

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

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



جامعة بجاية
Tasdawit n Bgayet
Université de Béjaïa

Réf :.....

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

MASTER

Génétique Fondamentale et Appliquée

Thème

**Etude épidémiologique et
anatomopathologique du cancer colorectal au
niveau de la wilaya de Bejaia**

Présenté par :

MOUSSA Amine

Soutenu le : **30 Septembre 2021**

Devant le jury composé de :

Mr. AMIROUCHE	Adel	MAA	Président
Mme. OUAHMED	Hania	MCB	Encadreur
Mme. MAZOUZI	Chahira	Professeur	Co-encadreur
Mme. RAHMANI	Meriem	MAA	Examinatrice

Année universitaire 2020/2021

REMERCIEMENTS

Je voudrais tout d'abord remercier les membres de mon jury de memoire :

A mon encadreur, Madame Hania OUAHMED. Je vous remercie de m'avoir encadré pour mon mémoire. Merci d'avoir partagé vos connaissances et votre expérience, de m'avoir prodigué vos conseils depuis notre première rencontre et tout au long de ce travail. Merci pour votre rigueur scientifique, votre patience et pour la confiance que vous m'avez accordée. Veuillez-trouvez ici, encore une fois, ma plus sincère gratitude.

A Monsieur le président des jury Adel AMIROUCHE. Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail en qualité de rapporteur. J'ai le plaisir et l'honneur de voir mon travail jugé auprès de vous. Merci pour votre disponibilité. Veuillez accepter toute ma reconnaissance.

A Madame Meriem RAHMANI. Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail, et de témoigner l'aboutissement de mes études depuis l'année 2016. J'ai beaucoup appris auprès de vous depuis que j'ai eu la chance de vous avoir comme enseignante. Recevez mes remerciements les plus sincères pour des années empreintes de vos gentilleses.

Au Docteur Chariha MAZOUZI mon co-encadreur, chef du service d'oncologie du CHU de Bejaia, Je vous remercie de m'avoir accueillie au sein du service d'oncologie ou j'ai pu accomplir ce travail et d'avoir co-encadrée mon mémoire de fin d'étude. Merci pour votre rigueur scientifique et votre confiance.

Particulièrement, je voudrais dire merci à l'ensemble de ma famille, et aussi à mes amis et collègues, merci pour votre entourage et votre soutien. Je souhaite bon courage à ceux dont les études sont encore en cours.

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction :	1
Chapitre I : Synthèse bibliographique	Erreur ! Signet non défini.
I.1 Rappel sur le colon - rectum :	2
I.1.1 Rappels anatomiques :	2
I.1.2 Rappels histologiques :	3
I.2 Epidémiologie du cancer colorectal :	4
I.2.1 Dans le monde :	4
I.2.2 En Algérie :	5
I.2.3 Dans la wilaya de Bejaia :.....	6
I.3 Facteurs de risque du CCR :	6
I.3.1 Age et sexe :.....	6
I.3.2 Facteurs de risque lié à la génétique :	6
I.3.3 Facteur de risque lié à une maladie inflammatoire cryptogénétique de l'intestin : MICI	7
I.3.4 Facteurs de risque liés au mode de vie :.....	7
I.4 Anato-pathologie :	8
I.4.1 Macroscopie :.....	8
I.4.2 Microscopie :	8
I.4.3 Facteurs histopronostiques :.....	9
I.5 Carcinogénèse du CCR :	13
I.5.1 Mécanismes génétiques et moléculaire de la carcinogénèse :	13
I.5.2 Les mécanismes de la carcinogénèse dans les syndromes de prédisposition génétique :	18
I.6 Diagnostique et traitement :	18
I.6.1 Diagnostique :	19
I.6.2 Traitement :.....	21
II Partie pratique :	22
II.1 But :	22
II.2 Objectif :	22
II.3 Matériel et méthodes :	22
II.3.1 Volet épidémiologique :	22
II.3.2 Volet anatomopathologique :.....	26

II.4 Résultats :	31
II.4.1 Etude des paramètres épidémiologiques :	31
II.4.2 Antécédents et facteurs de risque :	34
II.4.3 Résultats de l'étude clinique et anatomopathologique :	37
II.4.4 Données de l'étude moléculaire :	42
II.5 Discussion :	44
Conclusion :	50

LISTE DES REFERENCES

ANNEXES

Résumé

Liste des figures :

Figure 1 : Anatomie globale et régions du gros intestin.....	3
Figure 2 : Histologie de la parois colique.....	4
Figure 3 : Tendances des CCR en Algérie chez l'homme 2008-2015.	Erreur ! Signet non défini.
Figure 4 : Tendances des CCR en Algérie chez la femme 2008-2015.....	7
Figure 5 : Comparaison de l'incidence du CCR dans la wilaya de Bejaïa et les autres wilaya.	Erreur ! Signet non défini.
Figure 6 : Différents types histologiques du cancer colorectal.	Erreur ! Signet non défini.
Figure 7 : Classification pTNM (2010, 7ème édition)	10
Figure 8 : Embole vasculaire; Engainement péri-nerveux	12
Figure 9 : Niveau d'aberration chromosomiques durant l'oncogenèse du CCR.....	14
Figure 10 : Voies de signalisation simplifiées des MAP kinase et PI3K/PTEN/AKT	15
Figure 11 : Signalisation KRAS et médicaments anti-EGFR	15
Figure 12 : Lymphocytes T humains exprimant ou pas APC.	16
Figure 13 : Modèle du système MMR de l'ADN et les voies moléculaires des CCR MSI+ ou (MSI-H)	17
Figure 14 : Schéma diagnostique des cancers colorectaux liés au syndrome de Lynch	20
Figure 15 : Fiche d'exploitation (page 1/2).....	24
Figure 16 : Fiche d'exploitation (page 2/2).....	25
Figure 17 : Pièce opératoire de 23cm de long reçue au niveau de l'anapath (Colon recto-sigmoïdien).....	26
Figure 18 : Image des prélèvements effectués au niveau de la masse tumorale	27
Figure 19 : Automate de circulation.....	27
Figure 20 : Station d'enrobage à paraffine.....	28
Figure 21 : Automate de déshydratation et coloration	30
Figure 22 : Lames montées et colorées et prêtes à observer sous microscope optique.....	30

Figure 23 : Répartition du CCR selon les tranches d'âge.	31
Figure 24 : Répartition du CCR selon le milieu de provenance des malades.	32
Figure 25 : distribution du CCR selon l'âge et le sexe.....	32
Figure 26 : Répartition du CCR selon le milieu de provenance des malades.	33
Figure 27 : Distribution des cas selon la commune de résidence.....	33
Figure 28 : Distribution des diabétiques selon le sexe.	34
Figure 29 : Distribution des cas d'HTA selon le sexe.	34
Figure 30 : Antécédents familiaux au CCR et leurs degrés de parenté.....	35
Figure 31 : Distribution des patients selon la consommation du tabac à fumer.....	36
Figure 32 : Image d'un adénocarcinome colique	37
Figure 33 : Image d'une pièce opératoire après incision (colon droit)	37
Figure 34 : Distribution des patients selon le siège tumoral.	37
Figure 35 : Distribution des patients selon le siège tumoral.	38
Figure 36 : Distribution selon le degré de différenciation.	38
Figure 37 : Image au microscope optique ; Aspect glandulaire d'un ADK (lieberkuhnien) ..	39
Figure 38 : Image au microscope optique d'une muqueuse saine	39
Figure 39 : Image au microscope optique d'une musculature saine	39
Figure 40 : Image au microscope optique d'une musculature infiltré par un ADK bien différencié.....	39
Figure 41 : Image au microscope optique d'un ADK mucineux	39
Figure 42 : Image au microscope optique d'un ADK a cellules en bague de chaton.....	39
Figure 43 : Image au microscope optique d'une embolie vasculaire	40
Figure 44 : Distribution selon la présence de métastase.	40
Figure 45 : Distribution des localisations métastatiques chez les patients.....	41
Figure 46 : Distribution des patients selon l'étendue du cancer (stade).....	41
Figure 47 : Taux des cas ayant fait le test des marqueurs moléculaires.....	42

Figure 48 : Statut mutationnel de NRAS.....	43
Figure 49 : Statut mutationnel de KRAS.....	45
Figure 50 : Distribution selon le statut d'instabilité microsatellitaire (MSI).	43

Liste des tableaux

Tableau I : Nouveaux cas et décès des 10 cancers les plus fréquents au monde.....	5
Tableau II : Regroupement des stades TNM.	11
Tableau III : Grade de différenciation de l'adénocarcinome colorectal	12
Tableau IV : fréquence des patients associés à un ATCD de CCR.	35
Tableau V : Fréquence des patients liés à un ATCD de la PAF.	35
Tableau VI : Fréquence des patients liés au MICI.....	35
Tableau VII : fréquence de consommation de viande rouge.	36
Tableau VIII : Fréquence de consommation d'alcool.	36
Tableau IX : répartition des cas selon la présence ou l'absence d'embole vasculaires et/ou d'engainement paranerveux.	40
Tableau X : distribution des cas selon le paramètre pT de la stadification pTNM.....	42
Tableau XI : distribution des cas selon le paramètre pN de la stadification pTNM.	42
Tableau XII : distribution des cas selon le paramètre pM de la stadification pTNM.....	42

Liste des abréviations

5FU : 5 Fluoro-uracile.

ADK : adénocarcinome.

ADN : acide désoxyribonucléique.

AJCC : American Joint Commitee on Cancer.

APC : Adenomatous Polpyposis Coli .

CCR : Cancer Colorectal .

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire .

CIN : chromosome instability .

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor.

EPH : Etablissement public hospitalier.

FOLFOX 4 5-fluoro-uracile, leucovorin et oxaliplatine).

FOLFOX 5 Fluoro-uracile et Oxaliplatine..

HNPCC : Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer.

HTA : Hypertension artérielle.

IGFR : Insulin-Like Growth Factor Receptor.

IHC : Immuno-Histo-Chime.

IRM : Imagerie Par Résonance Magnétique .

KRAS : Kirsten rat sarcoma virus.

LOH : Loss Of Heterozygosity .

LV5FU2 :5 Fluoro-uracile + Folate de calcium.

MAP : Mitogen-Activated Protein .

MAPK : Mitogen-Activated Preteine Kinase .

MICI : Maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin.

MLH1 : mutL homolog 1

MSH2 : mutS protein homolog 2

MSH6 : mutL homolog 6.

MMR : Mismatch Repair.

MSI : Micro Satellite Instability.

MSS : Micro Satellite Stability.

NFAT : Nuclear Factor of Activated T-cells.

NRAS : Neuroblastome Rat Sarcoma Virus.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PAF : Polypose Adénomateuse Familiale.

PI3K : Phospho-Inositide 3-kinase.

PTEN : Phosphatase Protein Homolog to Tension.

RCUH : Rectocolite ulcéro hémorragique.

TDM : Tomodensitométrie.

TNM : Tumor, Nodes, Metastasis.

HAS Haute Autorité de Sant

Introduction :

Le cancer colorectal (CCR) est l'un des cancers qui touchent principalement les pays industrialisés. Au fil des ans, nous assistons à un regain de ce cancer dans les pays les moins développés ou en voie de développement, tels que les pays du Maghreb dont l'Algérie, du fait de la transition épidémiologique et des changements de mode de vie (Leux *et al.*, 2008). En Algérie, le cancer colorectal est classé en deuxième position des cancers les plus fréquents, après le cancer du poumon chez l'homme et celui du sein chez la femme. La wilaya de Bejaia enregistre le plus grand nombre de cas de CCR comparé aux autres wilaya en 2015 (Hamdi *et al.*, 2017).

Des facteurs de risque actuellement bien reconnus sont incriminés dans sa genèse, ces facteurs sont liés au mode de vie tels que la consommation de viande rouge de tabac, l'alcool et de médicaments ou à la présence de maladie telles que le diabète, les maladies chroniques inflammatoires comme la maladie de Crohn et la rectocolite ulcéro-hémorragique ou des facteurs génétiques (familial) tel que les antécédents au CCR et le syndrome de Lynch et la polypose adénomateuse familiale (PAF) (Faivre *et al.*, 2001).

Les cancers colorectaux peuvent dériver dans 80 % des cas d'une mutation somatique représentant la lignée sporadique, ils surviennent dans un contexte familial dans 15 % des cas et sont liés à une prédisposition génétique dans environ 5 % des cas (Belhamidi *et al.*, 2018).

Le développement du CCR est attribué à la perte de stabilité génomique conduisant à l'acquisition génétique de mutations multiples, ceci comprend dans un premier temps les instabilités chromosomiques (CIN) causé par des mutations principalement au niveau des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs, tel que les gènes des protéines KRAS, NRAS, EGFR, BRAF et APC, et dans un second temps les instabilités microsatellites (MSI), causées par des mutations au niveau du système de réparation de l'ADN (DNA Mis-Match Repair : MMR). Ceux-ci sont considérés comme des marqueurs de biologie moléculaire, qui permettent d'indiquer le type de thérapie ciblée adéquate (Chen *et al.*, 2016; Dreyer *et al.*, 2016).

L'objectif de cette étude est de mettre en exergue la situation épidémiologique de cette maladie au niveau de la wilaya de Bejaia inscrits au niveau du CHU Khelil Amrane et de s'initier à la connaissance et à l'utilisation des approches et techniques biologiques, appliquées dans le diagnostic du cancer colorectal à savoir les examens anatomopathologiques et histopathologie.

I.1 Rappel sur le colon - rectum :

I.1.1 Rappels anatomiques :

L'intérêt du rappel anatomique étant de réaliser un pronostic lors d'un examen macroscopique (Jung *et al.*, 2013).

Le colon, ou gros intestin est la portion du tube digestif comprise entre la valvule iléo caecal et le rectum, il a une longueur d'environ 150 cm et comporte plusieurs parties : le colon droit, le colon transverse, le colon gauche et le rectum (Figure 1).

Le colon droit est vascularisé par l'artère mésentérique supérieure, comprenant le caecum et l'appendice, suivis du colon ascendant qui mesure 8 à 15 cm de diamètre. L'angle droit unit le colon droit et le transverse.

Le colon gauche est vascularisé par l'artère mésentérique inférieure et il est lié au colon transverse par l'angle colique gauche.

La suite s'agit du colon sigmoïde qui est mobile dont la longueur est variable. Il se termine par le rectum. Celui-ci mesure environ 15 cm de long ; situé devant le sacrum. Constitué d'une ampoule rectale et d'un canal anal (Martini *et al.*, 2012).

Le mésentère est un tissu conjonctif grasseux qui contient des vaisseaux sanguins, des nerfs, des vaisseaux et des ganglions lymphatiques. L'examen microscopique de l'ensemble de ces ganglions permet de rechercher leurs envahissements tumoraux (Youness *et al.*, 2016).

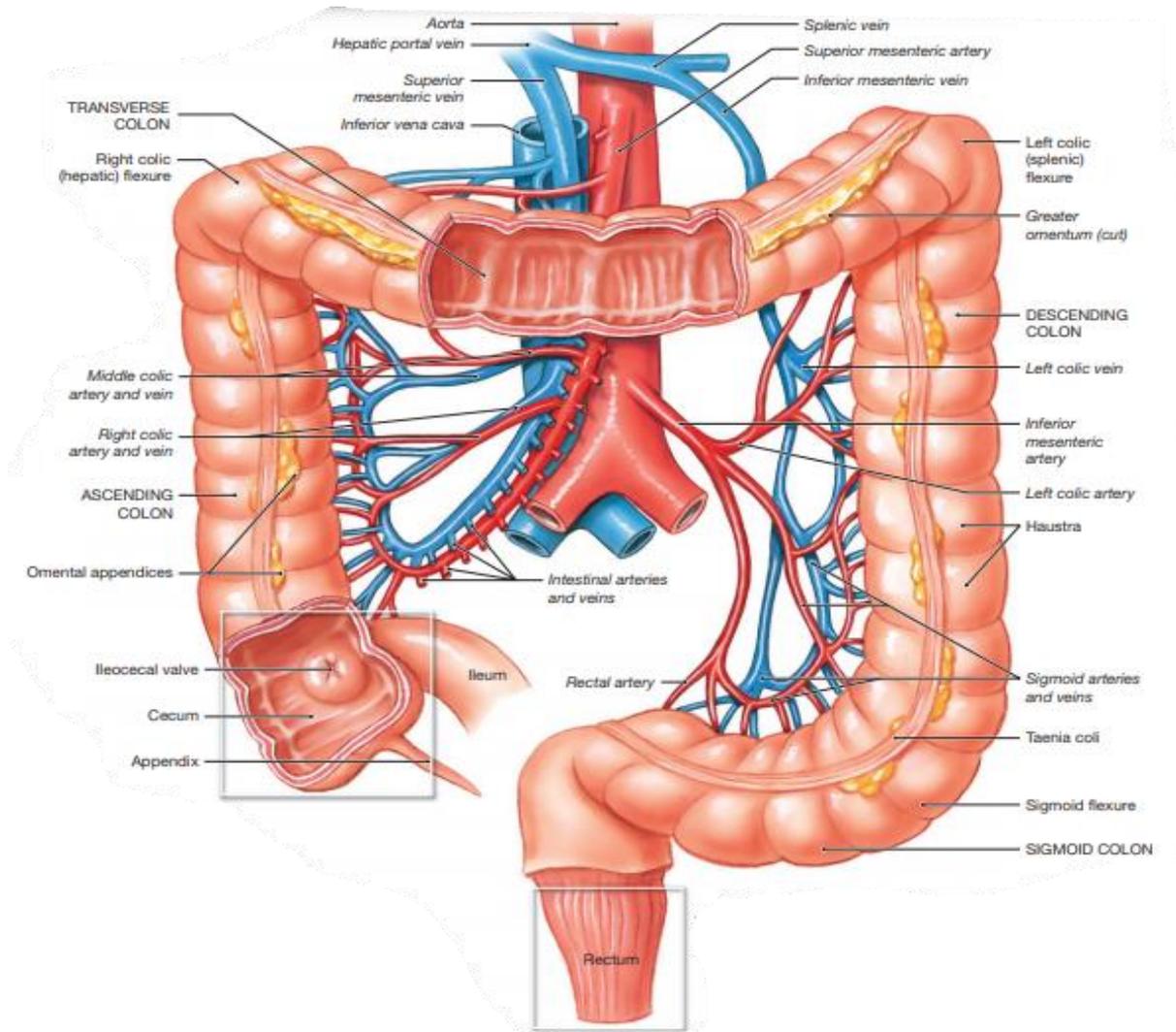


Figure 1 : Anatomie globale et régions du gros intestin (Martini *et al.*, 2012).

I.1.2 Rappels histologiques :

La détermination de la stadification pTNM dépend de l'extension pariétal, constituant un facteur pronostique.

L'histologie colorectale est majoritairement uniforme, elle comprend cinq couches de l'intérieur vers l'extérieur :

La muqueuse revête la lumière du colon et du rectum, en majorité des cellules caliciformes qui s'invagine dans la muqueuse en cryptes de Lieberkühn (Meilleroux *et al.*, 2016). Elle est constituée de : l'épithélium de surface, des cryptes, des glandes, et de chorions.

C'est de cet épithélium que naissent les adénocarcinomes.

La sous muqueuse constitue un tissu conjonctif entourant la muqueuse, contenant des glandes muqueuses, des vaisseaux sanguins et lymphatiques et des nerfs.

La musculaire est formée d'un anneau interne de fibre musculaire et d'un autre externe fait de longues fibres musculaires.

La sous-séreuse ou le méso rectum : La sous-séreuse correspond à un tissu adipeux et vascularisé, contourné par la séreuse (péritoine) celle-ci est la couche la plus externe au niveau du colon.

Au niveau du rectum la séreuse est majoritairement absente, et le tissu adipeux péri-rectal au-delà de la musculaire est nommé méso rectum (Martini *et al.*, 2012; Meilleroux *et al.*, 2016).

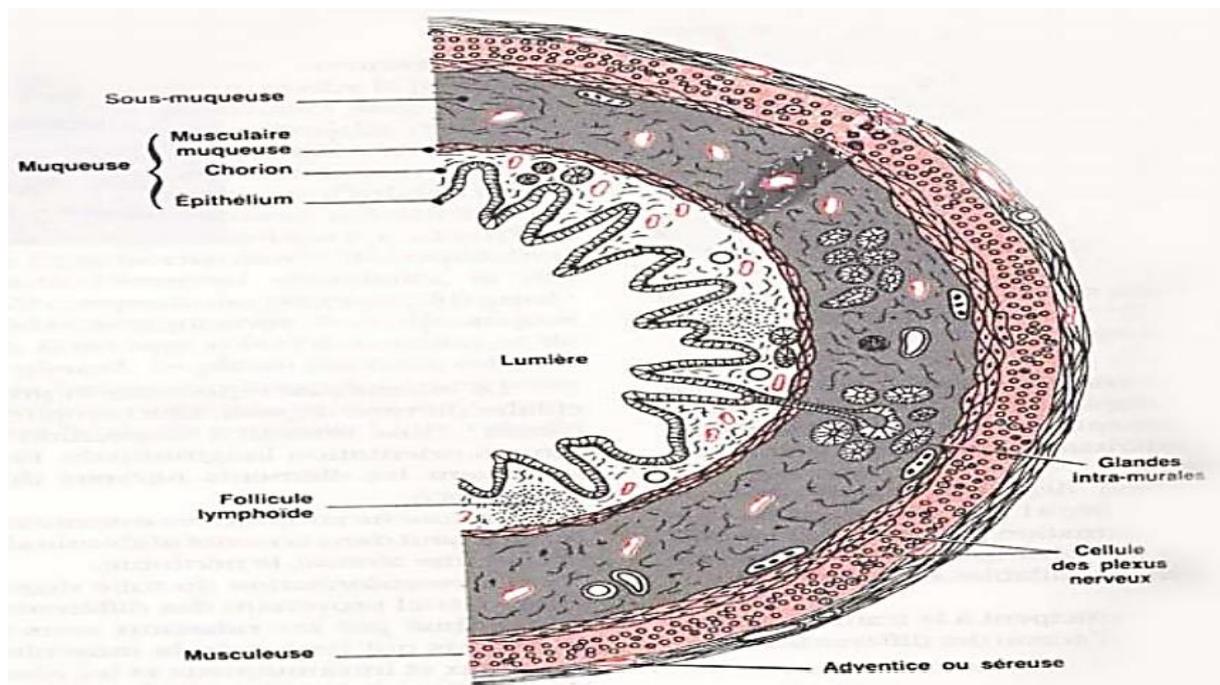


Figure 2 : histologie de la paroi colique (Youness 2016).

I.2 Epidémiologie du cancer colorectal :

I.2.1 Dans le monde :

En 2018 à l'échelle mondiale, plus de 1.8 millions de nouveaux cas de cancer colorectal sont diagnostiqués chaque année et 881 000 en meurt (tableau I), le classant 3ème en terme d'incidence (10,2% chez l'homme et 9,5% chez la femme) après le cancer du poumon et du sein, et en 2^{ème} position en terme de mortalité (9,2%) après le cancer du poumon (Bray *et al.*, 2018).

Tableau I : Nouveaux cas et décès des 10 cancers les plus fréquents au monde (Globocan *et al.*, 2018).

SITE DE CANCER	NB. DE NOUVEAUX CAS (% PARMIS TOUTS LES SITES)	NB. DE DÉCÈS (% PARMIS TOUTS LES SITES)
<i>Poumon</i>	2,093,876(11.6)	1,761,007(18.4)
<i>Sein</i>	2,088,849(11.6)	626,679(6.6)
<i>Prostate</i>	1,276,106(7.1)	358,989(3.8)
Colon	1,096,601(6.1)	551,269(5.8)
<i>Peau (non-mélanome)</i>	1,042,056(5.8)	65,155(0.7)
<i>Estomac</i>	1,033,701(5.7)	782,685(8.2)
<i>Foie</i>	841,080(4.7)	781,631(8.2)
Rectum	704,376(3.9)	310,394(3.2)
<i>Œsophage</i>	572,034(3.2)	508,585(5.3)
<i>Col de l'utérus</i>	569,847(3.2)	311,365(3.3)

Le taux d'incidence au cancer colorectal est de 2 à 3 fois supérieur dans les pays à indice de développement humain (IDH) élevé (Bray *et al.*, 2015).

I.2.2 En Algérie :

Selon les résultats du Globocan 2018, le nombre estimé de nouveau cas de CCR est de 5537 avec 2984 décès par an en Algérie, classé second (10,4% des cancers) avant celui du sein (22,3%), avant le cancer du poumon (7,2%).

Sa tendance dans notre pays ne cesse de croître dû aux changements de mode de vie et la transition épidémiologique (Figure 3 et 4) (Fidler *et al.*, 2016).

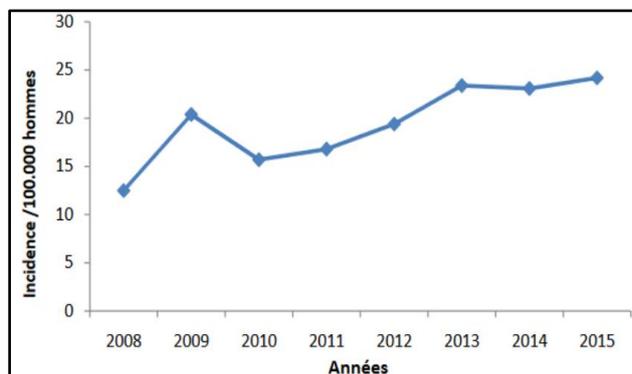


Figure 4 : Tendence des CCR en Algérie chez l'homme 2008-2015 (AJHS 2020).

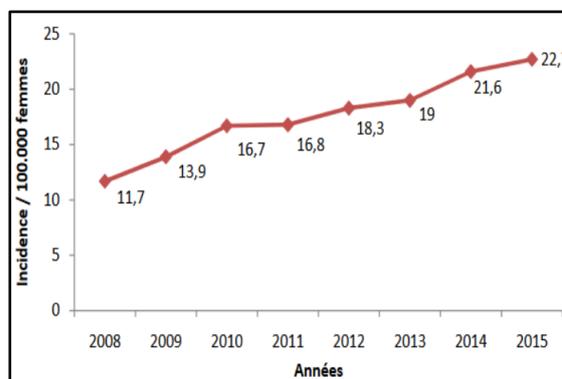
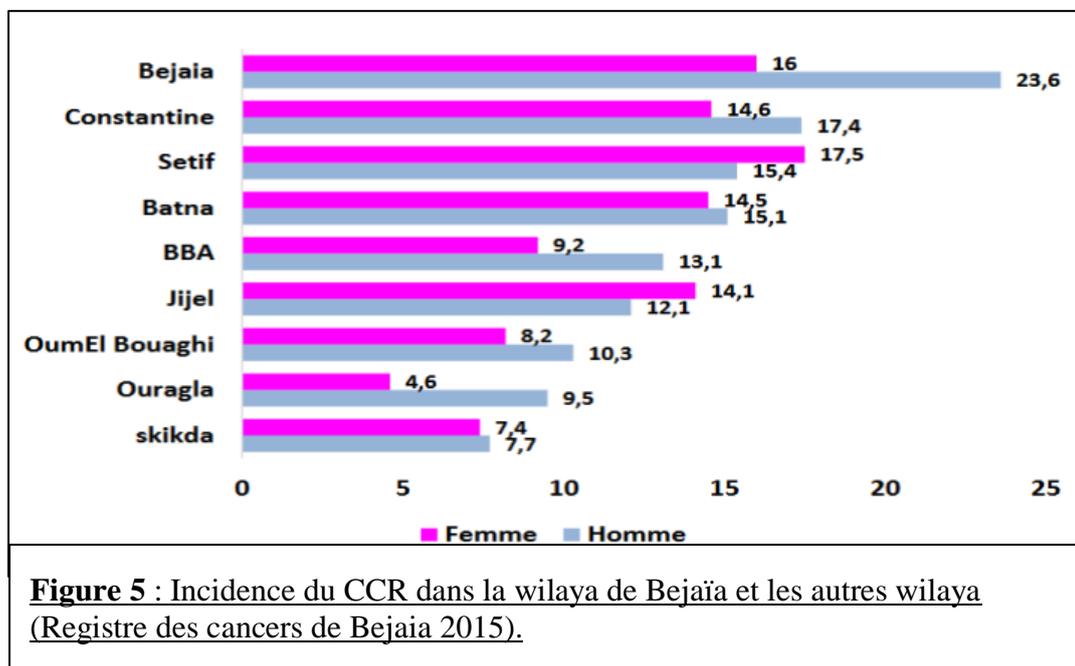


Figure 3 : Tendence des CCR en Algérie chez la femme 2008-2015 (AJHS 2020).

I.2.3 Dans la wilaya de Bejaia :

En 2015, la wilaya de Bejaia enregistre le plus grand taux d'incidence parmi les autres wilaya, évalués à 23,6/100.000 chez l'homme (côlon : 14,7/100.000 et rectum : 8,9/100.000), chez la femme à 16/100.000 (côlon : 10,2/100.000 et rectum : 5,8/100.000) (Figure 5) (Registre des cancers de Bejaia 2015).



I.3 Facteurs de risque du CCR :

I.3.1 Age et sexe :

Le principal facteur de risque du cancer colorectal est l'âge supérieur à 50 ans ainsi que le sexe masculin dont le risque relatif $R^2=2$.

Le risque d'avoir un cancer colorectal dans la population âgée de 50 à 74 ans est estimé à 3,5 % (Has *et al.*, 2017).

I.3.2 Facteurs de risque lié à la génétique :

La proportion de 12 à 35 % du risque de cancer colorectal peut être attribuée à des facteurs génétiques d'après les études sur les jumeaux (Jiao *et al.*, 2014)

Les formes héréditaires clairement identifiées comme le syndrome de Lynch et la polypose adénomateuse familiale (formes déterminées par des anomalies génétiques bien caractérisées) sont responsables de moins de 4 % des cancers colorectaux.

Les études d'association pangénomique ont identifié un nombre croissant de polymorphismes nucléotidiques (SNPs) associés avec une augmentation du risque de cancer colorectal (Peters *et al.*, 2013; Whiffin *et al.*, 2014).

I.3.2.1 Présence d'antécédents familiaux de cancer colorectal ou de polype adénomateux :

Les sujets ayant un parents au premier degré atteints d'un cancer colorectal ont un risque plus élevé de développer un cancer colorectal (Boutron *et al.*, 1995).

Il existe également un sur-risque de cancer dans la fratrie et chez les enfants d'une personne ayant eu un antécédent familial de polype adénomateux dont la taille est supérieure à 1 cm (Belloul *et al.*, 2020).

I.3.2.2 Présence d'un antécédent personnel de cancer colorectal :

Chez un malade ayant une résection complète d'un CCR, le risque d'un nouveau cancer colorectal est significativement plus élevé dans les cinq premières années (Has *et al.*, 2017).

I.3.3 Facteur de risque lié à une maladie inflammatoire cryptogénétique de l'intestin : MICI

Le CCR développé sur une colite chronique que ça soit une rectocolite ulcère-hémorragique (RCUH) ou de la maladie de Crohn représentent 1 à 2% des CCR.

D'après une méta-analyse de 116 études publiée en 2001, le risque cumulé de développer un CCR en cas de RCH était de 2 % après 10 ans d'évolution de la maladie, 8 % après 20 ans et 18% après 30 ans (Anamorphik *et al.*, 2019).

I.3.4 Facteurs de risque liés au mode de vie :

I.3.4.1 Le diabète de type 2 : Ceci pourrait être expliqué par un temps de transit intestinal plus long entraînant un plus grand temps d'exposition aux agents potentiellement cancérigènes pour la muqueuse intestinale (Larsson *et al.*, 2005).

I.3.4.2 L'Hypertension artérielle (HTA) :

Une pression artérielle supérieure à la normale majore de façon significative le risque de développer un cancer de 10 à 20 % chez l'homme selon une étude. Il a été aussi émis comme hypothèse qu'il soit possible que l'hypertension témoigne d'un mode de vie qui pourrait favoriser le cancer chez certaines personnes prédisposées (Stocks *et al.*, 2012).

I.3.4.3 La consommation d'alcool :

L'effet dépend de la quantité totale d'alcool consommée. Les mécanismes en jeu sont la carence en folate et la transformation de l'alcool en acétaldéhyde (molécule cancérigène) par le microbiote colique. L'alcool est classé dans le groupe 1 dit agents nutritionnels cancérigènes pour l'homme (Simion *et al.*, 2012).

I.3.4.4 La consommation de tabac :

Le risque de cancer colorectal augmente avec le nombre d'années de tabagisme, le nombre de cigarettes/jour et le nombre de paquets/année.

Le risque combiné tabac-alcool, chez les consommateurs importants d'alcool (> 60 g/j) et de tabac, est 8,6 fois plus élevé que celui des non-fumeurs buvant moins de 10 g/j d'alcool (Serafim *et al.*, 2008).

I.3.4.5 Régime alimentaire :

La consommation des viandes rouges et de charcuterie augmente le risque de CCR de 29% par portion de viande consommée de 100 g/j et de 21% par portion de 50 g de charcuterie/j.

les mécanismes en jeu sont liés à la production de composés N nitrosés cancérogènes, de radicaux libres et de cytokines pro-inflammatoires liés à l'excès de fer héminique (Imad *et al.*, 2019).

I.4 Anatomo-pathologie :**I.4.1 Macroscopie :**

A la coupe, la plupart des tumeurs ont un aspect homogène, de couleur grise, blanchâtre. Dans le cas de tumeurs mucineuses, elles ont un aspect gélatineux.

Ces tumeurs peuvent être responsables de complications résultantes à des sténoses, ou de perforations qui sont visibles macroscopiquement (Belloul *et al.*, 2020).

I.4.2 Microscopie :

Le type histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome (ADK) dit « lieberkhünien » qui représente environ 90% des CCR (Boyle *et al.*, 2008).

En fonction du degré de ressemblance avec les glandes de lieberkuhn de la muqueuse colique normale, l'évaluation du degré de différenciation pourra être effectuée.

Plusieurs autres types histologiques ont été décrits :

L'adénocarcinome mucineux ou colloïde représente 5 à 15% des CCR formant de larges flaques de mucus dans plus de 50% de la tumeur. Le carcinome à cellules isolées (ADK à cellules en bagues de chaton) représentant 0.1 à 2.4% des CCR. Les plus rares d'entre eux sont des carcinomes médullaire, d'ADK festonnés et de carcinomes indifférenciés (Figure 6) (Greene *et al.*, 2002).

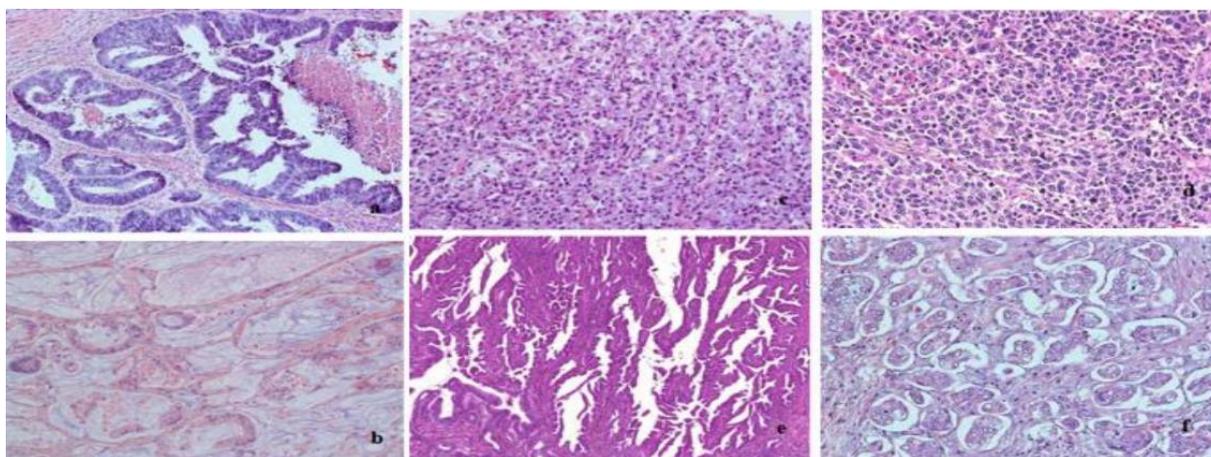


Figure 6 : les différents types histologique du cancer colorectal.

a) ADK lieberkhünien bien différencié (HE x200) ; b) ADK mucineux ; (HE x100) ; c) Carcinome à cellules isolées (HE x200) ; d) Carcinome médullaire (HE x 200) ; e) ADK festonné (HE x100); f) Carcinome micro papillaire (HE x 200) (Belloul *et al.*, 2020).

I.4.3 Facteurs histopronostiques :

I.4.3.1 Stade tumoral : stade TNM pathologique, TNM clinique et stadification :

L'évaluation du stade d'évolution d'un cancer revient, en pratique, à évaluer l'étendue du cancer.

Le TNM indique le degré d'étendue de la tumeur. Le « T » (Tumor) décrit l'extension locale de la tumeur primitive, le « N » (Nodes) décrit l'extension dans les ganglions régionaux et le « M » (Metastasis) décrit l'extension à distance.

Le TNM clinique, ou cTNM, est le TNM déterminé au moment du diagnostic **après l'examen clinique** consistant de colonoscopie, IRM (imagerie par résonance magnétique), et la TDM TAP (Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvien) la classification est faite selon les règles du TNM, *Classification of Malignant Tumours* (Figure 7) (Sobin *et al.*, 2009).

Le TNM pathologique, ou pTNM, est le TNM déterminé après la **résection de la tumeur** primaire et l'étude **anatomopathologique**. Il n'est pas toujours possible de remplir ce pTNM.

<p>Stade pTNM (2010, 7^e édition)</p> <p>Tumeur primitive</p> <ul style="list-style-type: none">• T0 : pas de tumeur retrouvée• Tis : carcinome in situ ou carcinome intramuqueux• T1 : tumeur envahissant la sous-muqueuse• T2 : tumeur envahissant la musculature• T3 : tumeur envahissant la sous-séreuse ou le mésorectum• T4 :– T4a : tumeur envahissant la séreuse (péritoine)– T4b : tumeur envahissant un organe de voisinage <p>Ganglions régionaux</p> <ul style="list-style-type: none">• Nx : ganglions non évalués• N1 : métastase dans 1 à 3 ganglions– N1a : 1 ganglion métastatique– N1b : 2 ou 3 ganglions métastatiques– N1c : présence de dépôts tumoraux dans la sous-séreuse/le mésorectum, sans structure ganglionnaire reconnaissable• N2 : plus de 3 ganglions métastatiques– N2a : 4 à 6 ganglions métastatiques– N2b : 7 ou plus ganglions métastatiques <p>Métastase à distance</p> <ul style="list-style-type: none">• M0 : pas de métastase à distance• M1 : métastases à distance– M1a : métastases à distance à un organe unique– M1b : métastases à distance à plusieurs organes ou au péritoine

Figure 7 : classification pTNM (2010, 7^{ème} édition) (Sobin *et al.*, 2009)

Cette classification est regroupée dans ce qu'on appelle des stades, afin de décrire l'état général du patient et l'évolution générale du cancer (Tableau II).

- Le stade 0 correspond à une tumeur in situ n'ayant touché que la muqueuse
- Le stade 1 correspond à une tumeur unique et de petite taille infiltrant la musculature.
- Le stade 2 correspond à un volume local plus important et un envahissement du mur colique.
- Le stade 3 correspond à un envahissement des ganglions lymphatiques et/ou des tissus avoisinants.
- Le stade 4 correspond à une extension plus large et/ou une dissémination dans l'organisme sous forme de métastases.

Tableau II : Regroupement des stades TNM (Sobin *et al.*, 2009).

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	Tout T	N1, N2	M0
Stade IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Stade IIIB	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
Stade IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stade IVA	Tout T	Tout N	M1a
Stade IVB	Tout T	Tout N	M1b

I.4.3.2 Le grade de différenciation :

L'évaluation du grade de différenciation selon l'OMS reposait auparavant sur quatre grades, et sur une évaluation semi-quantitative du pourcentage de glandes. La dernière version de la classification OMS (2010) propose uniquement deux grades, le bas grade, regroupant tumeurs bien et moyennement différenciées et le haut grade, regroupant les tumeurs peu ou indifférenciées (Tableau III). Selon l'OMS, ce grade doit être appliqué uniquement aux ADK lieberkhüniens (Barret *et al.*, 2012).

Tableau III : Grade de différenciation de l'adenocarcinome colorectal (Libutti *et al.*, 2018)

Formation glandulaire	Catégorie de différenciation	Grade	Nouvelle classification
> 95%	Bien différenciée	1	Bas grade (BG)
50-95%	Moyennement différenciée	2	
0-49%	Peu différenciée	3	Haut grade (HG)
Absence de formation glandulaire, ou autre contingent	Indifférenciée	4	

I.4.3.3 Emboles vasculaires :

Il s'agit de la présence de cellules tumorales au sein de structures vasculaires, ceci augmente le risque de métastases ganglionnaires et à distance (Fletcher *et al.*, 2002).

I.4.3.4 Engainements péri-nerveux :

Il s'agit d'une infiltration de cellules tumorales autour et dans le nerf. Leur valeur pronostique n'est pas aussi clairement établie que pour les emboles, et les études restent contradictoires, ils sont cependant pris en considération quant à la prescription de chimiothérapie adjuvante chez les patients de stade II (Thomassin *et al.*, 2015).

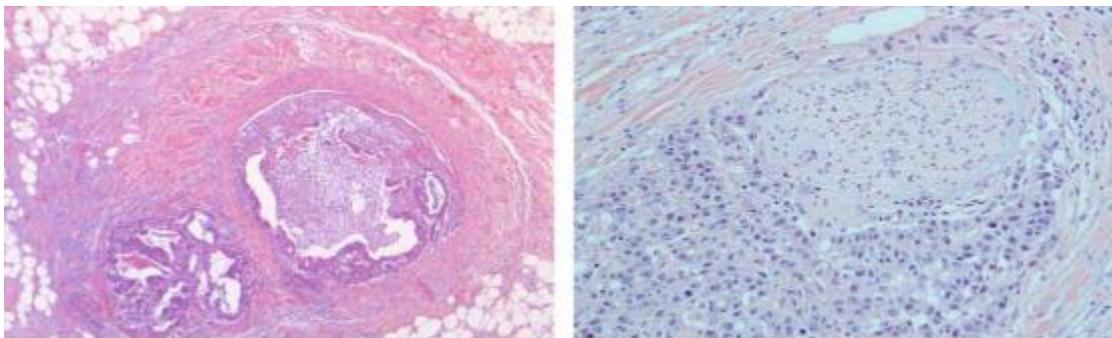


Figure 8 : Embole vasculaire (HE X100) à gauche; Engainement péri-nerveux (HE X 200) à droite (Belloul *et al.*, 2020).

I.5 Carcinogénèse du CCR :

Le cancer colorectal est causé par l'accumulation de mutations dans différents gènes dans les cellules qui composent la muqueuse, certains de ces gènes sont des oncogènes, c'est-à-dire, codant une protéine jouant un rôle dans le contrôle de la prolifération cellulaire, des altérations à ce niveau peuvent développer une tumeur par anomalie du contrôle de la division cellulaire avec activation du processus de prolifération. D'autres sont des gènes suppresseurs de tumeur, c'est-à-dire, des gènes qui exercent normalement un rôle inhibiteur sur la division cellulaire, ils inhibent donc le développement de tumeur et dans ce cas des mutations à ce niveau sont responsables du développement d'une tumeur par anomalie de la régulation de la division cellulaire avec croissance tumorale (Belhamidi *et al.*, 2018; Nagtegaal *et al.*, 2020).

Ces mutations conduisent à une prolifération excessive et incontrôlée de ces cellules, conduisant à la formation d'adénomes ou de polypes adénomateux. Ces polypes peuvent se développer secondairement à des tumeurs malignes, qui peuvent s'infiltrer progressivement dans l'épaisseur de la paroi colorectale puis s'étendre loin pour provoquer des métastases (Nagtegaal *et al.*, 2020).

Les cancers colorectaux sont sporadiques dans 80 % des cas, surviennent dans un contexte familial dans 15 % des cas et sont liés à une prédisposition génétique dans environ 5 % des cas, les mécanismes de carcinogénèse diffèrent, cependant il semble que les voies de signalisation impliquées dans la transformation maligne des cellules épithéliales coliques soient identiques dans les différents mécanismes (Belhamidi *et al.*, 2018; Leux *et al.*, 2008).

I.5.1 Mécanismes génétiques et moléculaire de la carcinogénèse :

À ce jour, deux principaux groupes de CCR sont définis suivant le type d'instabilité qui leur est associé :

- Les carcinomes avec pertes d'hétérozygotes (instabilité chromosomique) (LOH+).
- Les carcinomes avec instabilité des microsatellites (MSI+).

I.5.1.1 L'instabilité chromosomique :

Observé dans la majorité des tumeurs colorectales (polyadénomatoase familiale(PAF) et 85 % des cancers sporadiques), il est défini par des pertes ou de gains de chromosomes entiers ou de fragments de chromosomes où il a été identifié une perte de gènes suppresseurs de tumeurs

(figure 9), il s'agit des gènes : APC (adenomatous polyposis coli); le gène KRAS et le gène P53 (Belhamidi *et al.*, 2018).

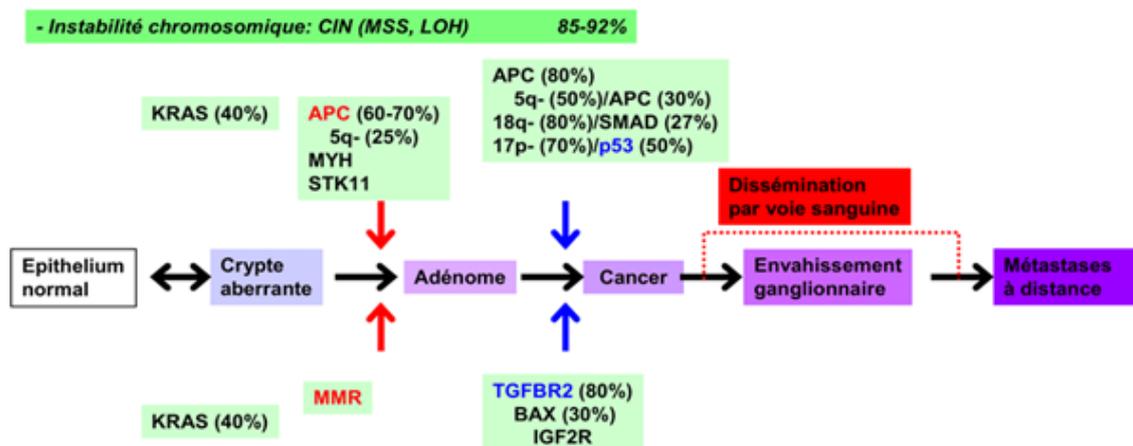


Figure 9 : Les niveau d'aberration chromosomiques durant l'oncogénèse du CCR (Olschwang *et al.*, 2008).

La voie de signalisation RAS/RAF/MAPK intervient dans la régulation de la prolifération, de la survie par inhibition de l'apoptose, de la différenciation, de la migration cellulaire et l'angiogenèse, après une cascade de phosphorylations successives, cette voie est activé par des récepteurs de facteurs de croissance qui sont l'EGFR et les autres membres de la même famille : l'IGFR et le PDGFR (Lepage *et al.*, 2007; Youness *et al.*, 2016).

Dans le cas du CCR cette voie est anormalement activée par la surexpression du récepteur EGFR mais aussi par des mutations des proto-oncogènes KRAS et BRAF.

La surexpression de l'EGFR est observée dans 30 à 80% des CCR sporadique (Youness *et al.*, 2016).

- **Le gène KRAS** code une protéine activée par l'EGFR, il intervient dans le contrôle du cycle cellulaire et l'organisation du cytosquelette, une mutation faux sens des exons 2, 3 et 4 de ce gène induit une activation permanente indépendante de la fixation du facteur de croissance. Ces mutations sont observées dans environ 50% des CCR sporadiques.

- **L'oncogène BRAF** : De la famille des RAF, il participe à la voie de signalisation des MAP kinases. Une anomalie au niveau de ce gène est présente dans 5 à 10% des CCR sporadique.

Une autre grande voie de signalisation : la voie PI3K/AKT. Elle est également activée par l'EGFR, soit directement soit par intermédiaire de la protéine KRAS (Figure 10).

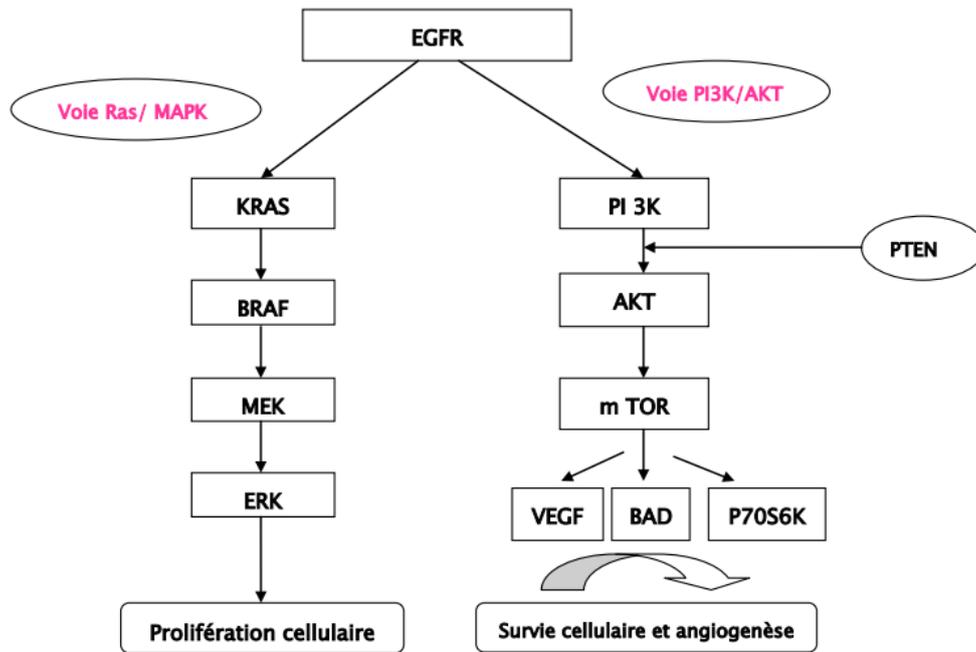


Figure 10 : Voies de signalisation simplifiées des MAP kinase et PI3K/PTEN/AKT (Youness *et al.*, 2016)

Deux anti-EGFR (cetuximab et panitumumab) sont disponibles dans le traitement des CCR métastatiques. Leur prescription était initialement conditionnée par l'absence de mutation du gène KRAS dans la tumeur (Figure 11).

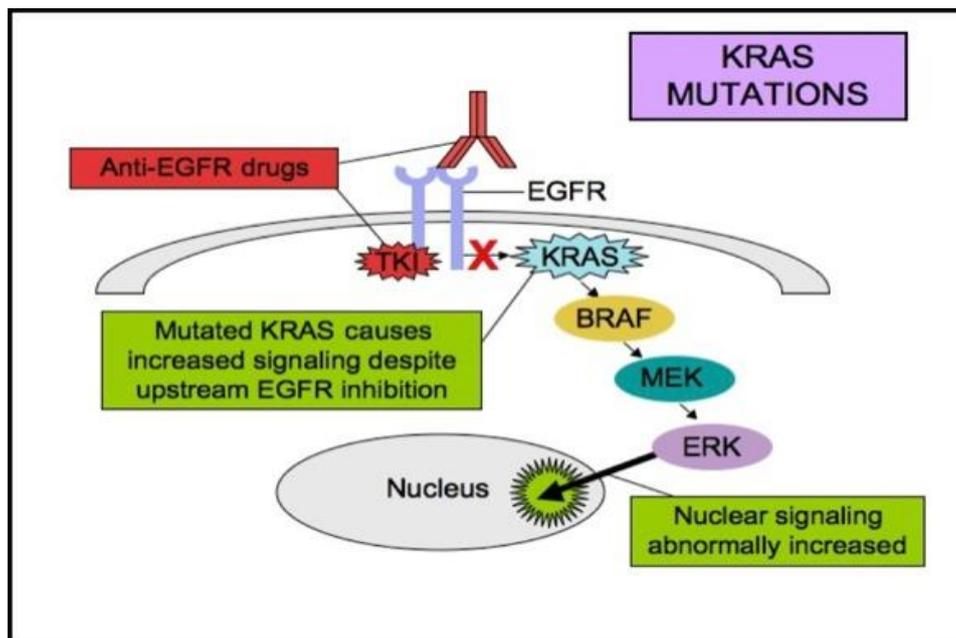


Figure 11 : Signalisation KRAS et médicaments anti-EGFR (« The Trouble With KRAS » s. d.)

- L'oncogène **NRAS** est muté entre 1 et 6% des CCR.

- Le gène **APC** code la protéine APC qui assure l'activation des lymphocytes T grâce au facteur NFAT. Une anomalie du gène APC peut réduire la présence du facteur NFAT induisant l'inactivation des lymphocytes T régulateurs anti-tumorales conduisant à des conditions favorables au développement du cancer.

Le rôle de l'APC est aussi présent dans la structuration et différenciation des cellules intestinales étant une protéine associée au squelette cellulaire de ces dernières (Figure 11) (Agüera-González *et al.*, 2017).

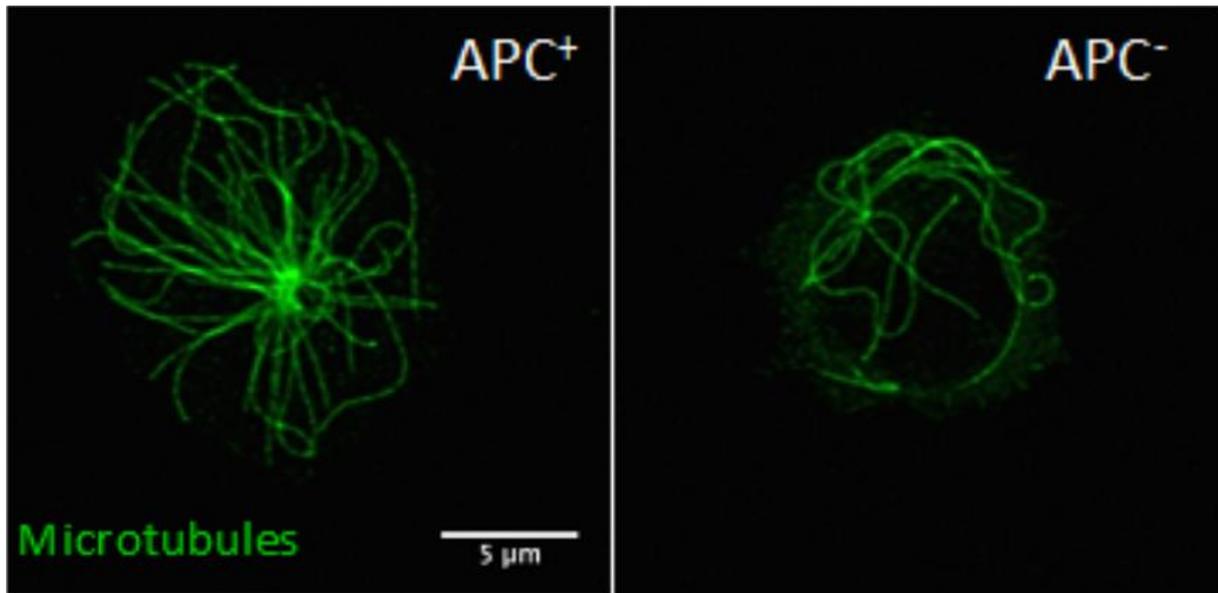


Figure 12 : Lymphocytes T humains exprimant ou pas APC. Le manque d'APC perturbe l'organisation du cytosquelette de microtubules (filaments verts) (Agüera-González *et al.*, 2017)

I.5.1.2 L'instabilité microsatellitaire :

Présent dans 15% des CCR sporadiques et 95% du syndrome de Lynch (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer : HNPCC), il est sous-tendu par une instabilité au niveau des loci de type microsatellite causé par un défaut de réparation des mésappariements de l'ADN lors de la réplication.

Les tumeurs appartenant à ce groupe ont un phénotype appelé « microsatellite instability : MSI+ » ou bien « Replicative Error : RER+ »

Les microsatellites sont des séquences répétées largement répandues dans le génome humain, les mésappariements à ce niveau sont normalement présents et réparés grâce à un système de

réparation (DNA Mis-Match Repair : MMR). Ce système est essentiellement composé de 4 gènes (MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2) (Figure 13). La perte de fonction d'une seule des protéines impliquées dans ce système est responsable de son inactivation, d'une perte de la fidélité de la réplication et d'une accumulation de mutations secondaires dont les conséquences peuvent être délétères de nombreux gènes impliqués dans la voie de contrôle du cycle cellulaire, de l'apoptose et de la réparation de l'ADN peuvent être inactivés, en particulier les facteurs de transcription TCF-4 ou E2F4, les gènes du récepteur type II du TGFβ et IGF impliqués dans la voie de signalisation du TGFβ, le gène PTEN, le gène BAX impliqué dans la voie apoptotique, le gène P53 (Colle *et al.*, 2019).

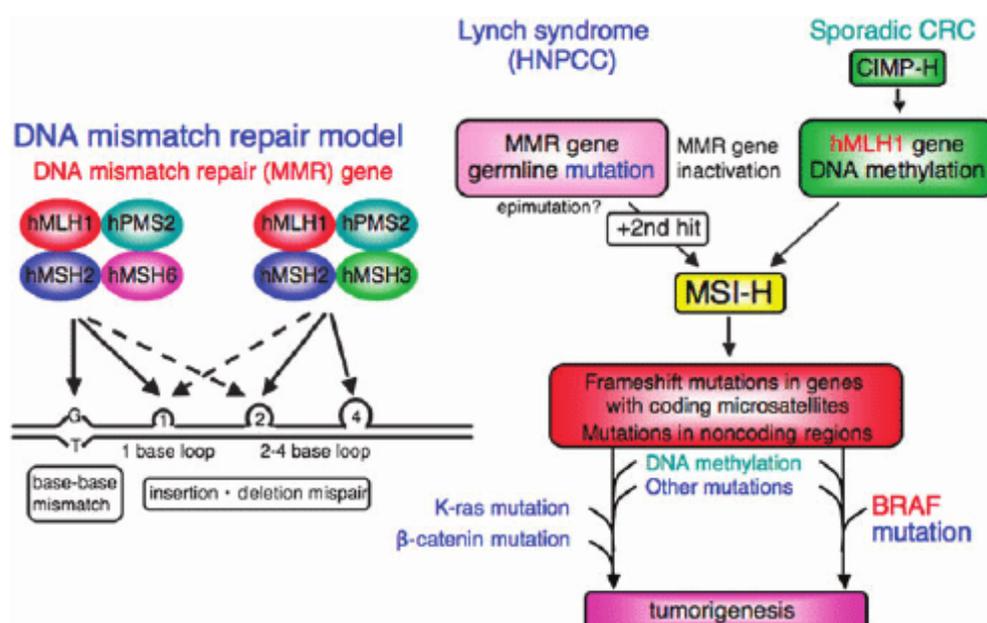


Figure 13 : un modèle du system MMR de l'ADN et les voies moléculaires des CCR MSI+ ou (MSI-H) (Imai *et al.*, 2008).

La mutation du gène BRAF est observée plus fréquemment dans les CCR de phénotype MSI que dans les CCR de phénotype MSS (microsatellite stable) (35% versus 5%). Plus spécifiquement, les CCR survenant dans le cadre d'un syndrome de Lynch ne présentent que des mutations de KRAS, tandis que les mutations de BRAF surviennent exclusivement et de façon inexplicée dans des CCR MSI sporadiques présentant une méthylation du gène MLH1 (Jeanteur *et al.*, 2001; Killian *et al.*, 2007).

I.5.2 Les mécanismes de la carcinogenèse dans les syndromes de prédisposition génétique :

Les personnes atteintes du syndromes de lynch ou de la polypose adénomateuse familiale (PAF) constituent un groupe à risque très élevé d'atteinte au CCR, il s'agit d'une prédisposition génétique héréditaire à transmission autosomique (Sophie *et al.*, 2017).

I.5.2.1 La polypose adénomateuse familiale (PAF) :

Affection héréditaire de transmission autosomique dominante à forte pénétrance et elle est liée à une mutation du gène APC et dans moins de 5% des cas, elle est liée au gène MYH jouant un rôle dans la réparation d'ADN.

Les mutations peuvent concerner différents niveaux du gène APC. Or, il existe une corrélation entre le niveau de mutations sur le gène et le phénotype de la maladie, celle-ci se caractérise par la présence de plusieurs centaines d'adénomes coliques qui apparaissent tôt dans l'âge (10-12 ans) et se transforment en cancers avant l'âge de 40 ans Les cancers de la PAF sont tous de phénotype LOH+ représentent environ 1% des cancers du côlon (INCa, 2011).

I.5.2.2 Le syndrome Hereditary Non Polyposis Colon Cancer (HNPCC) ou syndrome de lynch :

Affection génétique touchant des gènes codant des protéines impliquées dans la réparation des erreurs de réplication de l'ADN (MMR).

Une mutation délétère d'un des gènes MMR majoritaires (hMSH2, hMLH1, hMSH6) est à l'origine d'environ 70 % des cas de syndrome HNPCC.

La cause des autres cas du syndrome HNPCC n'est en revanche pas ou peu connue (Sophie, 2017; Belhamidi *et al.*, 2018).

I.6 Diagnostique et traitement :

Les cancers colorectaux se développent souvent en silence, sans provoquer de symptômes particuliers. Ils peuvent rester longtemps imperceptibles, la découverte est alors fortuite au cours d'un dépistage systématique individuel (dépistage ciblé), ou au cours d'un dépistage de masse avec positivité du test immunologique (FIT), détectant la présence d'hémoglobine

humaine dans les selles de l'individu, la présence de symptômes témoignent déjà de l'évolutivité de la maladie, d'où l'intérêt du dépistage.

Les signes cliniques révélateurs ne sont pas spécifiques, les circonstances de découverte d'un cancer colorectal peuvent être des manifestations digestives telle qu'une rectorragie, une méléna, la constipation, la diarrhée, l'alternance des deux, des douleurs abdominales ou encore un syndrome rectal, des complications peuvent être associées telle qu'une perforation du coecum ou encore et plus rarement une fistule digestive au niveau des voies urinaires pouvant induire une fécalurie ou des infections urinaires à répétition. Ainsi le diagnostic débutera avec un examen clinique (*InfoCancer - ARCAGY - GINECO -*, 2020).

I.6.1 Diagnostic :

I.6.1.1 Examen clinique :

Qui peut ne pas déceler d'anomalies, un examen complet sera fait cherchant des signes d'altération de l'état général, en utilisant les classification OMS et ASA (voir annexes), et en appréciant le degré d'un éventuel amaigrissement, en recherchera également un icère, une pâleur cutanéomuqueuse, à la palpation la présence ou non d'une masse tumorale abdominale en précisant ses caractéristiques sémiologiques, une hépatomégalies, les aires ganglionnaires seront aussi examinés particulièrement le creux sus claviculaire gauche siège du ganglion de troisier (Gérard *et al.*, 2010).

I.6.1.2 Coloscopie :

La coloscopie et la rectoscopie se pratiquent au moyen d'un fibroscope, instrument flexible conçu pour observer l'intérieur du colon, ce sont des examens dits « invasifs ».

Le rectoscope flexible ou sigmoïdoscope, long de 60 cm, permet de visualiser le rectum et la partie basse du colon (sigmoïde), mais pas le colon entier. Le coloscope plus long, permet de visualiser le côlon entier. Ceci permet de chercher des polypes et d'en faire ainsi l'exérèse mais aussi la biopsie. Les échantillons pris sont examinés à la recherche de cellules malignes (*InfoCancer - ARCAGY - GINECO -*, 2020).

I.6.1.3 Le bilan d'extension :

Ceci est fait afin de rechercher d'éventuels localisations secondaires en cas de présence d'une tumeur métastatique. L'IRM est l'examen de référence pour explorer l'étendue locale d'un cancer colorectal. C'est une technique d'investigation qui permet d'obtenir des coupes

anatomiques de l'intestin dans les trois plans de l'espace. La région du thorax, de l'abdomen et la région pelvienne sont également observées grâce au TDM-TAP (Gérard *et al.*, 2010).

I.6.1.4 Recherche des mutations :

La détermination de ces paramètres est important pour définir la stratégie thérapeutique. Ils sont déterminés à partir du tissu de la tumeur. Actuellement, les experts s'accordent pour recommander de déterminer : Le statut du gène RAS tumoral (KRAS et NRAS) : muté ou "sauvage" et le statut du gène BRAF tumoral : muté ou "sauvage".

Le phénotype MSI afin de pouvoir proposer une immunothérapie (anti-PD1 et anti-PDL1) pour les cancers colorectaux métastatiques et dans le cadre de la recherche d'un syndrome de Lynch (Figure 14) (Allegra *et al.*, 2009).

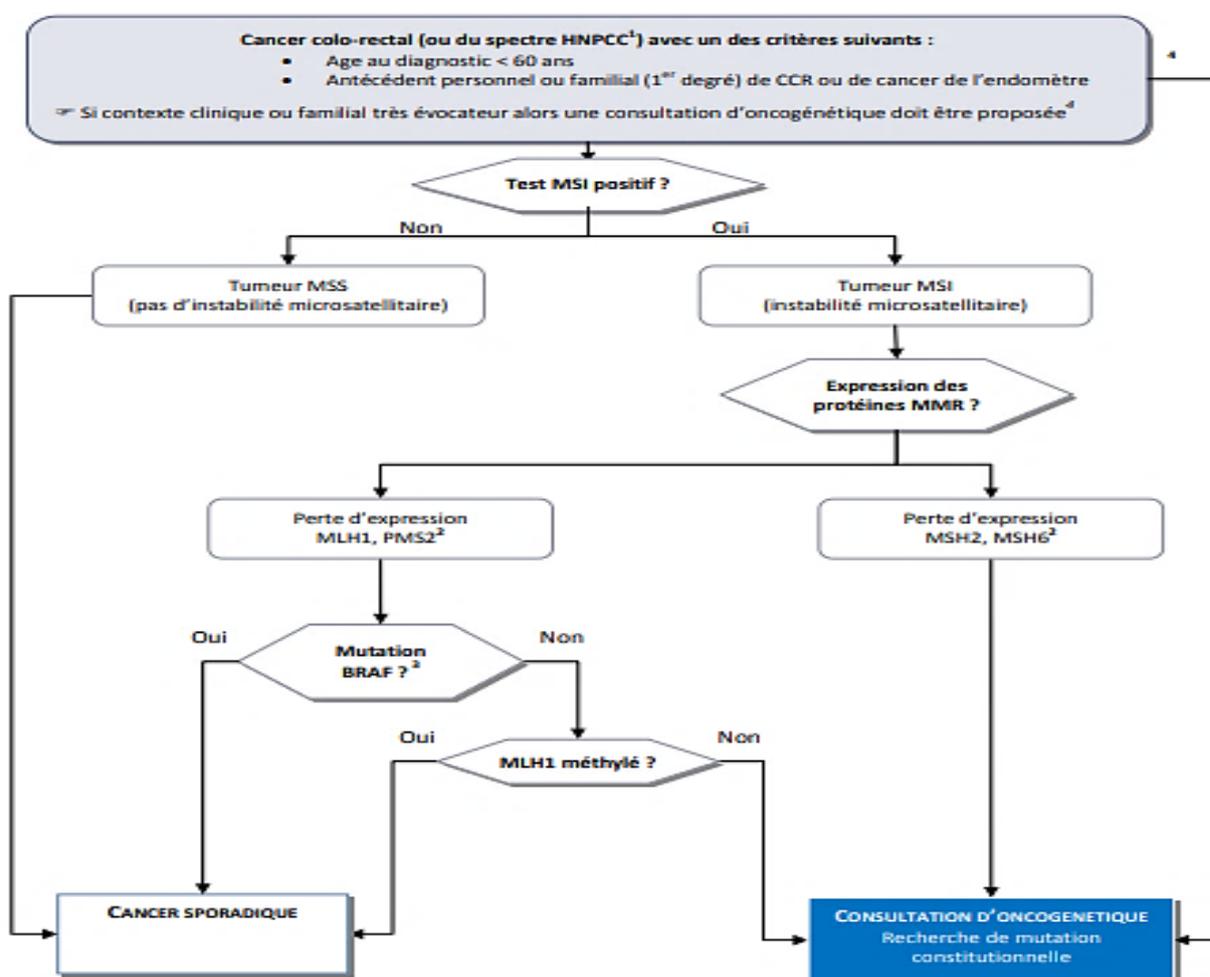


Figure 14 : schéma diagnostique des cancers colorectaux liés au syndrome de Lynch (Référentiel de biologie moléculaire v3.1, 2014).

Ainsi et avec les résultats de l'étude anatomo-histopathologique le traitement peut prendre place selon l'avis du médecin en charge.

I.6.2 Traitement :

I.6.2.1 La chirurgie :

Il existe plusieurs types de résection dépendant de la taille et la prolifération de ou des tumeurs (Voir annexes).

Les colectomies segmentaires sont indiquées que pour les toutes petites tumeurs et consistent à retirer un segment du côlon (5cm), l'hémi-colectomie consiste à enlever une partie ou plusieurs parties du colon et/ou du rectum.

I.6.2.2 La radiothérapie :

Dans le cancer du bas rectum, la radiothérapie est associée à la chirurgie car elle permet de diminuer la récurrence locale. Cette radiothérapie est réalisée avant la chirurgie (Stephens *et al.*, 2010).

I.6.2.3 La chimiothérapie :

Le but de la chimiothérapie adjuvante ou de prévention est ainsi de diminuer le nombre de rechutes et, ainsi, d'augmenter le taux de guérison et cela suivant des protocoles de chimiothérapie (voir annexes) (Bachet *et al.*, 2010).

I.6.2.4 Les thérapies ciblées :

Les thérapies ciblées ou "biothérapies" désignent des médicaments dirigés contre des cibles moléculaires : récepteurs, gènes ou protéines impliquées dans les voies de signalisation intracellulaires jouant un rôle dans la transformation des cellules en cellules cancéreuses ou dans le développement des tumeurs malignes :

LE CETUXIMAB (ERBITUX™) :

Est un inhibiteur du récepteur du facteur épidermique de croissance (EGFR), ce médicament permet en association avec la chimiothérapie (FOLFOX ou FOLFIRI) de ralentir la progression de la maladie de plus de 4 mois et réduit la taille des tumeurs d'au moins 50 % chez 23 % des sujets traités. Il est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène KRAS de type sauvage (non muté) exprimant l'EGFR. Dans le cas où le patient présente un statut KRAS muté, ce traitement n'est plus efficace (Allegra *et al.*, 2009; Taieb *et al.*, 2017).

II Partie pratique :

II.1 But :

Le but principal de ce travail est de déterminer le profil épidémiologique des malades hospitalisés pour un cancer colorectal au niveau du service oncologie du CHU de Bejaia durant la période de Mai 2018 au Juillet 2021 accompagné d'un stage informatif prenant part dans l'étude anatomopathologique à travers l'étude de cas exemples au niveau du service d'anatomie et de cytologie pathologique du CHU de Bejaia.

II.2 Objectif :

Cette étude ayant pour objectif d'établir l'incidence annuelle, identifier les différentes tranches d'âge et les sexes les plus touchés.

Evaluer les facteurs de risque et déterminer les différents aspects biologiques et génétiques (anomalies génétiques : instabilités micro satellitaires, mutation des endogènes de la famille RAS) dans la population d'étude et l'évaluation du pourcentage héréditaire dans l'échantillon.

II.3 Matériel et méthodes :

Les différents objectifs présentent deux aspects :

- Epidémiologiques
- Anatomopathologique

II.3.1 Volet épidémiologique :

II.3.1.1 Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique.

II.3.1.2 Population d'étude :

La population étudiée est constituée de 116 patients présentant un CCR hospitalisés au niveau du CHU de Bejaia.

II.3.1.3 La période :

L'étude a commencé le 26 avril 2021, et a duré 4 mois. Les dossiers traités ont été les malades diagnostiqués de cancer colorectal au niveau du CHU de Bejaia allant de Mai 2018 jusqu'en juillet 2021.

II.3.1.4 Recueil de données :

Les sources de données de chaque patient auxquelles on a eu recours étaient :

Les dossiers médicaux du service d'oncologie du chu de Bejaia, les registres d'hospitalisation, le registre des rendez-vous, les registres des comptes rendus anatomo-pathologique.

II.3.1.5 Paramètres recueillis :

Nous avons élaboré une fiche de renseignement, pour recueillir les différentes données comprenant :

Nom, prénom, origine, ATCD médicaux, ATCD familiaux, sexe, Age, habitudes toxiques, nutritionnelle, siège tumoral, type histologique, présence de ganglions, embolies vasculaires, engainements para nerveux, marqueurs tumoraux, extension métastatique...etc.

Fiche d'exploitation figurée (Figure 15,16).

II.3.1.6 Critères d'inclusion :

- Tout patient présentant à tout moment de diagnostic un cancer colorectal.
- Patients d'origine de Béjaia.
- Patient ayant une confirmation histopathologique d'un cancer colorectal.

II.3.1.7 Critères d'exclusion :

- Tout patient ayant bénéficié avant son inclusion d'un traitement antérieur pour son cancer colorectal en dehors du CHU de Bejaia.
- Patients d'origine autre que Bejaia.
- Patient ayant une localisation métastatique colorectal d'un autre type de cancer.
- Patient n'ayant pas de confirmation histologique du cancer colorectal.

II.3.1.8 Saisie et analyse de données

La saisie des données a été faite au niveau du service oncologie du CHU de Bejaia, et l'analyse a été faite ultérieurement sur le logiciel IBM SPSS Statistics 26.0.

II.3.1.9 Limites de l'étude

Notre étude a rencontré plusieurs difficultés qui ont limités la qualité aspirée, du faite de présence de dossiers incomplets qui ont limités le recueil correct des données.

Présence d'embolies vasculaires : Non Oui
 Présence d'engrainements vasculaires Non Oui

Endoscopie :

Siege de la tumeur :

Colon gauche Colon droit Colon transverse Rectum

Extension métastatique :

Classification pTNM : T/___/ N/___/ M/___/

Classification TNM : T/___/ N/___/ M/___/

Stade :

Localisations si M+ :

Biologie moléculaire :

Etude du statut KRAS faite : Non Oui si oui, sauvage muté
 Autres marqueurs : Non Oui si oui,

NRAS	sauvage <input type="checkbox"/>	muté <input type="checkbox"/>
BRAF	sauvage <input type="checkbox"/>	muté <input type="checkbox"/>
EGFR	sauvage <input type="checkbox"/>	muté <input type="checkbox"/>
PIK3CA	sauvage <input type="checkbox"/>	muté <input type="checkbox"/>
TP53	sauvage <input type="checkbox"/>	muté <input type="checkbox"/>
PTEN	sauvage <input type="checkbox"/>	muté <input type="checkbox"/>

Marqueurs tumoraux :

CA19-9 : Positif Négatif
 ACE : Positif Négatif

Figure 16: fiche d'exploitation (page 2/2)

II.3.2 Volet anatomopathologique :

Des pièces opératoires coliques et rectales des services de chirurgie ont été réceptionnées au niveau du laboratoire d'anatomie et cytopathologie du CHU de Bejaïa, accompagnées d'une fiche de renseignements comprenant le diagnostic du chirurgien suivis d'informations du patient (âge, sexe, nom).

L'étude anatomopathologique comprends trois étapes majeurs :

Un examen macroscopique, la confection des coupes histologiques et un examen microscopique.

II.3.2.1 Examen macroscopique :

Tous les prélèvements qui arrivent au niveau du laboratoire d'anatomie pathologique parviennent fixés par le formol dilué à 10% au niveau du bloc opératoire. Cette étude débute par la prise de mesures de la pièce opératoire suivie par l'identification et la mesure la taille de la tumeur et la recherche de ganglions atteints et de lésions tel que des polypes périphériques, leurs nombre et aspect sont notés.



Figure 17: Pièce opératoire de 23cm de long reçu au niveau de l'anapath (Colon recto-sigmoïdien) – photo originale -

Ainsi des prélèvements sont effectués au niveau des limite d'exérèse, et de la masse tumorale et de toute endroit présentant une anomalie pour plus d'examens antérieurs.

Les prélèvements sont déposés dans des cassettes en plastique sur lesquelles est inscrit le numéro d'enregistrement accompagné d'une lettre pour chaque parité prélevée (Figure 18).



Figure 18 : Image des prélèvements effectués au niveau de la masse tumorale et mis dans des cassettes numérotées ; a : tissus envahis par la tumeur ; b : limite d'exérèse saine - photo originale-

II.3.2.2 Confection des coupes :

Les cassettes contenant les prélèvements sont déposées dans un liquide fixateur dès la fin de l'étude macroscopique pour but de préserver les structures tissulaires et les déterminants antigéniques, une bonne fixation empêche l'autolyse et la putréfaction des tissus, ceci est fait grâce à une solution de formaldéhyde à 10%.

a. **Circulation** : Réalisé grâce à un automate (Figure 19) durant 24h en trois étapes :



Figure 19 : Automate de circulation

a.1 Déshydratation :

L'organe doit être complètement déshydraté de l'eau contenu dans le fixateur pour une bonne inclusion dans la paraffine et l'obtention de coupes nettes puis l'eau est remplacée par l'alcool a raison de trois bains successifs : un bain d'alcool à 70° suivi de deux à 95° puis trois à 100° d'une durée de 2 heures chacun.

a.2 Eclaircissement :

Remplacement de l'éthanol par un solvant miscible a la paraffine dans trois bains de xylène (2h chacun) pour l'obtention d'un tissu plus transparent.

a.3 Imprégnation à la paraffine :

Pénétration de la paraffine dans les tissus grâce à 3 bains, chaque bain dure 2H de plus pour l'obtention de tissu plus rigides.

b. Enrobage et inclusion :

L'étape d'enrobage suit celle de la circulation, et consiste à inclure le tissu imprégné dans un bloc fait de milieu d'inclusion au niveau de la station d'enrobage (Figure20), les prélèvements ayant séjourné dans la paraffine sont inclut dans un bloc de paraffine comme suite :



Figure 20 : Station d'enrobage a paraffine

- Le moules sont préchauffé dans une console thermique (60°).
- Le fragment tissulaire placés et orienté dans les moules à moitié rempli de paraffine.

- Les parties des cassettes numérotées sont plaquées sur les fragments tissulaires suivis par le remplissage des moules sur une plaque froide. Les blocs sont décollés facilement, conservé au congélateur à 4°C, sont prêts à être débité en coupes minces.

c. Confection des coupes :

Le bloc solide paraffine contenant le tissu est coupé grâce à un microtome, les coupes de 3 à 5 microns d'épaisseur mis dans un bain marie à 37° puis étalés sur des lames. Celles-ci sont mises dans une étuve a 65°C dont le but d'éliminer la paraffine du prélèvement et d'augmenter l'adhérence des coupes.

II.3.2.2 Examen microscopique :

Consiste analyser au microscope des cellules ou des tissus prélevés sur un organe, on parle aussi d'examen histopathologique. C'est l'examen anatomopathologique qui permet d'établir de façon définitive le diagnostic du cancer.

Avant de commencer l'étude microscopique, les lames doivent suivre des étapes de coloration pour enfin pouvoir faire une lecture et une observation des coupes afin de compléter cette étude.

a. Coloration à l'hématoxyline - Eosine (HE):

a.1 Principe :

Il s'agit d'une coloration topographique de routine permettant l'identification des noyaux, du cytoplasme. Cette technique associe une coloration nucléaire en bleu grâce à l'hématoxyline de Harris (colorant basique) et une coloration pose du cytoplasme grâce à l'éosine (colorant acide).

a.2 Mode opératoire :

Avant d'effectuer la coloration, les coupes subissent une étape de déparaffinage et de Réhydratation.

- Déparaffinage se fait dans trois bains de xylène (5 minutes chaque bac), pour déparaffiner.
- Réhydratation dans 4 bains d'éthanol de concentration décroissante (1 min par bac) pour réhydrater.
- Coloration à l'hématoxyline de Harris dans 1 bain de 3min puis rinçage à l'eau courante, pour colorer les noyaux en bleu.
- Coloration à l'éosine 1 bain pour 1min, rincer à l'eau courante, pour colorer le cytoplasme en rose.

- Déshydratation un bain d'éthanol de concentration croissante pour déshydrater (Figure 21).

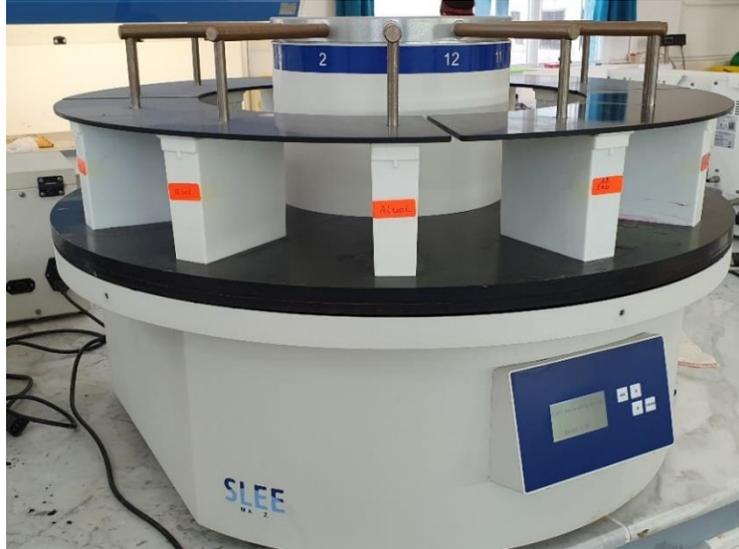


Figure 21 : Automate de déshydratation et coloration – photo original-

- Eclaircissement se fait dans un bain xylène pour éclaircir les tissus.
- Montage des lames dépôt d'une goutte du milieu de montage Eukitt, recouvrir à l'aide d'une lamelle (Figure 22)

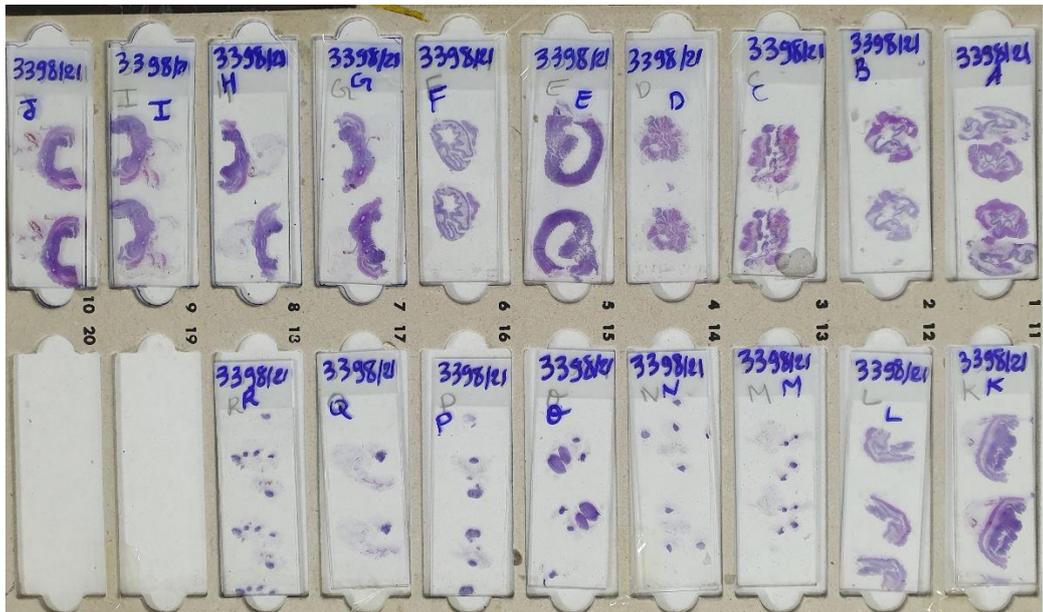


Figure 22 : Lames montées et colorées et prêtes à observer sous microscope optique – photo original-

Observation :

La lecture des lames se fait avec un microscope optique lié à un ordinateur qui permet de voir et d'enregistrer l'image observée sous le microscope grâce au logiciel « Leica Application Suit ». L'observation au microscope de tissus prélevés du colon ou du rectum a pour but de :

- Déterminer jusqu'où les cellules cancéreuses se sont développées. Cela permet de confirmer le stade du cancer. Le type et le stade du cancer constituent des critères pronostics du cancer.
- Déterminer le grade du cancer.
- Renseigner sur l'extension locale de la tumeur en précisant notamment si les marges d'exérèse sont envahies ou non et s'il existe des métastases au niveau des ganglions et en préciser leur nombre et leur taille.
- Préciser si les ganglions ont été envahis et leur nombre s'il y a lieu :
- Donner les caractéristiques des cellules.
- Identifier la présence d'embolies vasculaires et engrainements para nerveux.
- Renseigner sur le type histologique.

II.4 Résultats :

II.4.1 Etude des paramètres épidémiologiques :

II.4.1.1 Nombre de malades :

Cette étude s'est portée sur 116 dossiers de cas malades atteints de cancer colorectal suivant nos critères d'inclusion et d'exclusion, allant de Mai 2018 jusqu'en Aout 2021.

Le nombre de patients colligées entre 2018 et 2019 était de 35 patients, 38 entre 2019 et 2020 et 43 cas entre 2020 et 2021.

II.4.1.2 Age :

La moyenne d'âge des patients était de 55,52 ans, avec des extrêmes allant de 30 à 80ans. Et la tranche d'Age la plus affectés est entre 60 et 69 ans (Figure 23)

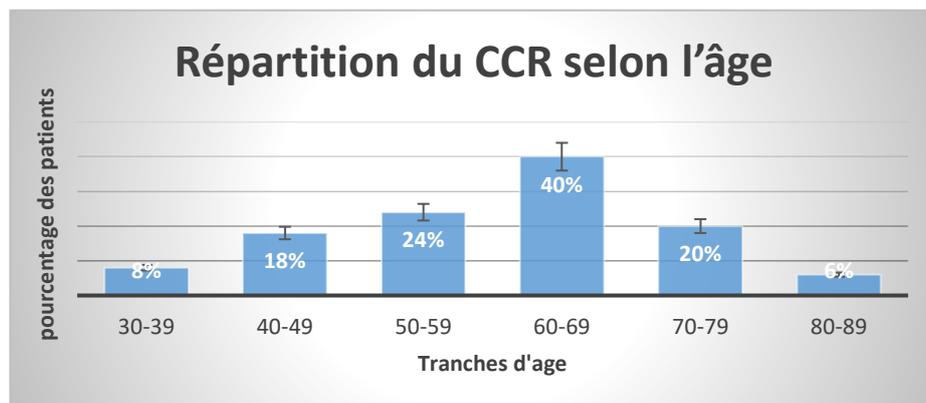


Figure 23 : Répartition du CCR selon les tranches d'âge.

II.4.1.3 Sexe :

Le sexe est de ratio : **2,23**, avec une grande prédominance masculine enregistrant 80 hommes contre 36 femmes (Figure 24).

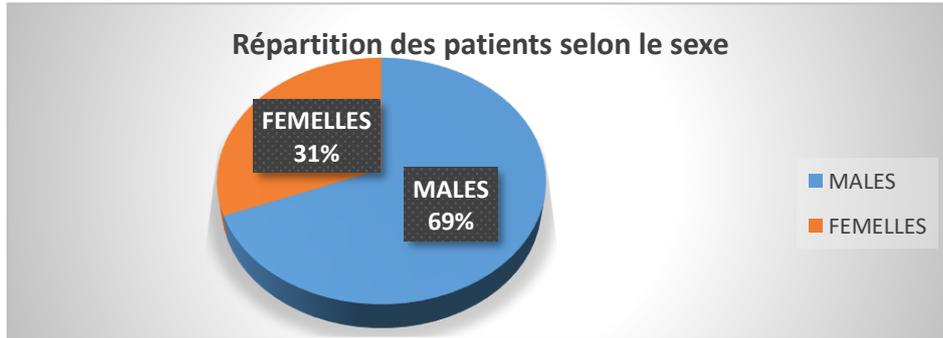


Figure 24 : Répartition du CCR selon le milieu de provenance des malades.

II.4.1.4 L'Age des patients selon le sexe :

Entre 60 et 69 ans les résultats montrent une hausse de fréquence plus importante chez les hommes que chez les femmes (Figure 25).

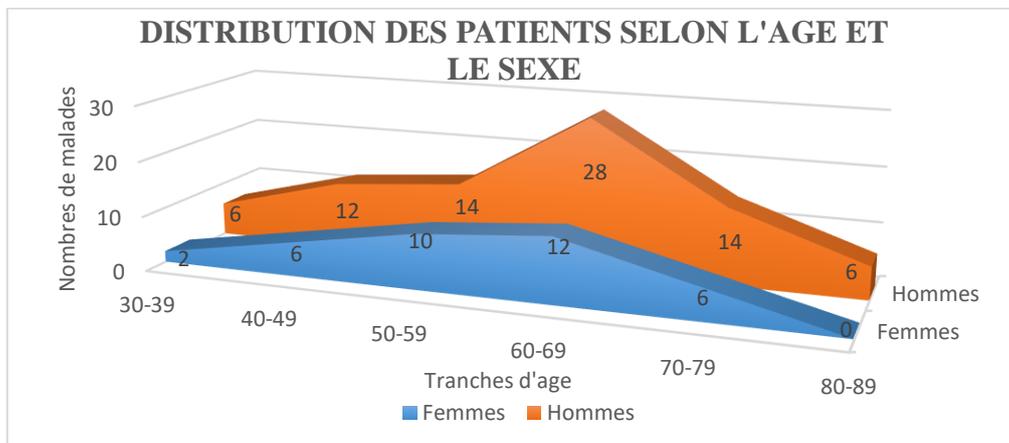


Figure 25 : distribution du CCR selon l'âge et le sexe.

II.4.1.5 Distribution des patients selon la provenance :

Cette étude montre que 70 patients (60%) étaient de provenance urbaine, 38 (33%) de région rurale périphérique et 8 (7%) d'origine rurale (Figure 26).

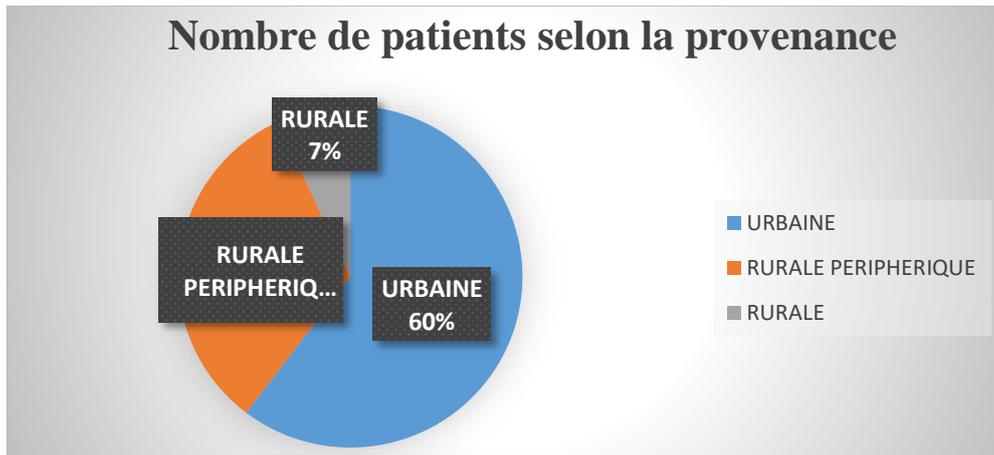


Figure 26 : Répartition du CCR selon le milieu de provenance des malades.

II.4.1.6 Commune de résidence :

Dans cette série d'étude, 62 cas (54%) résident au chef-lieu de la wilaya suivis de 16 cas (13%) d'origine de la commune d'Aaokas et de Tichy avec 11 cas (9,5%) faisant un total de 76,5% des cas entre ces trois communes (Figure 27)

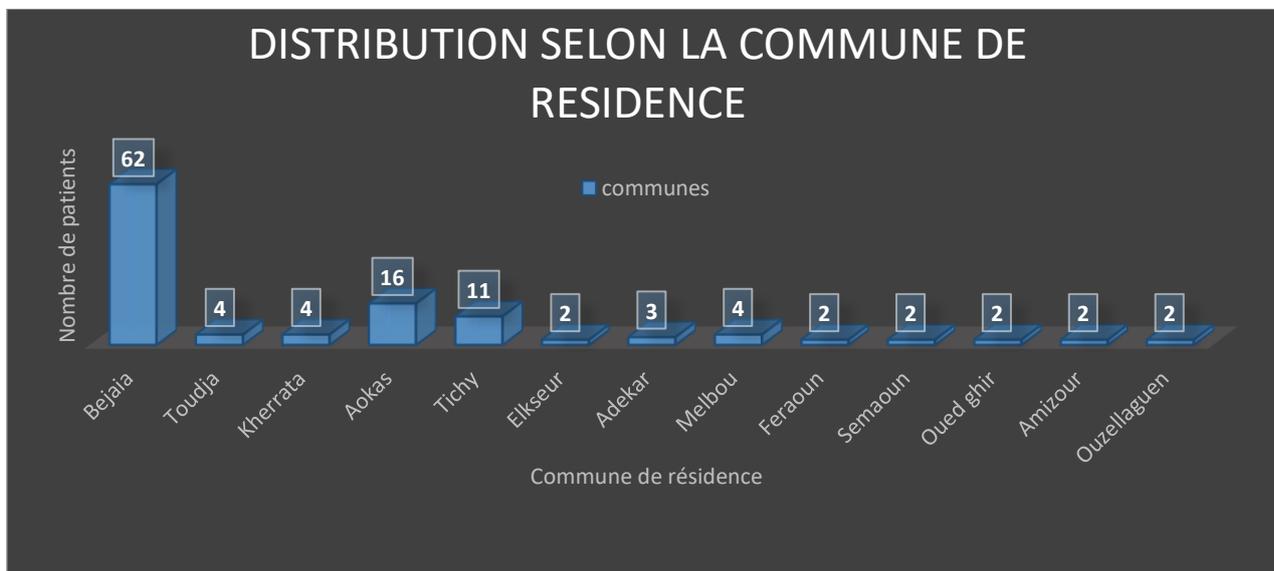


Figure 27 : Distribution des cas selon la commune de résidence

II.4.2 Antécédents et facteurs de risque :

II.4.2.1 Antécédents personnels :

a. HTA et diabète de type 2 :

Un huitième des hommes atteints de CCR sont diabétiques (10 parmi 80 hommes), et environs un quart des femmes le sont (10 parmi 36 femmes) faisant un total de 20 patients concernées par le diabète (17,2 %) (Figure 28).

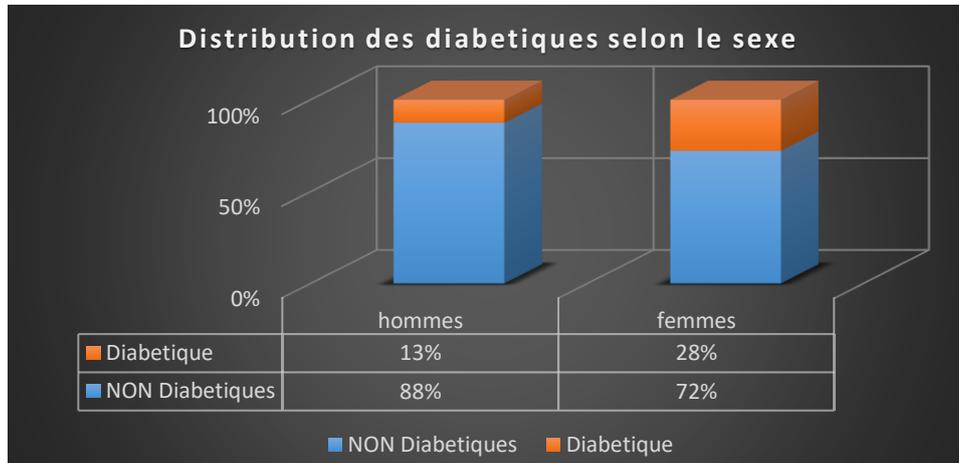


Figure 28 : Distribution des diabétiques selon le sexe.

Dans cette sélection d'étude, 28 personnes ont été sujet d'hypertension (24,1%). Environs un sixième des hommes atteints du CCR sont concernés par l'HTA (14 sur 80 hommes), et plus d'un quart du sexe opposé est concerné par l'HTA (14 sur 36 femmes) (Figure 29).

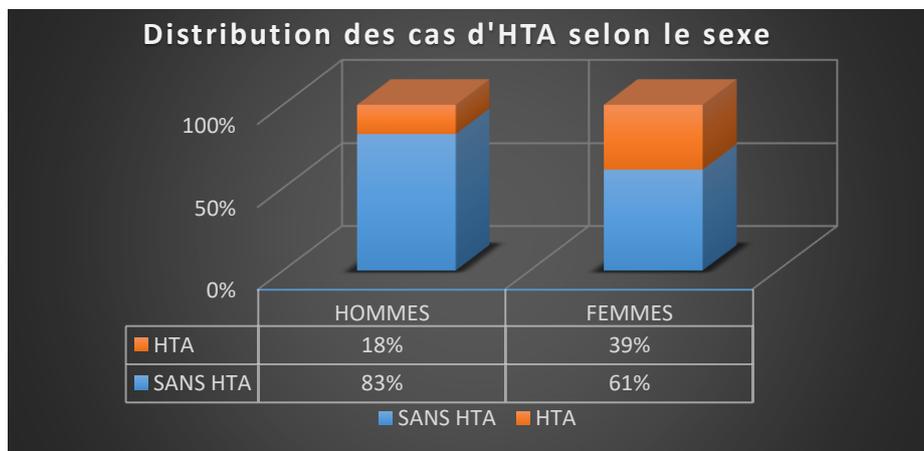


Figure 29: Distribution des cas d'HTA selon le sexe.

b. Antécédent personnel au CCR :

Un antécédent de cancer colorectal a été retrouvé chez 8 des patient (6,9%) (Tableau IV).

Tableau IV: fréquence des patients associés à un ATCD de CCR.

		Fréquence	Pourcentage
ATCD au CCR	oui	8	6,9 %
	non	108	93,1 %
	Total	116	100,0 %

c. Antécédent personnel de polypose adénomateuse familiale :

L'étude a montré que seuls deux de nos patients (1,7%) étaient porteurs d'une polypose adénomateuse familiale (PAF) (Tableau V).

Tableau V: Fréquence des patients liés à un ATCD de la PAF.

		Fréquence	Pourcentage
ATCD a la PAF	oui	2	1,7 %
	non	114	98,3 %
	Total	116	100,0 %

d. Antécédents de MICI :

Quant aux cas concernés par les antécédents aux maladies inflammatoires chroniques intestinales les résultats montrent que 6,9% de la population d'étude (8 personnes) a été sujette de maladie chronique MICI (Tableau VI).

Tableau VI: Fréquence des patients liés au MICI.

		Fréquence	Pourcentage
ATCD au MICI	oui	8	6,9 %
	non	108	93,1 %
	Total	116	100,0 %

II.4.2.2 Antécédents familiaux :

a. Antécédent familial au CCR :

Les résultats montrent que 90% (106 patients) ne présentent aucun membre de la famille jusqu'au 3^{ème} degré atteints du CCR.

Chez les 12 patients (10%) présentant un antécédent familial de CCR, 4 (33,3 %) étaient desparents du 1^{ème} degré, 6 (50%) du 2^{ème} degré, et 2 (16 %) du 3^{ème} degré (Figure 30)

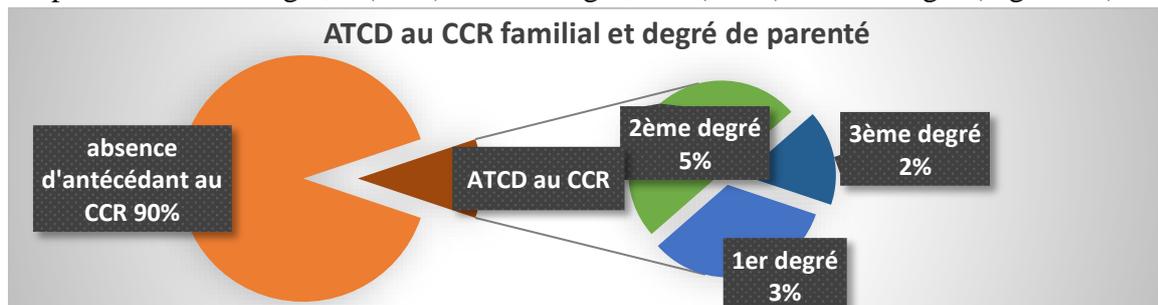


Figure 30: antécédents familiaux au CCR et leurs degrés de parenté.

b. ATCD familiaux de cancer appartenant au spectre du HNPCC :

Aucun de nos patients (0%) avait des antécédents familiaux de cancers appartenant au spectre du cancer colorectal héréditaire sans polypose.

II.4.2.3 Facteurs de risque alimentaires et toxiques :

a. Consommation de viande rouge :

Parmi les patients, 47 (40%) consommaient rarement de la viande rouge, 38 parmi eux (38%) la consommaient souvent (tableau VII)

Tableau VII: fréquence de consommation de viande rouge.

		Fréquence	Pourcentage
fréquence de consommation	fréquente	38	32,8 %
	moyenne	31	26,7 %
	rare	47	40,5 %
	Total	116	100,0 %

b. Tabac à fumer :

18 patients (16%) étaient fumeurs de tabac au moment du diagnostic, 29 (25%) étaient sevrés au moment du diagnostic (figure 31)

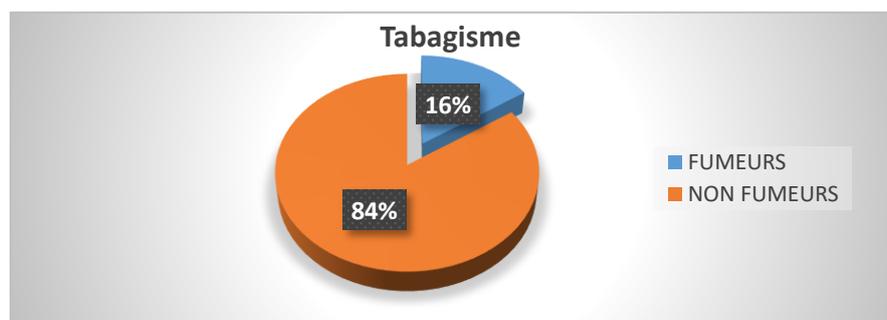


Figure 31: Distribution des patients selon la consommation du tabac à fumer.

c. Tabac à chiquer :

21,9% des patients étaient consommateurs de tabac à chiquer.

d. Alcool :

Parmi les 116 cas étudiés, seuls 64 avaient les données suffisantes à propos de leur consommation d'alcool, parmi eux, 31% étaient des consommateurs (tableau VIII).

Tableau VIII: Fréquence de consommation d'alcool.

		Fréquence	Pourcentage
Consommateur d'alcool	oui	20	31,3 %
	non	44	68,8 %
	Total	64	100,0 %

II.4.3 Résultats de l'étude clinique et anatomopathologique :

II.4.3.1 Macroscopie :

a. Siège de la tumeur :

Plusieurs endroits de résection ont été réalisés en fonction de la localisation de la tumeur (Figure 32 et 33)

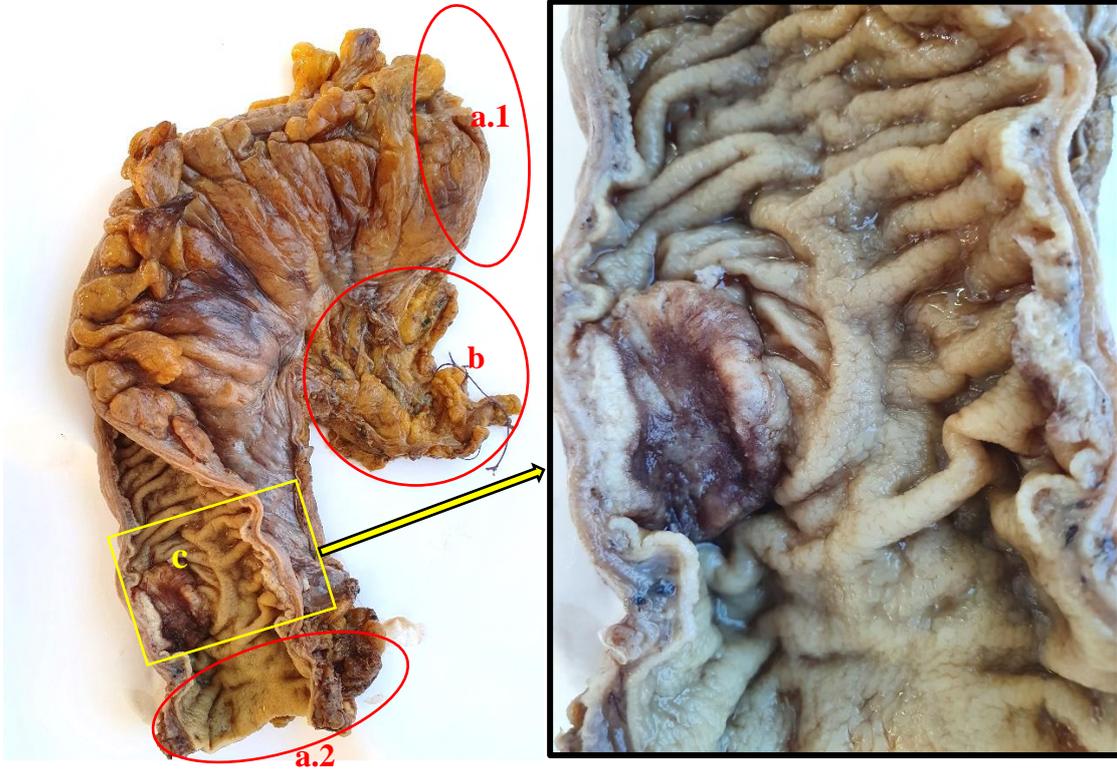


Figure 33. Image d'une pièce opératoire après incision (colon droit), apparence d'une masse tumorale – photo originale – a : Limites d'exérèse (a.1 : limite rectale, a.2 : limite colique). b : graisse péricolique (foyer des ganglions). c : foyer tumoral.

Figure 32. Image d'un adénocarcinome colique – photo originale -

Dans cette sélection d'étude, 52 patients (45%) avaient une localisation tumorale au niveau du colon droit et 5 (4%) au niveau du colon transverse (Figure 34).

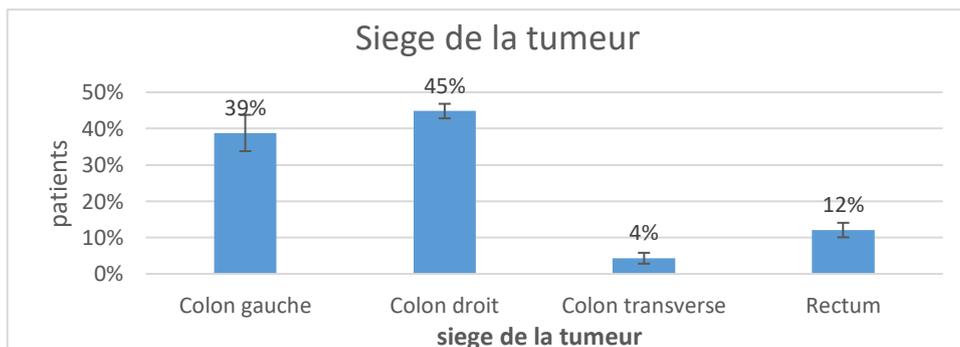


Figure 34: distribution des patients selon le siège tumoral.

II.4.3.2 Etude microscopique :

a. Aspect histologique :

L'ADK lieberkuhnien représente 93,1% (108 cas) des types histologiques des CCR (Figure 35).

Un ADK a cellules en bagues de chaton était retrouvés chez 6 patients (5,2 %).

Un colloïde muqueux ou mucineux était retrouvé chez 2 patients (1,7%).

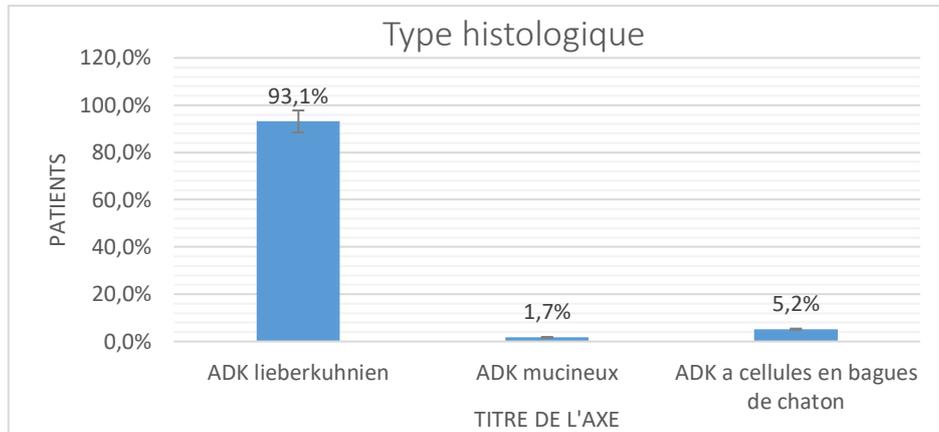


Figure 35: distribution des patients selon le type histologique.

b. Degré de différenciation des ADK :

Dans cette étude 81% des patients présentent un adénocarcinome bien différencié (Figure 36).

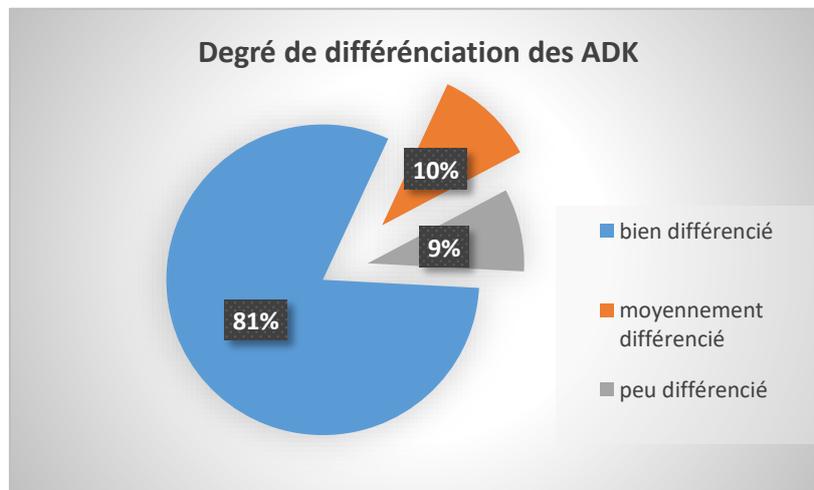


Figure 36: distribution selon le degré de différenciation.

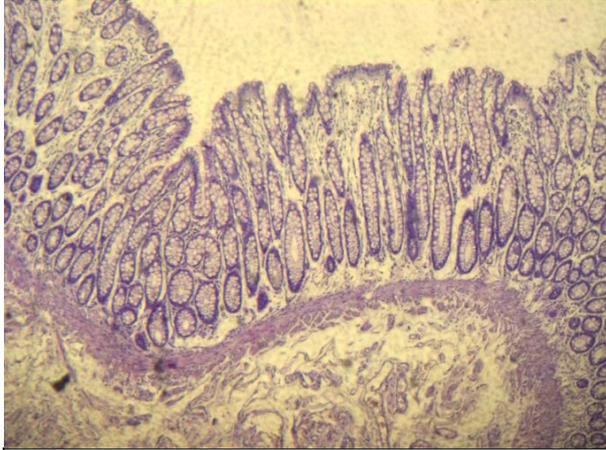


Figure 38 : image au microscope optique d'une muqueuse saine ; Aspect glandulaire de la muqueuse (HE*10) -photo originale-

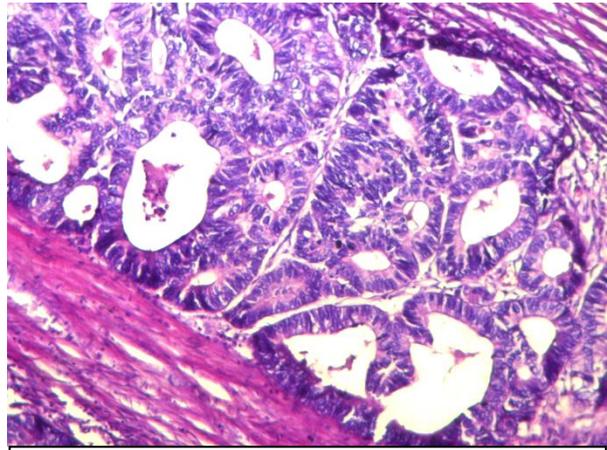


Figure 37 : image au microscope optique ; Aspect glandulaire d'un ADK (lieberkuhnien) bien différencié ressemblant à l'histologie de la muqueuse (HE*20) -photo originale-

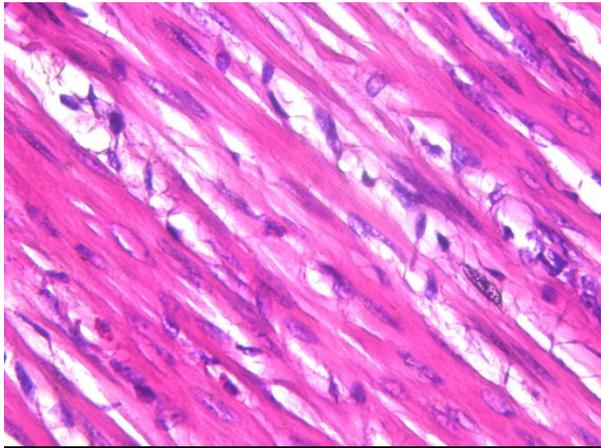


Figure 40 : image au microscope optique d'une musculature infiltré par une ADK bien différencié (HE*10) – photo originale-

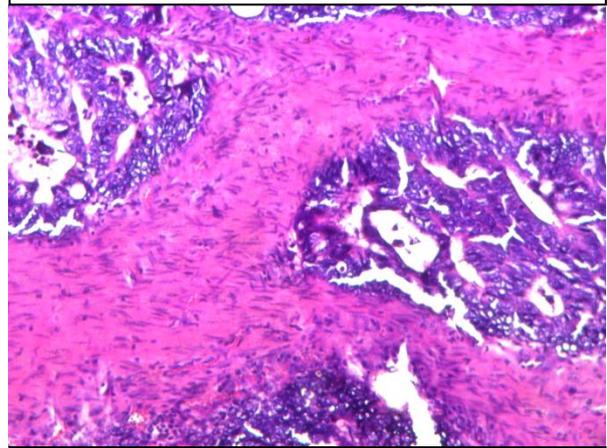


Figure 39 : image au microscope optique d'une musculature saine (HE*20) – photo originale-

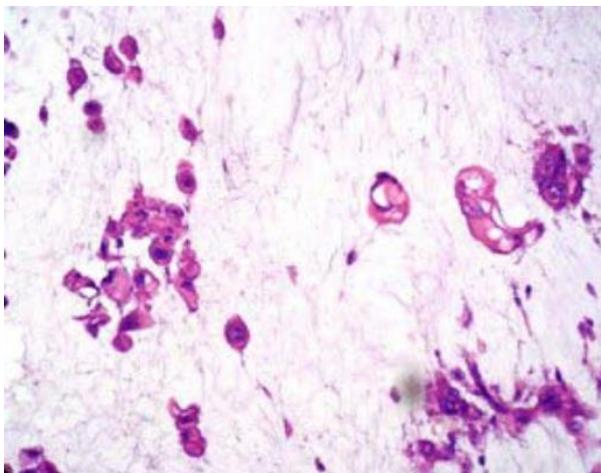


Figure 41: image au microscope optique d'un ADK mucineux – Photo originale-

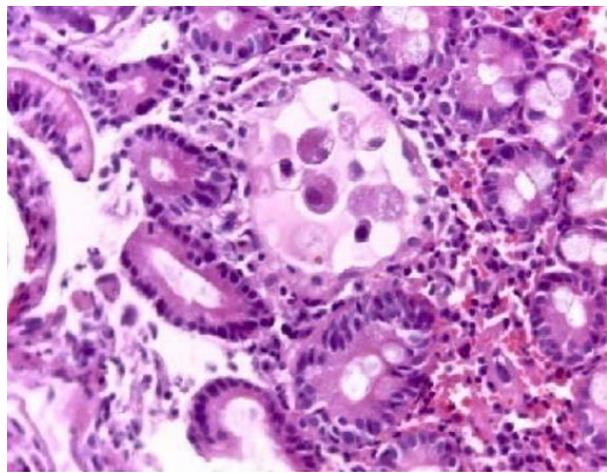


Figure 42: image au microscope optique d'un ADK a cellules en bague de chaton –photo originale-

c. Présence d’emboles vasculaires et/ ou d’engainement péri nerveux :

Les emboles vasculaires étaient présents au niveau de la pièce opératoire chez 26 patients. Et les engrainements péri nerveux étaient présents chez 26 patients parmi 114, 2 patients ayant des dossiers incomplets (Tableau IX)

Tableau IX: répartition des cas selon la présence ou l’absence d’embole vasculaires et/ou d’engainement paranerveux.

	Nombre	Pourcentage (%)
Présence d’emboles vasculaires	26 / 116	22,4
Présence d’engainements péri nerveux	26 / 114	22,8

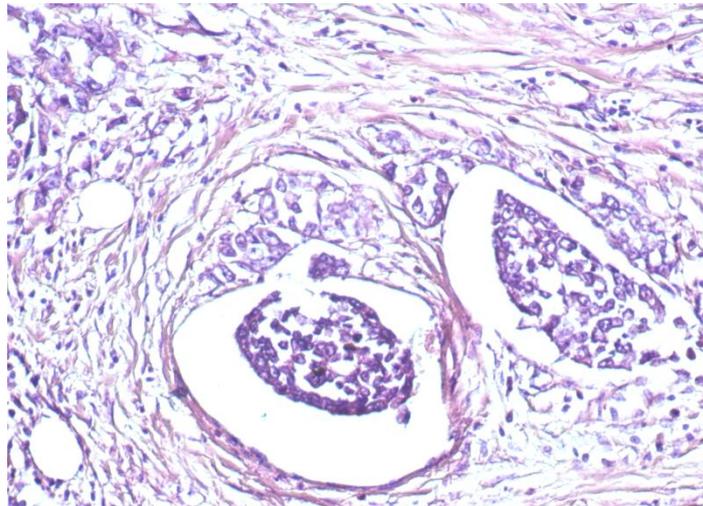


Figure 43: image au microscope optique d’une embole vasculaire (HE*20) – photo originale -

II.4.3.3 Extension métastatique et classification cTNM et pTNM :

a. Extension métastatique :

42 patients (36 %) présentent un bilan d’extension positif (figure 44)

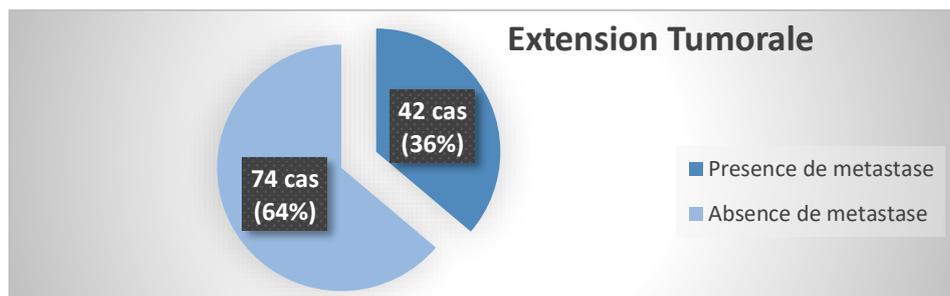


Figure 44: Distribution selon la présence de métastase.

Cette recherche a montré que 70% des localisations métastatique sont départagées seulement entre le foie, le poumon et l’os (Figure 45).

Nous notons que 5 patients (12%) de cette sélection présentant un bilan d’extension positif ont présenté plus d’une localisation.

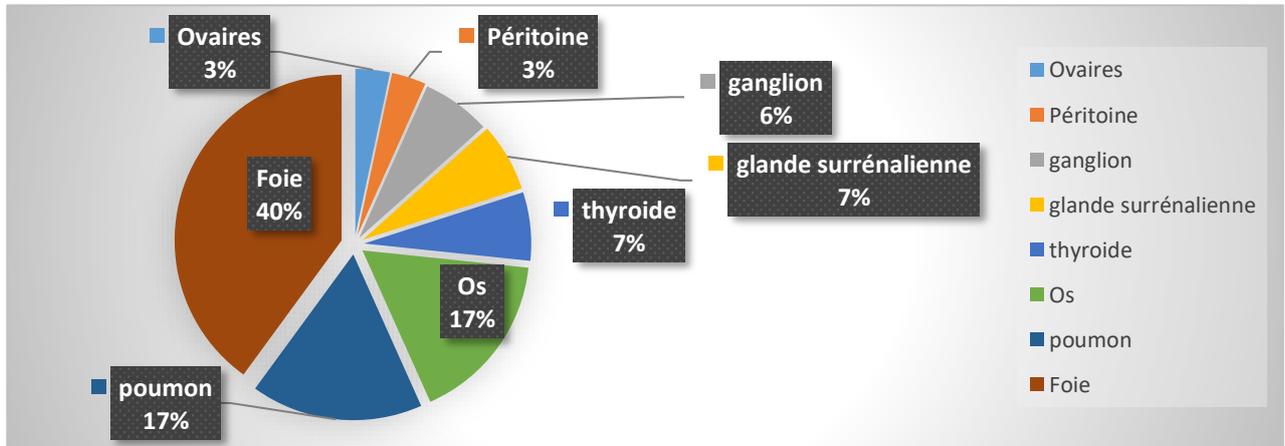


Figure 45: Distribution des localisations métastatiques chez les patients.

b. Classification cTNM :

Dans cette série, 58% des dossiers de patients manquaient de données de stadification. L’étude est donc été faite sur 48 cas (42%). Aucun cas n’a été enregistré pour le STADE 0 et STADE 1. Parmi les 48 cas, 26 patients (54%) des cas du CCR de cette sélection ont un étendu de STADE 4 (Figure 46).

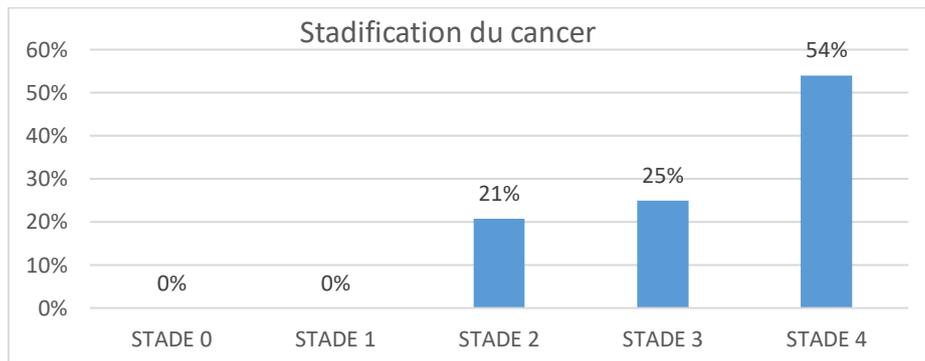


Figure 46: distribution des patients selon l’étendue du cancer (stade).

c. Classification pTNM :

Dans cette série, la classification pTNM est présente dans 80 dossier de malade (69%) sujets à défaut de manque de données.

c.1 Paramètre pT :

Le Niveau d’infiltration histologique de la tumeur était de stade pT3 chez 75% des patients (Tableau X).

Tableau X : distribution des cas selon le paramètre pT de la stadification pTNM.

	pT 1 (% pT 1)	pT 2 (% pT 2)	pT 3 (% pT 3)	pT 4 (% pT 4)
Effectifs N = 80	0 (0)	2 (2,5)	60 (75)	18 (22,5)

c.2 Paramètre pN :

Cette étude a montré que 50% des patients ne présentaient pas de ganglions métastatiques (tableau XI)

Tableau XI : distribution des cas selon le paramètre pN de la stadification pTNM.

	pN 0 (% pN 0)	pN 1 (% pN 1)	pN 2 (% pN 2)
Effectifs N = 80	40 (50)	30 (37,5)	10 (12,5)

c.3 Paramètre pM :

Parmi les 80 cas, 43 patients (53,7%) ne montraient aucune métastase à distance (tableau XII).

Tableau XII: distribution des cas selon le paramètre pM de la stadification pTNM

	pM 0 (% pM 0)	pM 1 (% pM 1)
Effectifs N = 80	43 (53,7)	37 (46,3)

II.4.4 Données de l'étude moléculaire :

II.4.4.1 Mutation des gènes KRAS, BRAF, NRAS et EGFR :

Cette série d'étude, 32 patients (27,6%) avaient pu bénéficier d'une recherche des marqueurs moléculaire incluant à la fois KRAS, BRAF, NRAS et EGFR (figure 47).

Aucune mutation de EGFR et BRAF n'a été détecté.

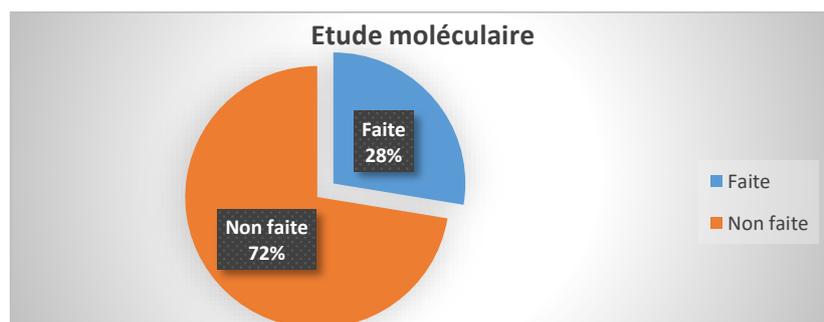


Figure 47: Taux des cas ayant fait le test des marqueurs moléculaires.

Une mutation KRAS a été détecté chez 12 patients (37,5%), Et 4 cas (12,5%) ont présenté un statut NRAS muté (Figure 48, 49)

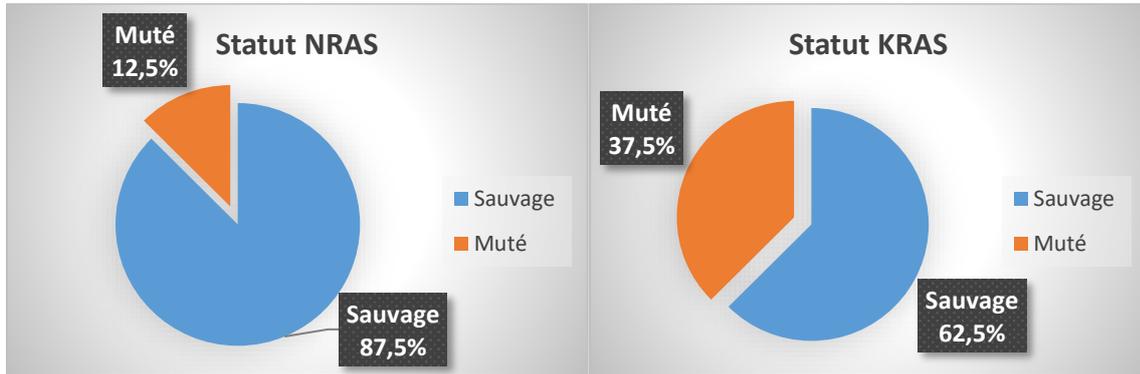


Figure 48: Statut mutationnel de NRAS.

Figure 49: Statut mutationnel de KRAS.

II.4.4.2 Instabilité microsatellitaire :

Recherché chez 18 patients (15,5%), parmi les 18 patients, 8 patients équivalent à un taux de 44,4% ont présenté un profil MSI+ (figure 50).

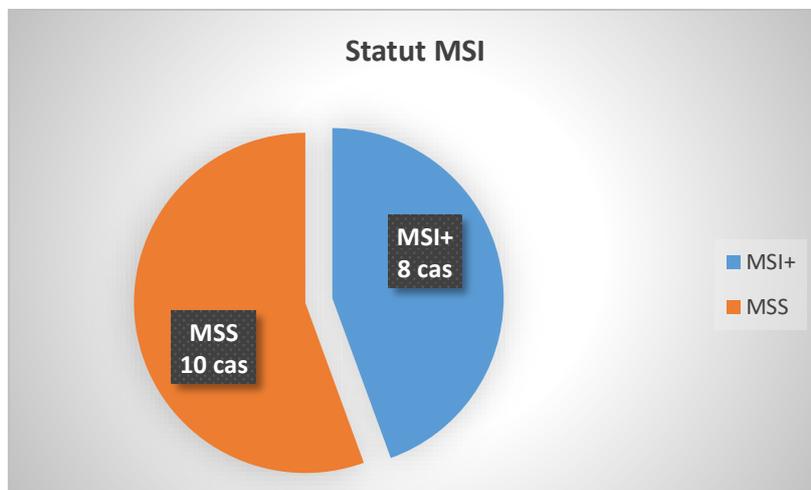


Figure 50: Distribution selon le statut d'instabilité microsatellitaire (MSI).

II.5 Discussion :

La distribution annuelle du cancer colorectal montre une fluctuation des cas avec une augmentation de la fréquence de 6,8 % en 3 ans. Comparé aux données du registre des cancers de Bejaia en 2015, la fréquence était nettement moindre ; environs 26 cas par an, enregistrant une croissance d'environ 3 à 5 cas par an en moyenne de 2015 jusqu'à mi-2021, et ceci ne concernant que les cas enregistrés au niveau du CHU de Bejaia. Ceci pourrait être dû au développement des moyens de dépistage au niveau des établissements hospitaliers.

Le risque d'avoir un cancer colorectal augmente avec l'âge. Avant 50 ans les cancers colorectaux sont rares et l'incidence augmente ensuite rapidement avec l'âge, en effet la proportion des cas diagnostiqués double chaque décennie entre 40 et 70 ans dans les deux sexes. L'âge moyen au diagnostic en occident est de 69,5 ans chez l'homme et 72,8 ans chez la femme. Nous notons une légère prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,5 (ROUGIER *et al.*, 2004).

Dans cette série d'étude, la moyenne d'âge chez était de 55 ans (± 3 ans) correspondant ainsi à 16,2 ans ($\pm 1,7$ ans) de moins que les âges retrouvés en occident, 64% des cas avaient un âge compris entre 50 et 69 ans, le sexe-ratio (homme/femme) était de 2,23. Ces résultats concordent avec une étude faite à Bejaia entre 2017 et 2018 par *Belloul.M* portant sur 261 cas colligés entre le CHU de Bejaia et l'EPH de Amizour notant une légère différence de moyenne d'âge d'atteinte (± 2 ans). Cependant le sexe-ratio (homme/femme) de l'atteinte au cancer colorectal retrouvés dans cette étude ne concordent pas avec la littérature (*Belloul et al.*, 2020).

La prédominance masculine est plus marquée pour le cancer du rectum que pour le cancer du côlon. La sex-ratio se situe entre 1,5 et 1,6 pour le cancer rectal, et entre 0,8 et 1,4 pour le cancer du côlon et ceci partout dans le monde (*Bouvier et al.*, 2009), cette prédominance avait effectivement été présente dans cette étude avec une fréquence supérieur pour le cancer rectal chez l'homme avec 13,9% que chez la femme avec 9%.

Nous avons relevé que 53% de cette population d'étude provenait de la commune de Bejaia ceci peut être expliqué par sa forte densité démographique, cependant les résultats de l'étude géographique montrent une certaine dominance de la fréquence du cancer colorectal entre les communes du littorale représentant 83% des cas y compris la commune de Bejaia, les communes internes de la wilaya ne représentant que 17% des cas repartis entre 8 communes.

Le diabète de type 2 est un facteur de risque modérément accru au cancers en général (digestifs particulièrement) , ceci est dû à l'influence de l'insuline et les facteurs de croissance sur la prolifération cellulaire (Simon *et al.*, 2009) mais plus spécialement dans le cancer colorectal dont le risque de survenue est augmenté ($R^2=1,27$) causé par la longue exposition de la muqueuse intestinale au agents carcinogènes dû au long temps de transit.

Dans cette études 17,2% des patients étaient diabétiques corroborant les résultats de l'étude de Belloul ayant trouvé un pourcentage de 17,24% de diabétiques dans une série de 261 malades (Belloul *et al.*, 2020). Il est à noter que dans cette étude il existe une dominance du sexe féminin (28% de diabétiques dans l'ensemble des patients du sexe féminin) sur le sexe opposé (13% de diabétiques dans l'ensemble des patients du sexe masculin) au risque du cancer colorectal.

Le lien entre hypertension et cancer est indéniable , une étude européenne menée par Stocks *et al* a montré qu'une tension artérielle supérieure à la normale favorise significativement le risque de développer un cancer de 10% à 20% (Stocks *et al.*, 2012).

Dans cette série de patients, 28 sujets (24,1%) étaient hypertendues, avec 14 femmes parmi 36 qui sont hypertendues et 14 hommes parmi 80, notant ainsi la conformité avec les données de la littérature, mais aussi la prédominance féminine au risque d'atteinte au cancer colorectal chez les sujets atteints d'hypertension artérielle.

Chez une personne ayant fait une résection complète d'un cancer colorectal, le risque d'un nouveau cancer colorectal est significativement élevé dans les cinq premières années suivantes (HAS, 2017). D'autres études montrent également que le risque de développer un second cancer colorectal est estimé de 15% à 55% (Giovannucci *et al.*, 1993; Raevaara *et al.*, 2005).

Dans cette série 8 patients (6,9%) avaient des antécédents de cancer colorectal, parmi eux un seul présentait un antécédent de cancer colorectal datant de plus de 5 ans, et aucun d'eux ne présentait un cancer colorectal appartenant au spectre HNPCC.

La Polypose adénomateuse familiale (PAF) explique selon les études 1% des CCR. Dans cette étude 2 patients (1,7%) avaient développé un cancer colorectal sur une PAF, s'ajoutant ainsi à la littérature.

Le cancer colorectal développé sur une colite chronique MICI (rectocolite hémorragique ou maladie de Crohn) représente 1% à 2% de l'ensemble des cancers colorectaux. En effet, ceci a été observé dans cette série, les antécédents MICI étaient présent chez 8 patients (6,9%) avec

un taux particulièrement élevé, ceci pourrait être expliqué par le fait que 6 parmi les 8 patients présentant des antécédents MICI étaient spécifiquement concernée par une évolution d'une moyenne de 12 ans d'une rectocolite hémorragique faisant donc une relation entre le temps d'évolution de la maladie et l'augmentation du risque de cancer colorectal. Cette relation a été démontrée dans une méta-analyse de 116 études, concluant que le risque cumulé de développer un cancer colorectal en cas de rectocolite hémorragique s'élevait de 2% après 10ans d'évolution de la maladie à 8% après 20 ans, et de 8% à 18% après 30ans d'évolution (Eaden *et al.*, 2001) concordant ainsi avec nos résultats.

Les cancers colorectaux sont sporadiques dans 80 % des cas, ils surviennent dans un contexte familial dans 15 % des cas et sont liés à une prédisposition génétique dans environ 5 % des cas. Des études suggèrent que les sujets ayant des parents au premier degré (père, mère, frères, sœurs, enfants) atteint d'un cancer colorectal ont un risque élevé de développer eux même un cancer colorectal (Benhamiche-Bouvier *et al.*, 2000; Boutron *et al.*, 1995)

Dans cette série 12 patients (10%) ont présenté un antécédent familial au CCR s'ajoutant ainsi à la littérature. 4 patients (30%) parmi eux étaient apparentés du 1^{er} degré, 6 patients (50%) de 2^{ème} degré, et 2 d'entre eux (20%) étaient apparentés au 3^{ème} degré. Tandis que la littérature suggère qu'un apparenté d'un premier degré présentait un plus grand risque que les deux autres degrés, les résultats de cette série d'étude se rapprochent plus des résultats de l'étude de Belloul.M faite au niveau de Bejaïa (Belloul *et al.*, 2020).

La consommation de la viande rouge augmente le risque du cancer colorectal de 29% par portion consommée de 100g/j. Dans cette série 38 patients (32,8%), consommaient de la viande souvent, et 47 sujets (40,5%) en consommait rarement, cependant ceci pourrait être fortement lié au facteur socioéconomique et la cherté de ce produit.

Il a été estimé que 12% des CCR sont imputables au tabagisme. Sa consommation favorise une apparition précoce de CCR et engendre des mutations au niveau de l'ADN de la muqueuse digestive (Tsong *et al.*, 2007).

Dans cette série d'étude, 18 patients (18%) étaient fumeurs au moment du diagnostic, et 29 patients (25%) étaient sevrés faisant un total de 38% de patients ayant déjà eu ou ayant au moment du diagnostic la notion de tabagisme chronique et 21,9% étaient consommateur de tabac à chiquer. Nos résultats sont en faveur d'une association entre tabagisme et cancer colorectal.

L'alcool augmente le risque de cancer colorectal, ceci est dû à la transformation de l'alcool après digestion en acétaldéhyde classé par l'OMS comme carcinogène du groupe 1. Dans cette étude, 64 dossiers (55%) avaient des données quant à la consommation d'alcool, parmi eux 31% ont déjà été et/ou ont été au moment du diagnostic consommateurs d'alcool concordant ainsi avec les données de la littérature (Giovannucci *et al.*, 2004).

Sur le plan histologique, le type histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome (ADK) dit « lieberkhünien » qui représente environ 90% des CCR (Boyle *et al.*, 2008). En fonction du degré de ressemblance avec les glandes de lieberkuhn de la muqueuse colique normale, l'évaluation du degré de différenciation pourra être effectuée, où en moyenne à 76% des cas est bien différencié, et dans la minorité des cas l'ADK est moyennement différencié ou peu différencié (Jaramillo *et al.*, 1995). Il en ressort effectivement de l'analyse des données anatomopathologiques de nos patients que l'adénocarcinome Lieberkühnien est le type le plus fréquent (93.1%) et le degré de différenciation le plus observé dans cette série est le bien différencié (81%), concordant ainsi avec la littérature.

Le colloïde muqueux est décrit en 1923 par Parham (Parham, 1923), représente environ 5 à 15% des CCR et est défini par la présence d'un matériel mucoïde extracellulaire représentant plus de 50% de la masse tumorale (Nozoe *et al.*, 2000). Dans cette série d'étude, le colloïde muqueux avait été retrouvé sur les biopsies, chez 2 patients (1,7%).

Le carcinome en cellule à bague à chaton est décrit par la littérature en tant que type histologique rare (environs 0,1 à 2,4%) (Kakar *et al.*, 2005) et par l'OMS 2010 par la présence d'un contingent de cellules isolées de plus de 50%. Ces cellules possèdent des caractéristiques leur donnant cet aspect en bague à chaton. Cependant ce type histologique est présent dans 5,2% des cas de CCR de cette série d'étude.

Le colloïde muqueux et le carcinome en bague de chaton sont souvent associées à un phénotype MSI+.

Dans cette étude le cancer colique a touché le colon droit dans 45% des cas et le colon gauche dans 39% des cas suivi du colon transverse qui était localisé comme siège tumorale chez 4% des patients. La répartition topographique du cancer du côlon dans cette série est comparable à celle retrouvée dans certaines populations françaises, avec une moyenne de 49,4% de localisation droite suivie du côlon gauche, la localisation sur le côlon proximal (cæcum et angle droit) tend à devenir plus fréquente que la localisation sur le côlon distal (angle gauche et

sigmoïde) quand le niveau de développement socioéconomique d'un pays s'élève (Leux *et al.*, 2008). Cependant, chez nos voisins au Maroc, et selon la série d'étude de *Belhamidi et al*, *Tazi et al*, *Imad et al* et celle de *Benelkhaiat R et al*, faites dans différentes régions au Maroc, la répartition topographique des tumeurs colorectales sont plus fréquente au niveau du colon gauche qu'au niveau du colon droit (Belhamidi *et al.*, 2018; Benelkhaiat *et al.*, 2010; Imad *et al.*, 2019; Tazi *et al.*, 2005).

La présence d'embolies vasculaires est considérée comme étant un facteur de mauvais pronostic augmentant le risque de métastase à distance et ganglionnaire (Bentzen *et al.*, 1992). L'étude anatomopathologique de cette série a révélé la présence d'embolies vasculaires dans 22,4% des pièces opératoire (26 patients).

Les engrainements péri-nerveux sont comme les embolies, souvent associés à des tumeurs très infiltrantes, ou de haut grade. Leur valeur pronostique n'est pas aussi clairement établie que pour les embolies, et les études restent contradictoires, ceci dit, les résultats de cette étude montre la présence d'engrainements péri-nerveux dans 22,8% des pièces opératoires.

Ceci concorde avec les résultats d'une étude des facteurs prédictifs de récurrence des cancers colorectaux avec instabilité microsatellitaire où des embolies vasculaires ont été retrouvées chez 26% des cas, des engrainements péri-nerveux dans 20% des cas (Belhamidi *et al.*, 2018).

La classification TNM repose sur les données de la TDM et des résultats de l'étude clinique et anatomopathologique effectués dans le cadre du bilan d'extension, étudiant l'envahissement tumoral de la paroi(T), la présence de ganglions(N) ainsi que l'existence de métastases (Figure 7), permettant ainsi de classer le patient selon différents stades cliniques (Tableau 2).

La majorité des patients de cette sélection étaient classés initialement stade 4 (54%), 12 patients (25%) étaient de stade 3, pour les stades 2, il y avait 10 patients (21%), ceci pourrait être dû au moyens de dépistage et au retard de diagnostic.

Les métastases étaient présentes chez 42 patients (36%), dont la majorité étaient hépatique retrouvé chez 17 patients (40% de l'ensemble des métastases), ceci concorde avec les données de la littérature confirmant que le foie est le foyer de la majorité des métastases (Karoui *et al.*, 2017).

La recherche d'instabilité microsatellitaire et la mutation des gènes RAS, BRAF et EGFR sont des facteurs pronostiques importants (Pietrasz *et al.*, 2016).

Dans cette série, le profil MSI a été étudié chez 18 malades : la recherche d'instabilité des microsatellites par immuno-histochimie a trouvé 8 patients avec un statut MSI (44%) ce qui est modérément supérieur avec les données de la littérature (10 à 15%) (Colle *et al.* 2019).

La protéine RAS est l'un des éléments essentiels de la voie de signalisation des MAPK. Les protéines RAS, codées par les gènes KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) situé sur le chromosome 12 et NRAS (Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog) situé sur le chromosome 1, sont impliquées dans l'oncogenèse du CCR.

La mutation de KRAS dans les cancers colorectaux (CCR) est un facteur prédictif de mauvaise réponse au traitement par les anti-EGFR. Dans les CCR, le gène KRAS est fréquemment muté (40 à 50 % des cas); la plupart des mutations (40 %) se trouvent dans l'exon 2 du gène KRAS, le plus souvent au niveau des codons 12 et 13. Dans moins de 10 % des cas, elles concernent l'exon 3 (codons 61 et 59) et l'exon 4 (codons 117 et 146). Des mutations faux-sens des exons 2, 3 et 4 des gènes KRAS et NRAS, modifiant la structure de la protéine RAS aboutissent à une forme de RAS bloquée en phase active (RAS-GTP). Constamment activée, elle active elle-même les voies de signalisation d'aval qui stimulent la prolifération, survie, différenciation, migration cellulaire et angiogenèse (Jamet *et al.*, 2010; Mansi *et al.*, 2011).

Cette mutation du gène KRAS a été trouvée chez 12 patients (37,5%) parmi les 32 patients (28% de la totalité des patients) ayant bénéficié d'une étude moléculaire, est 12,5% s'agissant de mutations du gène NRAS, ces résultats avoisinent en effet les données de la littérature.

La protéine BRAF, est également présente au sein de la voie des MAPK, en aval de la protéine RAS. Les anomalies de la protéine BRAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1), codée par le gène du même nom, ont été retrouvées fréquemment dans les carcinomes ovariens et moins fréquemment dans les CCR. Les mutations faux-sens ponctuelles de ce gène, situées principalement dans l'exon 15 du gène, particulièrement celle de c.1799 T>A (p.V600E), résultant en la substitution d'une valine par un acide glutamique au niveau de la protéine, touchent le domaine kinase, entraînent une activation constitutive de la voie de signalisation des MAPK et engendrent une dérégulation de la voie de prolifération cellulaire (voir annexe 21) (Cremoux *et al.*, 2012; Santarpia *et al.*, 2012).

Dans cette étude aucune mutation n'a été retrouvée ni de la protéine NRAS ni du récepteur épidermal de l'hormone de croissance EGFR

Conclusion :

La prévalence au cancer colorectal semble être en augmentation permanente aussi bien au niveau de l'Algérie qu'au niveau de la wilaya de Bejaia. Pour un pourcentage non négligeable, le diagnostic reste malheureusement encore tardif, rendant le pronostic vital peu engagé. Une bonne connaissance des signes d'appel et des différentes présentations cliniques pourrait permettre un diagnostic précoce d'une part et d'autre part le recours à des thérapeutiques moins lourdes rendant ces cancers détectables à temps et guérissables d'où le but du dépistage et la surveillance des sujets à risque.

Le développement des techniques de biologie moléculaire a permis de mieux comprendre la genèse du CCR. Il est clair aujourd'hui que les malades porteurs d'un carcinome de type MSI constituent un groupe particulier, d'où un bon pronostic et une meilleure réponse à la chimiothérapie. La détermination du statut moléculaire de la tumeur devient donc une étape importante dans la prise en charge personnalisée des malades. L'utilisation de l'immunohistochimie fondées sur les résultats de biologie moléculaire devrait permettre à l'anatomopathologiste d'effectuer ce typage de routine, cependant, ceci n'est possible qu'en procurant aux services d'anatomopathologie des centres hospitaliers les moyens de faire bénéficier les patients des études moléculaires afin d'accélérer le diagnostic. La recherche actuelle sur les gènes, les bio-marqueurs et les nouveaux agents thérapeutiques vise à fournir un traitement personnalisé du cancer avec une efficacité optimale et une efficience du coût. Il est également souhaitable d'améliorer le taux de participation au dépistage, mais également simplifier l'accès à un kit de dépistage pour des populations cible tel que les personnes à risque élevé.

Malgré les limites de cette étude, notre objectif était de dresser le profil épidémiologique et clinique des cancers colorectaux dans la wilaya de Bejaïa à partir d'un recueil de données avec un total de 116 patients représentatifs de la population générale atteinte de CCR dans la wilaya.

LISTE DES REFERENCES

1. Abdelmaksoud-Dammak, R., Saadallah-Kallel, A., Miladi-Abdennadher, I., Khabir, A., Sallemi-Boudawara, T., & MOKDAD-GARGOURI, E. (2015). Mutations du gène KRAS chez les patients du sud Tunisien atteints de cancer colorectal : Signification clinique. *JIM Sfax*, 21, 39-44.
2. Agüera-González, S., Burton, O. T., Vázquez-Chávez, E., Cucho, C., Herit, F., Bouchet, J., Lasserre, R., del Río-Iñiguez, I., Di Bartolo, V., & Alcover, A. (2017). Adenomatous Polyposis Coli Defines Treg Differentiation and Anti-inflammatory Function through Microtubule-Mediated NFAT Localization. *Cell Reports*, 21(1), 181-194. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.09.020>
3. Allegra, C. J., Jessup, J. M., Somerfield, M. R., Hamilton, S. R., Hammond, E. H., Hayes, D. F., McAllister, P. K., Morton, R. F., & Schilsky, R. L. (2009). American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion : Testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27(12), 2091-2096. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.21.9170>
4. Anamorphik, S. (2019, mars 19). *MICI – Crédits My MICI Book*. CREGG. <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/credits/>
5. Bachet, J.-B., Rougier, P., de Gramont, A., & André, T. (2010). [Rectal cancer and adjuvant chemotherapy : Which conclusions?]. *Bulletin Du Cancer*, 97(1), 107-122. <https://doi.org/10.1684/bdc.2009.1010>
6. Barret, M., & Adam, J.-P. (2012). *Hépatogastroentérologie - Chirurgie digestive : Concours ECN*. Pradel.
7. Bastide, N. (2012). *Fer héminique et cancérogénèse colorectale : Étude des mécanismes et recherche de stratégie préventives* [Phd, Université de Toulouse, Université Toulouse III - Paul Sabatier]. <http://thesesups.ups-tlse.fr/1756/>
8. Belhamidi, M. S., Sinaa, M., Kaoukabi, A., Krimou, H., Menfaa, M., Sakit, F., & Choho, A. (2018). Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer colorectal : À propos de 36 caswe. *The Pan African Medical Journal*, 30, 159. <https://doi.org/10.11604/pamj.2018.30.159.15061>

9. Belloul, M. (2020). *Profil épidémiologique, clinique et évolutif des cancers colorectaux au niveau de la wilaya de Béjaia* [Thesis, Université de Béjaia]. <http://172.17.1.105:8080/xmlui/handle/123456789/13173>
10. Benelkhaiat, R., Rabbani, K., Nasrollah, N., Finech, B., Louzi, A., & El Idrissi Dafali, A. (2010). Les cancers digestifs dans la région de Marrakech. *Journal Africain du Cancer / African Journal of Cancer*, 2(3), 160-165. <https://doi.org/10.1007/s12558-010-0096-y>
11. Benhamiche-Bouvier, A.-M., Lejeune, C., Jouve, J.-L., Manfredi, S., Bonithon-Kopp, C., & Faivre, J. (2000). Family history and risk of colorectal cancer : Implications for screening programmes. *Journal of Medical Screening*, 7(3), 136-140. <https://doi.org/10.1136/jms.7.3.136>
12. Bentzen, S. M., Balslev, I., Pedersen, M., Teglbjaerg, P. S., Hanberg-Sørensen, F., Bone, J., Jacobsen, N. O., Sell, A., Overgaard, J., Bertelsen, K., & Al, E. (1992). Time to loco-regional recurrence after resection of Dukes' B and C colorectal cancer with or without adjuvant postoperative radiotherapy. A multivariate regression analysis. *British Journal of Cancer*, 65(1), 102. <https://doi.org/10.1038/bjc.1992.19>
13. Bethesda. (2016). Cancer : What do the codes in the doctor's letter mean? In *InformedHealth.org [Internet]*. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279426/>
14. Boutron, M. C., Faivre, J., Quipourt, V., Senesse, P., & Michiels, C. (1995). Family history of colorectal tumours and implications for the adenoma-carcinoma sequence : A case control study. *Gut*, 37(6), 830-834. <https://doi.org/10.1136/gut.37.6.830>
15. Bouvier, A. M. (2009). Descriptive epidemiology of colorectal cancer in France. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, 2/3, 14-16.
16. Boyle & Levin. (2008). *World Cancer Report 2008*. <https://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2008>
17. 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. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
18. Bray, F., & Soerjomataram, I. (2015). The Changing Global Burden of Cancer : Transitions in Human Development and Implications for Cancer Prevention and Control. In H. Gelband, P. Jha, R. Sankaranarayanan, & S. Horton (Éds.), *Cancer : Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 3)*. The International Bank for

Reconstruction and Development / The World Bank.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343643/>

19. Chen, S. (2016). *Étude des mutations des gènes KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA, MET et de l'expression des protéines P53 et PTEN et leurs implications cliniques dans le carcinome ovarien de haut grade* [Phdthesis, Université de Lorraine].
<https://hal.archives-ouvertes.fr/tel-01754671>
20. Colle, R., & Cohen, R. (2019). Épidémiologie des tumeurs MSI : Fréquence des tumeurs MSI en fonction de la localisation du cancer et de son stade. *Bulletin du Cancer*, 106(2), 114-118. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.07.019>
21. Corpet, D. E. (2012). Mécanismes de l'effet pro-cancer des viandes : Revue bibliographique. *Revue Méd. Vét.*, 6.
22. Côté, J.-F. (2007). *Etude de facteurs prédictifs dans le traitement anticancéreux du cancer colorectal et broncho-pulmonaire* [These de doctorat, Paris 5].
<https://www.theses.fr/2007PA05P629>
23. Cremoux, P., & Robert, J. (2012). Signalisation cellulaire et cancer : Caractérisation de cibles thérapeutiques. *Pathologie Biologie*, 60(4), 217-222.
<https://doi.org/10.1016/j.patbio.2012.05.006>
24. Deller, T. (2018). *Histologie-Das Lehrbuch*. Elsevier Health Sciences.
25. Dreyer, C., Afchain, P., Trouilloud, I., & André, T. (2016). Nouvelles classifications moléculaires du cancer colorectal, du cancer du pancréas et du cancer de l'estomac : Vers un traitement à la carte ? *Bulletin du Cancer*, 103(7), 643-650.
<https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2016.05.007>
26. Eaden, J. A., Abrams, K. R., & Mayberry, J. F. (2001). The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis : A meta-analysis. *Gut*, 48(4), 526-535.
<https://doi.org/10.1136/gut.48.4.526>
27. Eche, N. (2004). Marqueurs des cancers digestifs : Côlon–rectum, pancréas, foie. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 19(5), 279-285.
<https://doi.org/10.1016/j.immbio.2004.07.005>
28. Erratum : Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. (2020). *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70(4), 313-313. <https://doi.org/10.3322/caac.21609>
29. Faivre, J. (2001). *Epidémiologie et prévention du cancer colorectal*. Springer Science & Business Media.

30. Fidler, M. M., Soerjomataram, I., & Bray, F. (2016). A global view on cancer incidence and national levels of the human development index. *International Journal of Cancer*, 139(11), 2436-2446. <https://doi.org/10.1002/ijc.30382>
31. Fletcher, C. D. M., Berman, J. J., Corless, C., Gorstein, F., Lasota, J., Longley, B. J., Miettinen, M., O'Leary, T. J., Remotti, H., Rubin, B. P., Shmookler, B., Sobin, L. H., & Weiss, S. W. (2002). Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors : A consensus approach. *Human Pathology*, 33(5), 459-465. <https://doi.org/10.1053/hupa.2002.123545>
32. Gérard, J.-P., André, T., Bibeau, F., Conroy, T., Legoux, J.-L., Portier, G., Bosset, J.-F., Cadiot, G., Bouché, O., Bedenne, L., & Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED0), Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO). (2017). Rectal cancer : French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 49(4), 359-367. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.01.152>
33. Gérard, J.-P., Azria, D., Gourgou-Bourgade, S., Martel-Laffay, I., Hennequin, C., Etienne, P.-L., Vendrely, V., François, E., de La Roche, G., Bouché, O., Mirabel, X., Denis, B., Mineur, L., Berdah, J.-F., Mahé, M. A., Bécouarn, Y., Dupuis, O., Lledo, G., Montoto-Grillot, C., & Conroy, T. (2010). Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer : Results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodigé 2. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(10), 1638-1644. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.8376>
34. Giovannucci, E. (2004). Alcohol, one-carbon metabolism, and colorectal cancer : Recent insights from molecular studies. *The Journal of Nutrition*, 134(9), 2475S-2481S. <https://doi.org/10.1093/jn/134.9.2475S>
35. Giovannucci, E., Colditz, G. A., & Stampfer, M. J. (1993). A meta-analysis of cholecystectomy and risk of colorectal cancer. *Gastroenterology*, 105(1), 130-141. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(93\)90018-8](https://doi.org/10.1016/0016-5085(93)90018-8)
36. Greene, F. L., Page, D. L., Fleming, I. D., Fritz, A. G., Balch, C. M., Haller, D. G., & Morrow, M. (Éds.). (2002). Colon and Rectum. In *AJCC Cancer Staging Manual* (p. 113-123). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-3656-4_12

37. Hamdi Cherif M, Bouharati K, Kara L, Rouabah H, Hammouda D, & Fouatih Z. (2017). *Les cancers en Algérie Données Épidémiologiques du Réseau National des Registres du Cancer Année 2015*.
38. Hamdi Cherif, M., Kara, K., Atoui, S., & Boudefar, F. (2020). Données épidémiologiques du cancer dans l'Est et le Sud-Est Algérien, 2014-2017. *Algerian Journal of Health Sciences*, 2(3), 14-31.
39. HAS. (2017). *Fiche mémo Cancer colorectal : Modalités de dépistage et de prévention chez les sujets à risque élevé et très élevé Mai 2017*.
40. Haute Autorité de Santé, H. A. S. (2017). *Cancer colorectal : Modalités de dépistage et de prévention chez les sujets à risque élevé et très élevé [Recommandation de bonne pratique]*. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2772744/fr/cancer-colorectal-modalites-de-depistage-et-de-prevention-chez-les-sujets-a-risque-eleve-et-tres-eleve
41. Imad, F. E., Drissi, H., Tawfiq, N., Bendahhou, K., Jouti, N. T., Benider, A., & Radallah, D. (2019). Aspects épidémiologiques, nutritionnels et anatomopathologiques des cancers colorectaux dans la région du grand Casablanca. *The Pan African Medical Journal*, 32, 56. <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.32.56.10548>
42. Imai, K., & Yamamoto, H. (2008). Carcinogenesis and microsatellite instability : The interrelationship between genetics and epigenetics. *Carcinogenesis*, 29, 673-680. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgm228>
43. INCa. (2011, septembre). *La polypose adénomateuse familiale—Ref: GUIPOL11*. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-polypose-adenomateuse-familiale>
44. JAMET, P. (2010). *La recherche de la mutation KRAS apporte-t-elle une information fiable pour décider des options thérapeutiques chez les patients ayant un cancer colorectal métastatique ?*
45. Janah, Y., Ait Nouh, Fatima, Kettab, Ahmed. (2017). *Les techniques de dessalement et les énergies renouvelables Desalination techniques and renewable energies*. <https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:101:1-201705162351>
46. Jaramillo, E., Watanabe, M., Slezak, P., & Rubio, C. (1995). Flat neoplastic lesions of the colon and rectum detected by high-resolution video endoscopy and chromoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, 42(2), 114-122. [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(95\)70066-8](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(95)70066-8)
47. Jeanteur, P. (2001). Une nouvelle fonction d'APC dans l'instabilité chromosomique. *Bulletin du Cancer*, 88(7). <https://www.jle.com/fr/revues/bdc/e->

[docs/une_nouvelle_fonction_dapc_dans_linstabilite_chromosomique_1882/breve.pdf](https://docs.une-nouvelle-fonction-dapc-dans-linstabilite-chromosomique-1882/breve.pdf)

48. Jiao, S., Peters, U., Berndt, S., Brenner, H., Butterbach, K., Caan, B. J., Carlson, C. S., Chan, A. T., Chang-Claude, J., Chanock, S., Curtis, K. R., Duggan, D., Gong, J., Harrison, T. A., Hayes, R. B., Henderson, B. E., Hoffmeister, M., Kolonel, L. N., Marchand, L. L., ... Hsu, L. (2014). Estimating the heritability of colorectal cancer. *Human Molecular Genetics*, 23(14), 3898-3905. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu087>
49. Jung, A. (2013). Colon and Rectum Normal Anatomy and Congenital Variants. In B. Hamm & P. R. Ros (Éds.), *Abdominal Imaging* (p. 785-796). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-13327-5_155
50. Kakar, S. (2005). Signet ring cell carcinoma of the colorectum : Correlations between microsatellite instability, clinicopathologic features and survival. *Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 18(2), 244-249. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800298>
51. Karoui, M. (2017). *Métastases hépatiques synchrones dans le CCR : Conduite à tenir vis-à-vis du primitif*.
52. Karoui, M., Tresallet, C., Brouquet, A., Radvanyi, H., & Penna, C. (2007). Carcinogénèse colorectale : 2. Mécanismes génétiques et épigénétiques de la progression tumorale et classification moléculaire des cancers colorectaux. *Journal de Chirurgie*, 144(2), 97-104.
53. Killian, A. (2007). *Etudes des bases moléculaires de l'instabilité chromosomique dans les cancers* [These de doctorat, Paris 7]. <https://www.theses.fr/2007PA077043>
54. Larsson, S. C., Orsini, N., & Wolk, A. (2005). Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer : A meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(22), 1679-1687. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji375>
55. Lepage. (2007). *Stool-based DNA tests for colorectal cancer screening*. <http://hdl.handle.net/2042/7073>
56. Leux, C., Molinié, F., Chouillet, A.-M., Cerbelaud, C., Bouvier, A.-M., & Lombrail, P. (2008). Pratiques de prise en charge du cancer du côlon en Loire-Atlantique en 2000. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 56(5), 298.
57. Libutti, S. K., Saltz, L. B., Willett, C. G., & Levine, R. A. (2018). Cancer of the Colon. In *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer : Principles & Practice of Oncology* (p. 918-970). Wolters Kluwer Health Pharma Solutions (Europe) Ltd. <http://www.scopus.com/inward/record.url?scp=85061188353&partnerID=8YFLogxK>

58. Mansi, L., Viel, E., Curtit, E., Medioni, J., & Le Tourneau, C. (2011). [Targeting the RAS signalling pathway in cancer]. *Bulletin Du Cancer*, 98(9), 1019-1028. <https://doi.org/10.1684/bdc.2011.1380>
59. Martini, F. (2012). *Human anatomy* (7th ed). Pearson Benjamin Cummings.
60. Meilleroux, J. (2016). *Evaluation de la qualité des critères anatomopathologiques et de la réalisation des tests moléculaires chez les patients atteints de cancers colorectaux : Étude observationnelle portant sur 2067 patients pris en charge en Midi-Pyrénées et Aquitaine en 2010* [PhD Thesis]. Université Toulouse III-Paul Sabatier.
61. Mrad, S. T., Harrabi, I., Belajouza, S., Chaouache, K., & Bouaouina, N. (2006). Le cancer du rectum dans le centre de la Tunisie : À propos de 165 cas. *Cancer/Radiothérapie*, 10(6-7), 516. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2006.09.065>
62. Nagtegaal, I. D., Odze, R. D., Klimstra, D., Paradis, V., Rugge, M., Schirmacher, P., Washington, K. M., Carneiro, F., Cree, I. A., & the WHO Classification of Tumours Editorial Board. (2020). The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*, 76(2), 182-188. <https://doi.org/10.1111/his.13975>
63. Nozoe, T., Anai, H., Nasu, S., & Sugimachi, K. (2000). Clinicopathological characteristics of mucinous carcinoma of the colon and rectum. *Journal of Surgical Oncology*, 75(2), 103-107. [https://doi.org/10.1002/1096-9098\(200010\)75:2<103::aid-jso6>3.0.co;2-c](https://doi.org/10.1002/1096-9098(200010)75:2<103::aid-jso6>3.0.co;2-c)
64. Olschwang, S. (2008). ICOMET, Inherited COlon cancer METastases. *Acta Endoscopica*, 38(S1), S28-S29. <https://doi.org/10.1007/s101900800028>
65. Ortholan, C., Romestaing, P., Chapet, O., & Gerard, J. P. (2012). Correlation in rectal cancer between clinical tumor response after neoadjuvant radiotherapy and sphincter or organ preservation : 10-year results of the Lyon R 96-02 randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 83(2), e165-171. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.12.002>
66. Parham, D. (1923). COLLOID CARCINOMA. *Annals of Surgery*, 77(1), 90-105. PubMed.
67. Peters, U., Jiao, S., Schumacher, F. R., Hutter, C. M., Aragaki, A. K., Baron, J. A., Berndt, S. I., Bézieau, S., Brenner, H., Butterbach, K., Caan, B. J., Campbell, P. T., Carlson, C. S., Casey, G., Chan, A. T., Chang–Claude, J., Chanock, S. J., Chen, L. S., Coetzee, G. A., ... Hsu, L. (2013). Identification of Genetic Susceptibility Loci for

- Colorectal Tumors in a Genome-Wide Meta-analysis. *Gastroenterology*, 144(4), 799-807.e24. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.12.020>
68. Phelip, J.-M., Clavel, L., & Rinaldi, L. (2013). Les marqueurs sanguins tumoraux en cancérologie digestive. *Hépatogastro & oncologie digestive*, 20(8), 641-648. <https://doi.org/10.1684/hpg.2013.0917>
69. Pietrasz, D., Pécuchet, N., Fabre, E., Blons, H., Chevalier, L., Valerie, T. A., Laurent-Puig, P., & Bachet, J.-B. (2016). Quel avenir pour l'ADN tumoral circulant ? État des lieux et perspectives dans les cancers colorectaux, pulmonaires non à petites cellules et pancréatiques. *Bulletin du Cancer*. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.10.017>
70. Pr Mutapha Bouziani. (2020). *Algerian Journal of Health Sciences*. 2(4).
71. Rævaara, T., Korhonen, M., Lohi, H., Hampel, H., Lynch, E., Lonnqvist, K., Holinskifeder, E., Sutter, C., Mckinnon, W., & Duraisamy, S. (2005). Functional Significance and Clinical Phenotype of Nontruncating Mismatch Repair Variants of. *Gastroenterology*, 129(2), 537-549. <https://doi.org/10.1016/j.gastro.2005.06.005>
72. REFERENTIEL REGIONAL. *Biologie Moléculaire. Actualisation Mai 2014* (v3.1). (2014). <https://docplayer.fr/17799138-Referentiel-regional-biologie-moleculaire-actualisation-mai-2014-version-3-1.html>
73. *Registre des cancer de Bejaia 2015*. (s. d.).
74. Robert Morreale. (2010). *American society of clinical oncology*.
75. ROUGIER (Philippe). (2004). Cancers du côlon et du rectum. Mieux les dépister et mieux les traiter. *Cancers du côlon et du rectum. Mieux les dépister et mieux les traiter*.
76. Santarpia, L., Lippman, S. M., & El-Naggar, A. K. (2012). Targeting the MAPK-RAS-RAF signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 16(1), 103-119. <https://doi.org/10.1517/14728222.2011.645805>
77. Serafim, P. V. P., da Silva, I. D. C. G., & Forones, N. M. (2008). Relationship between Genetic Polymorphism of CYP1A1 at Codon 462 (Ile462Val) in Colorectal Cancer. *The International Journal of Biological Markers*, 23(1), 18-23. <https://doi.org/10.1177/172460080802300103>
78. Simion, A., & Curtis Ellison, R. (2012). Dépendances en bref.-Consommation d'alcool abusive liée au cancer colorectal. *Revue Medicale Suisse*, 365, 2373.
79. Simon, D. (2009). Diabète et cancer. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 3(3), 320-327. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(09\)74762-5](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(09)74762-5)

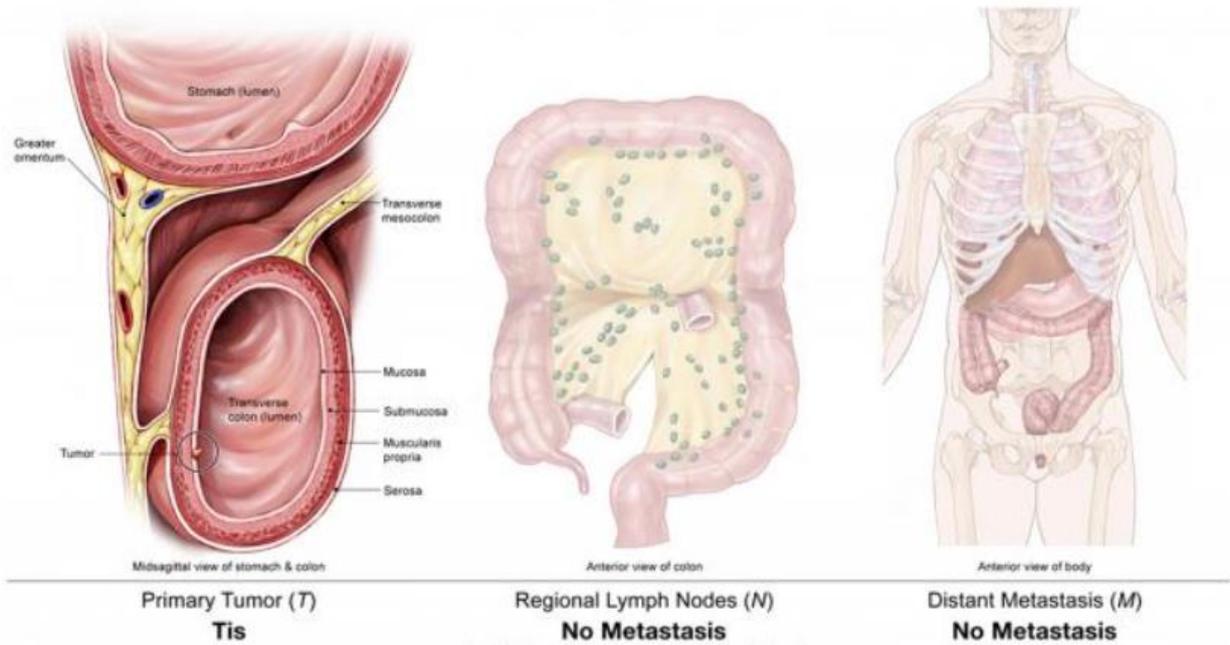
80. Sobin, L. H., Gospodarowicz, M. K., & Wittekind, C. (s. d.). *TNM Classification of Malignant Tumours*. 332.
81. Sophie, B. (2017). *Haute Autorité de santé*. 106.
82. Stephens, R. J., Thompson, L. C., Quirke, P., Steele, R., Grieve, R., Couture, J., Griffiths, G. O., & Sebag-Montefiore, D. (2010). Impact of short-course preoperative radiotherapy for rectal cancer on patients' quality of life : Data from the Medical Research Council CR07/National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group C016 randomized clinical trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(27), 4233-4239.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.5264>
83. Stocks, T., Van Hemelrijck, M., Manjer, J., Bjørge, T., Ulmer, H., Hallmans, G., Lindkvist, B., Selmer, R., Nagel, G., Tretli, S., Concin, H., Engeland, A., Jonsson, H., & Stattin, P. (2012). Blood pressure and risk of cancer incidence and mortality in the Metabolic Syndrome and Cancer Project. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 59(4), 802-810. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.189258>
84. Sun, X.-F., Carstensen, J. M., Stål, O., Wingren, S., Hatschek, T., Nordenskjöld, B., & Zhang, H. (1992). Prognostic significance of cytoplasmic p53 oncoprotein in colorectal adenocarcinoma. *The Lancet*, 340(8832), 1369-1373.
[https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)92558-W](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)92558-W)
85. Taieb, J., Balogoun, R., Le Malicot, K., Tabernero, J., Mini, E., Folprecht, G., Van Laethem, J.-L., Emile, J.-F., Mulot, C., Fratté, S., Levaché, C.-B., Saban-Roche, L., Thaler, J., Petersen, L. N., Bridgewater, J., Perkins, G., Lepage, C., Van Cutsem, E., Zaanan, A., ... PETACC8 Investigators. (2017). Adjuvant FOLFOX +/- cetuximab in full RAS and BRAF wildtype stage III colon cancer patients. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 28(4), 824-830.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdw687>
86. Tazi, M. A., Benjaafar, N., & Er-Raki, A. (2005). Registre des cancers de Rabat. *Incidence des Cancers à Rabat, Année, 2009*.
87. Thomassin-Piana, J. (2015). *Place des emboles et des engainements : Analyse pièce / difficultés ? Intérêt ?* 24.
88. Tsong, W. H., Koh, W.-P., Yuan, J.-M., Wang, R., Sun, C.-L., & Yu, M. C. (2007). Cigarettes and alcohol in relation to colorectal cancer : The Singapore Chinese Health Study. *British Journal of Cancer*, 96(5), 821-827.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603623>

89. Whiffin, N., Hosking, F. J., Farrington, S. M., Palles, C., Dobbins, S. E., Zgaga, L., Lloyd, A., Kinnersley, B., Gorman, M., Tenesa, A., Broderick, P., Wang, Y., Barclay, E., Hayward, C., Martin, L., Buchanan, D. D., Win, A. K., Hopper, J., Jenkins, M., ... Dunlop, M. G. (2014). Identification of susceptibility loci for colorectal cancer in a genome-wide meta-analysis. *Human Molecular Genetics*, 23(17), 4729-4737.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddu177>
90. YOUNESS, M. L. B. (2016). *Les aspects anatomopathologiques et moléculaires des cancers colorectaux et leurs facteurs histo-pronostiques*. UNIVERSITE CADI AYYAD.

ANNEXES

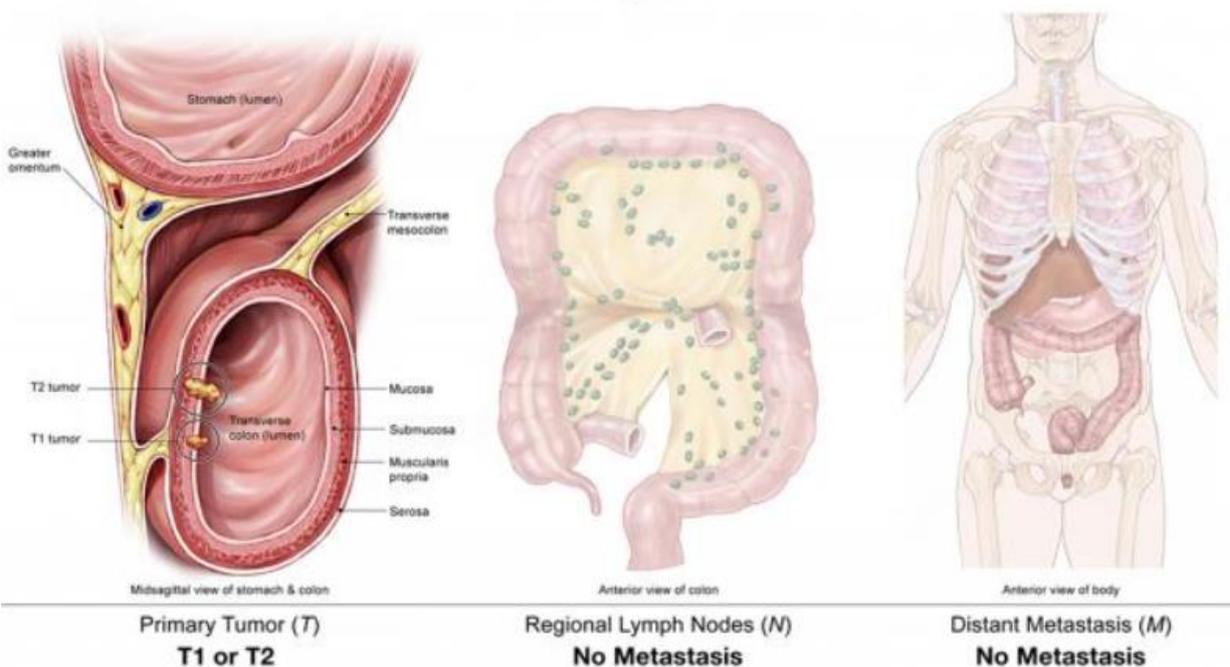
Annexe 1 :

Stage 0



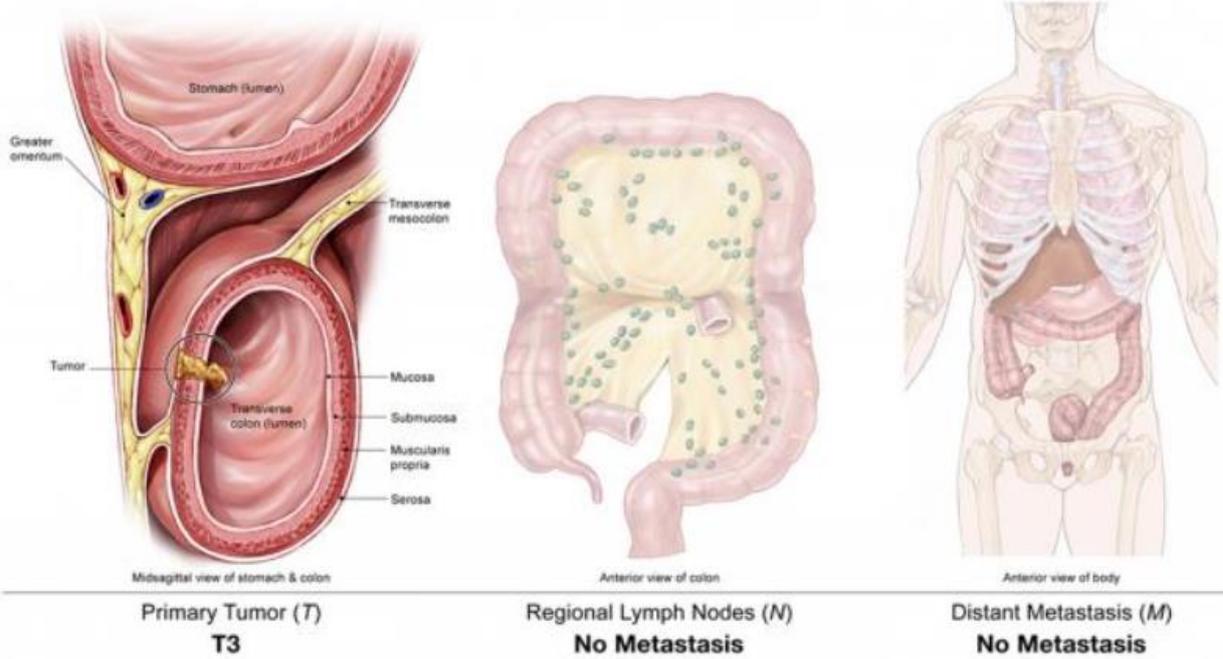
Annexe 2 :

Stage I



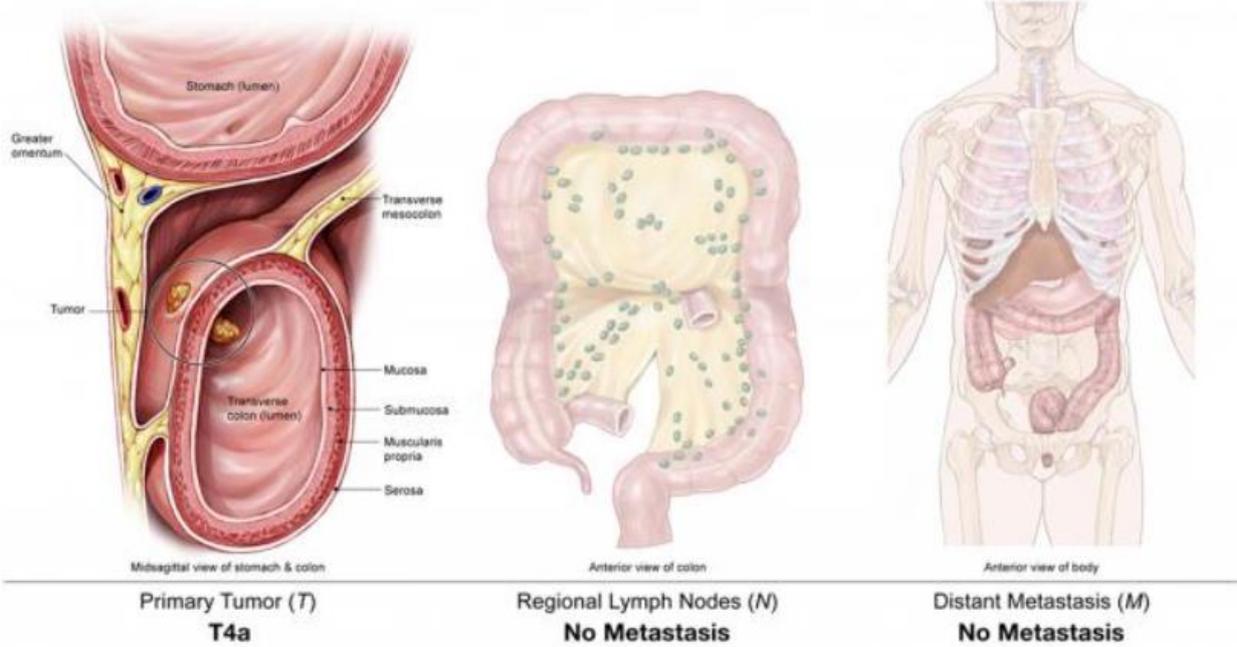
Annexe 3 :

Stage IIA



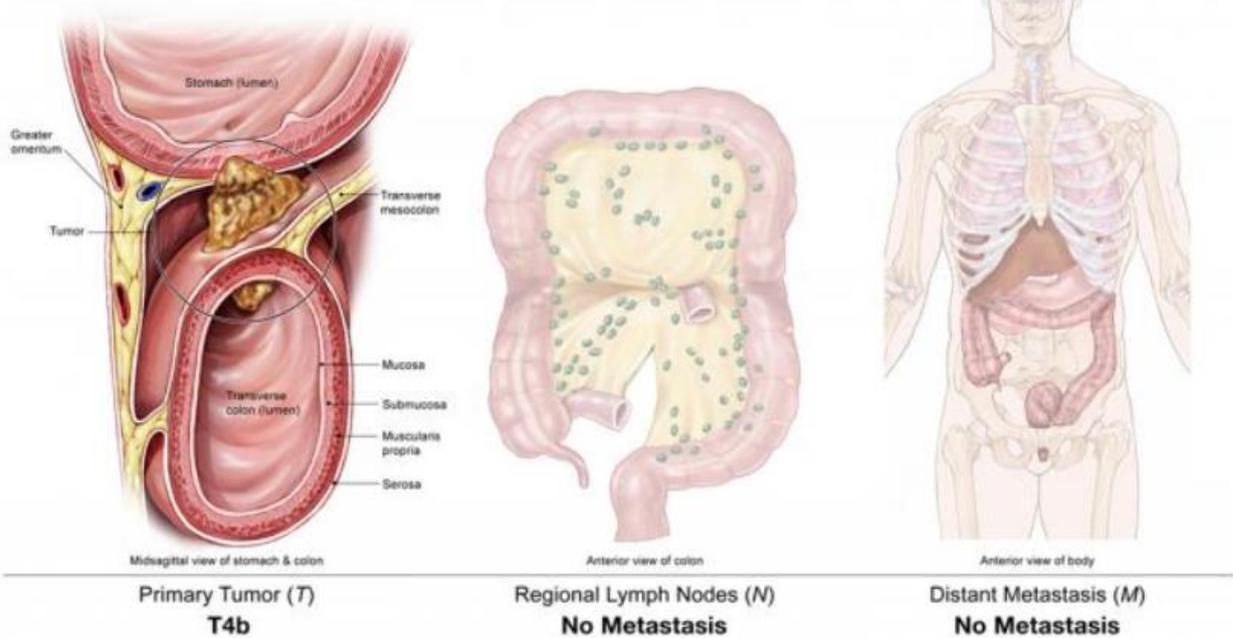
Annexe 4 :

Stage IIB



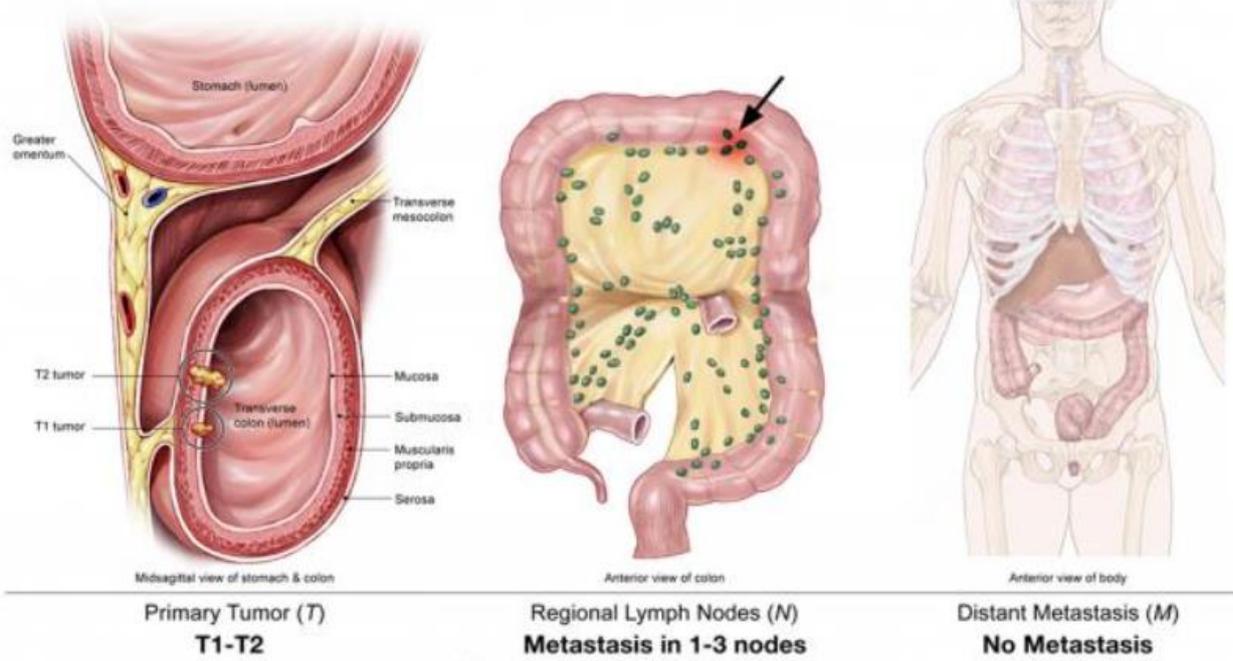
Annexe 5 :

Stage IIC



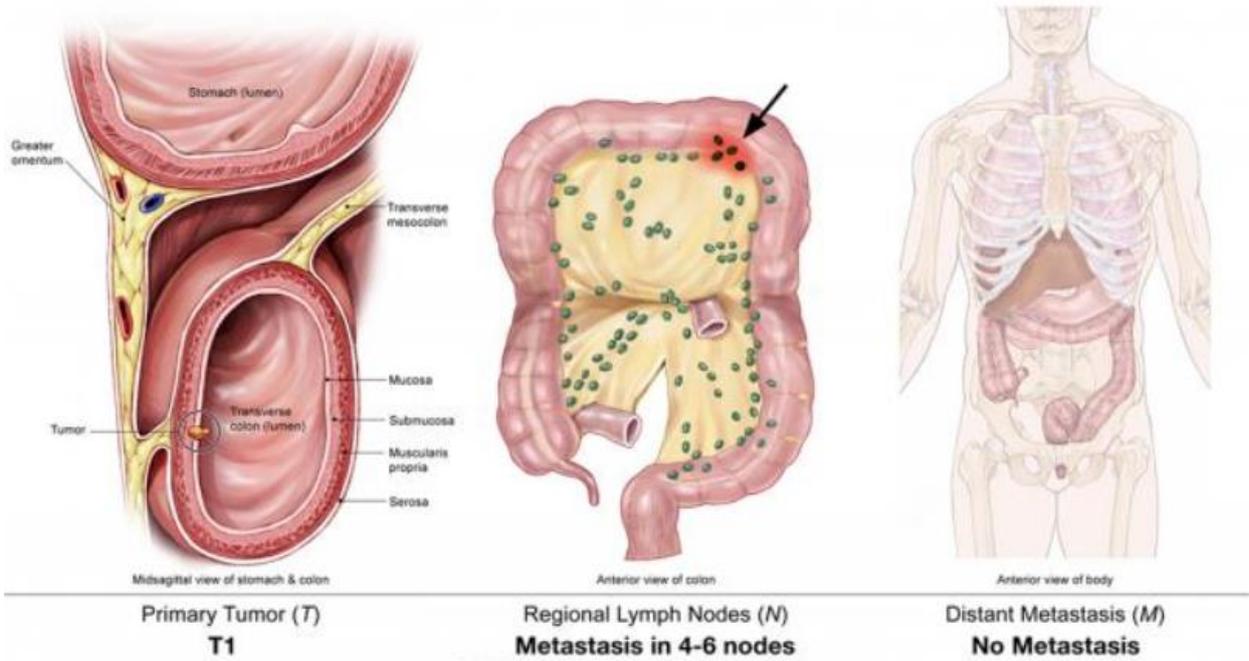
Annexe 6 :

Stage IIIA (Group 1)



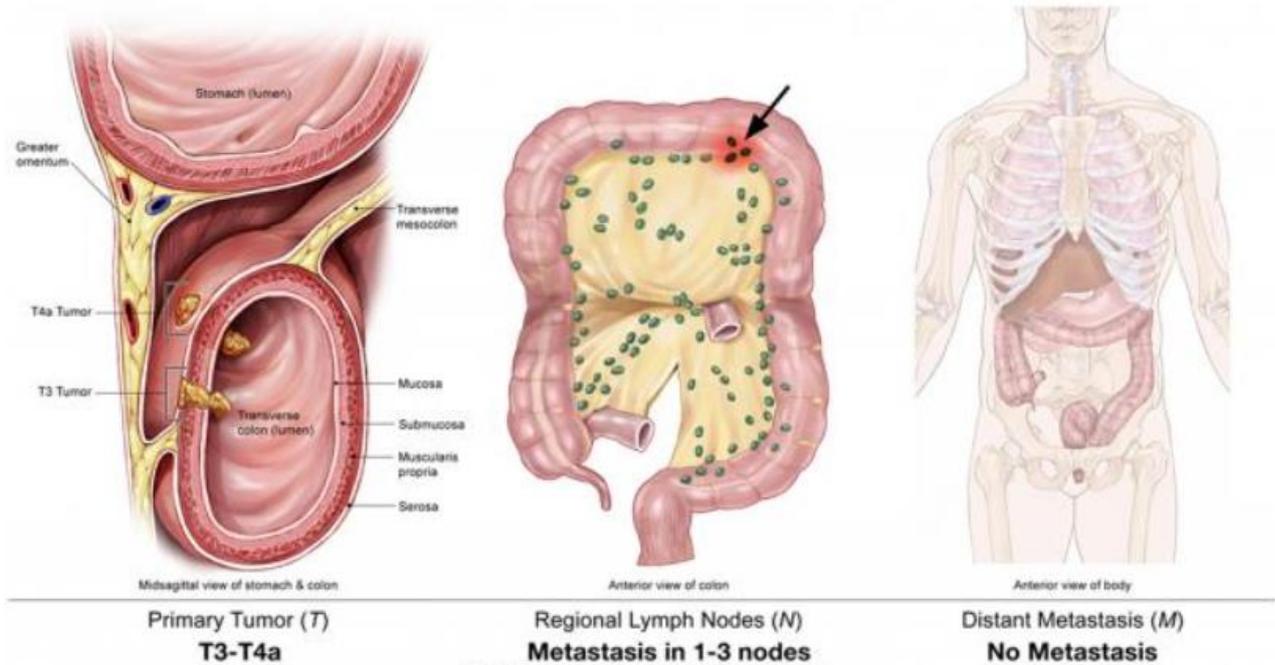
Annexe 7 :

Stage IIIA (Group 2)



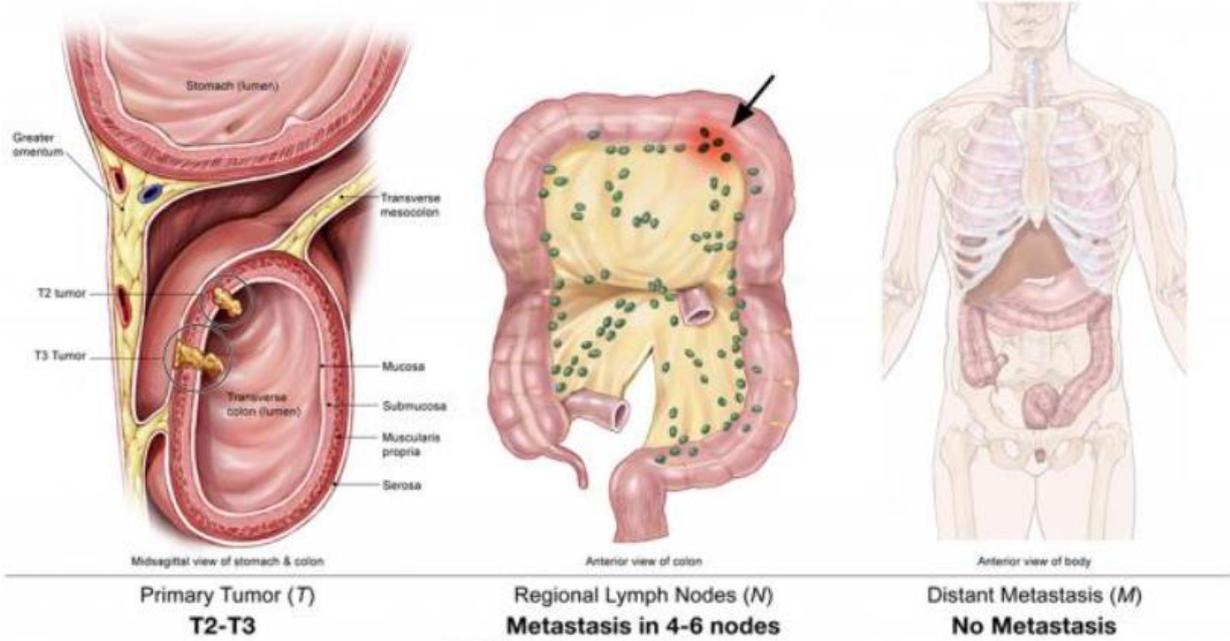
Annexe 8 :

Stage IIIB (Group 1)



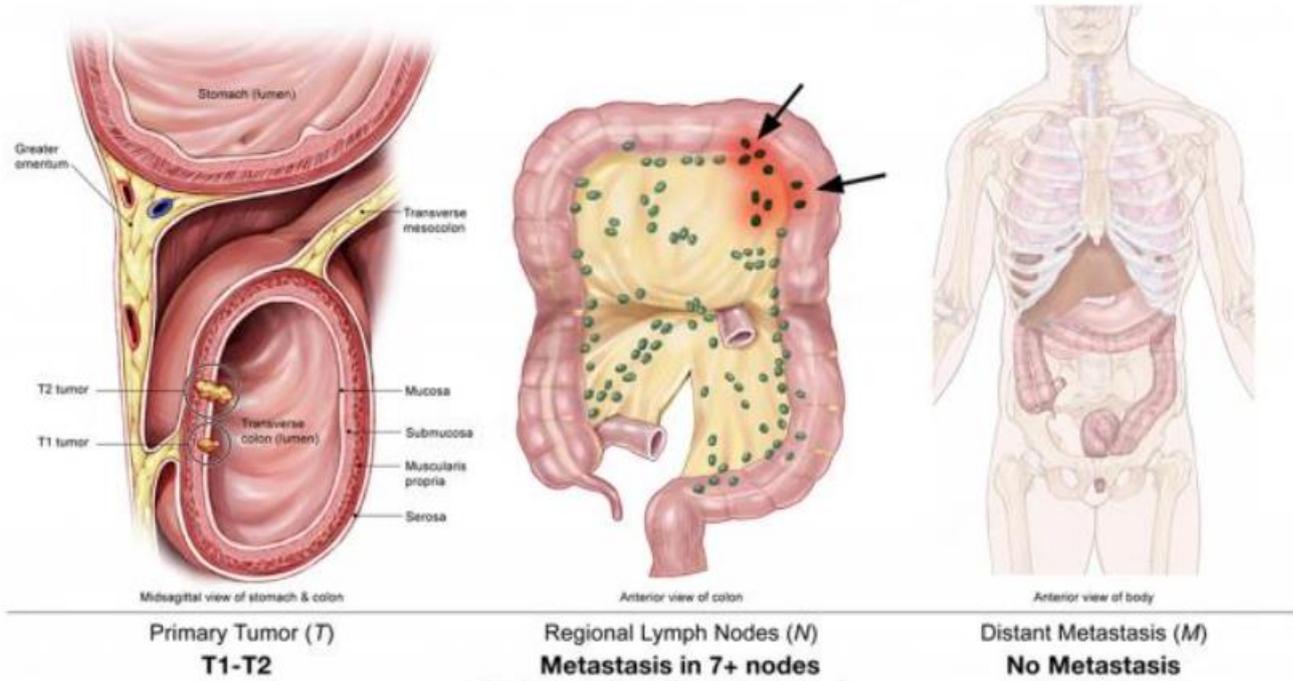
Annexe 9 :

Stage IIB (Group 2)



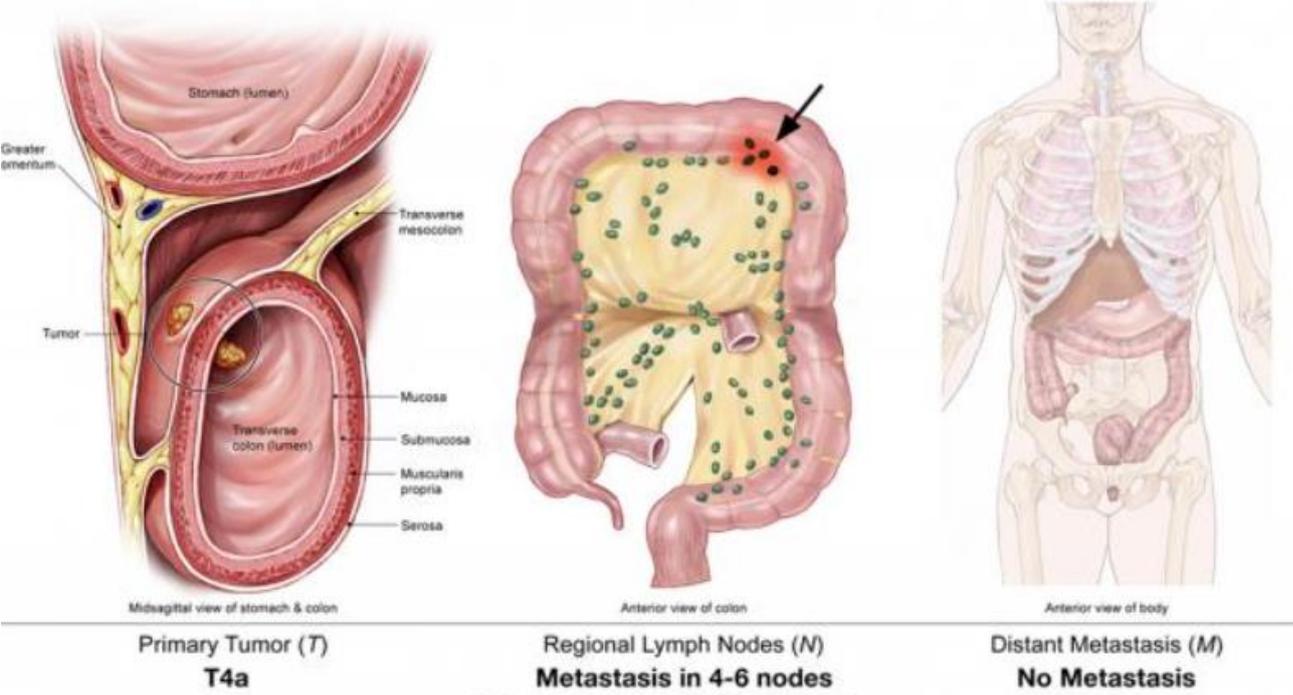
Annexe 10 :

Stage IIB (Group 3)



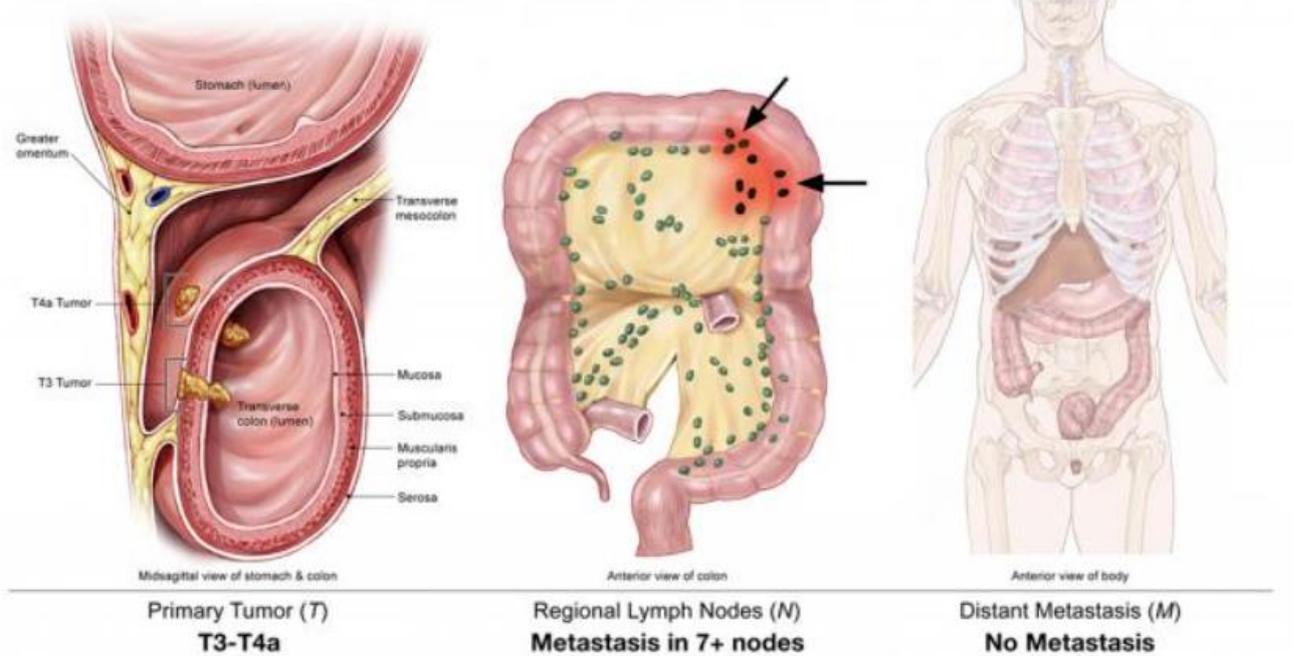
Annexe 11 :

Stage IIIC (Group 1)



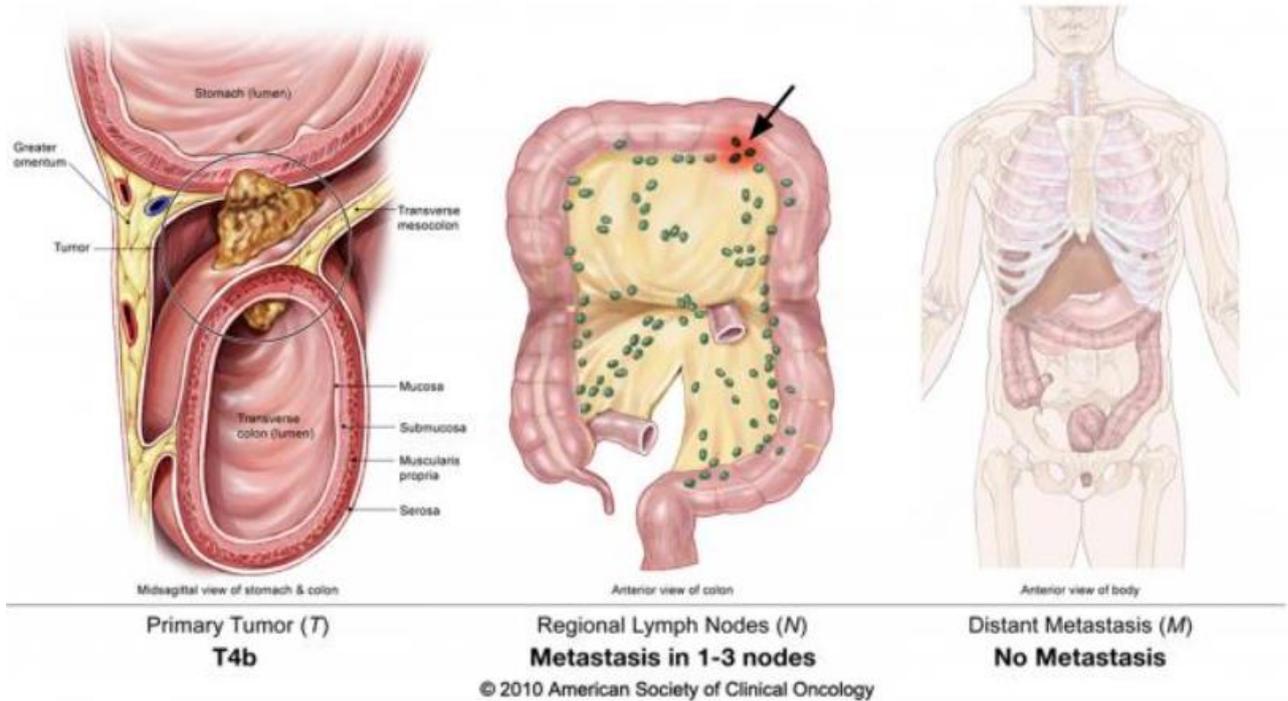
Annexe 12 :

Stage IIIC (Group 2)



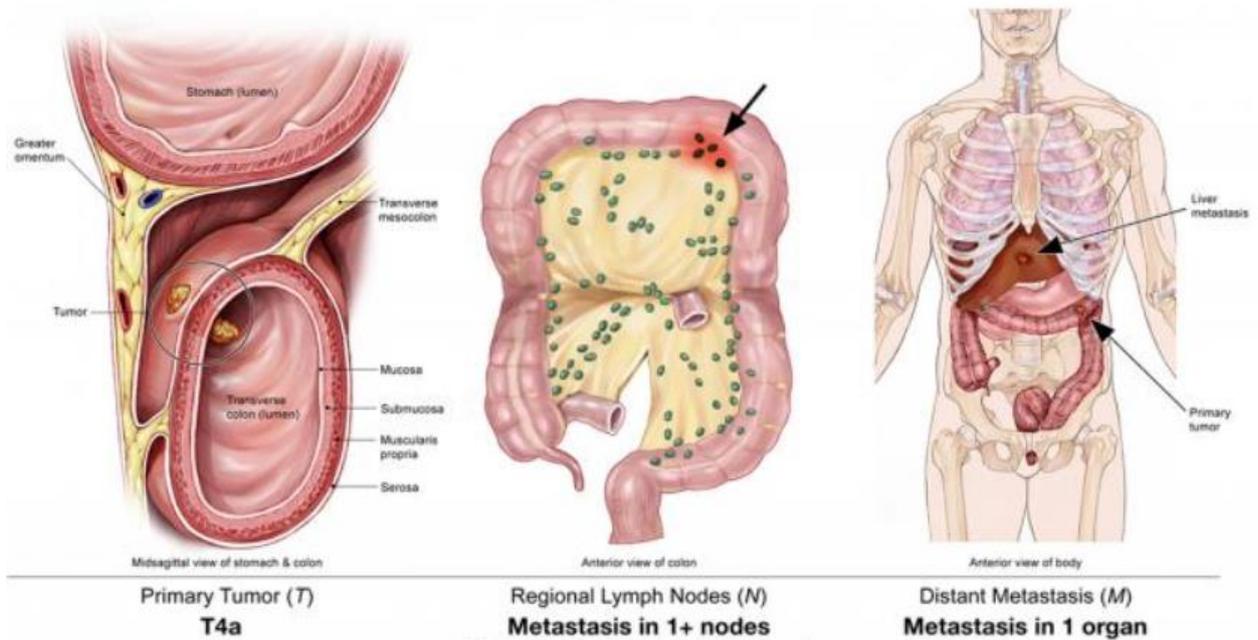
Annexe 13 :

Stage IIIC (Group 3)



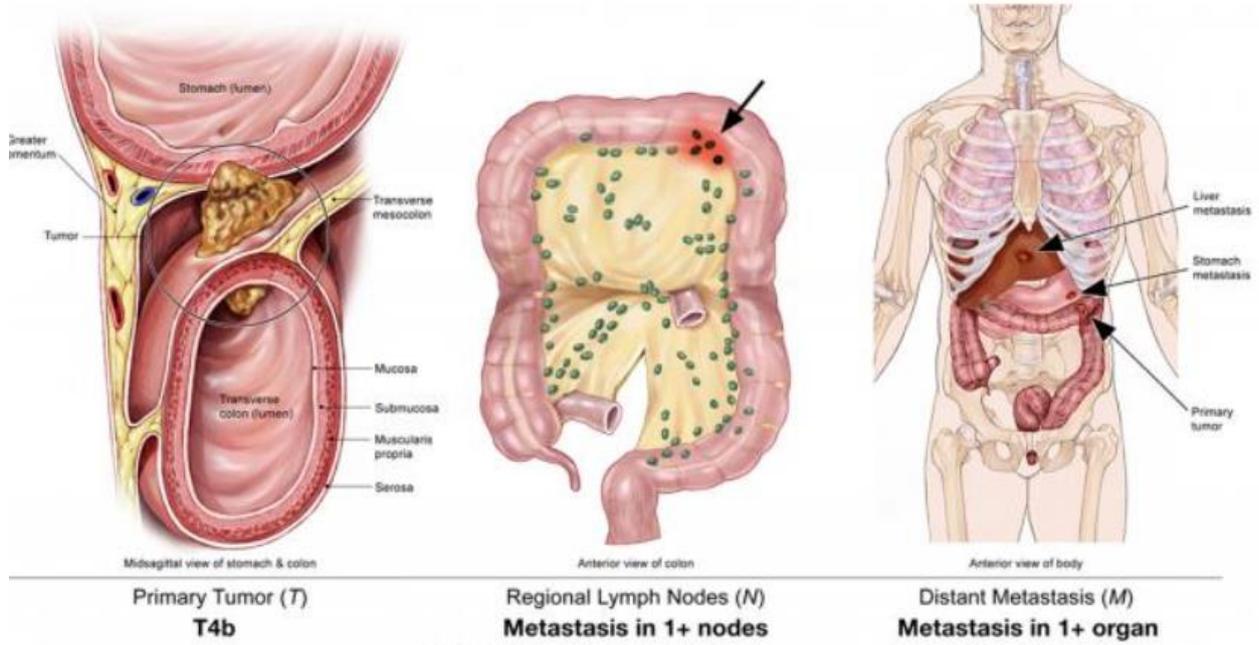
Annexe 14 :

Stage IVA

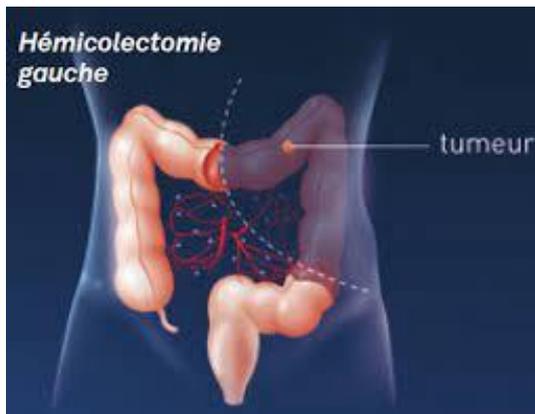


Annexe 15 :

Stage IVB



Annexe 16 :

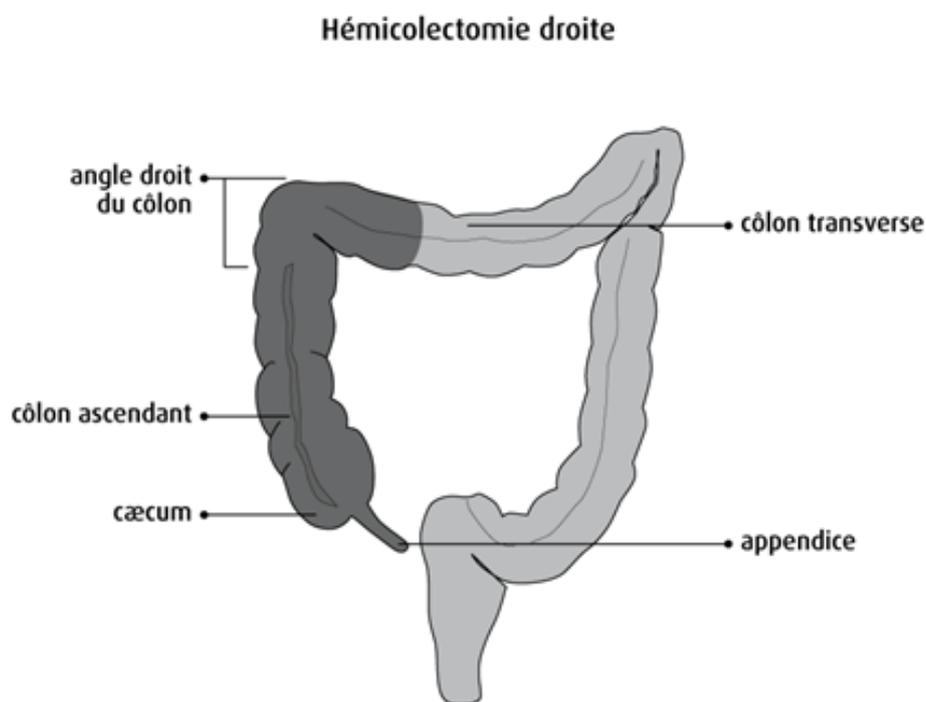


Annexe 17 :



Annexe 18 :

Annexe 19 :



© Société canadienne du cancer

Annexe 20 :

Protocoles	En pratique...
LV5FU2	Acide folinique 200 mg/m ² en 2 h puis 5-FU 400 mg/m ² en 10 min, puis 5-FU 1 200 mg/m ² en perfusion continue de 44 h dans infuseur portable (5 ml/h), pompe ou pousse-seringue portable ; à J2, clamber infuseur de H24 à H26 pour passer acide folinique (AF) en 2 heures et 5-FU bolus idem à J1 ; tous les 14 jours
LV5FU2 simplifié	Acide folinique 400 mg/m ² (ou l-folinique 200 mg/m ²) en 2 h puis 5-FU 400 mg/m ² en 10 min G 5 % puis 5-FU 2400 mg/m ² en perfusion continue de 44 h par infuseur portable (5 ml/h), pompe ou pousse seringue portable
FOLFOX 4	Oxaliplatine + LV5FU2 Oxaliplatine 85 mg/m ² en 2 h en Y de l'acide folinique au J1 du LV5FU2 ; toutes les 2 semaines (12 cycles)
FOLFOX6/ FOLFOX4 simplifié	Oxaliplatine + LV5FU2 simplifié. Oxaliplatine 85 mg/m ² en 2 h en Y de l'acide folinique au J1 du LV5FU2 ; toutes les 2 semaines (12 cycles)
CAPOX/XELOX	Oxaliplatine + capécitabine. Oxaliplatine 130 mg/m ² en 2 h puis capécitabine (Xéloxa) 2000 mg/m ² /j (1000 mg/m ² matin et soir), 2 semaines sur 3 (J2 à J15) ; toutes les 3 semaines
Capécitabine seule	2500 mg/m ² /j (1250 mg/m ² matin et soir), 2 semaines sur 3 (8 cycles = 24 semaines).

Annexe 21 :

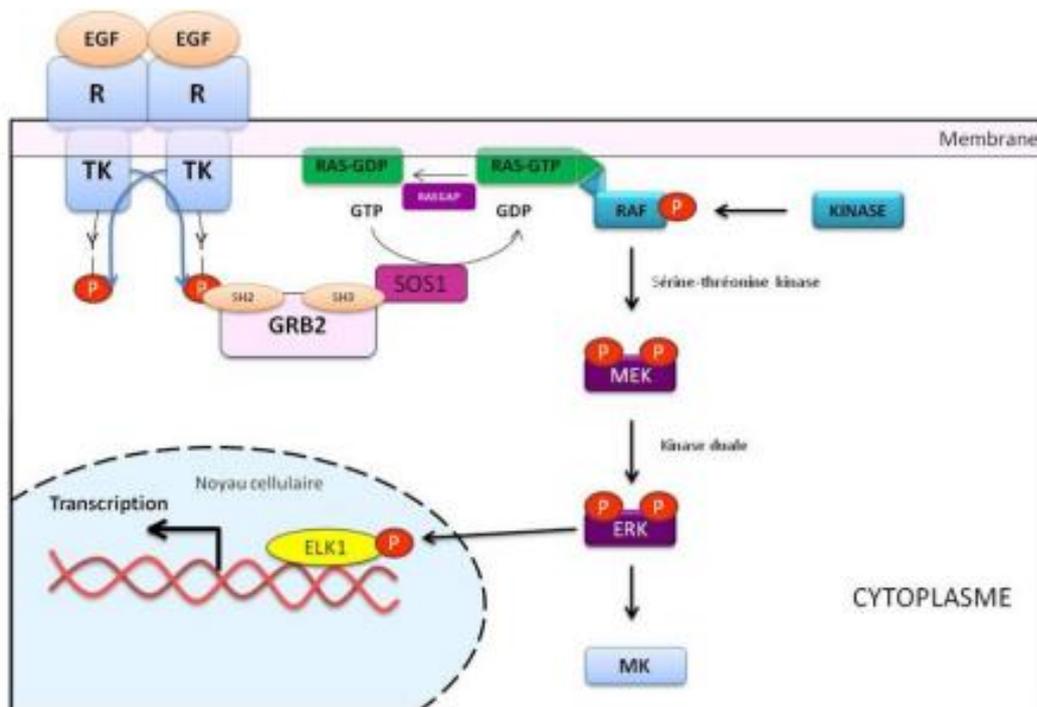
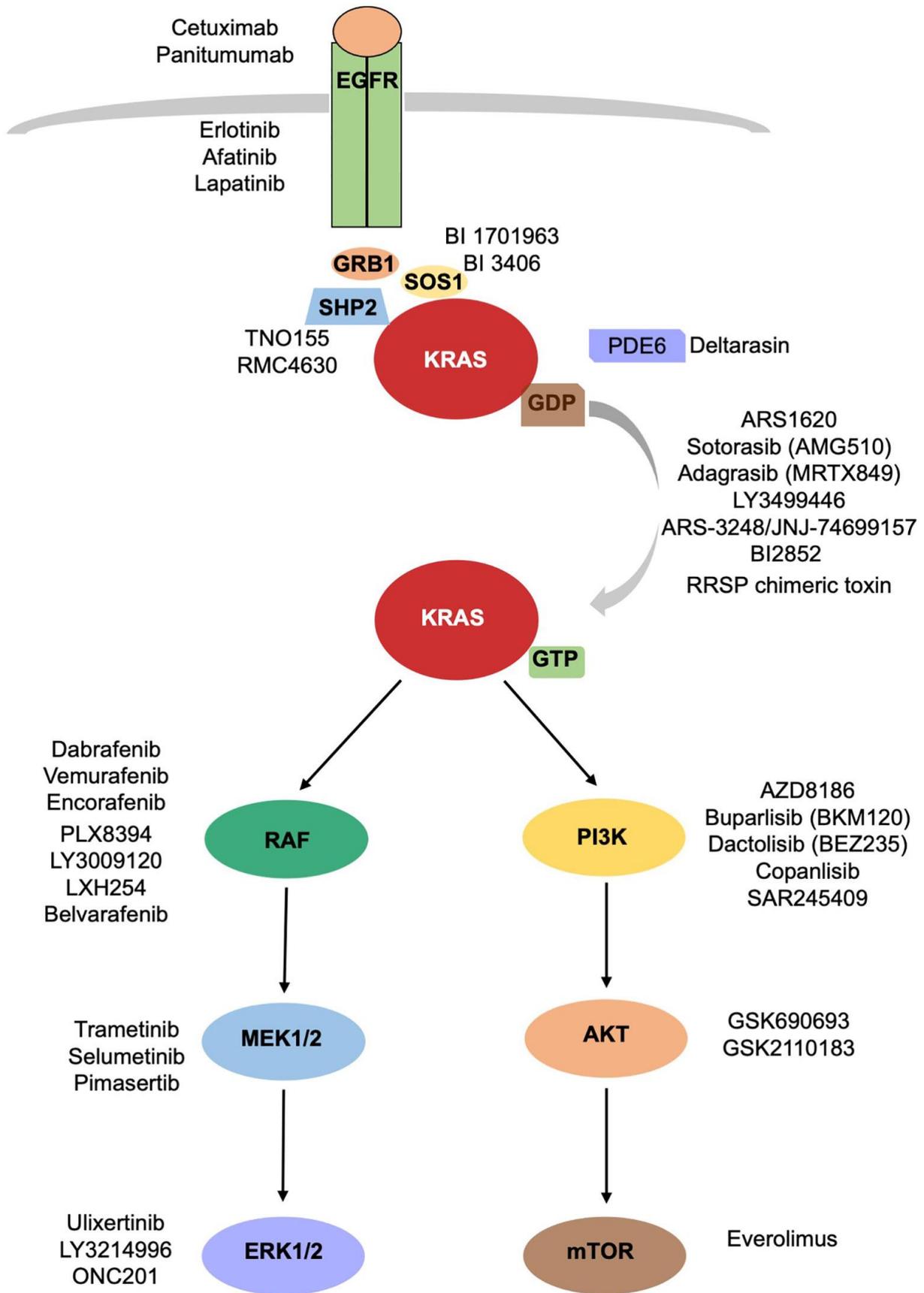


Figure 9 : La voie de signalisation des MAP kinases. Sous sa forme la plus classique, la voie des MAP kinases est activée par l'intermédiaire de la liaison du facteur de croissance épidermique (EGF) à un récepteur à activité Tyrosine Kinase (RTK). Le RTK activé recrute alors une protéine GRB2 dont le domaine SH3 va être reconnu par un facteur d'échange GDP-GTP (protéine SOS1) pour la protéine RAS. Cette dernière va alors être activée sous sa forme RAS-GTP et pourra recruter à la membrane la kinase RAF, activée elle-même par une ou plusieurs phosphorylations. RAF phosphoryle et active une protéine MEK, qui fait de même sur la protéine ERK, qui elle-même active un facteur de transcription tel que ELK1 ou une autre kinase. Cela aboutit à la prolifération de la cellule. Il est à noter que RAS-GTP est désactivé par son activité GTPasique propre, stimulée par la protéine RASGAP. D'après : ROBERT, J. Signalisation et cancer, Springer-Verlag Paris. 2010

Annexe 22 :



Résumé

En Algérie, le cancer colorectal est classé en deuxième position des cancers les plus fréquents. Les registres des cancers Est et Sud Est classent la wilaya de Bejaia en tête, enregistrent le plus grand nombre de cas de CCR comparé aux autres wilayas.

L'objectif de ce travail est d'étudier la situation épidémiologique de cette maladie au niveau de la wilaya de Bejaia à travers une étude prospective monocentrique des cas de CCR enregistré au niveau du CHU Khelil Amrane du mois de Mai 2018 jusqu'en Juillet 2021.

Dans cette série, 116 cas ont été colligés, le sexe ratio était de 2,23, l'âge moyen au diagnostic était de 55,52 ans, pour les deux sexes confondus. 17,2% des patients étaient diabétiques et 24,1% étaient hypertendus. Les antécédents de MICI étaient retrouvés chez 6,9%. Les antécédents familiaux de CCR étaient présents chez 10% avec 83,3% de 1er ou de deuxième degrés, sans enregistrer des cas appartenant au spectre HNPCC. L'enquête alimentaire a révélé que 40% de nos patients consommaient de la viande rouge. Les métastases au moment du diagnostic, étaient présentes chez 42 patients (36%) essentiellement hépatiques dans 40% des cas, la majorité (54%) des cas étaient classés stade 4. 28% des cas avaient bénéficié d'une étude moléculaire montrant la présence de mutations : KRAS dans 37,5% des cas, NRAS dans 12,5% des cas, sans présence de mutation d'EGFR ni de BRAF.

Cette étude a permis d'établir un profil épidémiologique, anatomopathologique et génétique des CCR dans notre wilaya, ce profil se distingue par une dominance du sexe masculin avec un ratio de 2,23 et par la prévalence de patients diagnostiqués stade 4, un dépistage ciblé des personnes à risque est de rigueur ainsi que la création de consultation d'oncogénétique, le diagnostic tardif est également un argument pour encourager le dépistage précoce.

Mot clés : cancer colorectal, profil épidémiologique, biologie moléculaire, étude moléculaire, KRAS, anatomopathologie, oncogénétique, phénotype MSI.

Abstract

In Algeria, colorectal cancer is ranked second among the most frequent cancers. However, Bejaia was ranked as the first city of new cases registration of colorectal cancer (CRC) compared with other cities. The aims of this work is to elaborate the epidemiological profile of CRC in the district of Bejaia through a prospective monocentric study of cases of CRC recorded at the CHU (universitary hospital center) Khelil Amrane, Bejaia, since May 2018 until July 2021.

In this study, 116 cases were collected with sex ratio 2.23 and average of the first diagnosis was 55 years for both sexes combined. We have reported that 17.2% and 24,1% of total patients were respectively diabetic hypertensive. Noted that 6.9% of the cases have reported an antecedent of chronic inflammatory bowel disease (CIBD). The family history of CRC is present in 10% of cases, with 83.3% of first or second generation, without registration of any cases belonging to the HNPCC spectrum. The dietary survey revealed that 40% of patients consumed red meat. Metastases at the time of diagnosis were presented in 42 patients (36%), mainly hepatic in 40% of cases. The majority (54%) of cases were classified as stage V. The molecular profile of 28% of cases have reported the presence of mutations only in KRAS with 37.5% of cases and NRAS with 12.5% of cases.

This study has established an epidemiological, anatomopathological and genetic profile of CRC in our district, this profile is distinguished by male dominance with a ratio of 2.23 and by the prevalence of patients diagnosed stage V. Screening targeting people at risk is required as well as the creation of oncogenetics consultation.

Key words: colorectal cancer, epidemiological profile, molecular biology, molecular study, kras, pathology, oncogenetics, MSI phenotype