase O6 méthyle guanine) et MLH1 conduisant à une instabilité génique. L'hyper méthylation est un phénomène précoce de la voie tumorale festonnée (Harvey, 2007 ; Rex *et al.*, 2012).

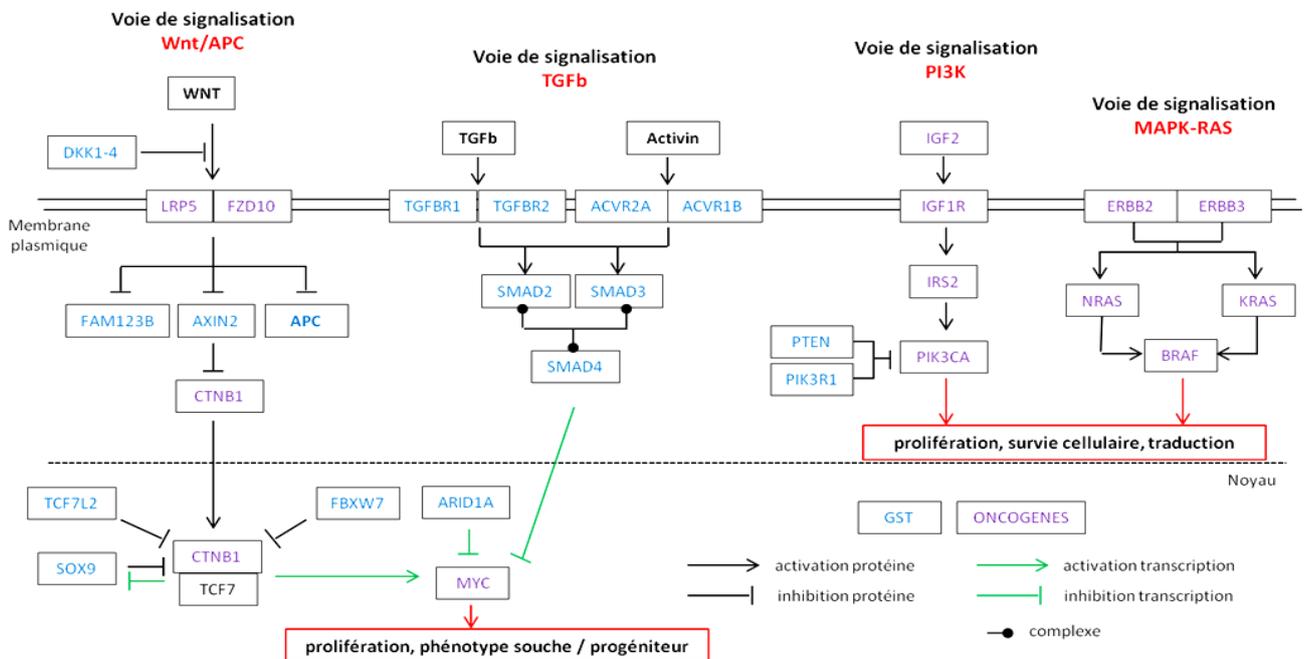
Selon le nombre de gènes méthylés, des phénotypes CIMP-high et CIMP-diminué ont été décrits (Kambara *et al.*, 2004) le phénotype CIMP-élevé a été détecté dans la muqueuse normale du côlon proximal de patients atteints de polypes hyperplasiques, Asymmetric Caries Facies (ACF), et même dans la muqueuse de patients de CCR (Beach *et al.*, 2005).

Le phénotype CIMP est associé à diverses caractéristiques moléculaires et cliniques, telles que le sexe féminin, l'âge avancé, la présence de la mutation ponctuelle V600E dans le gène BRAF (dont nous parlerons plus tard) et une fréquence élevée d'instabilité des microsatellites (Bettington, 2013 ; Palma & Salvatore, 2019).

#### 4.2. Principales voies de signalisation impliquées dans la cancérogenèse

Des études récentes ont confirmé que les gènes dont les altérations contribuent à la cancérogenèse colorectale appartiennent principalement à cinq voies de signalisation. Bien que les voies de cancérogenèse soient différentes, les voies de

signalisation impliquées reste relativement le même dans la transformation maligne du CCR (Figure 12) (Sjoblom *et al.*, 2006 ; Wood *et al.*, 2007).



**Figure 12 :** Modèle des voies de signalisation impliquées dans le cancer colorectal (D’après Cancer Genome Atlas Network, Nature, 2012).

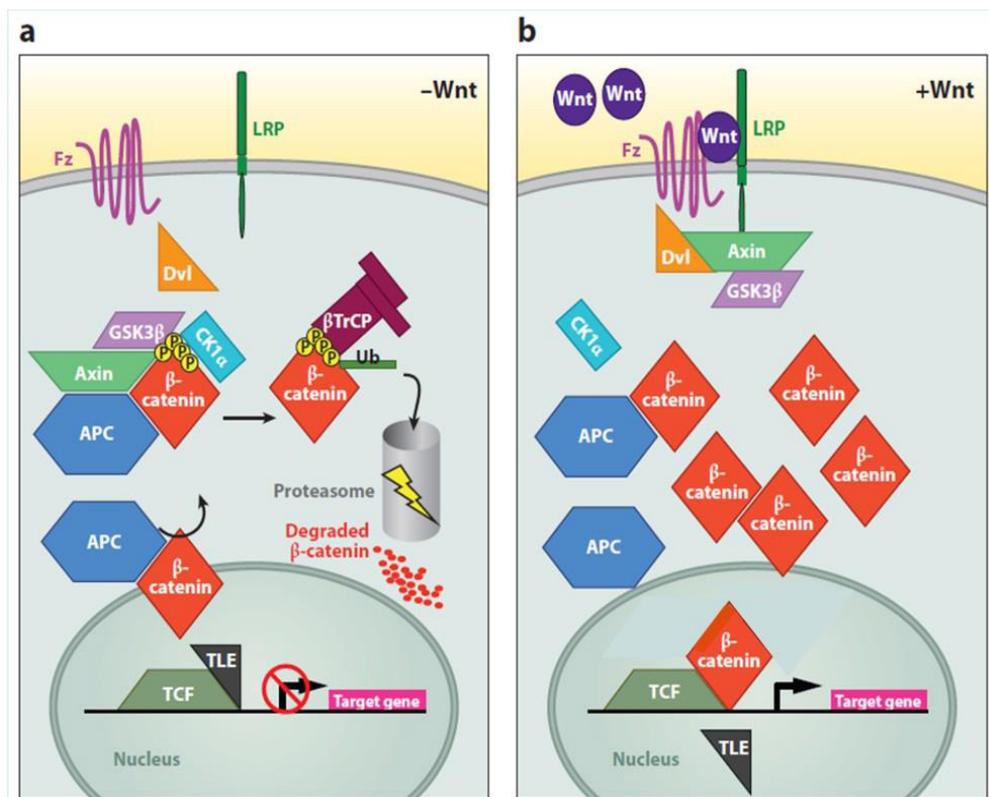
#### 4.2.1. Voie Wnt/ $\beta$ caténine

La mutation la plus précoce dans le CCR concerne le gène suppresseur de tumeur APC (Adenomatous Polyposis Coli 41). Elle est altérée dans plus de 90% des CCR et les mutations constitutionnelles du gène APC sont à l’origine de la PAF. Ce gène est situé sur le bras long du chromosome 5. La protéine codée par le gène APC se lie à la  $\beta$ -caténine libre dans les cellules épithéliales coliques et conduit à sa dégradation. Après activation de la voie Wnt, la  $\beta$ -caténine n’est plus dégradée et sa concentration intracellulaire augmente (Piard & Martin, 2002). Ainsi, la  $\beta$ -caténine se lie aux facteurs de transcription qui sont transloqués dans le noyau, entraînant :

- ✓ La régulation insuffisante de la E-cadhérine et donc de l’adhésion cellulaire.
- ✓ Activation du proto-oncogène c-MYC.
- ✓ Prolifération cellulaire.

En l'absence de protéine APC fonctionnelle, la voie de signalisation Wnt est constitutivement activée (Markowitz, 2009).

Cette voie peut être altérée de deux façons : soit une perte d'hétérozygotie du chromosome sur lequel est situé le gène APC (une mutation va constituer le second événement qui inactive la seconde copie du gène APC), soit pour les tumeurs avec IMS par une mutation stabilisante de la  $\beta$ -caténine (Figure 13).



**Figure 13 :** Modèle de la voie de signalisation Wnt dépendante de la  $\beta$ -caténine  
D'après (Fearon & Annu, 2011)

#### 4.2.2. Voie TGF- $\beta$

La voie TGF-  $\beta$  joue un rôle de régulation négative de la croissance de l'épithélium colique (inhibition de la prolifération cellulaire et induction de l'apoptose), mais elle a également un rôle dans la réponse immunitaire et dans la synthèse de la matrice extracellulaire (Yang & Moses, 2008). La fixation du TGF (Transforming Growth Factor) à la sous-unité II du récepteur permet le recrutement de la sous-unité I du récepteur et sa phosphorylation. Une fois activée, le complexe avec le TGF  $\beta$  phosphoryle les facteurs de transcription Smad 2 et Smad 3, leur

permettant de se lier à Smad 4, nécessaire à la translocation du complexe dans le noyau de la cellule.

Le complexe Smad 2/3/4 est transportée dans le noyau cellulaire et induit la transcription de gènes conduisant à l'arrêt de la croissance cellulaire (**Piard & Martin, 2002**). Les mutations conduisant à l'inactivation de Smad 4 sont retrouvées dans 25% des CCR, les altérations de Smad 2 dans moins de 10% des cas (**Figure 14**).

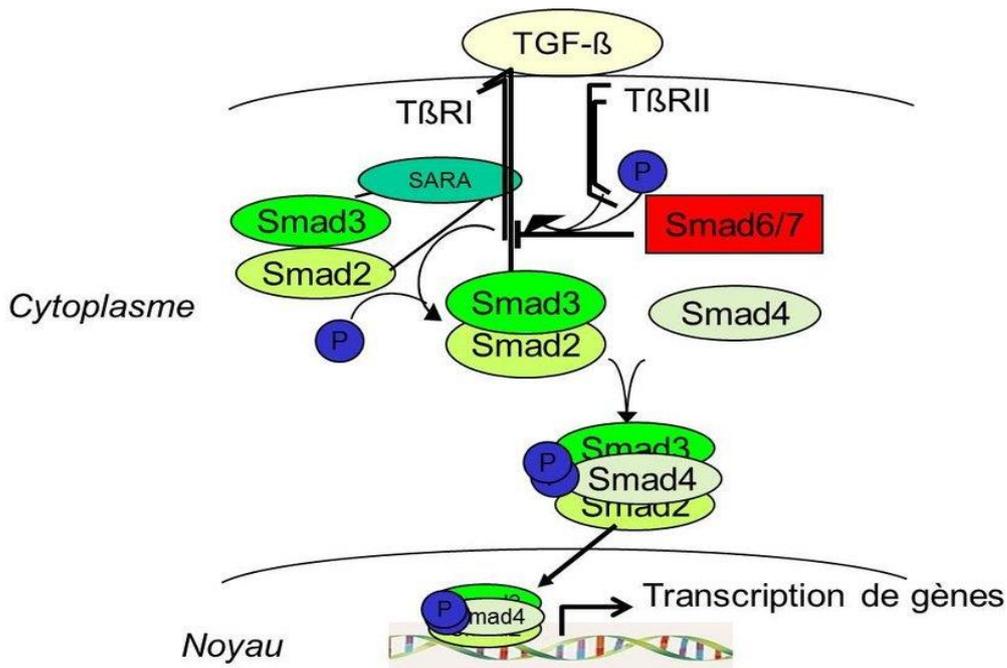


Figure 14 : Voie de signalisation TGF β (Schnaper, 2002).

#### 4.2.3. Voie RAS/RAF/MAPK

Les protéines RAS (Rat Sarcoma) appartiennent à la famille des GTP ases (Guanosine Triphosphate) dont il existe 4 iso formes codées par trois gènes différents : K-Ras (Kristen Ras), H-Ras (Harvey Ras) et NRas (Neuroblastoma Ras). Les protéines sont localisées à la face interne de la membrane cytoplasmique et sont impliquées dans la transduction du signal provenant notamment de l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) vers le noyau. Une fois activée, ces protéines activent la voie des (Protéines Associées aux Microtubules) MAP kinases par le biais de la protéine RAF ainsi que PI3K/AKT (cette voie pouvant être activée par l'EGFR sans l'intermédiaire muté e de RAS) (**Mansi & Tourneau, 2011**).

Le gène K-RAS est muté dans 40 à 50% des CCR et de ces mutations se trouvent dans l'exon 2 du gène, au niveau des codons 12 et 13. Le gène N-Ras est muté dans 5 à 8% des cas et il n'est pas décrit de mutation du gène H-Ras dans le CCR.

Les mutations somatiques activatrices du proto-oncogène K-Ras (mutation faux-sens essentiellement des codons 12 et 13) sont retrouvées dans environ 45% des CCR, alors que les mutations du gène Braf sont retrouvées dans 5 à 10% des CCR et dans plus de 95% des cas, il s'agit du remplacement d'une thymine en adénine appelée mutation BRAF V600E.

Cette mutation induit une activation de la protéine Braf et donc l'activation de la voie des MAP Kinases (Kambara *et al.*, 2004). Ces deux mutations ont des capacités oncogéniques en favorisant la prolifération cellulaire et en inhibant l'apoptose (Figure 15).

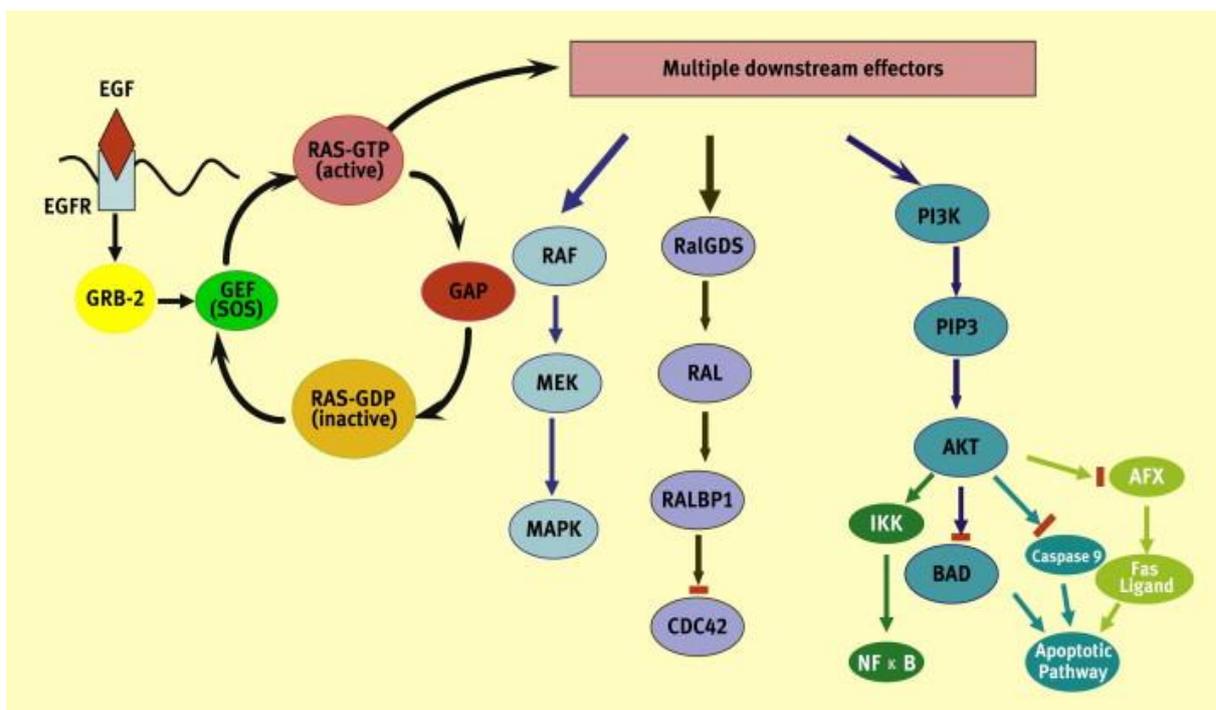


Figure 15 : Voie de signalisation RAS (Ibrahim, 2011).

#### 4.2.4. Voie PI3K/AKT/mTOR

L'autre voie de signalisation pouvant être activée par l'EGFR est la voie PI3K/Akt (Figure 16). Cette voie peut être activée soit directement par activation du

récepteur à activité tyrosine-kinase EGFR, soit par la protéine Ras. Elle intervenir dans la prolifération et la survie cellulaires, l'inhibition de l'appoptose et l'angiogenèse (vascular endothelial groth factor [VEGF]) (kenoue *et al.*, 2005 ; Goel *et al.*, 2004).

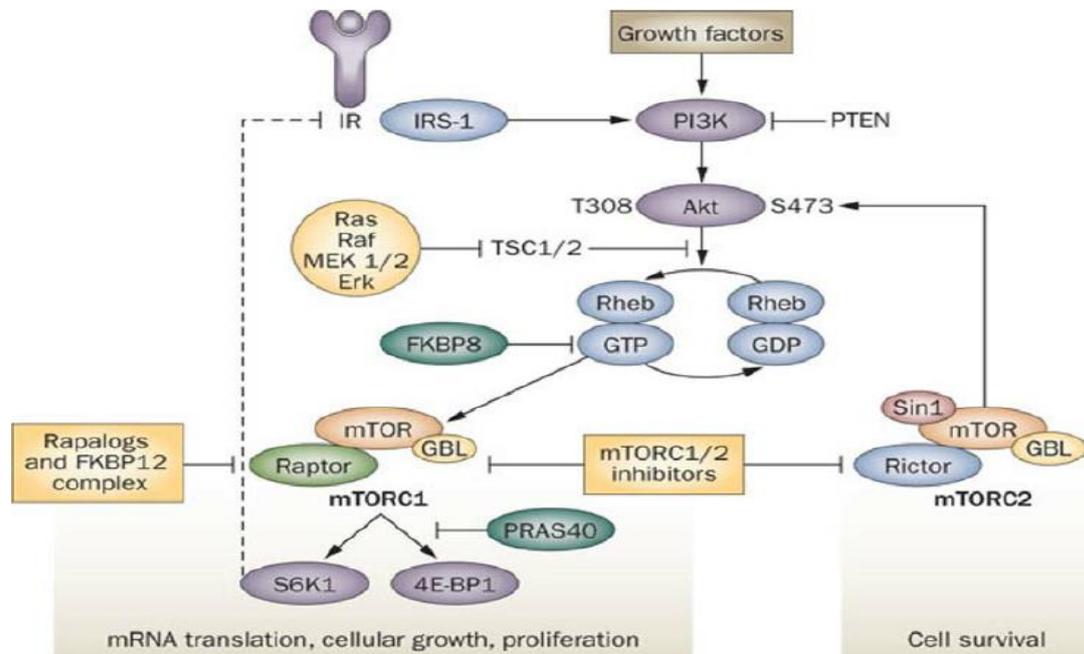


Figure 16 : Voie de signalisation p13k/AKT/mTOR (Janet, 2010).

#### 4.2.5. Voie p 53

Le gène TP 53 (Tumeur Protéine p 53) (situé sur le chromosome 17 p) est le véritable gardien du génome, codant pour un facteur de transcription qui s'active lorsque les cellules sont exposées à des agents génotoxiques (Figure 17).

En tant que tel ; il s'agit d'un gène suppresseur de tumeur impliqué dans la réponse cellulaire aux dommages à l'ADN. La protéine p 53 a un rôle dans le rétrocontrôle du cycle cellulaire et un contrôle positif de l'apoptose.

Les altérations somatiques de TP 53 sont les altérations génétiques les plus courants dans les cancers humains et sont détectées dans environ 50% des CCR, principalement dans les CIN CRC (Sjoblom *et al.*, 2006).

La voie p 53 est inactivée par perte allélique ou mutation ponctuelle du gène TPN 53 dans les tumeurs CIN et par une mutation de Bax dans les tumeurs MSI-H.

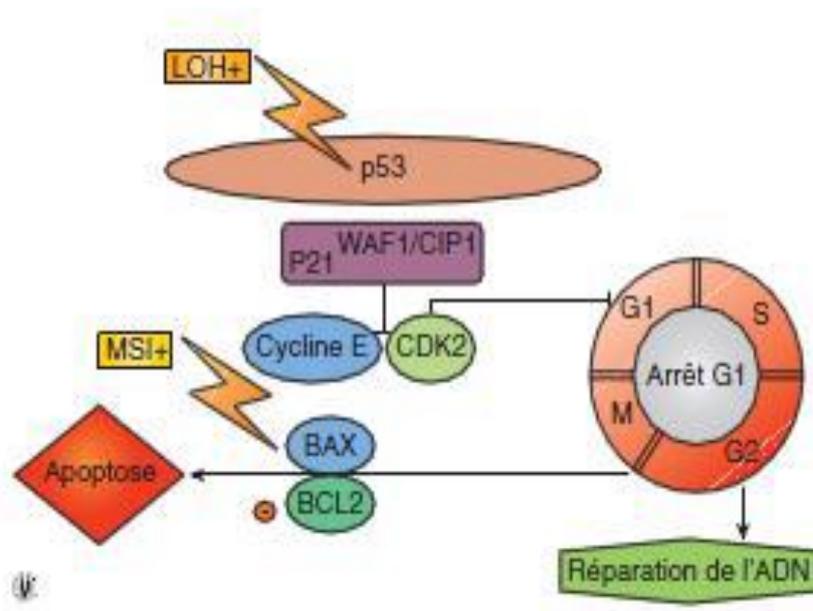


Figure 17 : Voie de signalisation p 53 (Simms *et al.*, 1998).

## 5. Facteurs de risque

### 5.1. Facteurs augmentant le risque de CCR

Il existe des facteurs de risque clairement identifiés dans la survenue d'un adénocarcinome au niveau du côlon et de rectum (Jacques & Michel, 2015).

#### 5.1.1. Âge

Comme pour la plupart des cancers, l'âge est un facteur de risque important de cancer colorectal. Avant 40 ans, les cancers colorectaux sont rares. Le risque augmente à partir de 50 ans et s'accroît jusqu'à 80 ans, 94% des cancers colorectaux de manifestent chez les personnes de plus de 50 ans.

#### 5.1.2. Sexe

Le cancer colorectal est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes (Manceau *et al.*, 2011).

**5.1.3. Facteurs héréditaires**

Environ 5% des CCR se développent dans le cadre d'une prédisposition génétique. Ces conditions très rares, mais les patients sont plus susceptibles d'avoir récemment développé un CCR que ceux qui ont développé un CCR sporadique.

**➤ Les syndromes de polyposes adénomateuses**

La polypose adénomateuse familiale (PAF) représente 1% des CCR (**Galiatsatos, 2006**). La PAF est liée à une mutation du gène APC (57), et conduit à des cancers colorectaux avec instabilité chromosomique. Dans sa forme typique, de nombreux adénomes coliques apparaissent dans l'enfance et des symptômes apparaissent dès l'âge de 16 ans (**Church & Clark, 2002**).

**➤ Les syndromes non polyposiques**

Le syndrome de Lynch ou HNPCC est un syndrome autosomique dominant plus courant que la PAF et représente 3% de l'ensemble des CCR. Le syndrome de Lynch est lié à une mutation germinale d'un des gènes impliqués dans le système de réparation des mésappariements qui surviennent au cours de la réplication de l'ADN (hMLH1, hMSH 2, hMSH 6, PMS 2) (**Bonadona et al., 2011**). Il représente la forme la plus fréquente de CCR héréditaire. Le risque cumulé CCR à 70 ans est de l'ordre de 40% pour les femmes et 70% pour les hommes.

**➤ Les antécédents familiaux du cancer colorectal**

Le risque de CCR est multiplié par 2 lorsqu'il existe des antécédents familiaux au premier degré, ce qui concerne environ 10 à 20 % des CCR (**Lowery et al., 2016**).

En cas d'antécédent familial au premier degré de CCR, le relatif de CCR augmente avec le nombre et l'âge des parents touchés (-2,25 si un seul parent au 1<sup>er</sup> degré a eu un cancer colorectal, /-4,25 si plusieurs parents ont eu un cancer colorectal, /-3,87 si le cancer du parent a été diagnostiqué avant l'âge de 45 ans, /-2,25 si le cancer du parent a été diagnostiqué entre 45 ans et 59 ans) (**Butterworth, 2006**).

**5.1.4. Facteurs nutritionnels**

Un pourcentage non négligeable de CCR (environ 30%) est lié à des facteurs nutritionnels. Cela peut expliquer en partie les différences d'incidence entre les pays et le risque accru de migration des pays à faible risque vers les pays à haut risque. Les facteurs les mieux identifiés sont :

**5.1.4.1. Viande rouge**

La consommation à long terme de viande rouge (bœuf, porc, agneau, veau, cheval, chèvre) et de viande transformée (saucisse, bacon, jambon, bœuf séché, corned-beef et d'autres viandes fumées, séchées ou fermentes) semble être associé à un risque accru de CCR, en particulier dans le côlon gauche (**Bernstein *et al.*, 2015**). Elle est responsable de l'augmentation des composées N-nitroso dommages à l'ADN (**Cross, 2003**). De plus, les amines hétérocycliques continues dans les viandes grilles sont cancérogènes.

**5.1.4.2. Alimentation riche en graisse animale**

Les régimes trop riches en graisses, surtout celles d'origine animale semblent augmenter les risques de cancer colorectal.

**5.1.4.3. Alcool et tabac**

Le tabac est un facteur d'apparition des adénomes et l'alcool favorisent leur augmentation de taille. Le risque d'être atteint d'un gros polype est dix fois plus élevé chez un sujet ayant fumé plus de 20 paquets/années, et il existe une association plus forte avec le cancer du rectum que le cancer du côlon (**Botteri & Maisonneuve, 2008**). En plus, la consommation excessive d'alcool (plus de quatre verres par jour) augmenterait le risque relatif de CCR de 51% (**Fedirko *et al.*, 2011**). L'alcool agit en produisant des substances génotoxiques (acétaldéhyde).

**5.1.5. Facteurs hormonaux**

Les patients diabétiques avaient un risque de CCR plus élevé de 38% (RR=1,38 [1,26-1,51]) et un risque de 26% pour cancer du rectum (RR=1,20 [1,09-1,31]) par rapport aux patients non diabétiques (**Yuhara & Buffler, 2011**). Ce risque peut être liée à l'hyper insuline présent chez les patients diabétiques car l'insuline est un facteur de croissance pour les cellules de la muqueuse colique et stimule la croissance tumorale.

Donc l'insuline pourrait avoir un rôle carcinogène en stimulant la prolifération cellulaire et en inhibant l'apoptose de même l'augmentation de l'IGF 1 induit par l'hormone de croissance (GH) serait responsable du risque augmenté de CCR chez les patients acromégales (**Sandhu, 2002**).

**5.1.6. Facteurs personnels**

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : comme la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique. Il s'agit d'affections dans lesquelles le gros intestin est enflammé sur une longue période de temps. Après de nombreuses années,

elles peuvent provoquer une dysplasie, une désorganisation des cellules de la paroi interne de l'intestin.

La dysplasie peut évoluer à terme en cancer. Le risque augmente avec la durée de la maladie inflammatoire de l'intestin, et selon la gravité et l'étendue de l'inflammation.

Le risque de CCR est de 2% après 10 ans, 8% après 20 ans et 18 après 30 ans d'évolution chez des patients ayant une rectocolite hémorragique (**Eaden & Mayberry, 2001**). Dans la maladie de Crohn, le risque relatif de CCR est encore discuté mais pourrait atteindre jusqu'à 57 dans les formes étendues diagnostiqués avant 30 ans (**Gillen, 1994**).

### 5.1.7. Facteurs de style de la vie à risque

L'absence d'activité physique et l'obésité : Elles sont également associées au risque de CCR, et donc responsable d'environ 10% des CCR. Il apparaît que la diminution de l'adiponectine et l'augmentation de la leptine lors de la prise de poids affectent carcinogénèse colorectale (**Yamaji, 2010**). Elle est plus importante pour le cancer du côlon que pour le cancer du rectum (**Harriss, 2009 ; Ning, 2010**). Un style de vie sédentaire constitue aussi un facteur de risque du cancer du côlon mais pas du cancer du rectum (**Circ, 2012**).

## 5.2. Facteurs diminuant le risque de CCR

La prévention primaire repose essentiellement sur le contrôle des facteurs de risque (arrêt du tabagisme et réduction de la consommation d'alcool), la modification des habitudes de vie (augmentation de l'activité physique, de la part des fibres dans l'alimentation et de la consommation de laitages, réduction de la consommation de viandes et de charcuterie) et la normalisation du poids.

### 5.2.1. Pratique de l'activité physique

L'activité physique protège de manière convaincante contre le cancer du côlon des études suggèrent qu'une activité physique régulière est associée à une diminution du risque de CCR et une méta-analyse (**Boyle, 2012**) retrouvait une diminution de 27% du risque de cancer du côlon droit et de 26% du risque de cancer de côlon gauche.

De plus, l'activité physique contribue de manière probable à diminuer le risque de prise de poids et d'obésité, eux-mêmes facteurs de risque de cancer colorectal, et aussi semble à diminuer l'inflammation et les concentrations en insuline ou du métabolisme lié à l'insuline (**Kerr, 2017**).

### 5.2.2. Calcium

Chez les hommes comme chez les femmes, la consommation de laitage, d'autres aliments riches en calcium et de suppléments de calcium a été liée à une diminution du risque de cancers du système digestif. Le calcium exerce un effet protecteur via sa liaison aux acides biliaires et aux acides gras libres, réduisant ainsi leur potentiel cancérigène.

En effet, il est démontré que l'acide ursodéoxycholique pris pour une pathologie biliaire diminue le risque de CCR (**Pardi, 2003**). Le calcium diminue également la prolifération des cellules épithéliales coliques et l'apoptose. Une supplémentation en calcium réduit le risque de polypes adénomateux.

Une méta-analyse a montré qu'une consommation importante de lait réduisait le risque de cancer du côlon à 95% [0,74-0,93] mais non retrouvé pour le cancer du rectum (**Aune et al., 2012**).

### 5.2.3. Fibres alimentaires

Les fibres aident à maintenir l'appareil digestif en sante et à régulariser le transit intestinal. Elles augmentent le volume des selles et accélèrent le mouvement des aliments dans le côlon. Donc les fibres sont des facteurs protecteurs semble à diminuer le risque d'adénomes coliques et CCR (**Peters et al., 2003**).

Parmi les aliments riches en fibres :

- ✓ Les fruits et légumes.
- ✓ Les grains entiers et les produits céréaliers.
- ✓ Les légumineuses, dont les haricots, pois et lentilles.

### 5.2.4. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), comme l'ibuprofène (Advil, Motrin) et l'acide acétylsalicylique (ASA, Aspirine), sont une classe de médicaments employés pour réduire l'inflammation des tissus et aider à maîtriser la douleur. La prise régulière est associée à une réduction de 20 à 40% du risque d'adénomes coliques et de CCR chez les individus à risque moyen de CCR (**Thorat, 2015**). Par exemple l'aspirine semble a réduire la croissance tumorale et induire l'apoptose en bloquant la voie PI3K, et l'utilisation à long terme de l'aspirine a été associé à une survie plus longue. Dans un sous-ensemble de patients atteints de CCR porteur de voie PI3K (**Liao et al., 2012**).

### 5.2.5. Traitements hormonaux substitutifs (THS)

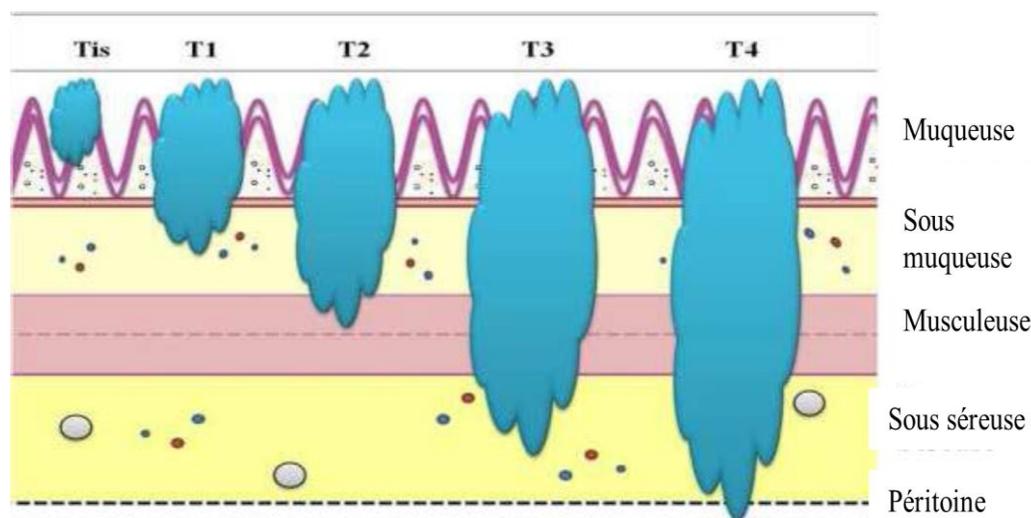
Le THS a un rôle protecteur vis-à-vis du cancer colorectal. D'ailleurs chez les femmes ménopausées diminueraient le risque de CCR (**Anderson *et al.*, 2004**), notamment par l'utilisation de traitements combinés avec la progestérone mais les CCR diagnostiqués chez ces femmes sont à un stade plus avancé (**Chlebowski *et al.*, 2004**). De plus l'utilisation d'une pilule contraceptive chez les femmes non ménopausées diminuerait l'incidence du CCR (RR=0,86 (IC à 95% [0,80-0,91]) (**Luan, 2015**).

## 6. Classification des cancers colorectaux

### 6.1. Classification (Tumeur/ Node /Metastase)

Le système de classification des cancers TNM (tumeur/ganglion/métastase) est un système reconnu internationalement qui décrit la propagation des tumeurs malignes dans un organe donne à un moment donné (**Figure 18**). Ce système de classification est le plus utilisé principalement car c'est le seul paramètre d'évaluation pronostic validé, et parce qu'il est simple, actualisé et standardisé. Ce système a été introduit par le chirurgien français **Pierre Deoix** de **1943** à **1952**, puis a été adopté et développé par Union International Contre le Cancer (UICC).

Depuis la première édition de 1968, plusieurs révisions ont été publiées et des descriptions histopathologiques optimales ont été ajoutées. L'histoire de la dernière révision remonte à 2017 [TNM].



**Figure 18** : Classification TNM des cancers du côlon-rectum [TNM] (**Camille, 2017**).

Le principe de la division du cancer en phase TNM vient du fait que la survie des patients ayant un cancer localisé est supérieure à celle des patients ayant un cancer étendu au delà de l'organe d'origine.

Les objectifs de cette classification sont :

- ✓ Aider le clinicien dans la planification du traitement.
- ✓ Donner des indications sur le pronostic.
- ✓ Permettre d'évaluer des traitements des cancers à stades égaux.
- ✓ Faciliter l'échange des informations entre différents centres.
- ✓ Participer à la recherche et à la compréhension des cancers humains.
- ✓ Participer au contrôle des cancers.

La classification TNM d'un cancer est basée sur trois critères anatomiques principaux :

- T : ce critère est établi en fonction de la tumeur primaire et : ou de l'infiltration des tissus et des organes de voisinages. L'envahissement en profondeur de la tumeur (pT), est divisé en plusieurs niveaux croissants de 0 à 4.
- N : l'absence ou la présence d'envahissement ganglionnaire (Node) régional.
- M : l'absence ou la présence de métastases (la présence de métastases à distances (M1) correspond aux stades d'extension les plus avancés et sont donc associés à un plus mauvais pronostic).

**Tableau II : Classification TNM du cancer colorectal (AJCC, 2017).**

<b>T</b>	<b>Correspond à tumeur .les chiffres de 0 à 4 permettent de décrire sa taille et son étendu. Plus le chiffre est élevée plus s'étend en profondeur</b>
TX	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur (tumeur primaire ne peut pas être examinée).
T0	Pas de signes de tumeur primitive.
Tis ((1)	Carcinome in situ : intra-épithélial ou envahissant la lamina propria (*intra muqueuse sans extension a la sous-muqueuse a traverse la musculaire muqueuse.
T1	Tumeur envahissant la sous-muqueuse sans la dépasser.
T2	Tumeur envahissant la musculuse 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.
T4	Tumeur envahissant directement d'autres organes ou d'autres structures et/ou perforant lepéritoine viscéral.
	T4a : Tumeur perforant le péritoine viscéral.
	T4b : Tumeur envahissant directement d'un organe voisinage.
<b>N</b>	<b>Correspond aux ganglions lymphatiques</b>
NX	Renseignements insuffisants pour classer les ganglions lymphatiques régionaux.
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale.
N1	Métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux.
	N1a Métastases dans 1 seul ganglion régional.
	N1b Métastases dans 2-3 ganglions lymphatiques régionaux.
	N1c Nodules tumoraux (c'est-à-dire satellites) dans le sous Séreuse ou dans les tissus mous non périnéotalisés péri-coliques ou péri-rectaux sans atteinte ganglionnaire lymphatique.
N2	Métastases dans $\geq 4$ ganglions lymphatiques régionaux.
	N2a Métastase dans 4-6 ganglions lymphatiques régionaux.
	N2b Métastase dans 7 ou plus ganglions lymphatiques régionaux.
<b>M</b>	<b>Correspond aux métastases</b>
M0	Absence de métastases.
M1	Présence de métastases à distance.
	M1a Métastases dans un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s) non régional (aux).
	M1b Métastases dans plus d'un organe ou dans le péritoine.
Mx	Statut métastique inconnu.

**6.2. Classification de Dukes**

Celle de **Dukes** pour les cancers du rectum et transposée par **Simpson** pour le côlon est la plus simple et la plus ancienne **1932**. Elle a été adaptée pour le cancer du côlon par Kirklin.

- Stade A : atteinte de la muqueuse ou de la sous-muqueuse ou la musculuse sans atteinte de la sous-séreuse.
- Stade B : atteinte transpariétale au-delà de la sous-séreuse.
- Stade C : envahissement ganglionnaire.

**6.3. Classification d'Astler-Coller (Dukes modifié)**

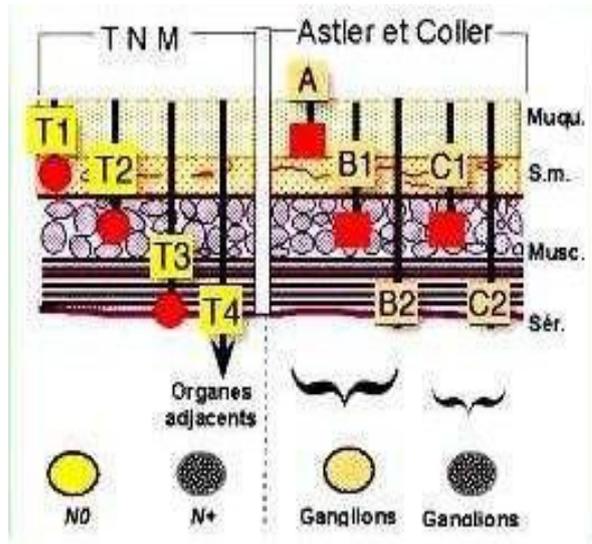
La classification proposée par **Astler-Coller** en **1954** a l'avantage de séparer l'infiltration pariétale de l'envahissement ganglionnaire lesquels n'est pas toujours liés entre eux. Elle a été adaptée par Turnbull pour ajouter le stade D (invasion de voisinage ou métastases).

- Stade A : atteinte muqueuse ou sous-muqueuse.
- Stade B1 : atteinte de la musculuse sans atteinte de la sous-séreuse.
- Stade B2 : atteinte de la musculuse avec atteinte de la sous-séreuse ou de la séreuse ou au-delà.
- Stade C1 : B1 avec envahissement ganglionnaire.
- Stade C2 : B2 avec envahissement ganglionnaire.
- Stade D : métastases.

**6.4. Correspondances entre Astler-Coller et TNM**

- A : T1N0M0.
- B1 : T2N0M0.
- B2 : T3N0M0, T4N0M0.
- C1 : T1N1 ou N2 ou N3M0, T2N1 ou N2 ou N3M0.

- C2 : T3N1 ou N2 ou N3M0, T4N1 ou N2 ou N3M0.
- D : M1, quel que soit le T ou le N.



**Muqu** : Muqueuse  
**S.m.** : Sous muqueuse  
**Musc** : Musculaire  
**Sér** : Séreuse

**Figure 19** : Classification TNM et Astler-Coller des cancers colorectaux (Astler & Coller, 1954 ; Greene *et al.*, 2002).

### 7. Stade du cancer colorectal

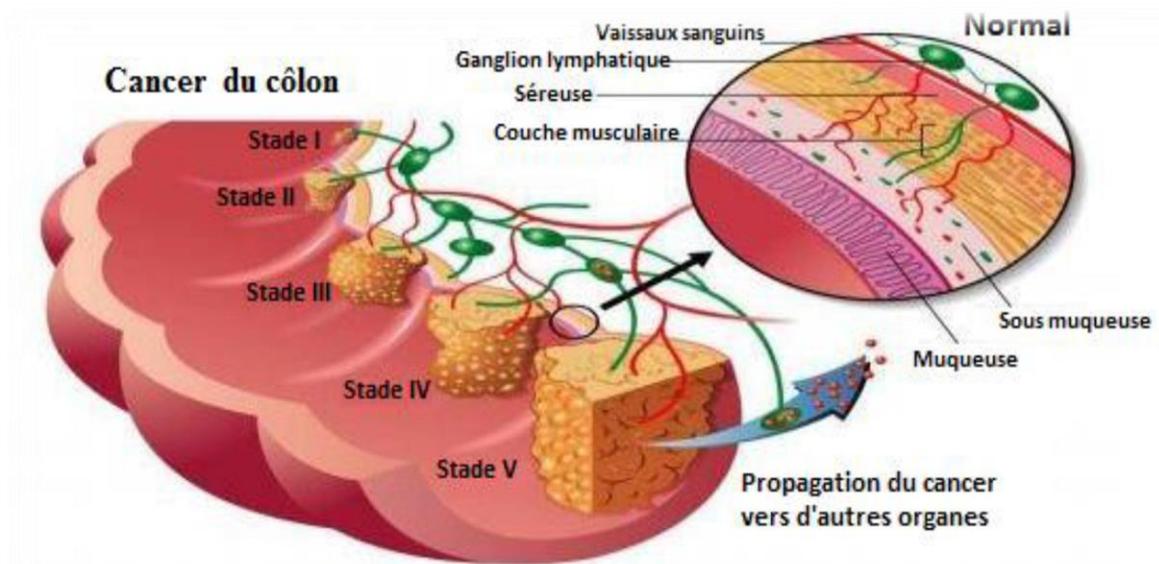
Les stades du cancer colorectal dépendent de l’extension du cancer. Différents systèmes de classification existent pour quantifier la gravité de l’atteinte cancéreuse. Ils sont assez proches les uns des autres (**Figure 20**).

La classification clinique péri-opératoire internationale appelée TNM cité précédemment de déterminer le stade de l’atteinte cancéreuse, une fois la classification établie, les tumeurs sont regroupées en stades (0, I, II, III, IV), dont la prise en charge et le pronostic différent (**Aimery, 2018**).

**Tableau III : Stade selon la 8<sup>ème</sup> édition TNM (AJCC/UICC) (Margaux, 2019).**

STADE	TNM		
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1, T2	N0	M0
Stade II	T3, T4	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T4a	N0	M0
Stade IIC	T4b	N0	M0
Stade III	Quel que soit T	N1, N2	M0
Stade IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	
Stade IIIB	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	
	T1, T2	N2b	
Stade IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	
	T4b	N1, N2	
Stade IVA	Quel que soit T	Quel que soit N	M1a
Stade IVB	Quel que soit T	Quel que soit N	M1b

- Le stade 0 qui correspond à une tumeur très superficielle qui n’envahit pas la sous-muqueuse, sans envahissement ganglionnaire, ni métastatique.
- Le stade I correspond à une tumeur envahissant la sous-muqueuse ou la musculuse, sans envahissement ganglionnaire, ni métastatique.
- Le stade II correspond à un envahissement de plusieurs couches de la paroi colique sans envahissement ganglionnaire, ni métastatique.
- Le stade III correspond à un envahissement ganglionnaire proche du CCR.
- Le stade IV correspond à un envahissement d’autres organes (**Amin et al., 2017**).



**Figure 20 :** Stades d'évaluation du cancer colorectal selon l'institut national du cancer (Laouar & Daoudi, 2016).

Tout d'abord, le CCR est localisé sur la surface interne de la paroi colique (la muqueuse, stade 0) puis atteindre les couches plus profondes (la sous-muqueuse, la musculuse et la scléreuse (stade-II).

Puis les cellules cancéreuses peuvent envahir les ganglions lymphatiques (stade III) et se propager à distance er envahir d'autres organes (stade IV).

## *Chapitre III*

### *Etude clinique*

## 1. Symptômes du cancer colorectal

La majorité des cancers colorectaux sont asymptomatiques et peuvent évoluer pendant plusieurs années sans devenir symptomatiques. Cependant certains symptômes non spécifiques peuvent faire rechercher un CCR.

Ils sont liés au stade de cancer (localisé, étendu à d'autres organes, métastatique) et à sa localisation (côlon droit, gauche et rectum et caractère sténosant).

Ces symptômes sont les suivants (Sedkaoui, 2015):

### ➤ **Cancer du côlon**

Très longtemps asymptomatique, ce cancer peut se révéler par :

- ✓ Des douleurs abdominales d'apparition récente,
- ✓ Des troubles du transit intestinal d'apparition récente : diarrhée, constipation, alternance.
- ✓ Diarrhée-constipation.
- ✓ Une anémie ferriprive.
- ✓ Un méléna et des rétroagies.
- ✓ Syndrome d'altération de l'état général (asthénie, anorexie, amaigrissement involontaire).
- ✓ Complication (syndrome occlusif par obstruction, péritonite aiguë par perforation).
- ✓ Une tumeur abdominale ou un foie métastatique d'emblée à l'examen clinique.

### ➤ **Cancer du rectum**

Le syndrome rectal, qui associe faux besoins, douleurs pelviennes postérieures éventuellement déclenchées par la position assise, l'émission de mucus mélangé aux selles et à du sang (rétroagies).

Le nombre de tentatives de défécation peut augmenter assez rapidement pour passer de 2 ou 3 par jour à 10 voire plus.

Ce syndrome est fatiguant et s'associe souvent à une perte de poids.

Les rétroagies isolées, indolores, sans caractère spécifique, sont trop souvent attribuées à des hémorroïdes. Elles peuvent être le premier signe d'un cancer du rectum et doivent faire pratiquer un toucher rectal et une rectoscopie.

## 2. Démarche diagnostique

➤ **À l'interrogatoire** : il faut rechercher :

- ✓ Des facteurs de risque, la présence de comorbidités.
- ✓ Des antécédents personnels et familiaux sur les trois dernières générations et leur âge de survenue (CCR, adénomes, cancers appartenant au spectre HNPPC, PAF, etc).

➤ **À l'examen clinique**

- **Pour le côlon**

- ✓ Évaluation de l'état général et nutritionnel (score OMS ou échelle de Karnofsky, taille, poids, indice de masse corporelle).
- ✓ Examen de l'abdomen et touchers pelviens.
- ✓ Palpation des aires ganglionnaires (à la recherche d'une adénopathie sus-claviculaire gauche de Troisier).

- **Pour le rectum**

Le toucher rectal permet de préciser le caractère circonférentiel plus ou moins fixé de la tumeur (T4) et la distance de la tumeur par rapport au plan des muscles releveurs de l'anus.

Ces données sont irremplaçables pour évaluer les possibilités de résection chirurgicale qui dépendent du caractère fixé ou non de la tumeur et des possibilités de conservation sphinctériennes qui dépendent de la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et le bord supérieur de l'appareil sphinctérien.

L'examen permet de repérer des grosseurs anormales et évaluer leur position tout comme la présence de sang.

## 3. Examens de diagnostic

Les troubles suivants, surtout s'ils persistent sur une longue période de temps, permettent de soupçonner la présence d'un cancer colorectal et nécessitent des examens complémentaires.

- ✓ Une modification des habitudes intestinales.
- ✓ Un gêne abdominal général.
- ✓ Une perte de poids inexpliquée.

- ✓ Un état prolongé de fatigue.

Le diagnostic du cancer colorectal est basé sur les tests expliqués ci-dessous. Chez la femme, il est important d'exclure la présence de cancers synchrones du sein, de l'ovaire et de l'endomètre.

### 3.1. Diagnostic endoscopique

Au cours de l'endoscopie du gros intestin, la recherche des zones ou des grosseurs anormales sur la paroi interne de l'intestin est faite à l'aide d'une insertion d'un fin tube lumineux équipé d'une camera dans le gros intestin en passant par l'anus. L'insertion de cet instrument fin à l'aide de l'endoscopie permet également au médecin d'effectuer le prélèvement dans une zone anormale (biopsie), ou disséquer un polype.

Le prélèvement est envoyé au laboratoire pour un examen anatomopathologique. L'endoscopie peut être réalisée dans différentes zones colorectales en insérant les instruments appropriés.

Par conséquent, le rectoscope est un instrument court et rigide qui ne peut être inséré que dans le rectum (la procédure s'appelle une rectoscopie). Un sigmoïdoscope est un instrument plus souple qui est inséré dans la partie inférieure du gros intestin, juste au-dessous du rectum (l'intervention s'appelle une sigmoïdoscopie).

Le coloscope est un instrument long et flexible qui peut explorer l'ensemble du gros intestin (cette procédure est appelée coloscopie) (**Dr. An Billiau, 2016**).

### 3.2. Diagnostic 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**).

## **4. Examens supplémentaires**

### **4.1. Examen d'imagerie**

Dans le cadre du bilan d'extension à la recherche notamment de lésions secondaires (de métastases) un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste est réalisé, ou en cas d'impossibilité de scanner avec injection, une IRM hépatique injectée au gadolinium et un scanner thoracique sans injection.

Ces examens permettent également d'évaluer la taille et la profondeur de la tumeur. Compte tenu des stratégies dans la prise en charge des cancers avancés (traitements néo-adjuvants), il est nécessaire de réaliser un staging pré-opératoire précis [TNCD 1, TNCD2]. Pour une lésion de la charnière recto-sigmoïdienne, en cas de doute avec une lésion du haut rectum, une IRM rectale avec remplissage du rectum et des images de profil sont réalisées pour préciser la hauteur de la lésion et son siège sus ou sous-péritonéal. Une échographie (sonde d'endoscopie couplée à une sonde d'échographie) rectale doit être réalisée en cas de tumeur rectale pour évaluer l'invasion en profondeur de la tumeur.

En cas de coloscopie incomplète (tumeur infranchissable) ou en cas de problème de repérage de la lésion lors de la coloscopie, un colo-scanner avec distension à l'eau peut être réalisé. En cas d'occlusion aiguë, un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec opacification colique peut être réalisé pour préciser l'extension locale de la tumeur et rechercher des lésions secondaires afin de décider si le geste chirurgical réalisé en urgence peut être thérapeutique d'emblée (exècre complète de la tumeur et de la perforation) ou seulement symptomatique.

### **4.2. Examen de laboratoire**

Les médecins prescrivent des examens sanguins de routine, comprenant une numération et formule du sang, et l'analyse de fonction hépatique ou rénale, avec dosage du marqueur tumoral ACE (Antigène Carcino Embryonnaire).

#### **➤ Les marqueurs tumoraux**

Sont des substances produites par les tumeurs et qui peuvent être mesurées au moyen d'une analyse de sang. Associés aux résultats des examens de routine, les marqueurs tumoraux peuvent aider à diagnostiquer une récurrence de cancer après un traitement initial à un stade précoce, ou à suivre l'évolution du cancer pendant ou après le traitement. Lors d'un cancer colorectal, seul l'antigène carcino embryonnaire peut être utile dans certaines situations. Cependant beaucoup d'efforts de recherche sont consacrés à la découverte de marqueurs tumoraux.

### ➤ Antigène Carcino Embryonnaire (ACE)

Les cellules de cancer colorectal peuvent produire le facteur ACE, qui peut être mesuré à l'aide d'un examen sanguin .Cependant, tous les cancers colorectaux ne produisent pas de l'ACE et l'ACE peut aussi s'avérer élevé avec d'autres cancers et des maladies non malignes.

Par conséquent, la recherche de l'ACE ne peut pas servir de test de dépistage du cancer colorectal .Chez les patients présentant un cancer colorectal et un taux élevé d'ACE ,ce facteur peut cependant se révéler utile pour l'évaluation du pronostic et le suivi après le traitement .

La protéine Septine 9 agit comme in supprimeur de tumeur pour contrôler la croissance cellulaire (**Hall & Russel, 2004**). Des altérations de l'activité ou de l'expression des gènes ont été trouvées dans divers cancers, y compris le CCR (**Connolly & Abdesselam, 2011**) est trop insensible au diagnostic des adénomes pour être recommandé pour le dépistage (**Warren et al., 2011**).

## *Chapitre IV*

# *Traitement et prévention du cancer colorectal*

## 1. Traitement du cancer colorectal

Le traitement du CCR dépend de plusieurs paramètres. Le stade du cancer catégorisé selon l'UICC, l'état de santé du patient, les caractéristiques morphologiques et moléculaires de la tumeur font partie des éléments importants discutés en Réunions de concertation Pluridisciplinaire (RCP) et qui permettent de décider de l'attitude thérapeutique à adopter.

Les décisions suivent des recommandations et sont évaluées au cas par cas et certains patients peuvent être inclus dans des essais thérapeutiques évaluant de nouveaux schémas thérapeutiques.

Le traitement combinera généralement des thérapies qui :

- ✓ Agiront localement sur le cancer, comme la chirurgie ou la radiothérapie.
- ✓ Agiront sur les cellules cancéreuses au moyen d'un traitement systémique (dans tout le corps) comme la chimiothérapie ou la thérapie biologique ciblée.

L'étendue du traitement dépend du stade du cancer, des caractéristiques de la tumeur et des risques encourus par le patient.

### 1.1. Chirurgie

Le traitement des cancers colorectaux repose principalement sur la chirurgie en supprimant la portion du colon ou du rectum atteinte par la tumeur en respectant une marge saine. Elle peut s'effectuer par laparotomie ou par cœlioscopie. Le choix de l'une ou l'autre de ces techniques dépend de la taille, de la localisation de la tumeur.

Les ganglions lymphatiques locaux sont aussi prélevés et analysés pour décider de la suite thérapeutique à mettre en place. En cas de petite tumeur localisée et en l'absence d'atteinte des ganglions lymphatiques, la chirurgie seule peut être suffisante, on parle alors de chirurgie curative (**Margaux, 2019**).

#### ➤ Traitement chirurgical des adénocarcinomes du côlon non métastatiques

Une résection chirurgicale première avec marge distale et proximale d'au minimum 5 cm (sur pièce opératoire) et exérèse en monobloc du méso colon adhérent est recommandée. Pour les tumeurs in situ ou intra muqueuses une résection locale endoscopique peut être suffisante (**Margaux, 2019**).

En fonction de la partie du côlon qu'il faut retirer, les spécialistes parlent :

- ✓ Pour la partie de droite d'hémi colectomie droite (côlon ascendant, caecum).
- ✓ Pour la partie de gauche d'hémi colectomie gauche (côlon descendant, sigmoïde).

Il est aussi possible de n'enlever que le côlon sigmoïde (sigmoïdectomie) ou que la partie transverse du côlon. La « colectomie totale » se réfère à une ablation complète du côlon et du rectum. Elle est parfois nécessaire, notamment dans certains cas de polypose familiale.

➤ **Traitement chirurgical des adénocarcinomes rectaux**

La qualité de l'exérèse chirurgicale, exérèse dite « R0 » dans les cancers du rectum est le facteur pronostique et prédictif de récurrence essentiel. Une tumeur sera considérée comme non respectable cliniquement ou a risque de résection R1 (facteur pronostique péjoratif) si elle est accolée à un organe ou a une structure voisine au toucher rectal, ceci incluant essentiellement les cancers T3-T4 du moyen et bas rectum et quelques tumeurs du haut rectum.

Dans ces cas, la question de la prise en charge thérapeutique est à discuter en RCP et le recours à un traitement ne adjuvant sera réalisé afin de réduire la taille des tumeurs pour les rendre respectables.

Le traitement néo-adjuvant de référence à l'heure actuelle est une radio-chimiothérapie préopératoire associée à une chimiothérapie concomitante par capacitaire. Cette radio chimiothérapie néo-adjuvante sera par la suite suivie d'une chirurgie d'exérèse en respectant un délai minimum d'au moins 7 semaines après l'arrêt du traitement (**Margaux, 2019**).

➤ **Complications de la chirurgie**

Les complications liées à la chirurgie d'un cancer colorectal sont:

- ✓ Douleurs locales.
- ✓ Hémorragies.
- ✓ Troubles de la circulation (crise cardiaque).
- ✓ Troubles digestif.
- ✓ Troubles de la fonction urinaire (infection, rétention, incontinence).
- ✓ Complications locales et générales de la stomie.
- ✓ Troubles de la fonction sexuelle.
- ✓ Altération de la fonction ano-rectale et incontinence fécale.
- ✓ Fistules coliques ou rectales ou sepsis inexpliqué.
- ✓ Evénements thromboemboliques.

### **1.2. Radiothérapie**

Elle est utilisée dans le cancer du bas rectum associée à la chirurgie, elle permet de diminuer les récurrences locales. Quand la radiothérapie est indiquée, elle est le plus souvent réalisée avant la chirurgie pour réduire la taille de la tumeur et la rendre plus facile à enlever. Dans ce cas, la radiothérapie est fréquemment associée à une chimiothérapie.

Elle peut être aussi indiquée dans le traitement des métastases. Qu'elle soit utilisée en préopératoire ou en postopératoire, la radiothérapie doit être pratiquée avec les normes de qualité suivantes : utilisation de photons de haute énergie ( $\geq 6$  Mv), avec 3 ou 4 faisceaux, en

décubitus ventral (ou dorsal), avec protection adaptée des organes critiques (anses intestinales, vessie, canal anal, sacrum et bassin) (Margaux, 2019).

- **Effets indésirables**

Les effets secondaires de la radiothérapie sont variables selon les personnes, elles peuvent intervenir pendant le traitement (effets aigus) mais également après l'arrêt du traitement (effets tardifs).

Les effets aigus varient en fonction :

- ✓ De la localisation et du volume irradiés.
- ✓ De la dose délivrée.
- ✓ De la radiosensibilité individuelle et de l'état général du patient.

Le patient rencontre chaque semaine un radio oncologue pour discuter des difficultés qu'il rencontre pendant le traitement. Pour le traitement du cancer du rectum, les complications aiguës de la radiothérapie sont:

- ✓ Diarrhée ou douleurs abdominales.
- ✓ Pollakiurie ou brûlures mictionnelles.
- ✓ Perfection du rectum ou de la vessie.
- ✓ Sténose du rectum.
- ✓ Troubles intestinaux (incontinence fécales, gaz, ...).
- ✓ Rectite et anite.
- ✓ Syndrome occlusif.
- ✓ Inflammation cutanée périnéale.

La peau de la zone irradiée est à surveiller afin d'éviter le développement d'une dermite. Les effets tardifs se manifestent par des iléites et des rectites causant des rétroagies. Ils surviennent dans les 30 mois suivant l'irradiation.

### 1.3. Chimiothérapie

La chimiothérapie repose sur l'emploi de médicaments qu'on appelle cytostatiques. Ils détruisent les cellules cancéreuses ou en inhibent la croissance.

Les cytostatiques perturbent les différentes phases de la division cellulaire et freinent ainsi la croissance de la tumeur ou provoquer des altérations métaboliques ou morphologiques conduisant à la mort cellulaire (Willoquet *et al.*, 2017). Ils parviennent dans tout l'organisme par le biais de la circulation sanguine. Elle est administrée par voie orale ou dans une veine, et elle agit de manière systématique.

On classe ces médicaments selon leur cible d'action à savoir :

- Les alkylants qui induisent des modifications de l'ADN (moutardes à l'azote, organo-platine, ...).

- Les intercalant qui induisent ou stabilisent des coupures de l'ADN (inhibiteurs de topo-isomérase 1 et 2).
- Les antis métabolites qui inhibent la synthèse de l'ADN (antagonistes pyrimidiques, antagonistes foliques et antagonistes puriques).
- Les poisons du fuseau mitotique qui interagissent avec la tubuline (vinca alcaloïdes qui sont des inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline et les taxanes qui sont des inhibiteurs de la dépolymérisation de la tubuline).
- Parmi les médicaments les plus fréquemment utilisés en chimiothérapie sont : le 5-fluoro-uracile ou 5-FU (injectable), la capécitabine ou Xéroda® (oral), l'oxaliplatine ou Eloxatine® (injectable), l'irinotécan ou Campto® (injectable) et le raltitrexed ou Tomudex® (injectable) (Vidal, 2015 ; Vidal, 2018).

- **Principaux effets indésirables**

Les effets secondaires de la chimiothérapie sont variables selon les médicaments utilisés, les dosages et les personnes. Les effets secondaires les plus fréquents des médicaments utilisés pour traiter les cancers colorectaux sont (Joly & Thécitox, 2001 ; Caulin & Roguet, 2015 ; Willoquet *et al.*, 2017 ; Vidal, 2018):

- ❖ **Nausées et vomissements**

Sont des symptômes très fréquents. Les anticancéreux présentent un potentiel émétisant variable en ce qui concerne la sévérité des symptômes et leur délai d'apparition. Les vomissements aigus, sont actuellement bien contrôlés grâce à l'administration d'anti-HT3 (Ondansetron, Granisetron, Topisetron... et des corticoïdes. Les nausées /vomissements tardifs survenant vers le troisième /quatrième jour, sont malheureusement difficiles à contrôler (prescription de corticoïdes).

- ❖ **Mucite**

La mucite buccale est une complication très fréquente des traitements anticancéreux et de la radiothérapie en fonction du territoire irradié. Les complications affectant la qualité de vie du patient et peuvent entraîner des retards de traitement, une mauvaise alimentation et favoriser l'infection en laissant entrer les bactéries. Les mucites apparaissent 7 à 14 jours après le cycle de chimiothérapie sous la forme d'ulcères et peuvent durer quelques semaines. Les symptômes se manifestent par un œdème douloureux ou des ulcères qui touchent la muqueuse labiale, les surfaces buccales, le plancher de la langue et le palais.

**❖ Alopecie**

C'est un effet très fréquent lors des chimiothérapies et très mal vécu par les patients. L'alopécie est la chute des cheveux et des poils, y compris les cils et sourcils. Les effets débutent entre 10 à 20 jours après le début de la chimiothérapie et sont réversibles à l'arrêt du traitement.

**❖ Neurotoxicité**

La neuropathie due à l'Oxaliplatine est une perturbation sensorielle des nerfs périphériques qui peut être divisée en deux syndrome distinctes : la neurotoxicité aigue et la toxicité neurosensorielles cumulative.

**❖ Syndrome mains-pieds**

Est une toxicité assez fréquente (6 à 64%) qui apparait assez rapidement, au cours des deux premiers cycles.

**❖ Toxicité hématologique**

C'est la toxicité aigüe la plus précoce et la plus fréquente. Elle fait suite à la destruction des cellules souches hématopoïétiques lors de la différenciation, tandis que les cellules souches auto-renouvelable sont épargnées. Elle est généralement réversible, non cumulative et dose-dépendante.

**• Anémie**

Est défini comme un taux d'hémoglobine inférieure à 11 g/dl chez la femme et 12 g/dl chez l'homme. Elle doit être traitée tôt pour limiter l'évolution et corriger les symptômes (fatigue, essoufflement), qui limitent la qualité de vie des patients. En cas d'anémie sévère et mal tolérée, une transfusion globulaire est nécessaire.

**• Thrombopénie**

C'est la diminution des plaquettes dans le sang. Lorsque la thrombopénie descend en dessous de 30 g/l. Elle entraîne un risque hémorragique qui devient important qui nécessite alors une hospitalisation pour transfusion plaquettaire.

**• Leuco neutropénie**

La neutropénie est la diminution du nombre de neutrophiles. Elle survient en général vers les 8<sup>ème</sup> -10<sup>ème</sup> jours. Sa gravité dépend de sa sévérité et de sa durée.

Elle expose à un risque infectieux. La plupart de ces effets secondaires peuvent être limités ou évités grâce a des traitements préventifs ou des conseils pratiques.

### 1.4. Thérapies ciblées

Parallèlement à la chimiothérapie, une nouvelle classe de médicaments existe depuis plusieurs années : les thérapies ciblées. Elles sont des traitements s'intéressant

à la cause du cancer. Ce sont des molécules dirigées contre des cibles moléculaires présentes sur les cellules cancéreuses. Les cibles moléculaires impliquées peuvent être des anomalies moléculaires qui conduisent à une transformation néoplasique ou des anomalies moléculaires qui contribuent à la progression tumorale (Willoquet *et al.*, 2017).

Plusieurs molécules de thérapies ciblées sont aujourd'hui disponibles. Les plus anciennes et les plus utilisées sont ce qu'on appelle des anticorps monoclonaux, c'est-à-dire des médicaments qui ont l'image des anticorps produits par l'organisme pour tuer virus ou bactéries, sont fabriqués pour s'attaquer à la tumeur (Jacques & Michel, 2015 ; Willoquet *et al.*, 2017).

#### ➤ Anticorps anti-VEGF

Le bévacizumab (Avastin®), le ramucizumab, l'aflibercept (Zaltrap®) : bloquent l'action d'un facteur qui contribue à la vascularisation de la tumeur (appelé VEGF) pour lui apporter l'oxygène et les nutriments nécessaires à sa croissance. En empêchant la formation de nouveaux vaisseaux. Le bévacizumab limite l'apport sanguin vers la tumeur et freine son développement. Il améliore également l'action des agents chimiothérapeutiques en favorisant l'acheminement de ces médicaments directement vers la tumeur (Figure 22).

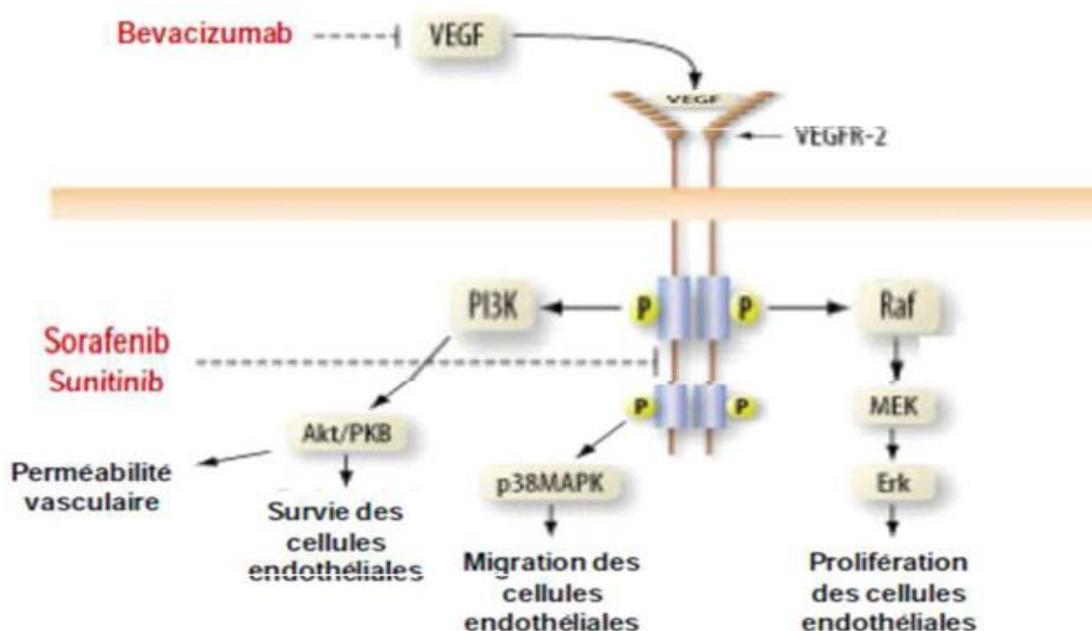
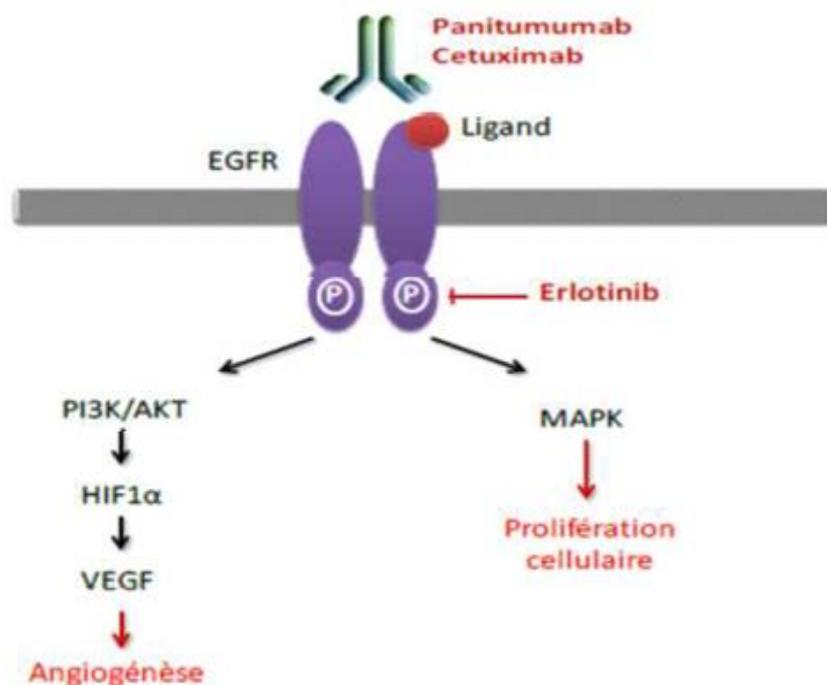


Figure 21 : Mécanismes d'action des agents dirigés contre le VEGF (Rodriguez, 2007).

➤ **Anticorps anti-EGFR**

Le cetuximab (commercialisé sous le nom Erbitux®) : cible le récepteur de l'EGF qui est un facteur de croissance situé à la surface des cellules cancéreuses. Ce facteur est responsable d'une cascade d'événements à l'intérieur de la cellule aboutissant à sa division. S'il est bloqué, la prolifération de la tumeur est également stoppée. Les études ont montré qu'en pratique, ce traitement n'était pas efficace chez tous les patients. Ce médicament est administré par perfusions. Le mode d'action du cetuximab et du panitumumab est schématisé dans la (Figure 23).



**Figure 22** : EGFR et molécules thérapeutiques dans le cadre du CCR (Krejsa *et al.*, 2006 ; Okines & Chau, 2011).

➤ **Traitement des cancers colorectaux métastatiques**

Enfin, pour les cancers colorectaux métastases, la chimiothérapie est systématiquement prescrite, que ce soit avant une première opération chirurgicale afin de la faciliter (néo adjuvante) ou à la place de la chirurgie lorsque celle-ci n'est pas envisageable (palliative).

Le traitement dépend de la respectabilité des métastases (nombre et taille limite), de l'état général du patient qui doit être évalué systématiquement en RCP. Environ 15 à 20% des patients atteints de CCR présentent des métastases hépatiques synchrones au moment du diagnostic et 20% présenteront des métastases hépatiques ou extra-hépatiques (péritoine, poumon, os, cerveau...) métachronisme dans les 5 ans après le traitement initial.

Il est nécessaire de rechercher au préalable une mutation RAS (pour le choix des traitements), une mutation BRAF (intensification de la chimiothérapie) et le statut MSI (recherche utile pour proposer un essai d'immunothérapie anti-PD1 et anti-PDL1) sur la tumeur primitive ou sur les métastases (Margaux, 2019).

## 2. Prévention et dépistage

Le dépistage est défini comme l'application d'un test pour détecter un cancer précoce ou des lésions précancéreuses chez des personnes en bonne santé, avant l'apparition des symptômes cliniques, mais a risque de développer ces pathologies (Maida *et al.*, 2017). Le risque de développer un CCR au cours de la vie est de 5% et permet ces patients, 45% mourront malgré le traitement.

Le dépistage du cancer colorectal vise à briser la présence adénome-carcinome (Winawer *et al.*, 2003). Trois niveaux du risque de développer un CCR ont été établis : moyen, élevé ou très élevé.

### 2.1. Population à risque moyen

Représente 80% des CCR. Il s'agit de l'ensemble des individus de 50 à 74 ans sans antécédent personnel ou familial et sans symptôme. Le cancer colorectal est en effet très rare avant 40 ans. Le risque augmente à partir de 50 ans. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 70 ans.

Le suivi pour ces patients repose sur la réalisation pour les 2 ans entre 50 et 74 ans d'un test de recherche immunologique de sang dans les selles dans le cadre du programme national de dépistage organisé. En revanche, si le test est positif, l'intestin sera examiné minutieusement par coloscopie (insertion d'un tube dans l'intestin sous anesthésie générale brève afin de visualiser la lésion et de la retirer pour un examen histologique de cet examen dépendra la suite du traitement, si la lésion est cancéreuse.

Un test positif n'est pas forcément synonyme de cancer (d'autres causes de saignement digestif existent, mais justifient toujours une exploration de l'intestin. Si le test est négatif (absence de sang détectable, il sera renouvelé tous les deux ans sauf en cas de symptomatologie spécifique justifiant une consultation pour des examens complémentaires éventuels). Si des troubles tels que constipation ou diarrhée, fatigue anormale, douleurs au

ventre, apparaissent dans l'intervalle de ces deux ans, consultez votre médecin. Parmi les tests utilisées on trouve deux types : les tests au gaïac (Hemoccult) et les tests immunologiques (Faivre *et al.*, 2009).

➤ **Test au gaïac**

Le test au gaïac fut le premier test utilisé. Son principe repose sur la détection de l'activité peroxydase de l'hème intacte dans les selles (Kratovichil, 1971 ; Scriven, 1989). Le test doit être répété sur 3 échantillons différents de selles, recueillis pendant 3 jours de suite après des restrictions alimentaires avant de commencer les tests.

L'échantillon de selles est appliqué sur une carte imprégnée de gaïac et envoyé au laboratoire. Lorsque l'échantillon contient du sang, une couleur bleu apparaît et la lecture du test est donc visuelle (coloration bleu), unique (à 1 minute), non ré-analysable et qualitative (test positif ou négatif). Un test est positif lorsqu'une des six plages est positive.

Les premières études ont montré une diminution de l'incidence et de la mortalité de 14 à 16% avec une réduction de 15% du risque relatif en mortalité liée au CCR et cet effet persiste au-delà de 30 ans avec l'utilisation du test gaïac (Hewiston, 2008). Cet effet serait meilleur lorsque les individus ont un dépistage annuel (diminution de 20% du risque relatif) par rapport à un dépistage tous les 2 ans (risque relatif à 17%) (Mandel *et al.*, 1993). Mais ces résultats sont controversés et la méta-analyse de Heresbach et al n'a pas démontré de diminution de la mortalité dans les années suivant le test (Heresbach, 2006).

➤ **Test fécal immunologique (TFI)**

Le test fécal immunologique (TFI) est un test plus simple d'utilisation qui ne requiert qu'un prélèvement de selles sans restriction alimentaire au préalable. Ce test détermine la concentration d'hémoglobine (hb) humaine dans les échantillons de selles (nanogramme d'hémoglobine (hb) par ml de tampon ou  $\mu\text{hb}$  par gramme de selles) avec une lecture automatisée des résultats (Guittet *et al.*, 2009). Trois tests sont disponibles : OC-Sensor®, FOB-Gold® et Magstream® (test semi-quantitatif).

Le seuil de positivité est défini selon plusieurs facteurs tels que la capacité du pays à pouvoir réaliser le nombre d'endoscopie engendrée par un test positif, l'incidence et la prévalence du CCR dans la population étudiée et la participation attendue au programme de dépistage. Une étude française a confirmé que 2 tests immunologiques (OC Sensor® et FOB-Gold®) étaient plus efficaces que le test au gaïac Hemoccult II ® (Faivre *et al.*, 2004).

Le test immunologique augmente le taux de positivité et donc le nombre de coloscopies par rapport à l'Hemoccult II®. Une étude observationnelle a montré une réduction de 22% de la mortalité au CCR avec l'utilisation du TFI en comparaison à la période avant le dépistage (Zorzi *et al.*, 2015).

La variation des seuils pour définir un résultat de test positif affecte également la sensibilité et la spécificité du TFI pour les adénomes avancés. Dans une étude portant sur 1256 sujets hollandais asymptomatiques à risque moyen, la sensibilité du test OC-Sensor® à l'échantillon pour l'adénome avancé est passée de 29% à 35%, avec une diminution correspondante de la spécificité de 97% à 93% en diminuant la valeur seuil d'hémoglobine de 10 à 20 µg hb/ gramme de selles (De Wijkerslooth *et al.*, 2012).

### **2.2. Population a risque élevé**

Représente 15 à 20% des CCR. Il s'agit des individus ayant des antécédents personnels ou familiaux au premier degré (parents, enfants, frères et sœurs) de cancer colorectal ou d'adénomes de haut risque (adénomes en dysplasie de haut grade, ou plus de trois adénomes, ou polype /adénome festonné dysplasique ou bien d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin évoluant depuis plus de 10 ans (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique).

Le dépistage pour les sujets à risque élevé de cancer colorectal, base sur une coloscopie effectuée 5 ans avant l'âge du diagnostic ou bien 45 ans chez les membres de la famille (parents au premier degré) de moins de 65 ans.

### **2.3. Population a risque très élevé**

Représente 4% des CCR. Il s'agit des patients qui ont une prédisposition génétique aux CCR : les patients atteints PAF ou de syndrome de Lynch.

Le dépistage pour les sujets à risque très élevé de cancer colorectal, relève d'une prise en charge spécialisée avec des consultations d'oncogénétique et dépistage endoscopique par chromo coloscopie /chromo endoscopie.

### **2.4. Chimio prévention**

Les médicaments de chimio prévention peuvent être utilisés dans les groupes à risque intermédiaire et à haut risque pour prévenir la récurrence du cancer colorectal après le traitement.

Les médicaments chimio préventifs du cancer colorectal qui ont été étudiés comprennent l'aspirine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens sans aspirine, les statines et les médicaments ciblés, voies métaboliques, vitamines et minéraux (Faivre *et al.*, 2009).

# *Conclusion*

Le cancer est la maladie de siècle. Le cancer colorectal est un problème majeur de santé publique en raison de sa fréquence et de sa gravité. L'incidence du cancer en Algérie, même si elle demeure faible par rapport à celle des pays occidentaux, a connu une ascension fulgurante ces dernières années.

Il est considéré comme un lourd fardeau pour la santé publique, malgré les progrès tangibles réalisés ces dernières décennies dans le domaine des explorations diagnostiques, sa fréquence reste sous estimée et la mortalité élevée, et il est l'une des principales causes de décès au niveau mondial.

Le cancer colorectal est l'un des cancers les plus fréquents au niveau planétaire du même dans notre pays, dont il occupe la 2<sup>ème</sup> position les deux sexes après le cancer des poumons (chez l'homme) et le cancer du sein (chez la femme) en Algérie.

Le CCR se développe généralement sur une lésion préexistante évoluant souvent depuis plusieurs années, ce qui rend théoriquement accessible à une stratégie de prévention efficace quasi inexistante dans notre pays.

Le cancer colorectal est cliniquement et pathologiquement symptomatique (constipation, saignements rectaux, douleurs abdominales, etc.), et se localise en grande majorité dans le côlon sigmoïde, suivi du rectum.

L'alimentation et le vieillissement sont les facteurs fondamentaux dans l'apparition de la maladie. Avec une détection précoce et un traitement adéquat, les chances de guérison sont grandes pour ce type de tumeur comme pour de nombreux cancers.

La coloscopie reste l'examen de choix pour explorer le côlon et le rectum et réaliser des biopsies pour définir les formes histologiques des tumeurs. Le protocole de prise en charge du CCR est basé sur la classification OMS et TNM qui font l'objet d'un consensus international.

Le meilleur traitement du cancer colorectal reste préventif et ça grâce à la prévention et à la détection précoce au stade de polype. Tout omnipraticien doit être capable de le détecter devant le moindre signe d'appel ou dans une population à risque et passer à l'exploration endoscopique au moindre doute. La chirurgie reste le traitement de base.

Les personnes atteintes de cancer ont besoin d'une écoute et de conseils afin de vivre au niveau avec leur maladie.

## *Références bibliographiques*

1. **Aimery de Gramont, (2018)**. Professeur Thierry Andre ; Florence Huguet ; Yann Parc ; Julien Taieb. Fondation A.R.C.A.D (Aide et recherche en cancérologie digestive). Le cancer colorectal en questions. Quatrième édition.
2. **Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK et al.,(2017)**. Editors. AJCC Cancer Staging Manual [Internet]. 8th ed. Springer International Publishing, [cited 2020 Jun 1]. Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9783319406176>.
3. **Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SAA, Black H et al., (2004)**. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. Apr, 14;291(14):1701–12.
4. **Aparicio T, (2007)**.carcinogénèse colique; données fondamentales .EMC Gastro-Enterologie.Pp.1-13.
5. **Astler VB & Coller FA, (1954)**. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. Ann Surg, 139. PP. 846-856.
6. **Aune D, Lau R, Chan DSM, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E et al., (2012)**. Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta- analysis of cohort studies. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. Jan;23(1):37–45.
7. **Beach R, Chan AO-O, Wu T-T, White JA, Morris JS, Lunagomez S et al., (2005)**. BRAF mutations in aberrant crypt foci and hyperplastic polyposis. Am J Pathol. Apr;166(4):1069–75.
8. **Bernstein AM, Song M, Zhang X, Pan A, Wang M, Fuchs CS et al., (2015)**. Processed and Unprocessed Red Meat and Risk of Colorectal Cancer: Analysis by Tumor Location and Modification by Time. PLoS ONE [Internet]. [cited 2020 Jun 6];10(8). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4549221/>).
9. **Bettington M, Walker N, Clouston A, Brown I & Leggett B, (2013)**.Whitehall V. The serrated pathway to colorectal carcinoma: current concepts and challenges. Histopathology. Feb; 62(3):367–86.

10. **Boyle T, Keegel T, Bull F, Heyworth J & Fritschi L, (2012).** Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* Oct 17;104(20):1548–61.
11. **Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M *et al.*, (2011).** Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA.* Jun 8;305(22):2304–10.
12. **Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB & Maisonneuve P, (2008).** Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA.* Dec 17;300(23):2765–78.
13. **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R. L, Torre L. A & Jemal A, (2018).** Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68 (6),394-424.
14. **Butterworth AS, Higgins JPT & Pharoah P, (2006).** Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: A meta-analysis. *Eur J Cancer.*Jan 1;42(2):216–27.
15. **Cadiot G, Galmiche J-P & Matuchansky C, (2005).** Gastro-entérologie. Paris, Ellipses.
16. **Camille Boulagnon-Rombi, (2017).** Etude du récepteur d'endocytose Irf1 dans les adénocarcinomes coliques : caractéristiques cliniques, pathologiques et moléculaires associées et valeur pronostique. Université de Reims Champagne-Ardenne. Thèse de Doctorat, Faculté de Médecine. 223 pages.
17. **Cancer Genome Atlas, (2012).** Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 487,330-337
18. **Caulin C, Roguet I & Vidal Recos, (2015).** Recommandations en pratique 2016 : 185 stratégies thérapeutiques. Issy-les-Moulineaux, France: Vidal.
19. **Chakrabarty S, Radjendirane V, Appelman H & Varani J, (2003).** Extracellular calcium and calcium sensing receptor function in human colon carcinomas: promotion of E-cadherin expression and suppression of beta-catenin/TCF activation *Cancer Res*; 63: 67-71.

20. **Chevrel JP, Gueraud P, Levy JB & Dumas L, (2003).** Anatomie générale. Edition PP. 111-114.
21. **Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, Hubbell FA, Ascensao J, Rodabough RJ et al., (2004).** Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* Mar 4; 350(10):991–1004.
22. **Church TR, Wandell M, Lofton-Day C, Mongin SJ, Burger M, Payne SR et al., (2014).** Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer. *Gut.* Feb;63(2):317–25.
23. **Church JM, McGannon E, Burke C & Clark B, (2002).** Teenagers with familial adenomatous polyposis: what is their risk for colorectal cancer? *Dis Colon Rectum.* Jul;45(7):887–9.
24. **Connolly D, Abdesselam I, Verdier-Pinard P & Montagna C, (2011).** Septin roles in tumorigenesis. *Biol Chem.* Aug;392(8–9):725–38.
25. **Cross A.J, Pollock J.R, Bingham S.A & Haem, (2003).** Not protein inorganic iron, is responsible for endogenous intestinal N-nitrosation arising from red meat cancer *Res; 63:2358-2360.*
26. **D Gaillot, (2016).** Anatomie Chirurgicale du colon EMC (Elsevier SAS, Paris), Techniques chirurgicales. Appareil digestif, 40 R 535.
27. **Defossez G, Le Guyader, Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E et al., (1990/2018).** Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Synthèse. [Internet]. [cited 2019 Oct 7]. Available from: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/>
28. **De Gramont A, Housset M, Nordlinger B & Rougier P, (2012).** Le cancer colorectal en question. 2ème Edition Fondation ARCAD. 73 pages.
29. **De Wijkerslooth TR, Stoop EM, Bossuyt PM, Meijer GA, van Ballegooijen M, van Roon AHC et al., (2012).** Immunochemical fecal occult blood testing is equally sensitive for proximal and distal advanced neoplasia. *Am J Gastroenterol.* Oct;107(10):1570–8.

30. **Dubé, C, & Rabeneck L, (2019).** Colorectal cancer: population screening and surveillance. Evidence-based Gastroenterology and Hepatology, 271.
31. **Dukes C.E, (1932).** The classification of cancer of the rectum. J. Pathol. Bacteriol.,35 : 323-332
32. **Eaden JA, Abrams KR & Mayberry JF, (2001).** The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. Gut. Apr;48(4):526–35.
33. **Faivre J, Lepagea C & Viguier G, (2009) -** Cancer colorectal : du diagnostic au dépistage. EMC Consulte Gastroentérologie Clinique et Biologique. **33** : 660-671.
34. **Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, Tazi MA, Lamour J, Gerard D et al., (2004).** Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. Gastroenterology. Jun;126(7):1674–80.
35. **Fearon ER & Vogelstein B, (1990).** A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell. Jun 1;61(5):759–67.
36. **Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F et al., (2011).** Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta- analysis of published studies Ann Oncol; 22: 1958-1972.
37. **Friemel F & Jurry G, (2004).** Physiologie de la digestion. PCEM2.
38. **Gabella G, (1987).** Structure of muscle and nerves of gastrointestinal. In: Johnson LR; Christensen J; Jackson M J; Jacob E J; Walsh J H. Ed. (New York). 1987; 335- 382Gershon M D; Kirchgessner A L; Wade P R. Functional anatomy of the enteric nervous system. In: Johnson LR, ed. Physiology of the gastrointestinal tract. 3rd Ed. New York: Raven Press. 1994: 381-422.
39. **Galiatsatos P & Foulkes W.D, (2006).** Familial adenomatous polyposis Am JGastroenterol; 101: 385-398.

40. **GBD- Colorectal Cancer Collaborators, (2017).** The global, regional, and national burden of colorectal cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019 Dec;4(12):913–33.
  
41. **Gerdes H, Chen Q, Elahi A.H, Sircar A, Goldberg E, Winawer D et al., (1995).** Recurrent deletions involving chromosomes 1, 5, 17, and 18 in colorectal carcinoma: possible role in biological and clinical behavior of tumors *AntiCancerRes*; 15: 13-24.
  
42. **Gillan P & Chistopher RD, (2004).** La physiologie humaine. Edition Masson P435-438.
  
43. **Gillen C.D, Andrews H.A & Prior P, (1994).** Allan R.N. Crohn's disease and colorectal cancer *Gut*; 35: 651-655.
  
44. **Goel A, Arnold C.N, Niedzwiecki D, Carethers J.M, Dowell J.M, Wasserman L et al., (2004).** Frequent inactivation of PTEN by promoter hypermethylation in microsatellite instability-high sporadic colorectal cancers *Cancer Res*; 64: 3014-3021.
  
45. **Guenard H, (2001).** Physiologie humaine. <http://www.wikipedia.Org/wiki/latin>. P.440.
  
46. **Guennouni N, (2014).** Cancer colorectal et utilité clinique des marqueurs biologiques.  
*Thèse Doctorat, Université Mohammed V- Souissi–RABAT.* 138pages
  
47. **Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee J-P, Levillain R, Tichet J et al., (2009).** Performance of immunochemical faecal occult blood test in colorectal cancer screening in average risk population according to positivity threshold and number of samples. *Int J Cancer.*125(5):1127–33.
  
48. **Guyton AC, (2002).** *Precis de physiologie medicale: physiologie gastrointestinale, motilité, contrôle nerveux et circulation sanguine* 12<sup>ème</sup>partie. Ed.Piccin (mississippi).680-690.
  
49. **Guyton Q & Hall A, (2002).** *Précis de physiologie médicale.* 2<sup>ème</sup> Edition. P.808.

50. **Harvey NT & Ruzkiewicz A, (2007).** Serrated neoplasia of the colorectum. *WorldJ Gastroenterol* . Jul 28;13(28):3792–8.
51. Haute Autorité de Santé. Dépistage et prévention du cancer colorectal: Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS) [Internet]. 2013 [cited 2020 Jun 5]. Available from: [https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-07/referentieleps\\_format2clic\\_kc\\_colonvfinale\\_2013-07-24\\_16-05-56\\_103.pdf](https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-07/referentieleps_format2clic_kc_colonvfinale_2013-07-24_16-05-56_103.pdf).
52. **Hall PA & Russell SH, (2004).** The pathobiology of the septin gene family. *JPathol*. 204(4):489–505.
53. **Halligan S, Altman D.G, Taylor S.A, Mallett S, Deeks J.J, Bartram C.I, et al., (2005).** CT colonography in the detection of colorectal polyps and cancer: systematic review, meta-analysis, and proposed minimum data set for study level reporting *Radiology*; 237: 893-904.
54. **Harriss, (2009).** Lifestyle factors and colorectal cancer risk (1): systematic review and meta-analysis.
55. **Elsevier Masson SAS, (2018).** Hepato-gastro-enterologie - Chirurgie digestive, 4e édition, sous l'égide de la Collegiale des Universitaires en Hepato-gastro-enterologie.
56. **Heresbach D, Manfredi S, D'halluin PN, Bretagne J-F, Branger B, (2006).** Review in depth and meta-analysis of controlled trials on colorectal cancer screening by faecal occult blood test. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. Apr;18(4):427–33.
57. **Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L, (2008).** Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemocult): an update. *Am J Gastroenterol*. Jun;103(6):1541–9.
58. **Ibrahim A.E.K & Arends M.J, (2011).** Molecular typing of colorectal cancer: applications in diagnosis and treatment. *Diagnostic histopathology* 2011; 18:2, 70-80.
59. **Ikenoue T, Kanai F, Hikiba Y, Obata T, Tanaka Y, Imamura J et al., (2005).** Functional analysis of PIK3CA gene mutations in human colorectal cancer *Cancer Res*; 65: 4562-4567.

60. **Jacques R & Michel M, (2015).** Pharmacologie des cancers. Paris, Lavoisier.
61. **Jass JR, (2007).** Molecular heterogeneity of colorectal cancer: Implications for cancer control. *Surg Oncol.* Dec;16 Suppl 1:S7-9.
62. **Johnson CD, Chen M-H, Toledano AY, Heiken JP, Dachman A, Kuo MD et al., (2008).** Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med.* Sep 18;359(12):1207–17.
63. **John E. & King MD, (2001).** Clinique Mayo les Maladies de l'Appareil Digestif. Montréal : la voie Broquet inc.
64. **Joly-Lobbedez F & Thécitox, (2011).** Prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées. Ferney-Voltaire, Potentiel d'action.
65. **Kalmogho D-E, (2001).** Les cancers du côlon et du rectum au Burkina Faso: une revue de 86 cas colligés au centre hospitalier national Yalgado Ouagadougou et au centre hospitalier national Souro de Bobo-Dioulasso. Thèse doctorat, université d'Ouagadougou. P. 10.
66. **Kambara T, Simms LA, Whitehall VLJ, Spring KJ, Wynter CVA, Walsh MD et al., (2004).** BRAF mutation is associated with DNA methylation in serrated polyps and cancers of the colorectum. *Gut.* Aug;53(8):1137–44.
67. **Kent B & Ward X, (2002).** The hallmark of cancer. *Cell.* P.100.
68. **Kerr J, Anderson C & Lippman SM, (2017).** Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *Lancet Oncol.* 18(8):e457–71.
69. **Knudsen AB, Lansdorp-Vogelaar I, Rutter CM, Savarino JE, van Ballegooijen M, Kuntz KM et al., (2010).** Cost-effectiveness of computed tomographic colonography screening for colorectal cancer in the medicare population. *J Natl Cancer Inst.* Aug 18;102(16):1238–52).
70. **Kratochvil JF, Burris RH, Seikel MK & Harkin JM, (1971).** Isolation and characterization of  $\alpha$ -guaiaconic acid and the nature of guaiacum blue. *Phytochemistry.* Oct 1;10(10):2529–31.
71. **Lacour B & Belon J-P, (2016).** Physiologie. Issy-les-Moulineaux, Elsevier Masson.

72. **Laouar H & Daoudi S, (2016).**Le cancer colorectal Profil épidémiologique anatomopathologique et immunohistochimique.Mémoire de master université Frères Mentoure Constantine 43 pages.
73. **Liao X, Lochhead P, Nishihara R, Morikawa T, Kuchiba A, Yamauchi M et al., (2012).** Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival. *N Engl J Med.* Oct 25; 367(17):1596–606.
74. **Lowery JT, Ahnen DJ, Schroy PC, Hampel H, Baxter N, Boland CR et al., (2016).** Understanding the contribution of family history to colorectal cancer risk and its clinical implications: A state-of-the-science review. *Cancer.* 01;122(17):2633–45.
75. **Luan N-N, Wu L, Gong T-T, Wang Y-L, Lin B & Wu Q-J, (2015).** Nonlinear reduction in risk for colorectal cancer by oral contraceptive use: a meta- analysis of epidemiological studies. *Cancer Causes Control CCC.* Jan;26(1):65–78.
76. **Mahadevan V, (2017).** Anatomy of the stomach. *Surgery (Oxford),* 35(11), 608-611.<https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2017.08.004>.
77. **Maida M, Macaluso FS, Ianiro G, Mangiola F, Sinagra E, Hold G et al., (2017).** Screening of colorectal cancer: present and future. *Expert Rev Anticancer Ther.* 17(12):1131– 46.
78. **Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM et al., (1993).** Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med.* May 13; 328(19):1365–71.
79. **Mansi L, Viel E, Curtit E & Medioni J, (2011).** Le Tourneau C. [Targeting the RAS signalling pathway in cancer]. *Bull Cancer (Paris).* Oct;98(9):1019–28.
80. **Margaux CH, (2019).** Évaluation Oncogériatrique : Optimisation De La Prise en Charge Du Cancer Colorectal Du Patient Âgé. Université D'aix-Marseille. MémoireFin D'étude, Faculté De Pharmacie. 144 Pages.
81. **Marieb N, (2005).** Anatomie et physiologie humaine. Edition. Pearson. 449 p.

82. **Markowitz SD & Bertagnolli MM, (2009).** Molecular Origins of Cancer: Molecular Basis of Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* Dec 17;361(25):2449.
83. **Mosnier J-F, Lavergne A & Emile J-F, (2005).** Généralités sur les tumeurs. Copy right, 7. PP. 1-16.
84. **Mulhall B.P, Veerappan G.R & Jackson J.L, (2005).** Meta-analysis: computedtomographic colonography *Ann Intern Med*; 142: 635-650).
85. **Olschwang S, Paraf F, Laurent-Puig P, Wang Q, Lecuru F, Hamelin R et al., (2007).** Recent advances for the identification and screening of Lynch syndrome *Gastroenterol Clin Biol*; 31: 136-140 [inter-ref].
86. **Palma FDED, D'Argenio V, Pol J, Kroemer G, Maiuri MC & Salvatore F, (2019).** The Molecular Hallmarks of the Serrated Pathway in Colorectal Cancer. *Cancers* [Internet]. Jul [cited2020May28]; 11(7). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6678087/>.
87. **Pardi D.S, Loftus E.V, Kremers W.K, Keach J & Lindor K.D, (2003).** Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis *Gastroenterology*; 124: 889- 893.
88. **Perlemuter L & Walicora J, (1972).** Cahier d'anatomie : 4ème édition ; 1 ; ParisMasson.
89. **Peters U, Sinha R, Chatterjee N, Subar AF, Ziegler RG, Kulldorff M et al., (2003).** Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. *Lancet Lond Engl.* May 3;361(9368):1491–5.
90. **Piard F, Chapusot C, Ecartot-Laubriet A, Ponnelle T & Martin L, (2002).** Molecular markers of heterogeneity in colorectal cancers and adenomas. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP.* Feb;11(1):85–97.

91. **Pierredon-Foulogne MA *et al.*, (2011).** Accuracy of computed tomographic colonography in a nationwide multicentre trial, and its relation to radiologist expertise. *Gut*. May;60(5):658–65.
92. **Rao S.X, Zeng M.S, Xu J.M, Qin X.Y, Chen C.Z, Li R.C *et al.*, (2007).** Assessment of T staging and mesorectal fascia status using high-resolution MRI in rectal cancer with rectal distention *World J Gastroenterol*; 13: 4141-4146).
93. **Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, Batts KP, Burke CA, Burt RW *et al.*, (2012).** Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol*. Sep;107(9):1315–29; quiz 1314, 1330.
94. **Richard L Drake, Adam WM Mitchel & A Wayne Vogl, (2010).** *Gray's anatomie pour les étudiants*. France : Elsevier masson.
95. **Ridereau-Zins C, Aube C, Luet D, Vielle B, Pilleul F, Dumortier J *et al.*, (2010).** Assessment of water enema computed tomography: an effective imaging technique for the diagnosis of colon cancer: colon cancer: computed tomography using a water enema *Abdom Imaging*; 35: 407-413.
96. **Sandhu M.S, Dunger D.B & Giovannucci E.L, (2002).** Insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer *J Natl Cancer Inst*; 94: 972-980.
97. **Schernhammer E.S, Giovannucci E, Kawasaki T, Rosner B, Fuchs C.S & Ogino S, (2010).** Dietary folate, alcohol and B vitamins in relation to LINE-1 hypomethylation in colon cancer *Gut*; 59: 794-799.
98. **Schnaper HW, Hayashida T & Poncelet AC, (2002).** It's a Smad world: regulation of TGF-beta signaling in the kidney. *J Am Soc Nephrol*, 13:1126-1128.
99. **Scriven AJ & Tapley EM, (1989).** Coloscreen VPI test kit evaluated for detection of fecal occult blood. *Clin Chem*. Jan;35(1):156–8.

100. **Sedkaoui CH, (2015)** .Chimiothérapie et thérapie ciblée dans le cancer colorectal métastatique. Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou. Thèse de Doctorat, Faculté de Médecine et de Pharmacie FES. 246 pages.
101. **Sherwood L, (2006)**. Physiologies humain. Edition Deboeck. PP. 502-504.
102. **Shih I.M, Zhou W, Goodman S.N, Lengauer C, Kinzler K.W & Vogelstein B, (2001)**. Evidence that genetic instability occurs at an early stage of colorectal tumorigenesis *Cancer Res*; 61: 818-822.
103. **Short E & Sampson J, (2019)**. The role of inherited genetic variants in colorectal polyposis syndromes. *Advances in genetics*, 103, 183-217.
104. **Silbernagl A & Despopulos A, (2002)**. Atlas de physiologie. Edition : 5.Médecine Sciences Flammarion. P. 264.
105. **Simms LA, Radford-Smith G, Biden KG, Buttenshaw R, Cummings M et al., (1998)**. Reciprocal relationship between the tumor suppressors p53 and BAX in primary colorectal cancers. *Oncogene*;17:2003-8.
106. **Sjoblom T, Jones S, Wood L.D, Parsons D.W, Lin J, Barber T.D et al., (2006)**. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers *Science*; 314: 268-274.
107. **Smyrk T.C, Watson P, Kaul K & Lynch H.T, (2001)**. Tumor-infiltrating lymphocytes are a marker for microsatellite instability in colorectal carcinoma *Cancer*; 91: 2417-2422.
108. Stades du cancer colorectal - Cancer du côlon [Internet]. [cited 2020 Jun 1]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-ducolon/Stades-du-cancer-colorectal>.
109. **Sobin L & Gospodarowicz M, (2010)**. Colon and Rectum. In: *TNM Classification of Malignant Tumours*, 7th edition .Wittekind C eds. Chichester, WestSussex: Blackwell Publishing Ltd. pp.100–105.
110. **Tariq K & Ghias K, (2016)**. Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. *Cancer Biol Med*. Mar;13(1):120.

111. **Thiagalingam S, Lengauer C, Leach F.S, Schutte M , Hahn S.A, Overhauser J *et al.*, (1996).** Evaluation of candidate tumour suppressor genes on chromosome 18 in colorectal cancers *Nat Genet*; 13: 343-346.
112. **TNCD 1 :** Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Cancer du côlon non métastatique. Disponible à l'URL : <http://www.tncd.org>
113. **TNCD 2 :** Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Cancer du côlon métastatique.  
Disponible à l'URL : <http://www.tncd.org>
114. **Thorat MA & Cuzick J, (2015).** Prophylactic use of aspirin: systematic review of harms and approaches to mitigation in the general population. *Eur J Epidemiol.* Jan;30(1):5– 18
115. **Todaro M, Francipane M.G, Medema J.P & Stassi G, (2010).** Colon cancer stem cells: promise of targeted therapy. *Gastroenterology* 138, 2151–2162.
116. **Tuffier TH, (1907).** Chirurgie de l'estomac. Doin.
117. **Vidal. Vidal, (2018).**le dictionnaire. - 94e édition. Issy-les-Moulineaux, Vida.
118. **Vigué-Martín, (2004).** Atlas D'anatomie Humaine Éditions DésIris, Chapitre : appareil digestif p 90-103. 160.
119. **Villarrea M.R, (2006).**Digestive system diagram URL <http://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Digestivesystem diagram en.svg>
120. **Von Manteuffel S.R, Dennis P.B, Pullen N, Gingras A.C, Sonenberg N & 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.
121. **Warren JD, Xiong W, Bunker AM, Vaughn CP, Furtado LV, Roberts WL *et al.*, (2011).** Septin 9 methylated DNA is a sensitive and specific blood test for colorectal cancer. *BMC Med.* Dec 14;9:133.
122. **Weather PR, Yong B & Heath J, (2004).**Histologie fonctionnel. Edition.De boeck. P. 273.

123. **Welsch U & Dhem A, (2004).** Précis d'histologie. Édition Lavoisier.PP.343-344.
124. **Willoquet G, Gervais R, Talbert M & Calop J, (2017).** Guide pharmaco clinique: GPC 2017. Puteaux, Les Éditions Le Moniteur des pharmacies Newsmed.
125. **Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J et al., (2003).** Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology*. Feb;124(2):544–60.
126. **Wood L.D, Parsons D.W, Jones S, Lin J, Sjoblom T, Leary R.J et al., (2007).** The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers *Science*; 318:1108-1113.
127. **Yamaji T, Iwasaki M, Sasazuki S & Tsugane S, (2010).** Interaction between adiponectin and leptin influences the risk of colorectal adenoma *Cancer Res*; 70: 5430-5437.
128. **Yang L & Moses H.L, (2008).** Transforming growth factor beta: tumor suppressor or promoter? Are host immune cells the answer? *Cancer Res* ; 68 : 9107-9111.
129. **Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, Corley DA, Tei Y & Buffler PA, (2011).** Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *Am J Gastroenterol*. Nov;106(11):1911–21; quiz 1922.
130. **Zorzi M, Fedeli U, Schievano E, Bovo E, Guzzinati S, Baracco S et al., (2015).** Impact on colorectal cancer mortality of screening programmes based on the faecal immunochemical test. *Gut*. May 1;64(5):784–90.

## **Résumé**

Le cancer colorectal (CCR) occupe la troisième position dans le monde et atteint aussi bien les femmes que les hommes. Son incidence est en continuelle augmentation ces dernières années avec 1,93 millions de nouveaux cas recensés en 2020. En raison de sa forte incidence et sa gravité, le CCR devient un réel problème de santé publique. En Algérie, l'incidence de ce cancer demeure faible par rapport aux pays développés mais elle a connu une ascension fulgurante ces dernières années.

Le CCR est une tumeur qui se développe à partir des cellules qui tapissent la paroi interne du côlon ou du rectum. Il s'agit d'une tumeur maligne qui provient d'une tumeur bénigne appelée polype adénomateux qui évolue lentement et finit par devenir cancéreuse. L'alimentation, le vieillissement ainsi que l'environnement constituent des facteurs fondamentaux dans le développement du CCR.

Plusieurs traitements sont en cours de développement pour réduire le risque de décès par cancer colorectal et améliorer la survie globale, notamment la chirurgie qui reste le traitement de base ainsi que la chimiothérapie.

**Mots clés :** Cancer colorectal, adénome, adénocarcinome, incidence

## **Abstract**

Colorectal cancer (CRC) occupies the third position in the world and affects both women and men. Its incidence has been steadily increasing in recent years with 1.93 million new cases recorded in 2020. Due to its high incidence and severity, CRC is becoming a real public health problem. In Algeria, the incidence of this cancer remains low compared to developed countries but it has experienced a meteoric rise in recent years.

CRC is a tumor that develops from cells that line the inside lining of the colon or rectum. It is a malignant tumor that originates from a benign tumor called an adenomatous polyp that grows slowly and eventually becomes cancerous. Diet, aging and the environment are fundamental factors in the development of CRC.

Several treatments are being developed to reduce the risk of death from colorectal cancer and improve overall survival, including surgery, which remains the basic treatment, and chemotherapy.

**Key words:** Colorectal cancer, adenoma, adenocarcinoma, incidence