

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement Supérieur
et de la Recherche scientifique



Université Echahid Hamma Lakhdar
EL-Oued

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de biologie cellulaire et moléculaire

Mémoire de Master Filière: Sciences Biologiques

Spécialité: Toxicologie

**Le cancer colorectal: Etude épidémiologique et dosage des
marqueurs tumoraux ACE et CA19.9**

présente par :

BENBORDI Maria

BELAID CHaima

Devant le jury:

Présidente :Mr. Mme ZAIME Sihem (MAA)

Examineur : Melle Zetal hasna (MAA)

Encadreur : BENALI Abdel-Hai M.C.B .Université d'El Oued

**Co-encadreur : MANSOURIKhemisti . Médecin-Oncologiste (Chef du service de
radiothérapie) CAC El Oued**

Année Universitaire : 2019/2020

Remerciement

On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire. Tout d'abord, ce travail

A tous ceux qui m'ont aidé à la réalisation de ce travail

Un grand remerciement à notre Encadreur (Benali abdelhai) et Co-Encadreur (Mansouri khmisti) pour nous avoir guider dans notre travail.

Aux services de Radiothérapie à l'hôpital du cancer Rizki Bashir (El-Oued) , Pour les moments que nous avons passés avec eux.

A toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

DEDICACES

Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants par qui nos âmes sont fleuries.

A MON ADORABLE MAMAN

Maman, Je ne trouverai jamais de mots pour t'exprimer mon profond et ma reconnaissance pour l'amour, la tendresse et surtout pour ta présence dans les moments les plus difficiles. merci ma maman .

A MON TRÈS CHER PAPA

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour, estime et respect que j'ai pour toi.

Pour tous les sacrifices que tu as consentis et pour l'éducation que tu m'as inculquée.

Que Dieu te protège et te prête longue vie.

Et à ma force dans cette vie, mes frères et sœurs bien-aimés, qui ont eu un grand impact dans la réalisation de ce succès.

Et je le dédie particulièrement à ma grand-mère et à mon grand-père et à tous mes oncles , et ma cousins.

à je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur et de réussite.

BENBORDI Maria

DEDICACES

A MON ADORABLE MAMAN

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; maman que j'adore.

À MES CHERS PAPA

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

A MES CHERS ET ADORABLE FRÈRES ET SŒURS ASMA, la prunelle de mes yeux, MERIEM, la douce, au cœur si grand, YAHIA l'aimable, CHOVAIB le généreux, AHMED ET ABDELAZIZ ET BORHAN mon petit frère que j'adore, NOUR, RAZAN, ABDULRAHMAN MOHAMMED et MEHDI que j'aime profondément. En témoignage de mon affection fraternelle, Je le dédie particulièrement à mon fiancé oussama et tout la famille chouchani.

BELAID CHaima

Résumé

Ce travail présente une étude rétrospective de 158 patients atteints de cancer colorectal répartis dans différentes zones géographiques, cette étude a été effectuée pendant plus de deux mois.

Les patients de l'étude actuel sont examinés à Centre de lutte contre le cancer Rizki Bashir à la wilaya d'El Oued (CAC *El-Oued*).

Les résultats montrent que cette pathologie est fréquente, chez des patients relativement âgés, avec une prédominance d'hommes, et le pronostic dépend du stade de découverte de la maladie. Il présente aussi que la plupart des patients sont des personnes âgées plus de 60 et plus de la moitié d'entre eux n'ont pas de ACDS du cancer colorectal.

Dans cette étude, nous avons examiné les différents domaines épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques des polypes du côlon. Dans cette objective, notre étude se concentre sur le suivi de certains marqueurs tumoraux : ACE, CA 19.9 à travers les services cliniques de l'hôpital.

Le dépistage des marqueurs tumoraux sériques associés au cancer du côlon comme le CA19-9 ou l'ECA est nécessaire pour le dépistage, la répétabilité ou le suivi thérapeutique. Les marqueurs tumoraux sont limités au diagnostic et à l'examen des tumeurs gastro-intestinales. Leur principale préoccupation est de suivre les patients après intervention à des fins curatives ou sous traitement pour en évaluer l'efficacité.

Mots clé: Cancer colorectal, marqueurs tumoraux , ACDS du cancer colorectal ,étude épidémiologique .

Abstract:

This work presents a retrospective study of 158 patients with colorectal cancer distributed in different geographical areas, this study was carried out for more than two months.

Patients in the current study They are undergoing an examination at the Cancer Control Center Rizki Bashir in El-Wadi state.

The results show that this pathology is frequent, in relatively elderly patients, with a predominance of men, and the prognosis depends on the stage of discovery of the disease. It also presents that most of the patients are people over the age of 60 and more than half of them do not have ACDS of colorectal cancer.

In this study, we examined the different epidemiological, diagnostic and therapeutic areas of colon polyps. In this objective, our study focuses on the monitoring of certain tumor markers: ACE, CA 19.9 through the clinical services of the hospital.

Screening for serum tumor markers associated with colon cancer such as CA19-9 or ACE is necessary for screening, repeatability or therapeutic monitoring. Tumor markers are limited to the diagnosis and examination of gastrointestinal tumors. Their main concern is to follow patients after intervention for curative purposes or under treatment to assess their effectiveness.

Key words: Colorectal cancer, tumor markers, ACDS of colorectal cancer, epidemiological study.

يقدم هذا العمل دراسة بأثر رجعي لـ 158 مريض بسرطان القولون والمستقيم موزعين في مناطق جغرافية مختلفة، وقد أجريت هذه الدراسة لأكثر من شهرين.

لقد تم فحص مرضى الدراسة الحالية في مركز مكافحة السرطان رزقي بشير بولاية الوادي (CAC El-Oued).

أظهرت لنا النتائج أن هذه الحالة المرضية متكررة، في الموضوعات القديمة نسبياً، مع غلبة الرجال، ويعتمد التكهن على مرحلة اكتشاف المرض. كذلك بينت أن معظم المرض تزيد أعمارهم عن 60 عامًا، حيث أكثر من نصفهم لا يعانون من سوابق مرضية (ACDS) من سرطان القولون والمستقيم.

في هذه الدراسة، قمنا بفحص المجالات الوبائية والتشخيصية والعلاجية المختلفة لأورام القولون. من هذا المنظور ركزت دراستنا على مراقبة بعض علامات الورم (ACE , CA 19.9) من خلال الخدمات السريرية للمستشفى.

يعد فحص علامات أورام المصل المرتبطة بسرطان القولون مثل CA19-9 أو ACE ضروريًا للفحص أو التكرار أو المراقبة العلاجية و تقتصر علامات الورم على تشخيص وفحص أورام الجهاز الهضمي والهدف الرئيسي هو متابعة المرض بعد التدخل للأغراض العلاجية أو تحت العلاج لتقييم فعاليتهم .

Table de matières

Introduction.....01

Etude bibliographique.....02

I. Généralités au cancerologie du cancer	04
1. Définition du cancer.....	04
2. Causes du Cancer.....	04
3. Les caractéristiques d'une cellule cancéreuse.....	06
4. Evolution d'un cancer au sein de l'organisme.....	07
5. Stadification du Cancer	07
II. Rappels structuraux du colon et du rectum.....	09
1. Anatomie.....	09
2. Histologie.....	10
3. Fonctions du côlon.....	11
III. Cancer colorectal.....	12
1. Définition et Généralités du Cancer colorectal.....	12
2. Symptômes du Cancer colorectal.....	12
3. la cause du cancer colorectal.....	12
4. Epidémiologie.....	13
4.1. Au Monde	13
4.2. Au Algerie.....	13
5. Le phénomène de cancérisation.....	13
6. Facteurs de risque.....	14
7. Dépistage du cancer colorectal	16
8. Diagnostic du cancer colorectal.....	17
9. Les traitements du cancer du côlon.....	19
9.1. La chirurgie.....	19
9.2. Les médicaments anticancéreux : chimiothérapie et thérapies ciblées.....	20
9.3. Radiothérapie (thérapies ciblées).....	20
10. Le concept de marqueur tumoral.....	23
10.1. Classification des marqueurs tumoraux circulants.....	24
10.2. Localisations tumorales et marqueurs associés.....	24
10.3. Fonctions cellulaires des marqueurs.....	25
10.4. Les marqueurs tumoraux étudiés.....	25
10.4.1. Antigène carcino-embryonnaire (ACE).....	25
10.4.2. Liantigène carbohydrate 19-9.....	27
11. La séquence adénome-carcinome dans les cancers du côlon.....	29
11.1.Voies de signalisation cellulaire dans le côlon.....	29

11.1.1. La voie WNT dans les cancers du côlon.....	29
11.1.2. La voie de signalisation TGF- β	30
11.1.3. Description de la voie HH.....	32
11.1.4. La voie RTK dans les cancers du côlon.....	33
11.1.5. La voie p53 dans les cancers du côlon.....	33
12. Classification du cancer colorectal.....	34
Etude pratique.....	38
Matériel d'étude	38
Résultats et discussion.....	44
1. Données épidémiologiques.....	45
1.1.Répartition selon l'âge.....	45
1.2.Répartition selon le sexe	46
1.3. Répartition selon Localisation tumorale.....	46
1.4..Répartition selon L'origine géographique des patients.....	47
1.5.Répartition selon Symptômes révélateurs.....	48
1.6.Répartition selon Statut général des patients.....	49
1.6.1. Selon ATCD médicaux.....	49
1.6.2. Selon ATCD Familiaux.....	50
1.7. Selon Classification TNM.....	52
1.8. Les Marqueurs Tumoraux.....	55
Conclusion.....	57

Liste des Figure

Figure 1 : Etapes de la cancérologènes.....	03
Figure 2 : Schéma anatomique du colon et du rectum	10

Figure 3 : Les différent couches de la paroi du colon.....	11
Figure 4 : Modèle de la voie de signalisation Wnt dépendante de la -caténine	14
Figure 5 : Traitement chirurgical du cancer du côlon.....	20
Figure 6 : L'appareil de radiothérapie	21
Figure 7 : Mécanismes impliqués dans l'angiogénèse tumorale	23
Figure 8 : Concept de marqueur tumoral.....	26
Figure 9 : Structure de L'ACE.....	27
Figure 10 : Structure primaire de CA 19.....	28
Figure 11 : Modèle de tumorigenèse colorectale selon Fearon et Vogelstein (1990)	29
Figure 12 : Représentation schématique de la voie de signalisation canonique WNT.....	30
Figure 13 : Représentation schématique de la voie de signalisation TGF-β.....	31
Figure 14 : Représentation schématique simplifiée de la voie de signalisation HH	32
Figure 15 : Les stades du cancer colerctal.....	37
Figure 16 : Réactifs utilisés pour les analyses d'ACE et de CA19-9.	42
Figure 17 : Répartition selon l'âge.....	45
Figure 18 : Répartition selon le sexe	46
Figure 19 : Répartition selon Localisation tumorale.....	47
Figure 20 : Répartition selon L'origine géographique des patients.....	48
Figure 21 : Répartition selon Symptômes révélateurs.....	48
Figure 22 : Répartition Selon ATCD médicaux.....	50
Figure 23 : Répartition Selon ATCD Familiaux.....	51
Figure 24 : Répartition des malades selon Le T	52
Figure 25 : Répartition des malades selon Le N	53
Figure 26 : Répartition des malades selon Le M	54

Figure 27 : Répartition des marqueurs selon les valeurs normales	55
---	-----------

Liste des tableaux

Tableau 1 : Dépistage selon le niveau de risque de cancer colorectal	12
Tableau 2: Diagnostic du cancer colorectal.....	18

Tableau 3: Les médicaments anticancéreux utilisés	20
Tableau 4: Les possibilités de traitements du CCR	22
Tableau 5: Classification des marqueurs tumoraux circulants	22
Tableau 6: Tumeurs digestives et marqueurs sériques associés	31
Tableau 7: Classification TNM/AJCC du cancer colerctal	39
Tableau 8: : Les stades du cancer colerctal	42
Tableau 9: Répartition selon Symptômes révélateurs	49

Les abréviations

ACE: Antigène carcinoembryonnaire.

ADK : AdénoCarcinome.

ADN : Acide DésoxyriboNucléique.

AKT : serine threonine kinase1-orphanet.

APC : Adenomatous Polyposis Coli.

ATCD : Ensemble des faits personnels ou familiaux antérieurs à une maladie .

BAD : BCL2 Accocyated agonist of cell death .

BMP :Bon morphogenetic protein.

CA 19-9 : Liantigène carbohydate 19-9 .

CCR : Cancer colerctal.

CiA: Cytosolic iron-sulfur clusters assembly.

CiR: corepressor interacting with RBPJ.

CK1: Casein kinase1.

E3: ApolipoprotéineE.

EBV :Le virus d'Epstein-Barr.

FZD: Frizzled.

GSK3 β : Glycogène Synthase Kinase 3 β .

HAC1: Histone acetylase1.

HH : Protéine de polarité segmentaire

HHV8 : Herpèsvirus humain type 8.

HPV 16 : Les Papillomavirus humains.

HTA: Hypertension .

HTLV-1 : Virus T-lymphotropique humain.

JNK: Kinase c-jun .

KRAS: Kirsten Rat Sarcom .

LOH: Loss of Heterozygoty.

MDM2: Murine double minite2.

Myc: Myelocytomatosis Oncogene.

P38: Protéine 38 .

P53 : Protéine 53.

PTCH: Récepteur membranaire Patched.

RAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma.

RAs : Rien A signaler .

RAS: Rat sarcoma.

RER : Réplication Error.

SMAD4 :Mothers against decapentaplegic homolog 4 .

SMO : Protéine membranaire Smoothened .

TDM: Tomodensitométrie.

TGFβ : Transforming Growth Factorβ.

TNM : Tumeur Node Métastases.

TP53: Tumeur Protéine 53.

UICC: Union internationale contre le cancer.

UV: Ultra-violets .

VHB : Les viruse des hépatites B .

VHC : LES VIRUS DES Hépatite C.

VHC : Les viruse des hépatites C.

VIH: virus de l'immunodéficience humaine.

β-TRCP: Beta-transductin Repeat .

Introduction

Le mot « cancer » désigne plus de 200 maladies. Chacune d'entre elles porte un nom différent : cancer du poumon, cancer du sein, leucémie, cancer du côlon, etc. Tous les cancers sont différents les uns des autres, mais ils ont une chose en commun : ils s'attaquent aux cellules.(Marcotte J ,t Ouime R.(2008).)

Les caractéristiques d'un cancer particulier (degré d'agressivité, vitesse de prolifération, sensibilité aux différents traitements, etc.) dépendent du type de cellules à l'origine de la maladie et des modifications intervenues à leur niveau . De très grandes variations peuvent donc exister d'un cas à l'autre. (Carine Maillard,et al...(2017)

Comme les cancers trouvent bel et bien leur origine au cœur de nos cellules, on comprendra qu'il ne s'agit pas de maladies contagieuses ou transmissibles. (Carine Maillard,et al...(2017)

Le cancer colorectal est un problème de santé publique majeur. (Ahlim M, Shahra B. (2015)) sont deux entités que nous étudions souvent ensemble; il n'est pas toujours facile de les distinguer, notamment dans le cadre des bases de données cancer et / ou mortalité. De plus, leur origine physiopathologique est assez similaire. (Puddu M . (2006) le cancer colorectal est le premier cancer des deux sexes réunis. (Christel Rolling A .(2010)

Le cancer du côlon est une maladie des cellules qui s'alignent à l'intérieur du côlon. Il se développe à partir d'une cellule normale initiale qui se transforme et se multiplie de manière chaotique. (Christel Rolling A .(2010)

Le point commun entre le côlon et le rectum est la muqueuse intestinale, la muqueuse qui tapisse l'intérieur de l'intestin, et est formée de villosités recouvertes de cellules superficielles (épithélium). Sous l'influence de mutations, cette muqueuse peut progressivement se transformer en tissu cancéreux. Ce sont d'abord et avant tout ce que l'on appelle des polypes néoplasiques (les tumeurs bénignes sont des tumeurs bénignes causées par la propagation régulière d'un épithélium glandulaire normal) qui restent confinées à la paroi du côlon ou du rectum, puis, deuxièmement, les cancers sont également appelés fausses tumeurs du cancer de la prostate (le terme cancer qui se réfère à Le cancer se développe aux dépens de l'épithélium). Ainsi, les cellules cancéreuses (malignes) qui composent le cancer se multiplient sans contrôler l'organisme. La tumeur se développe progressivement d'abord dans la paroi intestinale, puis les cellules cancéreuses migrent vers les ganglions lymphatiques (disposés le long du vaisseau lymphatique) et plus tard, elles peuvent migrer dans tout le corps pour former des métastases. (Thierry André 2018)

La plupart des cancers colorectaux apparaissent après l'âge de 60 ans. Sauf pour les personnes ayant une prédisposition génétique. **(BAHRI Mohamed O.(2017)**

De nouveaux développements rapides dans la connaissance du génome humain ont conduit à une meilleure compréhension de l'origine génétique des cancers. Le cancer est certainement la maladie de l'ADN qui résulte de l'accumulation de changements génétiques, en particulier pour les gènes impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaires. Tous ces événements conduisent au schéma classique de cancérogenèse.

La prise en charge biologique du cancer colorectal a fait l'objet de nombreuses études, pour évaluer les avantages et les limites de l'utilisation de marqueurs biologiques dans la détection des adénomes et le diagnostic et le suivi des patients atteints de ce cancer avant .

Notre travail est divisé en deux parties:

La première partie : sera consacrée au Cancer en générale et cancer colorectal: anatomie histologique , cancérogenèse, diagnostic et traitement , les marqueur tumoral , Classification du cancer colorectal .

La deuxième partie : portera sur les marqueurs biologiques du cancer colorectal: origine, méthode posologique et bénéfice clinique.

Etude bibliographique

I. Généralités au cancérologie du cancer

1. Définition du cancer

Le cancer se forme à l'intérieur des cellules et il s'agit donc d'une maladie caractérisée par une prolifération anormalement élevée de cellules dans les tissus normaux du corps.

Ces cellules supplémentaires peuvent former un groupe de tissus appelé hypertrophie ou tumeur (sont bénignes ou malignes). (محمد بن عبد الرحمان العقيل (2013)).

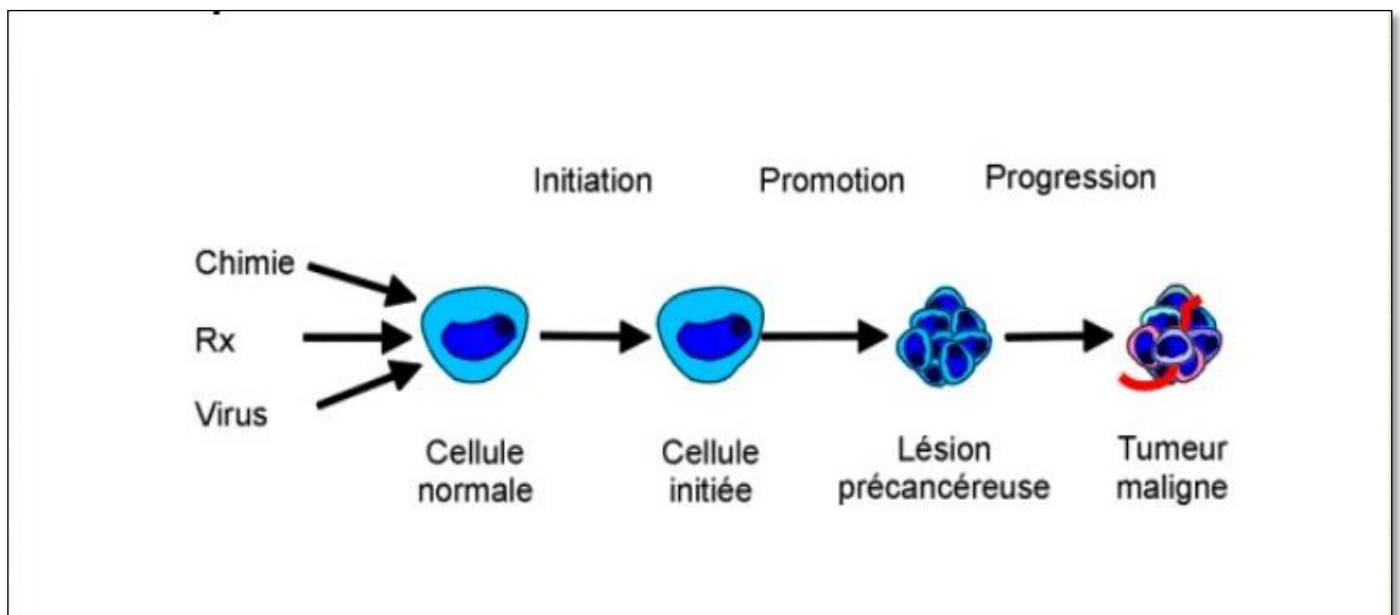


Figure 01 : Etapes de la cancérologénès .(Slide Player)

2. Causes du Cancer

Les médecins sont souvent incapables d'expliquer pourquoi une personne est blessée ,Cependant, la recherche montre qu'il existe une facture de risque qui augmente les chances d'être infecté. (محمد بن عبد الرحمان العقيل (2013)).

2.1. Les risques liés aux comportements

2.1.1. Le tabac

Le tabac est le principal facteur de risque de cancer connu . Il est responsable de plus de 30 % des tumeurs malignes .(OLIVIER,H.(2008)).

2.1.2. Certaines habitudes alimentaires

Elles sont également impliquées dans la survenue des cancers :

- L'excès de viandes animales ou de charcuterie augmente le risque de cancer colorectal .
- L'excès de sel et d'aliments salés expose à un sur-risque de cancer de l'estomac .
- L'excès d'alcool est responsable de 6 % de l'ensemble des cancers . (OLIVIER,H.(2008)).

2.1.3. L'exposition excessive aux ultra-violets (UV)

L'exposition aux UV du soleil ou des cabines de bronzage est un facteur de risque bien connu de cancer de la peau. Près de 70 % des mélanomes seraient ainsi liés à l'exposition aux UV.(OLIVIER,H.(2008)).

2.1.4. La sédentarité, l'absence d'activité physique, le surpoids et l'obésité

Ils augmentent aussi le risque de développer certains cancers .(OLIVIER,H.(2008)).

2.2. Les risques liés à l'environnement

2.2.1. Des polluants d'origine physique ou chimique

le radon, des polluants comme les dioxines ou les pesticides qui peuvent être retrouvés dans l'alimentation Par ailleurs, dans le cadre d'une activité professionnelle, l'exposition à de nombreuses substances (l'amiante, le benzène, le chrome, la poussière de bois...) présente un risque cancérigène. La nature des cancers induits est différente selon le polluant considéré. (OLIVIER,H.(2008)).

2.2.2. Les agents infectieux

Le rôle des agents infectieux dans la cancérogenèse de certaines tumeurs est bien connu : 70 à 80 % des cas de cancers du foie seraient liés à des infections par les virus de l'hépatite B et C (VHB, VHC), et 70 % des cancers du col de l'utérus seraient attribuables à deux papillomavirus humains (HPV 16, HPV 18). Le risque de cancer gastrique est quant à lui multiplié par 5 ou 6 en cas d'infection chronique de l'estomac par la bactérie *Helicobacter pylori*. Certains lymphomes, en particulier des lymphomes non hogkiniens, sont également associés à des infections virales (VIH, EBV , HHV8, VHC, HTLV-1) ou bactériennes (*Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*...). (OLIVIER,H.(2008)).

2.3. Les risques liés à l'individu et son histoire

2.3.1. L'avancée en âge

L'avancée en âge, un facteur non évitable par excellence, augmente la probabilité d'avoir un cancer. (OLIVIER,H.(2008)).

2.3.2. Les hormones

L'imprégnation hormonale de l'organisme au cours de la vie peut modifier le risque de cancers : l'âge de la puberté et de la ménopause, le nombre de grossesses, l'âge auquel elles ont été menées, la prise de contraceptifs oraux ou de traitements hormonaux substitutifs à la ménopause (THS) ont un impact . (OLIVIER,H.(2008)).

2.3.3. Une origine héréditaire

Dans certains cas, l'apparition d'un cancer a une composante héréditaire. (OLIVIER,H.(2008)).

2.3.4. les maladies inflammatoires ou auto-immunes

Dans le cas de certaines maladies chroniques comme les maladies inflammatoires ou auto-immunes, les déficits immunitaires sont associés à un risque augmenté de cancer ou de lymphome. (OLIVIER,H.(2008)).

2.3.5. Les traitements

Des traitements tels que la radiothérapie, la chimiothérapie ou l'administration d'immunosuppresseurs peuvent aussi augmenter le risque de cancer, en particulier celui de cancers hématologiques et cutanés. (OLIVIER,H.(2008)).

3. Les caractéristiques d'une cellule cancéreuse

Elles sont immortelles : en se multipliant activement sans jamais mourir, elles s'accumulent pour former une tumeur . (OLIVIER,H.(2008)).

Elles n'assurent pas les fonctions des cellules normales dont elles dérivent : une cellule de cancer du sein ne va pas assurer les fonctions d'une cellule mammaire normale . (OLIVIER,H.(2008)).

Les sont capables de détourner les ressources locales pour s'en nourrir : les tumeurs développent souvent un réseau de vaisseaux sanguins qui leur permet d'être directement alimentées en oxygène, énergie et facteurs de croissance. Ce processus est nommé néoangiogenèse . (OLIVIER,H.(2008)).

Elles sont capables d'empêcher les défenses immunitaires de l'organisme de les attaquer (OLIVIER,H.(2008)).

4. Evolution d'un cancer au sein de l'organisme

Au fur et à mesure du temps, les cellules cancéreuses continuent à accumuler des anomalies. Elles acquièrent ainsi de nouvelles propriétés qui vont leur permettre de se développer localement. Elles vont finir par envahir tous les tissus de l'organe dans lequel elles sont nées, puis par atteindre les tissus voisins : à ce stade, le cancer est dit « invasif ». Par ailleurs, certaines cellules tumorales peuvent devenir mobiles, se détacher de la tumeur et migrer à travers les systèmes sanguin ou lymphatique pour former une tumeur secondaire ailleurs dans l'organisme. On parle de métastase. **(OLIVIER, H. (2008)).**

5. Stadification du cancer

La Stadification est une façon de décrire ou de classer un cancer selon l'étendue de la maladie dans l'organisme. Le système le plus fréquemment utilisé pour le cancer colorectal est la classification TNM. L'Union internationale contre le cancer (UICC) et l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) ont tous les deux recours à ce système pour décrire l'étendue de nombreuses tumeurs cancéreuses solides. Les systèmes de classification TNM de l'UICC et de l'AJCC sont identiques. **(Guennouni N. (2014)).**

5.1. Selon la classification de TNM

La nécessité depuis longtemps perçue d'une expression universellement partagée des situations cliniques et de leurs conséquences pronostiques explique le développement de classifications cliniques, anatomocliniques et anatomopathologiques. Elles permettent un langage international commun indispensable à la comparaison des résultats thérapeutiques. La classification clinique internationale la plus répandue est le système TNM de l'Union internationale contre le cancer (UICC) :

- T, pour la tumeur primitive .
- N, pour les adénopathies (nodes) .
- M, pour les métastases . **(Guennouni N. (2014)).**

Il s'agit d'une classification essentiellement clinique, adaptée aux contraintes anatomiques topographiques de chaque localisation tumorale. Cette classification prend en compte:

- La taille de la tumeur primitive
- Le nombre de ganglions lymphatiques régionaux qui contiennent des cellules cancéreuses et leur emplacement
- La propagation du cancer, ou métastases, vers une autre partie du corps. **(Guennouni N. (2014)).**

5.2. Selon la classification de Duke

La classification de Duke est décrite dans sa forme la plus simple et la plus utilisée. Elle a été adaptée pour le cancer du colorectal par kirklin :

- Stade A: atteinte de la muqueuse ou la sous muqueuse ou la musculuse sans atteinte de la sous-séreuse .
- Stade B: atteinte transparaitra le au de la de la sous-séreuse.
- Stade C: envahissement ganglionnaire . (**Guennouni N .(2014))**.

Diverses variantes sont utilisées, et certains auteurs divisent le stade B en stade B1(extension dans la musculuse) et B2 (extension au de la de la musculuse) de même le stade C est divisé en C1(tumeur limitée à la paroi colique avec métastases ganglionnaires) et C2 (tumeur dépassant la paroi colique avec ganglions envahis) . (**Guennouni N .(2014))**.

5.3. Selon la classification d'Astler coller

cette classification est appelée égamelment classification de Dukes modifiée. Elle classe le cancer colorectal en :

- Stade A: Limité à la sous muqueuse ou à la muqueuse .
- Stade B1: Etendu dans la musculuse.
- StadeB2: Envahissement de la séreuse ou au de la sans métastases ganglionnaire Stade C1:

Envahissement de la musculuse et métastase ganglionnaire

- Stade C2: Envahissement de la séreuse ou au de la et métastase gonglionnaire .
- Stade D: Métastases viscérales .(**Guennouni N .(2014))**.

II. Rappels structuraux du colon et du rectum

1. Anatomie

Le côlon (ou gros intestin) est la partie terminale du tube digestif. Il fait suite à l'intestin grêle (ou petit intestin) et se termine par le rectum. Le point commun entre le côlon et le rectum est la muqueuse intestinale, paroi tapissant l'intérieur de l'intestin superficielles (l'épithélium).

(Gramont A ,et all....(2012)).

Comprenant plusieurs parties distinctes appelées :

Colon ascendant: il fait suite au caecum et remonte à droite jusqu'en dessous du foie, ou il forme «l'Angle colique droit» ou «Angle hépatique» fixé à la paroi postérieure de l'abdomen, il est couvert en avant par le péritoine.(Guennouni N .(2014)).

Colon transverse: il va de l'angle colique droit à l'angle colique gauche selon un trajet transversal légèrement oblique, en arrière et à gauche. Au niveau du pôle inférieur de la rate il se coude selon un angle aigue appelé «Angle colique gauche» ou «Angle splénique» (Guennouni N .(2014)).

Colon descendant: il commence à l'angle colique gauche. Celui-ci est fixé au diaphragme par le biais du ligament phrénologique; il forme une plicature qui peut faire obstacle au passage du contenu intestinal. Le colon descendant est fixé à la paroi postérieure de l'abdomen, il est recouvert par les anses de l'intestin grêle .(Guennouni N .(2014)).

Colon sigmoïde: il fait suite au colon descendant et se situe dans la fosse iliaque gauche il pénètre dans le petit bassin en formant un S. Le colon sigmoïde se trouve péristonisé et ancré dans la paroi abdominale par le biais d'un mésocolon pourtant le nom de mésocolon sigmoïde .(Guennouni N .(2014)).

Tandis que le rectum appartient aussi au petit bassin il comprend la partie terminale du tube digestif, il prolonge le colon sigmoïde, il est situé devant le sacrum; et il se spécifie par sa région renflée appelée ampoule rectale. Il est composé par deux parties, une partie supérieure qui fait immédiatement suite au colon sigmoïde et une partie sous-jacente le canal anal(Figure 2).(Guennouni N .(2014)).

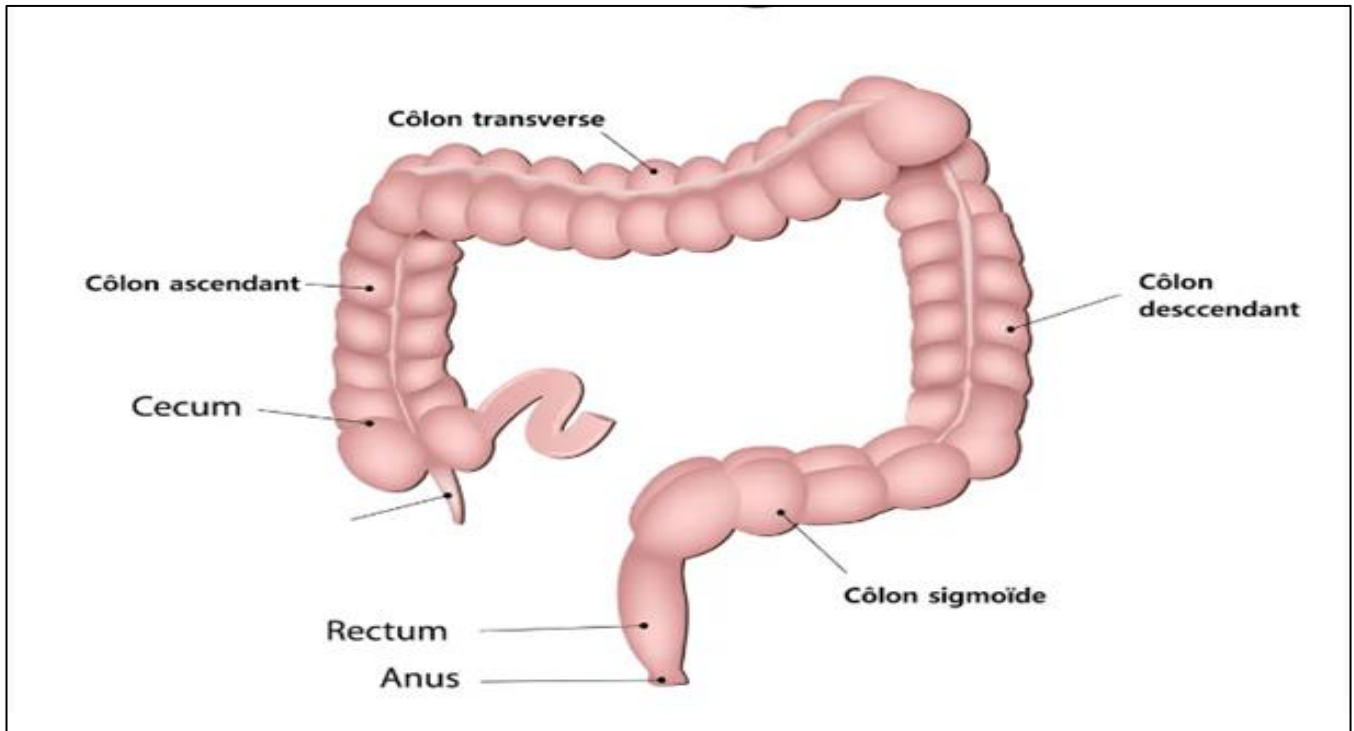


Figure 02: Schéma anatomique du colon et du rectum .

2. Histologie

La paroi colique est constituée d'une muqueuse (épithélium, membrane basale, chorion, musculaire muqueuse), d'une sous-muqueuse, d'une musculeuse, et d'une sous-séreuse. La muqueuse colique ressemble à la muqueuse intestinale, mais n'a pas de villosités. Elle a uniquement des cryptes ou glandes de Lieberkühn. L'épithélium des cryptes est constitué principalement de cellules caliciformes (mucosécrétantes), de colonocytes (cellules absorbantes), et de rares cellules neuroendocrines. On trouve, à l'état normal des lymphocytes (CD8+) au sein de l'épithélium de surface, dans une proportion inférieure à 10 lymphocytes pour 100 cellules épithéliales. Il y a quelques particularités histologiques en fonction des segments du côlon :

- On trouve des cellules de Paneth dans la base des cryptes seulement au niveau du côlon droit .
- Plus on progresse dans le côlon, plus il y a de cellules caliciformes et moins il y a de cellules absorbantes. **(fondamentaux .(2014))**

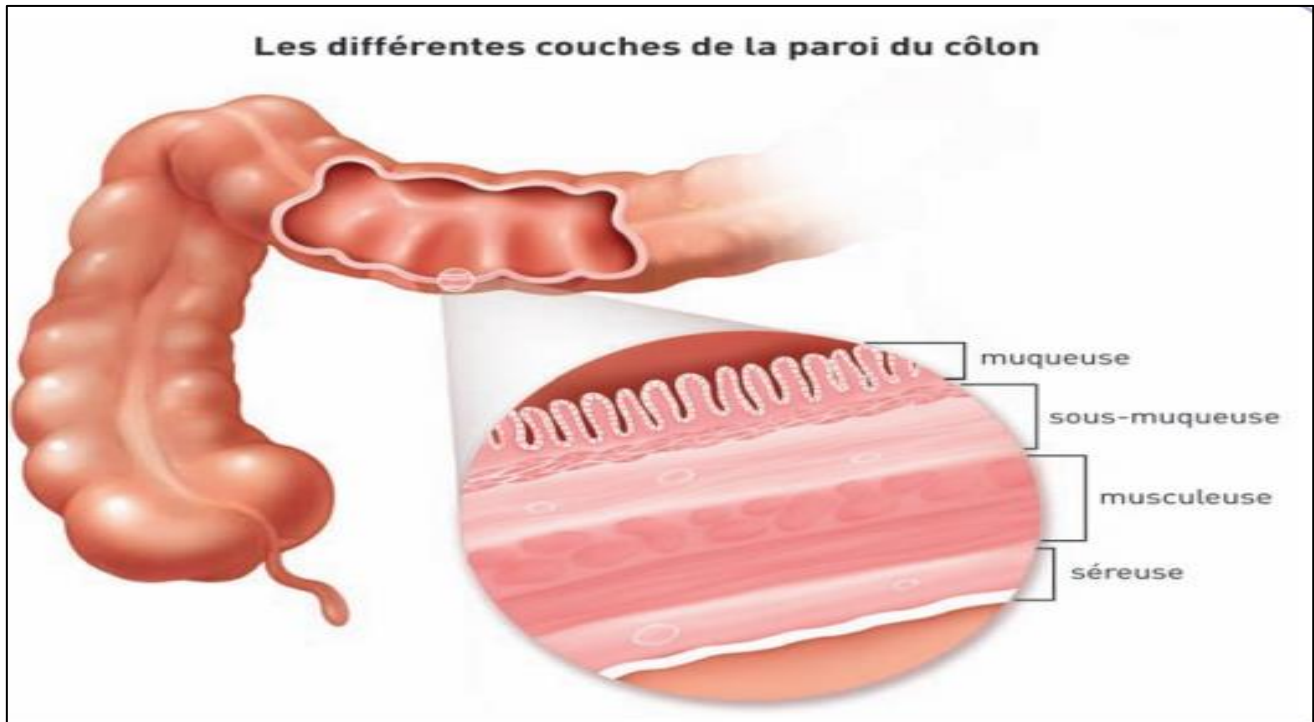


Figure 03: Les différent couches de la paroi du colon.(**Christel Rolling A .(2010))**.

3. Fonctions du côlon

Les fonctions essentielles de gros intestin sont l'absorption d'eau transformant les résidus alimentaires liquides de l'intestin grêle en fèces ,la lubrification des fèces et leur propulsion vers le rectum, l'entreposage et l'évacuation maîtrisée des selles. La fonction digestive est assurée par la flore intestinale abondante, constituée de bactéries commensales, assurant la dégradation des résidus alimentaires et la synthèse des vitamines . (**Zitouni A.,(2006))**).

III. Cancer colorectal

1. Définition et Généralités du Cancer colorectal

Les cancers du côlon et du rectum (CCR) sont des cancers touchant la muqueuse ou la sous-muqueuse , **(Terris B, Brieuau, S .(2017))**.

Cette muqueuse peut, sous l'influence de mutations, se transformer progressivement en tissu cancéreux. Il s'agit d'abord de polypes dits adénomateux (les adénomes étant des tumeurs bénignes résultant de la prolifération régulière d'un épithélium glandulaire normal) qui restent limités à la paroi du colon ou du rectum, puis, dans un second temps, de cancers encore appelés adénocarcinomes lieberkühnien (le terme carcinome désignant un cancer se développant aux dépens de l'épithélium) qui ont la particularité de grossir de manière anarchique, d'envahir localement le colon ou le rectum puis les organes adjacents et de disséminer à distance (métastases). **(Gramont A et all....(2012))**.

Plusieurs années d'évolution sont nécessaires pour qu'un petit adénome se transforme éventuellement en un cancer invasif. **(Bachet J,(s,d))**.

2. Symptômes du Cancer colorectal

Plusieurs symptômes (survenant isolément ou en association) peuvent alerter et conduire à la réalisation d'une coloscopie qui permet d'établir le diagnostic :

- Présence de sang rouge ou noir (« digéré ») dans les selles .
- Modification récente du transit .(constipation, diarrhée ou alternance diarrhée/constipation) .
- Modification de l'aspect de selles . (diminution de calibre ; aspect en « ruban »)
- Douleurs abdominales.
- Une fatigue, un amaigrissement, un dégoût des aliments sont également possibles.**(Bachet J (s,d))**.

3. la cause du cancer colorectal

Le cancer colorectal est provoqué par des mutations des gènes. Il s'agit schématiquement de mutations successives portant sur des gènes. Ces derniers transforment progressivement la cellule intestinale normale en cellule cancéreuse. Les gènes modifiés deviennent des oncogènes . À l'opposé, certains gènes sont des anti-oncogènes : ils s'opposent au processus de

cancérisation. Ainsi le gène qui délivre les informations nécessaires à la fabrication de la protéine p53 est un anti-oncogène. Sa mutation contribue à favoriser le cancer car elle retentit sur la structure de la protéine p53 qui n'est alors plus capable de jouer son rôle protecteur. **(Gramont A ,et al....(2012))**.

4. Epidémiologie

4.1. Au Monde

Les taux d'incidence standardisés du CRC dans la population mondiale, sont évalués à 36,3/100.000 personnes année (PA) chez les hommes et à 24,7 /100.000 PA chez les femmes. **(MANUEL de Prise en charge du Cancer du Rectum. (2006))**.

Les cancers du côlon et du rectum sont très fréquents dans les pays occidentaux où ils représentent la deuxième cause de cancer chez la femme (après le cancer du sein) et la troisième chez l'homme (après les cancers de la prostate et du poumon). Le nombre estimé de nouveaux cas diagnostiqués en France au cours de l'année 2005 était de 37 413 et le nombre de décès par cancer colorectal recensé au cours de cette année était de 16 865. Il existe une légère prédominance masculine. La grande majorité des cas (80%) est diagnostiquée à un âge supérieur à 60 ans.**(Bachet J.(s.d))**.

Le cancer du côlon est beaucoup moins fréquent en Afrique et en Asie mais le risque augmente rapidement chez les populations migrantes qui quittent ces pays pour un pays « occidental ».**(Bachet J.(s.d))**.

4.2. Au Algerie

Dans le registre de l'INSP des tumeurs d'Alger de 2011 qui recueille les données de la wilaya d'Alger et celles limitrophes (Blida, Boumerdes, Tipaza, Tizi-Ouzou), les CCR sont classés au deuxième rang en terme de fréquence des cancers, dans les deux sexes, avec une fréquence relative de 13,2% et une incidence standard de 21,1% chez les hommes et 19,2% chez les femmes,**(Manuelde Prise en charge du Cancer du Rectum.(2006))**.

Le phénomène de cancérisation

- A.** Les cellules de l'intestin se renouvellent en continu. Les cellules « mères » se divisent en cellules « filles » identiques. Mais parfois l'ADN d'une cellule fille n'est pas conforme à celui de la cellule qui lui a donné naissance : il s'est produit une mutation pendant sa division. Certaines mutations peuvent aussi survenir plus tard durant la vie de la cellule. (Garcin-Gasser B.(2005)).
- B.** Parfois, ces anomalies se traduisent par une modification de la morphologie, une perte de fonctions et/ou une prolifération anormale des cellules. (Garcin-Gasser B.(2005)).

- C. L'amas de cellules forme alors un adénome ou polype, tumeur bénigne qui fait saillie sur la paroi interne du côlon ou du rectum. Au fil des générations de cellules, celles-ci accumulent de plus en plus d'anomalies génétiques et deviennent de plus en plus anormales : le polype se transforme en cancer. **(Garcin-Gasser B.(2005)).**
- D. Pour assurer ses besoins en oxygène et en nutriments, la tumeur induit la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins : c'est la néoangiogénèse. À ce stade, les cellules cancéreuses parviennent aussi à franchir la paroi intestinale. **(Garcin-Gasser B.(2005)).**
- E. Les vaisseaux sanguins et lymphatiques constituent pour les cellules cancéreuses des portes d'entrée vers le reste de l'organisme. Celles qui se retrouvent dans le réseau lymphatique gagnent les ganglions. Là, elles peuvent générer d'autres tumeurs : les métastases ganglionnaires. Lorsque les ganglions sont atteints, le risque de dissémination des cellules tumorales par voie sanguine à distance de la tumeur initiale est augmenté. **(Garcin-Gasser B.(2005)).**
- F. Par la veine porte, les cellules cancéreuses qui se retrouvent dans la circulation sanguine rejoignent le foie. C'est pourquoi les métastases hépatiques sont les plus fréquentes, mais d'autres organes peuvent aussi être atteints. **(Garcin-Gasser B.(2005)).**

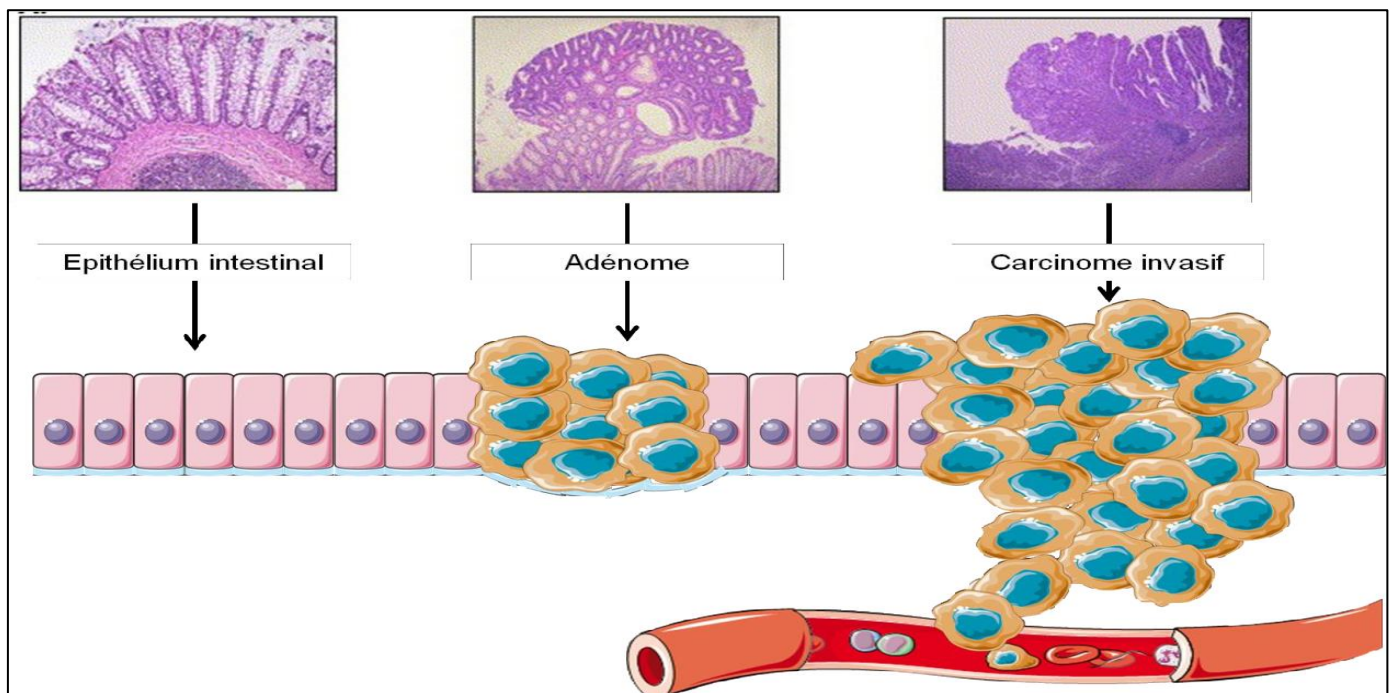


Figure 04: Les différents stades de développement des cancers du côlon. **(Cédric Seigneze Published 2013 Chemistry)**

5. Facteurs de risque

Bien qu'un caractère héréditaire ait pu être décrit dans certains cas, les principaux facteurs de risque en ce qui concerne le cancer colorectal relèvent tout de même essentiellement des styles de vie. C'est dans le domaine des habitudes nutritionnelles que l'on a retrouvé le plus souvent une relation avec l'augmentation significative des cas: (**Puddu M . (2006)**).

1.1. Facteurs génétiques

Jusqu'à 25 % des patients atteints de cancer colorectal présentent une histoire familiale de la maladie, suggérant une prédisposition héréditaire. Quelques affections héréditaires bien définies, à caractère autosome dominant, entraînent un risque plus élevé de développer un néoplasme au niveau intestinal :

- a) La Polypose Adénomateuse Familiale . (**Puddu M . (2006)**).
- b) Plusieurs syndromes de Cancer Colorectal Héréditaire Non-Polypeux. (**Puddu M . (2006)**).

Syndrome de Lynch : Les personnes atteintes de cette maladie ont un certain Mutations génétiques * qui provoquent l'échec Réparation d'ADN *. Le résultat de cette condition est que la tumeur Une maladie colorectale bénigne peut se transformer en cancer à un rythme plus rapide (Dans 2 à 3 ans) personnes sans Lynch *. En cas de cancer colorectal avec syndrome de Lynch *, l'âge moyen est de Diagnostic 45 ans. Le syndrome de Lynch * présente également un risque accru Certains autres types de cancer, comme le cancer de l'endomètre * ou Cancer de l'ovaire.(**Bouvier A,et all... (2018)**).

1.2. Habitudes alimentaires :

Bien que toutes les études épidémiologiques n'aboutissent pas à des conclusions identiques, on peut conclure que l'absorption accrue de graisses (principalement d'origine animale ou de type saturé) et de viande rouge augmente le risque de cancer colorectal .

Tandis que les fibres (légumes et fruits), la viande blanche (poisson et volaille), le calcium, la vitamine D et l'acide folique auraient un effet protecteur pour les deux sexes . (**Puddu M, Tafforeau J.(2006)**).

1.3. Activité physique :

Il est possible que l'effet protecteur de l'activité physique surpasse l'effet défavorable d'une alimentation trop riche . Les personnes ne pratiquant aucune forme de sport présentent un risque accru de cancer du

côlon et du rectum, risque qui sera d'autant plus élevé s'il est associé à une surcharge pondérale . **(Puddu M, Tafforeau J.(2006))**.

1.4. Fumer du tabac :

On a observé une association indépendante entre la présence de grands adénomes intestinaux et le fait d'avoir fumé durant au moins 20 ans. Le risque de développer un adénome intestinal chez un gros fumeur à l'âge de 30 ans est comparable au risque associé à une anamnèse familiale de cancer colorectal; et il semble que le risque augmente selon la durée de la période pendant laquelle vous fumez et la quantité fumée. **(Puddu M, Tafforeau J.(2006))**.

1.5. Alcool :

Plusieurs études ont montré un lien entre la consommation d'alcool et le cancer du côlon, identique pour les hommes et pour les femmes. Une étude a démontré que les buveurs journaliers de bière auraient un risque accru de cancer du côlon. **(Puddu M, Tafforeau J.(2006))**.

6. Dépistage du cancer colorectal

Après 50 ans, le dépistage du cancer colorectal est une affaire de santé publique, vu le grand nombre de patients concernés, 2 groupes peuvent être distingués, les personnes à risque moyen (cas général) et les personnes à risque élevé ou très élevé. **(Bonniec A. (2018))**.

Dépistage de masse chez les personnes de plus de 50 ans : recherche de sang dans les selles par le test Hemoccult® II. En cas de résultat positif, une coloscopie est prescrite. **(Bonniec A. (2018))**.

Dépistage régulier par coloscopie: Tous les deux à cinq ans pour les familles prédisposées génétiquement, les personnes ayant un antécédent familial de cancer colorectal, un antécédent personnel de polype ou de colite inflammatoire. **(Bonniec A. (2018))**.

Coloscopie ponctuelle: Face à certains signes (constipation ou diarrhée survenant de façon prolongée ou récurrente, fatigue anormale, douleurs au ventre, sang dans les selles). **(Garcin-Gasser B.(2005))**.

Tableau 01: Dépistage selon le niveau de risque de cancer colorectal .

Risque	Population	Moyens de Dépistage
Moyen	Population générale > 50 ans	Dépistage organisé • Test de recherche de sang occulte dans les selles (Hémocult tous les 2 ans)
Élevé	Antécédents personnel ou familial d'adénome ou de CCR (un apparenté au 1er degré de moins de 60ans ou plusieurs apparentés au 1er degré) Maladie inflammatoire de l'intestin	Dépistage individuel Consultation gastro entérologie/ suivi spécialisé. Coloscopie (Chromoendoscopie)
Très élevé	Sujets appartenant à une famille atteinte de polypose adénomateuse familiale ou Syndrome de Lynch (HNPCC)	Dépistage individuel • Consultation oncogénétique (recherche mutation). • Consultation gastro entérologie. • Chromoendoscopie

7.1. Le dépistage organisé

Ce dépistage vise les personnes à risque moyen . Les personnes visées font donc partie de la population générale et ne sont pas malades. L'objectif est d'identifier les personnes susceptibles de développer un cancer colorectal afin qu'elles puissent bénéficier d'une prise en charge précoce. (Bonniec A. (2018)).

7.1.1. Le test Hémocult

est un test de recherche de sang occulte dans les selles. Il consistait à prélever un échantillon de selles durant trois jours consécutifs et à les déposer sur un papier réactif au gaïac. Ensuite, puis analysé dans un centre spécialisé. Ce test était recommandé pour les individus de 50 à 74 ans et devait s'effectuer tous les deux ans. (Bonniec A. (2018)).

7.1.2. Le test immunologique actuellement utilisé

Le test immunologique est jugé plus sensible et plus spécifique que son prédécesseur, il permettrait donc d'améliorer la fiabilité du dépistage organisé. La procédure à suivre pour les individus est similaire à celle du test Hémocult II mais elle est moins contraignante car elle ne nécessite qu'un

prélèvement de selles au lieu de trois. Par ailleurs, le kit de dépistage comporte un tube destiné à recueillir l'échantillon prélevé, à la différence du test Hémocult II qui fonctionnait avec des prélèvements par traces. Différentes études montrent que « le test immunologique permet de détecter 2 à 2,5 fois plus de cancers et 3 à 4 fois plus d'adénomes avancés que le test actuel. (Bonniec A. (2018)).

7.2. Le dépistage individuel

7.2.1. La coloscopie

La coloscopie se déroule sous anesthésie générale et consiste en l'introduction d'un endoscope dans l'anus du patient, après que celui-ci ait absorbé, la veille, un médicament de lavage des intestins. La coloscopie, de par son aspect invasif et le coût qu'elle entraîne, n'est pas utilisée dans les dépistages de masse mais est prescrite à des individus présentant un risque élevé de cancer colorectal ou à des personnes ayant eu un résultat positif au test de recherche de sang dans les selles. Il est recommandé d'effectuer ce test tous les cinq ou dix ans, voire plus fréquemment en cas de risque particulièrement élevé. (Bonniec A. (2018)).

7.2.2. La rectosigmoïdoscopie

La rectosigmoïdoscopie (ou sigmoïdoscopie) est un examen proche de la coloscopie qui est réalisé de la même manière mais en utilisant un endoscope plus court. La rectosigmoïdoscopie est moins contraignante que la coloscopie et ne nécessite pas d'anesthésie. De plus, les risques de complications sont très rares. Par contre, il ne permet de visualiser que le rectum et la partie terminale du côlon. Généralement, cet examen est prescrit pour la surveillance des maladies chroniques de l'intestin ou chez des personnes à risque élevé de cancer colorectal . (Bonniec A. (2018)).

7. Diagnostic du cancer colorectal

Tableau 02 : Diagnostic du cancer colorectal .(Christel Rolling A .(2010)).

Examen	Description
Examen clinique	réalisé par tout médecin en charge du patient (gastroentérologue, médecin généraliste, etc.) qui consiste à palper différentes parties de l'abdomen.
Toucher rectal	Examen qui consiste à palper l'intérieur du rectum avec l'index. Il peut être réalisé par un médecin généraliste, un gastroentérologue ou un chirurgien.
Coloscopie	Examen de l'intérieur du côlon, à l'aide d'un instrument spécial (endoscope). La coloscopie est réalisée par un gastroentérologue, généralement sous anesthésie générale.
Biopsie	Prélèvement d'un échantillon de tissu (au niveau du côlon, des ganglions ou d'autres organes comme le foie ou les poumons). Le déroulement de la biopsie dépend de la zone ou de l'organe dans lequel le prélèvement est fait. Les biopsies du côlon sont réalisées au cours d'une coloscopie.
Examen anatomopathologique	Analyse de tissus ou de cellules prélevés lors d'une biopsie ou retirés lors d'une chirurgie. Cette analyse est faite au microscope, par un pathologiste.
Analyses de sang	Plusieurs analyses de sang sont réalisées avant de commencer les traitements afin de mesurer : ■ la quantité et la qualité des différentes cellules sanguines (on parle de numération formule sanguine ou encore d'hémogramme) ; ■ le taux de certaines substances chimiques présentes (composition biochimique du sang) ; ■ le taux d'un marqueur tumoral appelé ACE (substance sécrétée par certaines tumeurs).

Scanner du thorax (poumons), de l'abdomen et de la région pelvienne	Examen qui permet de réaliser des images en coupes de certaines zones du corps, grâce à des rayons X. On parle aussi de tomodensitométrie ou TDM. Avant l'examen, un produit de contraste à base d'iode est injecté dans une veine du bras. L'examen est interprété par un radiologue.
---	---

8. Les traitements du cancer du côlon

Le choix traitements dépend des caractéristiques du cancer : l'endroit où il est situé, son type et son stade, c'est-à-dire son degré d'extension. Des examens sont réalisés pour obtenir le plus d'informations possibles sur le cancer . Le tableau ci-dessous présente les.(Christel Rolling A .(2010)) .

Deux types de traitements sont utilisés pour traiter les cancers du côlon : la chirurgie et les traitements médicamenteux (chimiothérapies et thérapies ciblées*). Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou associés les uns aux autres. Ils peuvent avoir pour objectifs, selon les cas :

- De supprimer la tumeur* ou les métastases .
- De réduire le risque de récurrence .
- De ralentir le développement de la tumeur ou des métastases . (Christel Rolling A .(2010)) .

9.1. La chirurgie

La chirurgie est le traitement principal du cancer du côlon. Elle consiste à enlever la portion du côlon atteinte par la tumeur* et le réseau de ganglions* correspondant (on parle de curage ganglionnaire). Suivant la localisation et l'étendue de la tumeur, une portion plus ou moins grande du côlon est retirée. Le côlon n'étant pas un organe vital, il est possible de vivre normalement même si on en enlève une grande partie, voire la totalité (traitement). L'intervention se déroule par laparotomie ou par coelioscopie. Elle commence par une phase d'observation pendant laquelle le chirurgien examine le côlon et la cavité abdominale afin de confirmer l'absence d'extension locorégionale de la tumeur et l'absence de métastase* au niveau du foie. (Christel Rolling A .(2010))

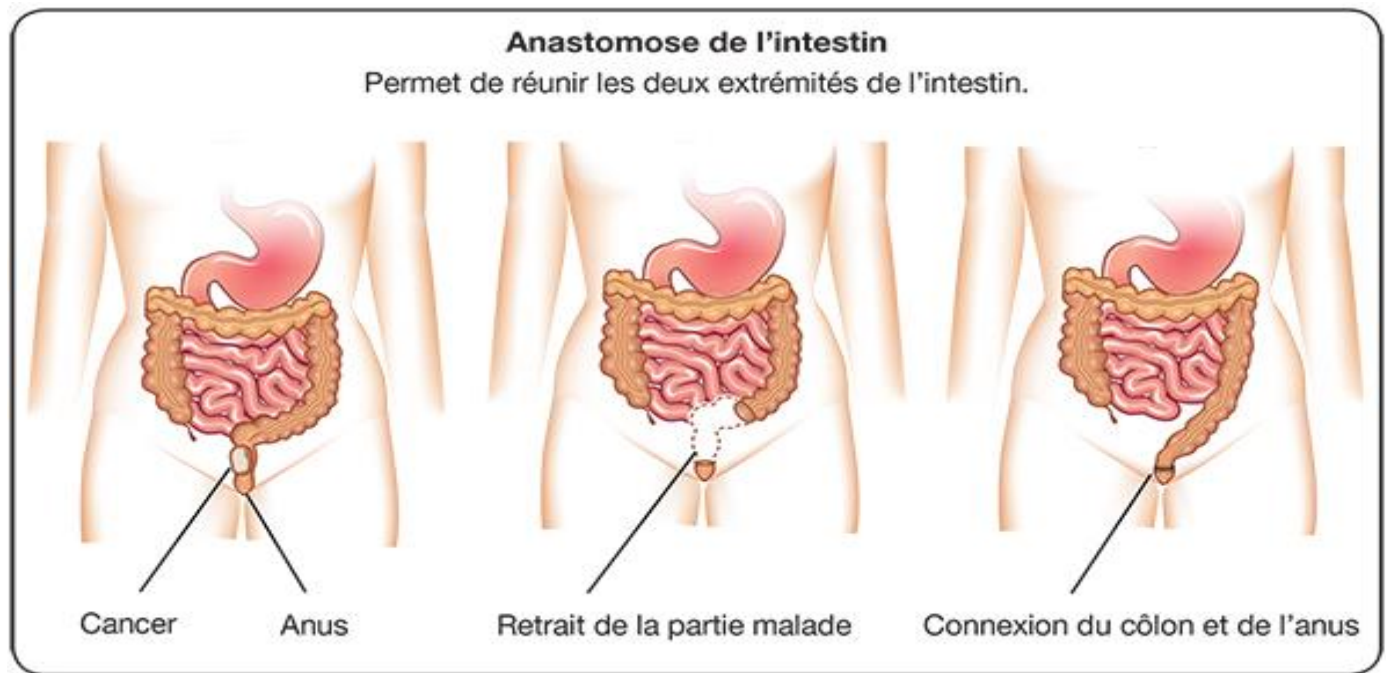


Figure 05 :Traitement chirurgical du cancer du côlon . (CHU de Québec)

9.2. Les médicaments anticancéreux : chimiothérapie et thérapies ciblées

Cela permet d'atteindre les cellules cancéreuses quelle que soit leur localisation, même si elles sont isolées et n'ont pas été détectées lors du diagnostic. La chimiothérapie et les thérapies ciblées n'ont pas le même mode d'action : **(Christel Rolling A .(2010))** .

- Les médicaments de chimiothérapie agissent sur les mécanismes de la division cellulaire .
- Les thérapies ciblées bloquent des mécanismes spécifiques des cellules cancéreuses .
- Les médicaments de thérapie ciblée utilisés actuellement dans le traitement des cancers du côlon font partie de la famille des anticorps monoclonaux . **(Christel Rolling A .(2010))** .

9.3. Radiothérapie (thérapies ciblées)

La radiothérapie consiste à détruire la tumeur ou des cellules cancéreuses à l'aide de rayons X ou de particules de haute énergie. Elle est proposée en fonction du type de cancer, de son stade d'évolution et de l'état général du patient. **(Christel Rolling A .(2010))** .

- Radiothérapie curative : détruire la totalité des cellules cancéreuses.
- Radiothérapie palliative (symptomatique) : freiner l'évolution d'une tumeur, en traitant des symptômes . **(Christel Rolling A .(2010))** .



Figure 06 : L'appareil de radiothérapie (originale).



Figure 07 : L'appareil de radiothérapie (originale).

Tableau 03 : Les médicaments anticancéreux utilisés . (Christel Rolling A .(2010)).

Chimiothérapie	Anticorps monoclonaux
5-fluoro-uracile (5FU). Forme injectable	Bevacizumab (Avastin®). Forme injectable

Capécitabine, 5FU en forme orale	Cetuximab (Erbix®). Forme injectable
Tégafur uracile (UFT), dérivé du 5FU. Forme orale	Panitumumab (Vectibix®). Forme injectable
Oxaliplatine. Forme injectable	
Irinotécan. Forme injectable	
Raltitrexed. Forme injectable	

Tableau 04: Les possibilités de traitements du CCR . (Christel Rolling A .(2010)) .

Étendue de la maladie au moment du diagnostic	Possibilités de traitements
Le cancer est limité au côlon. Aucun ganglion n'est touché et il n'y a pas de métastases.	- Chirurgie : la partie du côlon atteinte et les ganglions qui en dépendent sont retirés. - Dans certains cas, une chimiothérapie peut être envisagée en complément de la chirurgie, notamment si la tumeur présente des caractéristiques agressives.
Des cellules cancéreuses ont atteint un ou plusieurs ganglions lymphatiques proches du côlon, mais il n'y a pas de métastases.	- Chirurgie : la partie du côlon atteinte et les ganglions qui en dépendent sont retirés. - Chimiothérapie adjuvante* (c'est-à-dire après la chirurgie) recommandée. Elle a pour but de réduire le risque de récurrence.
Le cancer a envahi d'autres organes sous la forme d'une ou plusieurs	- Chirurgie : deux interventions peuvent être envisagées ; la première pour retirer la portion du côlon atteinte, la deuxième pour retirer la ou les métastases. Parfois, une même intervention permet de retirer à la fois la tumeur primitive* du côlon et la ou les métastases. Dans d'autres cas, il n'est pas possible d'opérer. - Chimiothérapie : elle est réalisée soit entre les deux chirurgies

eurs métastases.	pour réduire la taille des métastases et faciliter l'intervention qui consiste à les enlever (on parle d'exérèse), soit en traitement principal si le cancer ne peut pas être opéré. Thérapie ciblée : d'autres médicaments anticancéreux peuvent être associés à la chimiothérapie (voir anticorps monoclonaux).
------------------	---

10. Le concept de marqueur tumoral

Un marqueur tumoral est une molécule exprimée par une tumeur et libérée dans un liquide de l'organisme (sang, urine, liquide d'ascite, liquide céphalorachidien...) où sa concentration peut être mesurée. La présence de cette molécule, détectée par différentes approches, va servir d'indicateur, de "marqueur" de la tumeur cancéreuse. La figure 15 résume les caractéristiques d'un marqueur tumoral.(Riedinger J,et all...(2015)).

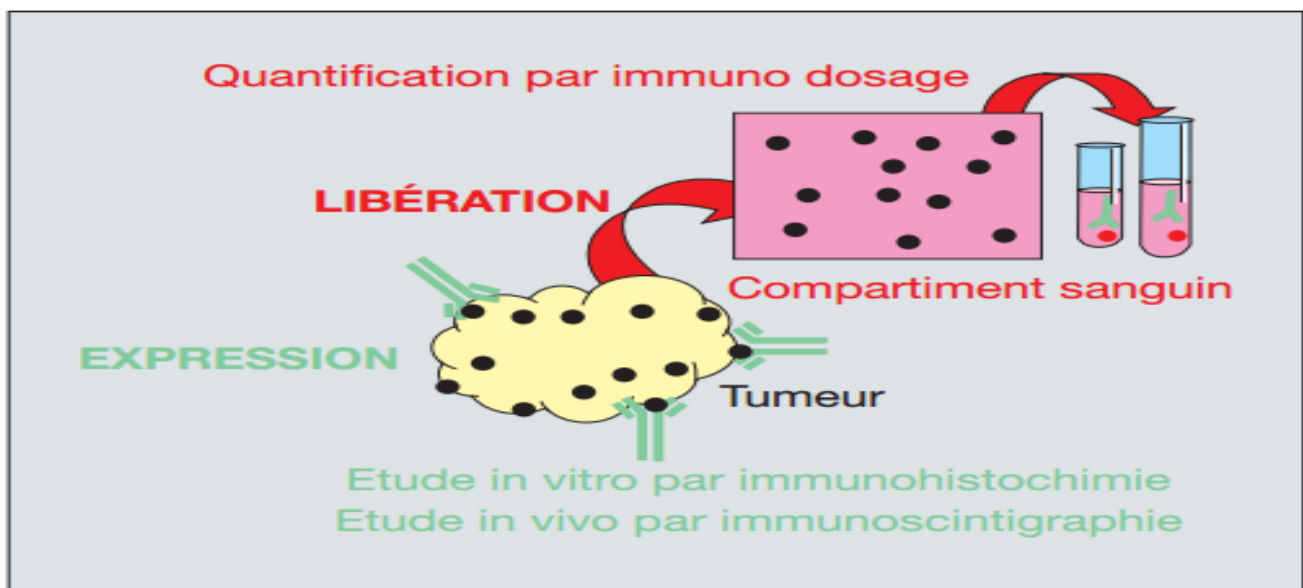


Figure 08: Concept de marqueur tumoral . (Riedinger J,et all...(2015)).

10.1.Classification des marqueurs tumoraux circulants

Le dosage des marqueurs tumoraux sériques permet d'identifier dans le sang des substances pouvant indiquer la présence d'un cancer. (MANUEL de Prise en charge du Cancer du Rectum (2006)).

La classification présentée dans le (tableau 05) ne concerne que les marqueurs biologiques circulants, libérés par la tumeur ou par les tissus sains environnants. Elle a l'avantage de prendre en compte un grand nombre des marqueurs tumoraux actuellement disponibles sans toute fois être exhaustive. (Riedinger J,et all...(2015)).

Tableau 05 : Classification des marqueurs tumoraux circulants .

Glycoprotéines membranaires ou sécrétées	Mucines; CA15.3, CA19.9, CA72.4 ,CA 125
	Molécules d'adhésion:ACE
	Transporteurs:AFP
Enzymes et dérivés	PAP PSA NSE SCC
	HCG et chaine b libres Tg CT PTH CgA
Hormones et dérivés (sécrétions eutopiques et ectopiques)	Hormones digestives et pancréatiques;gastrine ,glucagon, insuline,V.I.P.,somatostatine
	Hormones hypophysaires et hypothalamiques :LH.TSH.GH.ACTH.ADH
	Catécholamines et dérivés, 5HT ,5HIAA
Molécules du cytosquelette	Cyfra21 1,TPA, TPS, TATI
Glycosaminoglycanes	Acide hyaluronique
Immunoglobulines monoclonales	
MT témoignant d'une réaction de l'hôte a l'envahissement tumoral	CA 125. Enzymes; LDH .P. ALC....

10.2. Localisations tumorales et marqueurs associés

10.2.1.Tumeurs digestives

Le tableau X présente les principaux marqueurs tumoraux associés aux différents types histologiques des tumeurs digestives. (Riedinger J,et all...(2015)).

Tableau 06: Tumeurs digestives et marqueurs sériques associés .

Organe	Type histologique	Marqueure principal
Œsophage	Adénocarcinome	ACE (CA 19-9)
Estoma	Epidermoïde	SCC ou CYFRA 21-1 ou TPA
	Adénocarcinome	CA 72-4 (CA 19-9, ACE)
	Carcinoïde 1	5-HIAAu (5-HTPu, 5-HT, NSE
Foi	Carcinome	AFP (ACE)
	Métastase	ACE, AFP, CA 19-9, CA 15-3, NSE 2
Voi bilaires	Adénocarcinome	CA 19-9 (ACE)
Pancréas	Adénocarcinome	CA 19-9 (ACE, CA 50 1)
	Endocrine	Hormones digestives (1), NSE
Grêle	Carcinoïde 1	5-HIAAu (5-HT, NSE)
Colon-rectum	Adénocarcinome	ACE (CA 19-9, CA 50 1 , CA 195, CA 72-4, TAG 72, CA 242, Villine)
Anus	Epidermoïde	SCC ou CYFRA 21-1 ou TPA

10.3. Fonctions cellulaires des marqueurs

De études récentes permettent de suggérer que les marqueurs tumoraux, loin d'être de simples indicateurs de la maladie cancéreuse, seraient de véritables acteurs de cette maladie. (Riedinger J,et all...(2015)).

10.4. Les marqueurs tumoraux étudiés

10.4.1 Antigène carcino-embryonnaire (ACE)

10.4.1.1. Définition

C'est une glycoprotéine normalement synthétisée dans l' intestin, le pancréas et le foie du fœtus au cours des 6 premiers mois de la grossesse. chez l'adulte, l'ACE est faiblement synthétisé dans certaines portions du tube digestif. ses fonctions physiologiques restent à préciser. (Landi B.(2004)) .

10.4.1.2.Structure

L'ACE est une glycoprotéine monocaténaire (figure 09) composée en moyenne de 45 % de protéines et de 55 % de glucides. Elle appartient à la superfamille des immunoglobulines dans les groupes des molécules d'adhésion. (Ahlim M, Shahra B. (2015)).

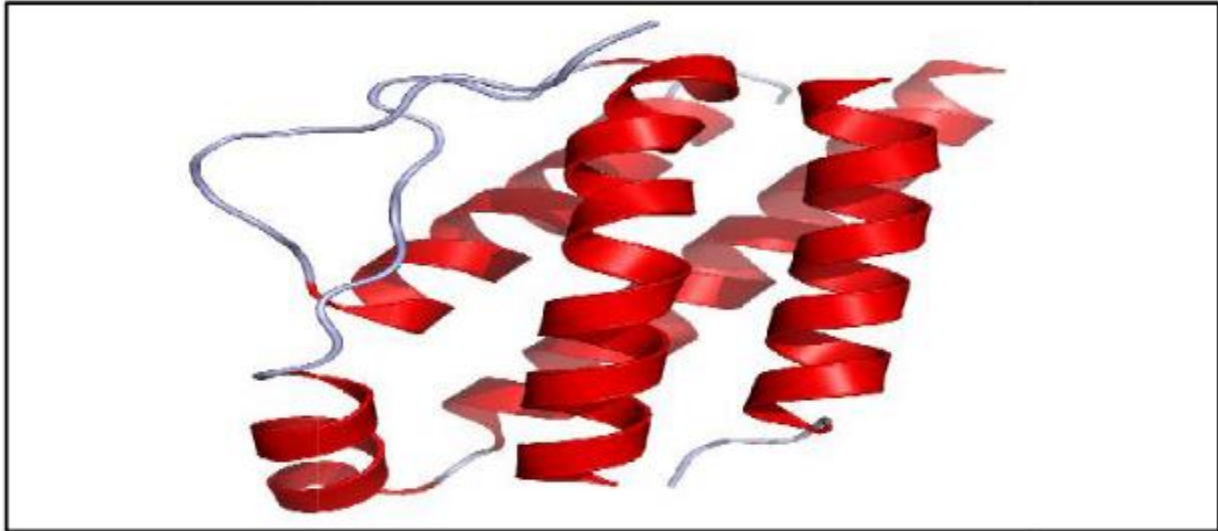


Figure 09: Structure de L'ACE. (Ahlim M, Shahra B. (2015)).

10. 4.1.3.Fonction

L'ACE joue un rôle dans les contacts cellulaires. l'adhésion à la matrice extracellulaire, la régulation de la croissance cellulaire et l'acquisition de phénotype métastatique. L'ACE est une molécule dotée de propriétés adhésives, capable d'adhésion homotypique (ACE-ACE) ou hétérotypique. (Ahlim M, Shahra B. (2015)).

10. 4.1.4.Caractéristiques

L'augmentation de l'ACE n'est pas spécifique d'une tumeur particulière. elle est fréquente dans les cancers colorectaux, mais aussi dans d'autres cancers digestifs ou extradiigestifs (cancers du poumon, du sein, de la thyroïde, etc.). de plus, des élévations sont observées dans des pathologies non tumorales (maladies inflammatoires de l'intestin, cirrhose, etc.) et chez certains fumeurs, mais des taux généralement inférieurs 10 µg/l avec les techniques actuelles de dosage. noter, en revanche, une augmentation fréquente (chez 40 % des patients environ), et qui peut être plus importante, en cas d'insuffisance rénale et d'hémodialyse. si l'ACE est le marqueur tumoral de référence dans les cancers colorectaux. (Landi B. (2004)).

La participation de l'ACE dans la cancérogenèse et la dissémination métastatique est actuellement clairement établie : le dérèglement de l'expression de plusieurs membres de la famille de l'ACE est un événement précoce de la cancérogenèse colique . (BEDOSSA A ,(2005)).

Pour certains, le dosage préopératoire de l'ACE pour rait ainsi itère utile pour estimer le risque de récidive dans les stades . De même, le taux d'ACE avant résection de métastases hépatiques est un facteur pronostique de survie. (Ahlim M, Shahra B. (2015)).

10. 4.1.5.Valeurs de références et demi-vie

le taux d'ACE est inférieur 5 µg/l chez 95 ± 98 % des sujets normaux. il existe une variabilité en fonction des techniques de dosage qui invite .(Landi B.(2004)). et la demi-vie de 6 à 8 jours. (Ahlim M, Shahra B. (2015)).

10. 4.2. Antigène CA 19-9

10. 4.2.1.Définition

Liantigène carbohydate 19-9 (ca 19-9) est une glycoprotéine de haut poids moléculaire 10kda (antigène polysaccharidique) utilisée comme marqueur tumoral, plus particulièrement en cas de cancer du pancréas. Il est synthétisé par le pancréas humain normal ainsi que par les épithéliales biliaire, gastrique, colique, œsophagien, endométrial et Salivaire.Le CA19-9 peut-être dosé dans différentes situations, mais le cancer du pancréas reste l'indication majeure .(Ahlim M, Shahra B. (2015)).

10. 4.2.2.Structure

C'est un antigène polysaccharidique (figure10) définie par sa reconnaissance par l'anticorps 1116-NS-19.9.L'épitope répétitif reconnu par l'anticorps est un dérivé sialylé, lacto-N-fucopentane II, d'un pentasaccharide associé au groupe sanguin Lewis,Mais 7 % de la population ne portent pas l'Antigène du groupe Lewis A, et donc n'expriment pas le CA 19-9. Il conviendra ,dans ce cas, d'utiliser l'ACE .(Ahlim M, Shahra B. (2015)).

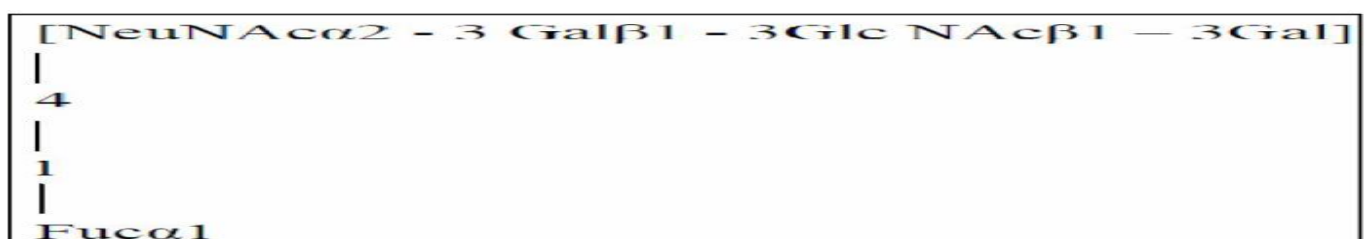


Figure 10 : Structure primaire de CA 19. (Ahlim M, Shahra B. (2015)).

10. 4.2.3. Fonction

Le CA 19.9 est un ligand pour la molécule endothéliale d'adhésion leucocytaire, Le CA19.9 permet l'adhésion des cellules malignes à l'endothélium vasculaire et la dissémination hématogène des cancers exprimant cet antigène. Il a été montrée une corrélation entre l'intensité de son expression et la gravité du pronostic des cancer colorectaux . (Ahlim M, Shahra B. (2015)).

10. 4.2.4. Caractéristiques

Des élévations sont observées dans des pathologies non tumorales, en particulier ictère, angiocholite, hémochromatose, diabète mal équilibré. dans ces cas, le taux est généralement inférieur 3 fois la normale.

CA 19-9 est un marqueur potentiellement utile dans les cancers colorectaux. néanmoins, sa sensibilité est inférieure celle de l'ACE aux différents stades de la maladie. (LÉVY PH.(s.d)) .

Cette qualité souhaitée pour tout marqueur tumoral permet de rétrécir le champ des investigations en cas d'élévation de ce marqueur enregistrée chez des malades dont les signes cliniques n'orientent pas vers un organe particulier. (LÉVY PH.(s.d)) .

Certaines conditions diminuent encore la spécificité de ce dosage. la spécificité du dosage du Ca 19-9 chute en cas de cholestase, qu'elle soit d'origine extra-hépatique ou intra-hépatique, bénigne ou maligne. en cas de cirrhose, une élévation du Ca 19-9 peut être notée dans 62 % des cas. (LÉVY PH.(s.d)) .

10. 4.2.5. Valeurs de référence et demi-vie

Le taux de CA 19-9 est inférieur ≤ 37 u/ml chez 95 %. et la demi-vie est de 1 à 9 jours. (Ahlim M, Shahra B. (2015)).

11. La séquence adénome-carcinome dans les cancers du côlon

La bonne connaissance de l'évolution phénotypique des cancers du côlon a conduit l'équipe de Vogelstein à proposer un modèle de développement des cancers du côlon qui allie modifications génétiques et phénotype (Fig.10). Ce modèle, bien que très simplifié, a été le premier à illustrer la nécessité d'accumuler un certain nombre d'altérations génétiques lors de la progression tumorale. (Chatel G. (2008)).

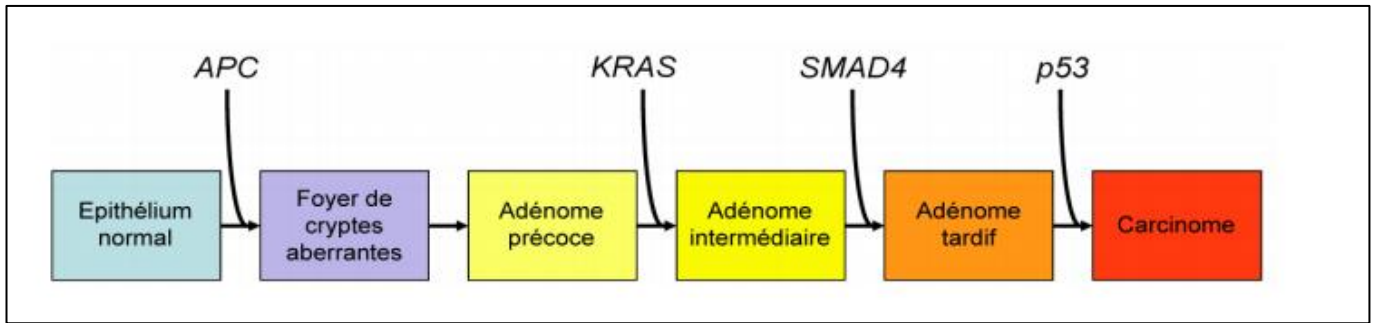


Figure 11: Modèle de tumorigenèse colorectale selon Fearon et Vogelstein (1990) appelé aussi séquence adénome-carcinome.(Chatel G.(2008)).

Les cancers du côlon se développent à partir de l'épithélium, dans un premier temps par formation de foyers de cryptes aberrantes. A partir de ces foyers, il peut y avoir développement d'un adénome puis enfin d'un carcinome. Durant ces différentes étapes, il y a accumulation de mutations au niveau des gènes APC, KRAS, SMAD4 et p53 (Fig.3). L'ordre d'apparition des mutations est fonction de la fréquence des mutations lors des différents stades de la tumorigenèse. Si l'on prend l'exemple de p53. (Chatel G.(2008)).

11.1. Voies de signalisation cellulaire dans le côlon

Les voies de signalisation impliquées dans le côlon, que ce soit dans son fonctionnement normal ou lors de la tumorigenèse colorectale, sont les voies WNT, TGF- β , NOTCH, HH ainsi que les voies des récepteurs Tyrosine Kinase impliquant les Eph/Ephrin ou KRAS .(Chatel G.(2008)).

11.1.1. La voie WNT dans les cancers du côlon

Les protéines WNT sont des glycoprotéines riches en cystéine sécrétées par divers types cellulaires ; Les ligands WNT sont reconnus par des récepteurs FZD (Frizzled).(Chatel G.(2008)) À ce jour, 19 ligands WNT ont été identifiés. Pour être active, la protéine WNT doit être enrobée de méthylène. En résumé, la protéine messagère nommée WNT active le récepteur membranaire appelé Frizzled (FZD), et cette activation entraîne la stabilisation de la forme cytoplasmique de la protéine impliquée dans les jonctions intercellulaires du tissu épithélial, la caténine. Ce dernier peut ensuite être transféré vers le noyau où il peut activer les programmes de transcription de nombreux gènes, en particulier ceux qui codent pour les protéines nécessaires à la reproduction. (Robert J. (2010)).

Le point focal de la voie de signalisation canonique WNT est un complexe protéique viscéral, et son composant important est le facteur de transcription de la caténine (figure 12).

Autrement dit, lorsque la voie WNT est dormante, elle est localisée dans le cytoplasme associée aux protéines APC et AXIN. Le rôle exact de chacune de ces protéines n'est pas connu, mais le composé ainsi

construit permet le recrutement des kinases CK1 et GSK3 β qui phosphorylent la partie N-terminale de la β -caténine . La phosphorylation induit la reconnaissance du facteur de transcription par l'ubiquitine ligase E3, β -TRCP, ce qui conduit à une diffusion et une dégradation par le protéasome .(Chatel G.(2008)).

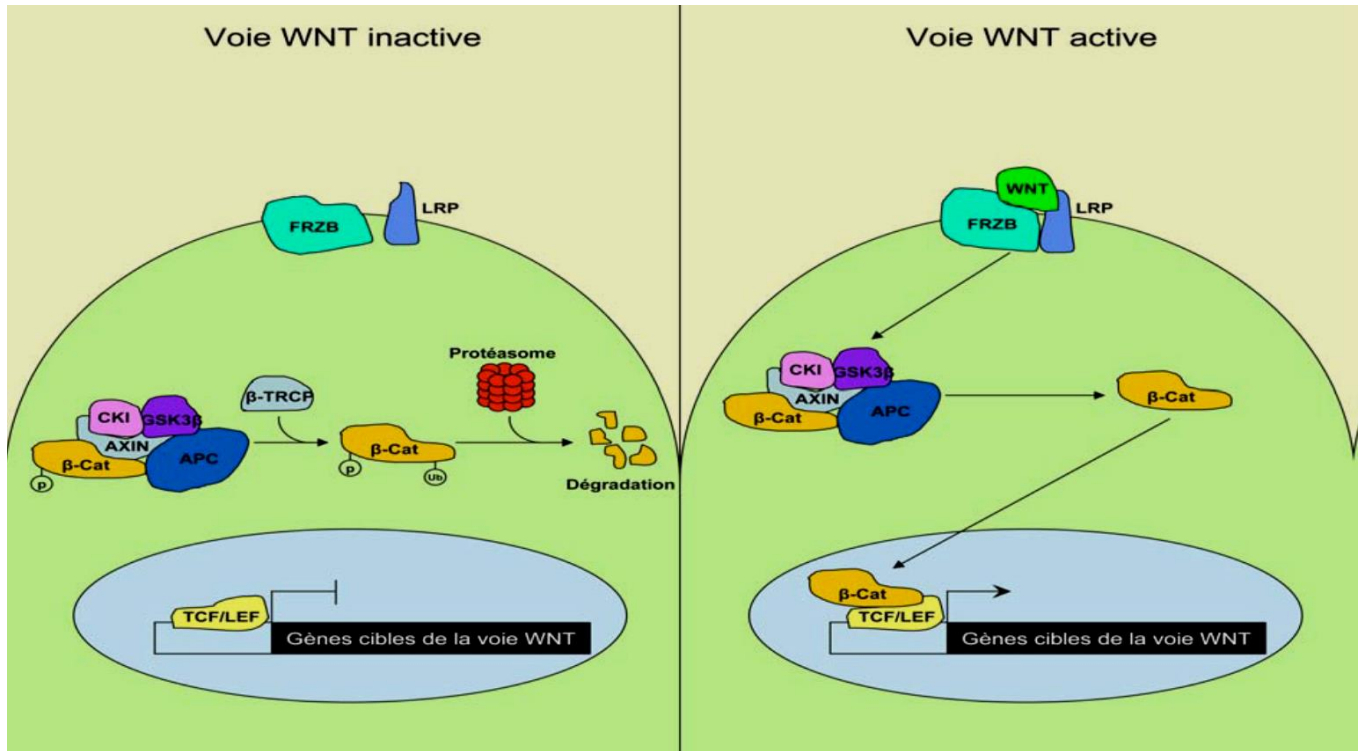


Figure 12 : Représentation schématique de la voie de signalisation canonique WNT .(Chatel G.(2008)).

11.1. 2. La voie de signalisation TGF- β

La voie TGF- β est impliquée dans un grand nombre de fonctions cellulaires telles que la prolifération, la différenciation, l'apoptose, la mobilité ou encore l'adhésion des cellules. Dans le côlon, l'inactivation de la voie TGF- β constitue une étape importante de la tumorigenèse.(Winkler R.(2008)).

L'absence d'inhibition de la croissance cellulaire par le TGF- β est associée à une interruption de la transcription liée à la voie de transmission du signal par les Smad. Une production accrue de TGF- β couplée à la résistance à ses effets inhibiteurs sur la croissance cellulaire sont caractéristiques de nombreux types de néoplasmes . (PARTA. M.(1999)).

Cette voie sera brièvement présentée en focalisant sur 2 ligands : TGF- β et BMP. (Winkler R.(2008)).

Une fois le ligand fixé aux récepteurs, le récepteur de type II va phosphoryler le récepteur de type I (Fig.13). La propagation du signal passe ensuite par l'intermédiaire des protéines SMAD, qui seront phosphorylées à leur tour. (Winkler R.(2008)).

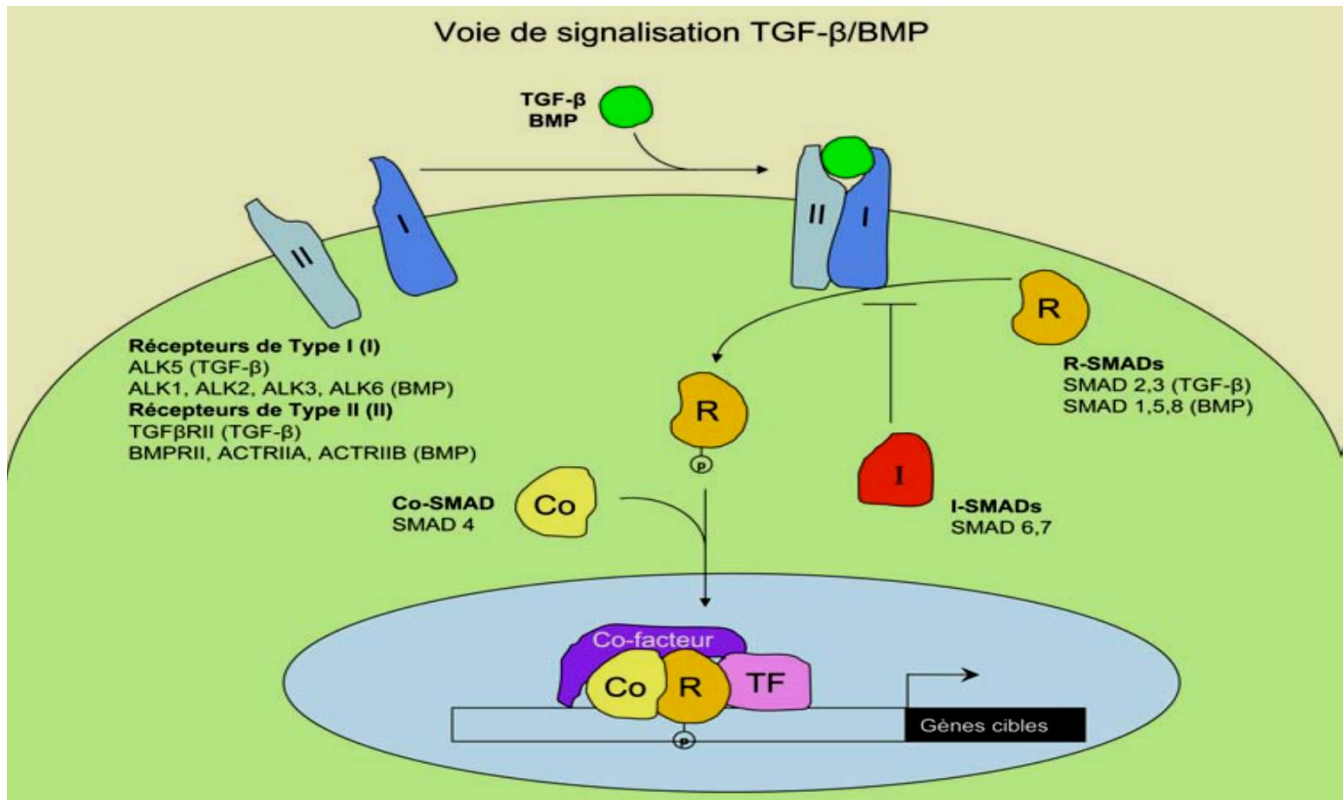


Figure 13: Représentation schématique de la voie de signalisation TGF- β . (Chatel G. (2008)).

Lorsque les ligands TGF- β ou BMP se fixent à leurs récepteurs, le récepteur de type II va phosphoryler les R-SMADs. Ceux-ci vont s'associer à SMAD4 et entrer dans le noyau où ils vont activer l'expression des gènes cibles en combinaison avec d'autres facteurs de transcription (TF) et co-facteurs. Les I-SMADs inhibent la voie en bloquant la phosphorylation des R-SMADs. (Chatel G. (2008)).

Il existe 3 classes de protéines SMAD : R-SMAD (SMAD1, 2, 3, 5 et 8), Co-SMAD (SMAD4) et I-SMAD (SMAD6 et 7). Seules les R-SMADs seront phosphorylées pour former des complexes avec SMAD4 dans le cytoplasme. Cette interaction va entraîner une localisation nucléaire des SMADs, qui avec l'aide d'autres cofacteurs et/ou facteurs de transcription, vont activer l'expression des gènes cibles de la voie TGF- β . Les I-SMADs, Quant à elles, ont un rôle inhibiteur sur la voie. Elles agissent, soit en tant que compétitrices des R-SMADs, soit en dirigeant les récepteurs vers un processus de dégradation (Shi and Massague, 2003). Alors que SMAD4 et les I-SMADs sont communes à tous les ligands, les R-SMADs impliquées dans la transduction des signaux TGF- β et BMP diffèrent. SMAD2 et 3 sont spécifiques des ligands TGF- β tandis que SMAD1, 5 et 8 sont spécifiques des ligands BMP. (Chatel G. (2008)).

11.1.3. Description de la voie HH

De manière simplifiée, les facteurs HH sont sécrétés et agissent par voie paracrine et/ou autocrine en fonction du contexte cellulaire. En l'absence de ligand HH, le récepteur membranaire Patched (PTCH) inhibe la protéine membranaire Smoothed (SMO). La fixation de HH à PTCH lève l'inhibition de SMO, conduisant à l'activation des facteurs de transcription Ci/GLI (Fig.14) .(Chatel G.(2008)).

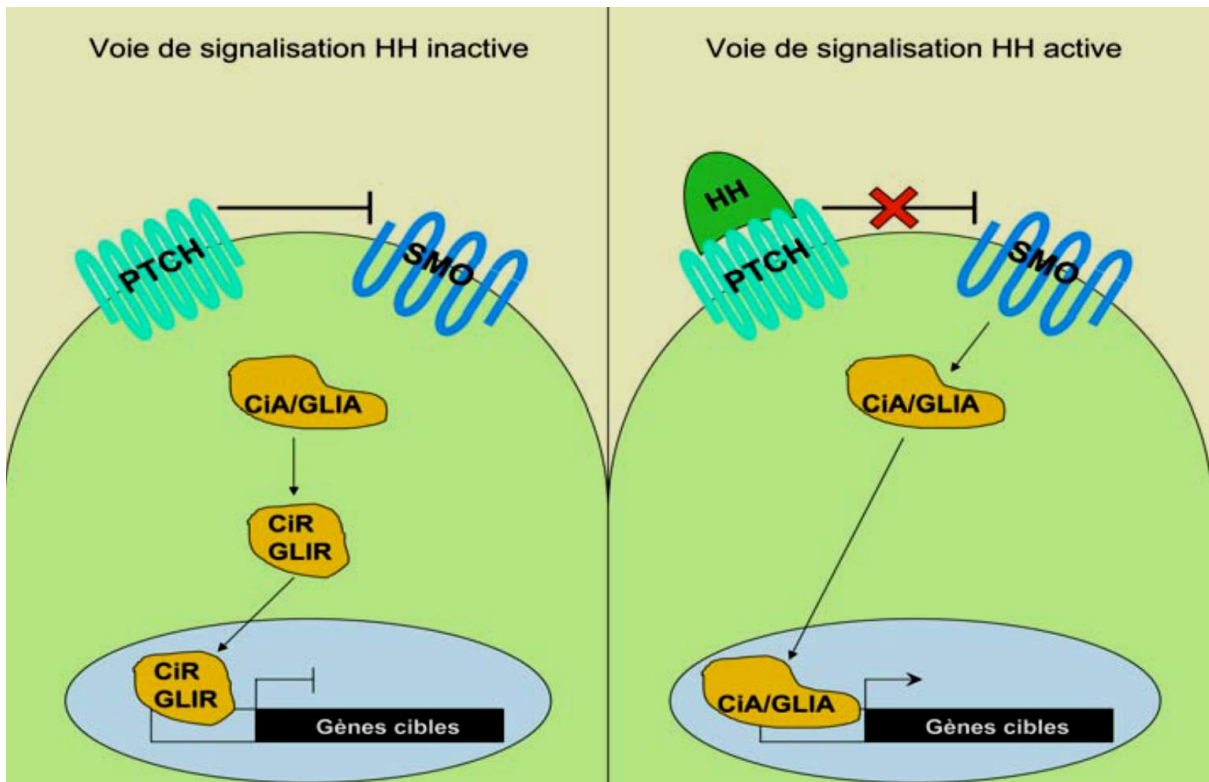


Figure 14 : Représentation schématique simplifiée de la voie de signalisation HH. .(Chatel G.(2008)).

Lorsque la voie HH est inactive, le récepteur PTCH inhibe la protéine membranaire SMO. Les facteurs de transcription activateurs CiA (drosophile) et GLIA (mammifères) sont localisés dans le cytoplasme. Ils y sont clivés pour former CiR et GLIR qui, une fois dans le noyau, vont réprimer l'expression des gènes cibles. Lorsque le ligand HH se fixe à PTCH, l'inhibition de SMO est levée. SMO va alors permettre à CiA et GLIA d'activer l'expression des gènes cibles de la voie. .(Chatel G.(2008)).

Cette représentation est très simplifiée, de nombreuses autres protéines intervenant dans ce système. Le fonctionnement de la voie HH a longtemps été considéré comme plus ou moins identique chez la drosophile et les mammifères y compris au moment où nous avons initié ce travail. La voie HH sera d'abord présentée chez la drosophile avant de se focaliser sur les mammifères et plus particulièrement sur l'humain où elle a gagné en complexité. .(Chatel G.(2008)).

11.1.4. La voie RTK dans les cancers du colon .

La dérégulation de l'expression et/ou de l'activité des RTK peut induire un déséquilibre dans les voies de signalisation qu'ils régulent. **(Winkler R.(2008))**.

Certaines voies impliquées telle que la régulation de certains gènes pro-apoptotiques ou suppresseurs de tumeurs. Parmi les protéines clés impliquées dans la survie et la prolifération et qui peuvent être suractivées, on peut citer les protéines AKT, RAS, ainsi que certaines protéines de la famille des MAPKinases, telles que les protéines JNK, P38 et RAF. La protéine AKT possède un nombre important de substrats, comme les protéines BAD et GSK3 β qui, lorsque phosphorylées par AKT, sont alors inhibées. La protéine BAD joue un rôle clé dans l'apoptose et son inhibition permet ainsi d'entraîner un échappement à la mort cellulaire. Quant à la protéine GSK3 β , son inhibition permet la stabilisation de certaines protéines qui ne sont alors plus dégradées par le protéasome. On peut citer par exemple l'oncogène MYC dont la stabilisation et la localisation nucléaire peuvent être dépendantes de GSK3 β . Une forte activation d'AKT peut permettre de promouvoir la survie cellulaire tout en inhibant les substrats qui permettent de la contrôler. Quant à la protéine Ras elle est impliquée dans une cascade de signalisation jouant un rôle important dans la régulation des gènes, tels que les gènes FOS et MYC, proto-oncogènes impliqués très fréquemment dans la progression tumorale. L'activation des RTK peut donc jouer un rôle clé dans la régulation des différentes voies de signalisation. Dans une cellule normale ils orchestrent la régulation de ces voies afin de maintenir un équilibre entre prolifération, survie et arrêt de prolifération, différenciation ou mort cellulaire. **(Winkler R.(2008))**.

Les mutations qui affectent la signalisation RTK conduisent souvent à une transformation cellulaire, qui est observée dans une grande variété de tumeurs malignes. Ces mutations affectent les RTK ou les composants des voies en aval telles que la MAP kinase et la PI3K / AKT. Cela entraîne une augmentation de la prolifération cellulaire, de la survie, de l'invasion et de la métastase. Par conséquent, cibler les voies de signalisation RTK **.(Tarik R ,(2015))**.

11.1.5. La voie p53 dans les cancers du côlon

p53 a un rôle unique et sans ambiguïté dans la suppression tumorale, au cours de la progression tumorale, des mutations génétiques et / ou des erreurs sporadiques du gène TP53 naturellement suivies par la perte d'hétérozygotie (LOH), entraînant un déficit complet en p53. .

En effet la phosphorylation de p53 contrôle son interaction avec MDM2 , cette protéine est capable d'adresser p53 au protéasome..**(Navid Sobhaniet... ,2020)**

La protéine MDM2 est un proto-oncogène à activité ubiquitine-ligase E3. L'adressage au protéasome de p53 par MDM2 se fait selon deux niveaux de régulation. Le premier niveau s'effectue dans le cytoplasme

L'ubiquitine ligase MDM2 se fixe sur le domaine N-terminal de p53 (domaine transactivateur) et induit une ubiquitinylation du domaine C-terminal (domaine régulateur). (Thomas C , Abdel Z . (2006)).

Le second niveau d'action de MDM2 se déroule dans le nucléoplasme. MDM2 recrute HAC1 (Histone acetylase1) qui empêche p53 d'agir sur son gène cible en ne permettant pas le recrutement de l'appareil transcriptionnel. La gêne stérique occasionnée par l'interaction p53/MDM2/HAC1 empêche l'interaction de p53 avec sa cible ADN, il peut alors être ubiquitinylé. Ces événements conduisent à la translocation de p53 du noyau vers le cytoplasme et à sa dégradation par le protéasome. De plus, en masquant les sites de fixations de ses cofacteurs, MDM2 intervient négativement dans la transcription des gènes cibles de p53 (Thomas C , Abdel Z . (2006)).

12. Classification du cancer colorectal

Les stades du cancer colorectal dépendent de l'extension du cancer. Différents systèmes de classification existent pour quantifier la gravité de l'atteinte cancéreuse. Ils sont assez proches les uns des autres . (Gramont A ,et all..(2012)).

Le principe de la classification TNM consiste à décrire la tumeur,(Bouvier A,et all... (2018)) . et le système de classification TNM est couramment utilisé en fonction de trois éléments : envahissement des tissus adjacents (T), atteinte des ganglions lymphatiques * (N) et Les métastases * (M) ,et la propagation du cancer à d'autres parties du corps aideront à classer Cancer à l'un des stades mentionnés dans le tableau ci-dessous. (Billiau A et all.....(2016)).

Tableau 07 : Classification TNM/AJCC du cancer colerctal,. (APARICIO T ,et all (2018)).

T : Tumeur primitive	T0 : pas de tumeur primitive n Tis : intra-épithéliale ou intramuqueuse n T1 : sous-muqueuse n T2 : musculuse n T3 : sous-séreuse ou les tissus péricoliques ou péirectaux non péritonisés n T4a : pénétration du péritoine viscéral n T4b : envahissement d'un organe de voisinage
N : Adénopathies Régionales	N0 : pas de métastase ganglionnaire n N1a : 1 ganglion envahi n N1b : 2-3 ganglions envahis n N1c : dépôts tumoraux « satellites » dans la sous-séreuse, ou dans le tissu péricolique ou péirectal non péritonisé, sans tissu ganglionnaire identié n N2a : 4-6 ganglions envahis

	n N2b : ≥ 7 ganglions envahis
M : Métastases à distance	M0 : pas de métastase n M1a : métastases à distance confinées à un organe n M1b : métastases atteignant plus d'un site métastatique n M1c : métastase atteignant le péritoine avec ou sans atteinte d'un autre organe

Tableau 08 : Les stades du cancer colerctal . (Billiau A et al.....(2016)).

Stade	Définition	Catégorie
Stade 0	Carcinome in situ : tumeur maligne confinée à la muqueuse qui n'a pas envahi la sous-muqueuse*	Cancer colo-rectal localize
Stade I	La tumeur envahit la sous-muqueuse* ou la tunique musculieuse*	
Stade IIA	La tumeur traverse la tunique musculieuse* et envahit la sous-séreuse* ou les tissus environnants de l'espace intrapéritonéal*	
Stade IIB	La tumeur pénètre dans le péritoine* viscéral et/ou envahit directement des organes ou des structures situés dans l'espace intrapéritonéal*	
Stade III	La tumeur a produit des métastases* dans les ganglions lymphatiques* régionaux. Le stade III est divisé en trois stades différents en fonction de l'envahissement de la tumeur locale et du nombre de ganglions lymphatiques* portant des métastases* a • Stade IIIA : la tumeur envahit la muqueuse, la sous-muqueuse* ou la tunique musculieuse* et s'est propagée à 1–3 ganglions lymphatiques* régionaux. • Stade IIIB : La tumeur envahit la sous-séreuse*, le péritoine* viscéral ou les organes voisins, et s'est propagée à 1–3 ganglions lymphatiques* régionaux. • Stade IIIC : Indépendamment du degré d'envahissement local, la	

	tumeur s'est propagée à 4 ganglions lymphatiques* régionaux ou plus	
Stade IV	Indépendamment du degré d'envahissement local et/ou de la propagation à des ganglions lymphatiques* régionaux, la tumeur s'est propagée à des organes distants.	Cancer colorectal avancé

Tableau 09:Regroupement des stades pour le cancer colerctal. (APARICIO T ,et all (2018)).

Stade	T	N	M
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1,T2	N0	M0
	T3,T4	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T4a	N0	M0
Stade IIC	T4b	N0	M0
Stade III	Quel que soit T	N1,N2	M0
Stade IIIA	T1,T2 T1	N1 N2a	M0
Stade IIIB	T1,T2 T2,T3 T3,T4a	N2b N2a N1	M0
Stade IIIC	T3,T4a T4a T4b	N2b N2a N1,N2	M0
Stade IVA	Quel que soit T	Quel que soit N	M1a
Stade IVB	Quel que soit T	Quel que soit N	M1b
Stade IVC	Quel que soit T	Quel que soit N	M1c

Il existe cinq stades différents, numérotés de 0 à IV :

- Les stades 0, I et II correspondent aux cancers limités au côlon .
- Le stade III correspond aux cancers qui ont atteint un ou plusieurs ganglions proches du côlon .
- Le stade IV correspond aux cancers qui présentent des métastases.(Christel Rolling A .(2010)) .

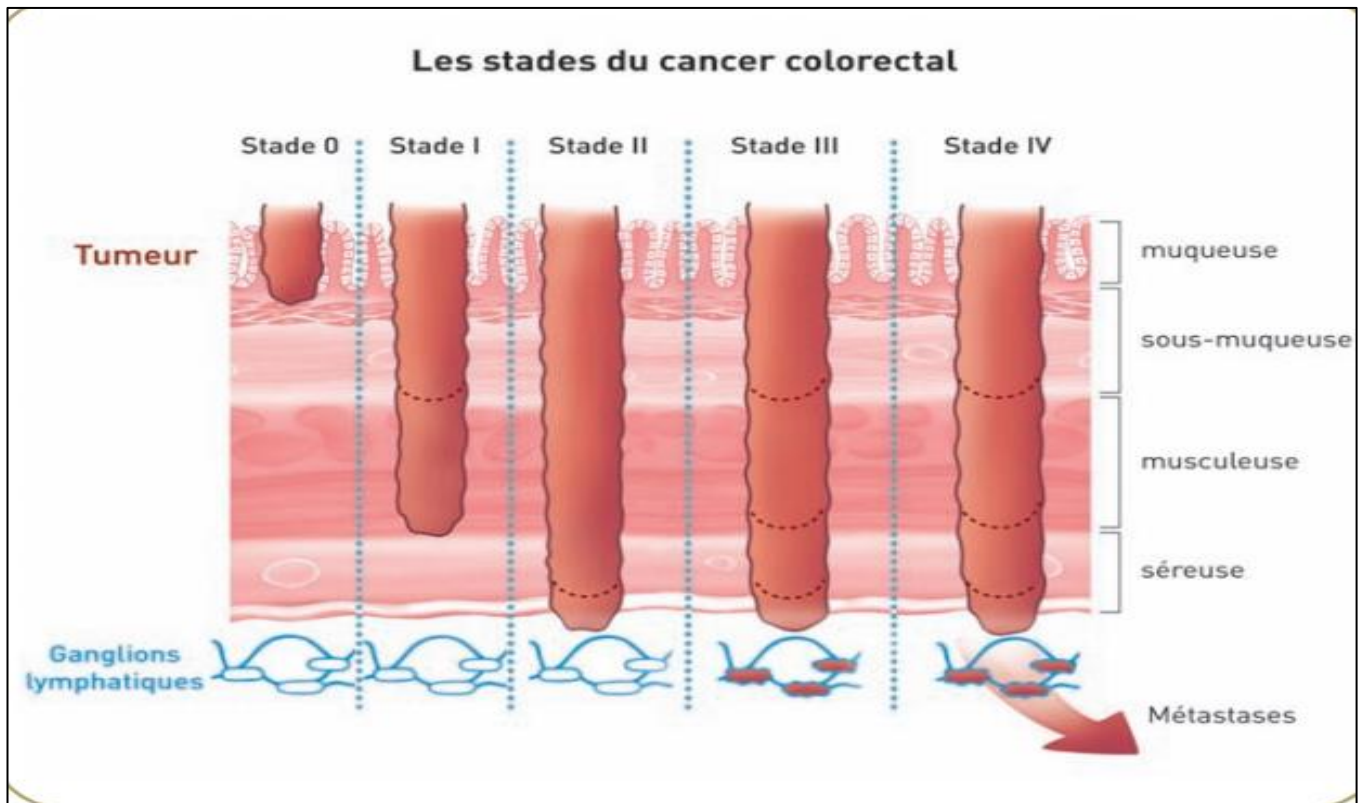


Figure 15 : Les stades du cancer colerctal .(Christel Rolling A .(2010)) .

Etude pratique

I. Matériel d'étude

1. Introduction

Notre étude épidémiologique et dosage des marqueurs tumoraux ACE et CA19.9 pour le cancer Colorectal a été menée 'Centre de Lutte Contre Cancer' ou CAC El-Oued.

- La première étape consiste à collecter des données auprès des services de radiothérapie et de chimiothérapie.
- La deuxième étape concerne la dose de marqueurs tumoraux (CA19.9 et ACE), en raison de la pandémie COVID-19 aux niveaux national et mondial, cette partie a été mise en œuvre à distance en utilisant WhatsApps qui fournit de bons services de communication audiovisuelle.

2. Population cible

L'étude épidémiologique actuelle a été réalisée rétrospectivement à Centre Contre Cancer' d'El-Oued sur des patients atteints d'un cancer colorectal, qui a été menée sur de 158 patients (73 femmes et 85hommes) infectées de ce type de cancer, âgés de 23 à 103 ans, et il sont effectué des analyses. La compilation des données sur dossiers nous a permis d'établir les critères d'inclusion et d'exclusion.

4. Critères d'inclusion et d'exclusion

4. 1. Critères d'inclusion

Nous avons pris en compte tous les patients qui avaient un CCR de type ADK, liberkhunien ou colloïde, quel que soit son stade au moment de diagnostic.

De plus, chaque patient atteint d'un cancer du rectum, quel que soit son sexe et son âge, au moment du diagnostic ou de l'examen.

4. 2. Critères d'exclusion

En revanche, en ce qui concerne les critères d'exclusion, les catégories suivante sont étéexclues:

- Les patients atteints d'autres pathologies malignes.
- Les patients atteints des tumeurs colorectales bénignes.

5. Les paramètres recueillis :

A ce stade, les informations les plus importantes concernant chaque patient inclus dans cette étude sont enregistrées, qui incluent :

Nom et prénom, le sexe, l'âge, origine, ATCD médicaux, familiaux, chirurgicaux, caractéristique de la symptomatologie, les habitudes toxiques (alcool, tabac ...), siège tumoral, stade, le type histologique, présence des ganglions, embolus vasculaire engainant le péricérineux et limites d'excisées.

6. Bilan initial

6.1. Mini-questionnaire

Cette partie peut être considérée comme un mini-questionnaire qui est présenté à chaque patient dans le but d'obtenir le plus d'informations possible de sa part directement avant d'effectuer les examens radiologiques et les analyses chimiques ... etc.

Alors que, les antécédents du patient déterminent leur identité qui comprend son origine, son âge, son sexe, sa profession et ses antécédents médicaux personnels (hypertension artérielle, maladie cardiovasculaire ou caillots sanguins) et sa famille... etc.

6. 2. Recherche dans les dossiers médicaux du service de radiothérapie

Les sources de données auxquelles on a eu recours étaient :

- Les registres d'hospitalisation .
- Les dossiers médicaux du service de la radiothérapie et service de la chimiothérapie au Centre de Lutte Contre Cancer' El-Oued .
- Le système informatique .

7. Examen biologique

Cette partie de notre travail est consacrée au dépistage des marqueurs tumoraux CA 19-9 et ACE.

7.1. Étape préanalytique Prescription

La demande d'analyse doit être accompagnée des informations cliniques suivantes: diagnostic évoqué, traitement en cours ou modification de traitement, pathologies intercurrentes, etc.



Figure 15: Les appareils utilisés pour les analyses d'ACE et de CA19-9.



Figure 16 : Réactifs utilisés pour les analyses d'ACE et de CA19-9.

7.2. Dosage des marqueurs tumoraux CA 19-9

7.2.1. Milieu biologique et modalités de recueil

Le dosage du CA 19-9 est réalisé dans le sérum obtenu après centrifugation du sang à 3000 g pendant 20 minutes. Dans certains cas, le dosage peut être effectué dans le liquide d'ascite conjointement au dosage de l'antigène carcinoembryonnaire (ACE) pour la recherche d'une carcinose péritonéale d'origine digestive.

7.2.2. Conditions de transport et de conservation, prétraitement avant analyse

Le CA 19-9 n'est pas une glycoprotéine sensible à la dégradation, cependant, des phénomènes d'agrégation peuvent se produire et modifier les résultats.

Le sérum peut être transporté réfrigéré entre + 4 °C et + 8 °C (stabilité assurée généralement entre 24 et 48 heures) ou congelé à -20 °C (stabilité assurée pendant 1 an). Des étapes successives de congélation et de décongélation sont à proscrire.

Un échantillon supplémentaire destiné à un dosage ultérieur pour contrôle à 20°C doit être conservé pendant une période de 12 mois.

7.3. Dosage des marqueurs tumoraux ACE

7.3.1. Milieu biologique et modalités de traitement

Le dosage de l'ACE peut être réalisé indifféremment dans le sérum ou le plasma (héparine, éthylène-diamine tétra-acétique [EDTA], citrate) selon la technique utilisée. Ainsi, certains anticoagulants ou activateurs de coagulation peuvent parfois être récusés: par exemple : EDTA .

7.3.2. Conditions de transport et de conservation, prétraitement avant analyse

L'antigène (ACE) est stable pendant 8 heures dans le sang total entre 15 et 25 ° C et pendant 3 jours dans le sérum ou le plasma conservé entre 4 et 8 ° C et pendant 5 ans dans le sérum ou le plasma conservés à 20 ° C Sérothèque .

la conservation d'un échantillon congelé pendant au moins 1 an à - 18 ° C est rendue obligatoire par le guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale. L'échantillon doit être décongelé, porté à température 20-25 ° C et à nouveau centrifugé avant dosage. Les cycles de congélation.

7.4. Surveillance thérapeutique et facteur pronostique

Dans le suivi des cancers colorectaux, l'ACE est le principal marqueur utile du fait de son élévation dans 80 à 90 % des métastases hépatiques et 50 à 60 % des récidives locales. De plus, la sensibilité de l'ACE est supérieure à celle du CA 19-9.

8. Limites de l'étude

Comme tous les travaux expérimentaux, au cours de la présente étude, nous avons rencontré des difficultés qui ont limité de faire un travail complet à l'étude épidémiologique et au dosage des marqueurs tumoraux ACE et CA19.9 pour le cancer colorectal. Parmi les principaux problèmes rencontrés figuraient le manque d'informations cliniques dans la plupart des cas spécifiques en plus de l'épidémie de Covid-19 qui a interrompu les visites à l'hôpital et à l'université ... etc.

Résultats et Discussion

1. . Données épidémiologiques

L'étude épidémiologique rétrospective a été réalisée à l'hôpital d'El-Oued sur des patients atteints d'un cancer colorectal, qui a été menée sur de 158 patients infectées de ce type de cancer et il sont effectué des analyses.

À partir de ce échantillons, nous avons déterminé la répartition des personnes infectées en fonction des facteurs suivants.

1.1. Âge

Sur les 159 cas de cancer colorectal que contient notre étude, l'âge moyen des patients était de 59, 91 ans, avec des âges allant de 23 à 103 ans. Il est divisé en groupes d'âge et sur une plage de 20 ans, comme le montrent les résultats de la figure ci-dessus (figure 17).

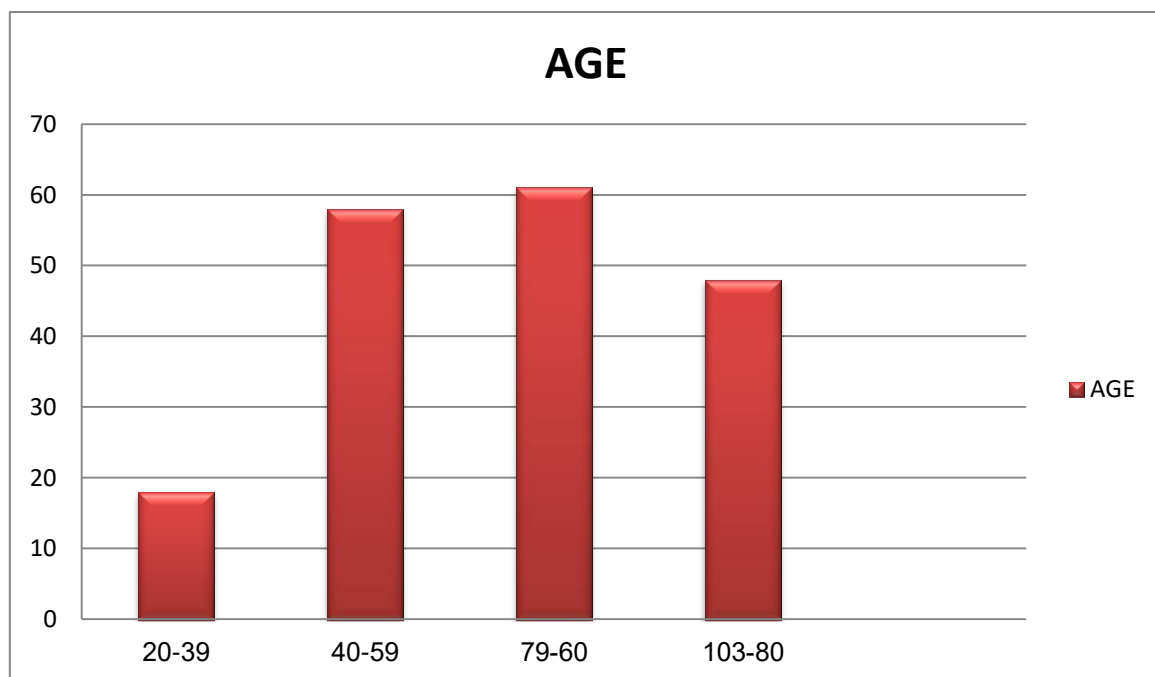


Figure 17 : Répartition des pathologies cancéreuses étudiées selon l'âge .

Avec l'âge se développent des modifications physiologiques favorisant l'apparition de comorbidités ainsi qu'une perte d'immunité.

Nous avons constaté que le taux de cancer augmente d'une façon inquiétante chez les patients de 45-49 ans par rapport aux tranches d'âges antérieures. Alors que moins de 1% de nos patients âgés de 40 à 44 ans se sont vus diagnostiquer un cancer, c'est le cas de 4% de ceux de la tranche d'âge supérieure. Ces

données sont valables pour tous les patients, qu'ils aient ou non un antécédent personnel ou familial d'adénome ou de cancer colorectal.

D'après le manuel de prise en charge du cancer du rectum (Février 2016 Algérie), en Algérie, plus de 90% des cancers surviennent après l'âge de 50 ans. Cette augmentation du risque de développer un cancer colorectal avec l'âge s'explique par l'augmentation de l'exposition aux facteurs de risque.

1.2. le sexe

Dans cette étude, la répartition selon le sexe de 158 patients atteints de cancer colorectal a montré une légère majorité chez les hommes, avec 85 cas (54%), par contre 73 cas (46%) chez les femmes. Le graph (Figure 18) suivant montre la répartition des patients par sexe.

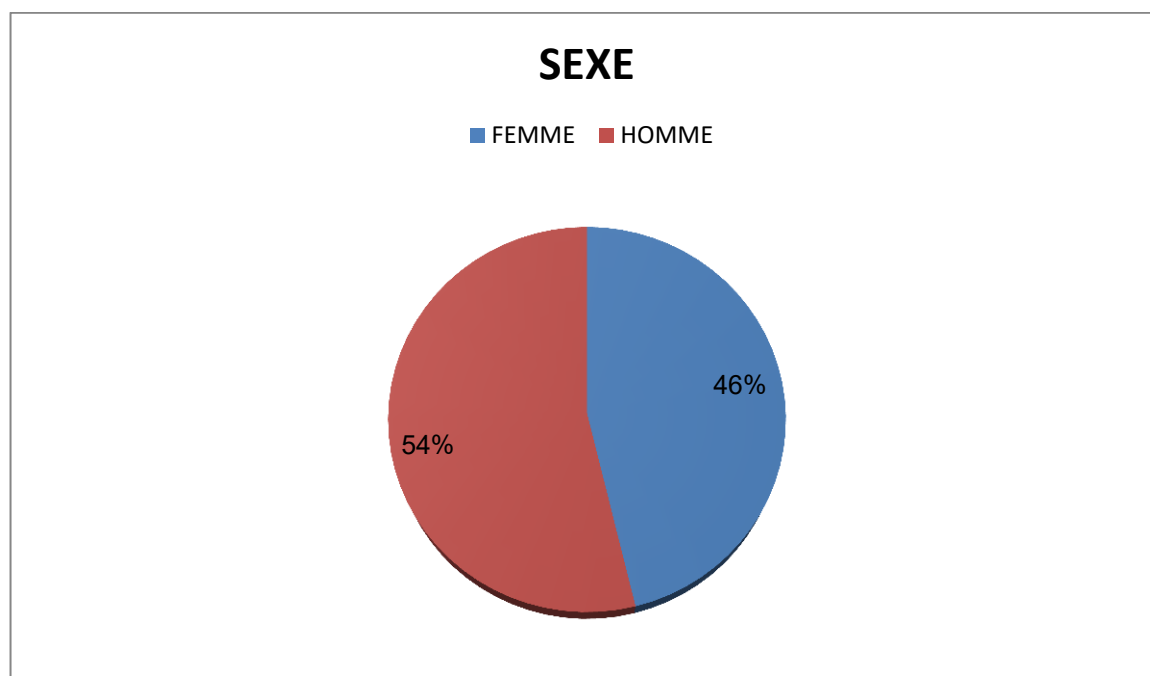


Figure 18 : Répartition des pathologies cancéreuses étudiées selon le sexe .

Il est clair que le cancer colorectal affecte les deux sexes, en raison d'une combinaison de facteurs environnementaux, alimentaires et de style de vie, en plus d'une prédisposition génétique. La correction ou la prévention de ces facteurs entraînera inévitablement une réduction significative de l'incidence du cancer colorectal.

1.3. Localisation tumorale (originale)

Concernant la localisation tumorale chez les patients inclus dans la présente étude, les résultats ont montré que les sites tumoraux les plus courants étaient le rectum (47%), suivi du côlon (29%), et du

sigmoïde (7%), du côlon droit (4%) puis du côlon gauche (5%), Le rectum inférieur (3%), le rectum moyen (3%) et moins fréquent est le rectum supérieur (2%) comme le montre la (figure 19).

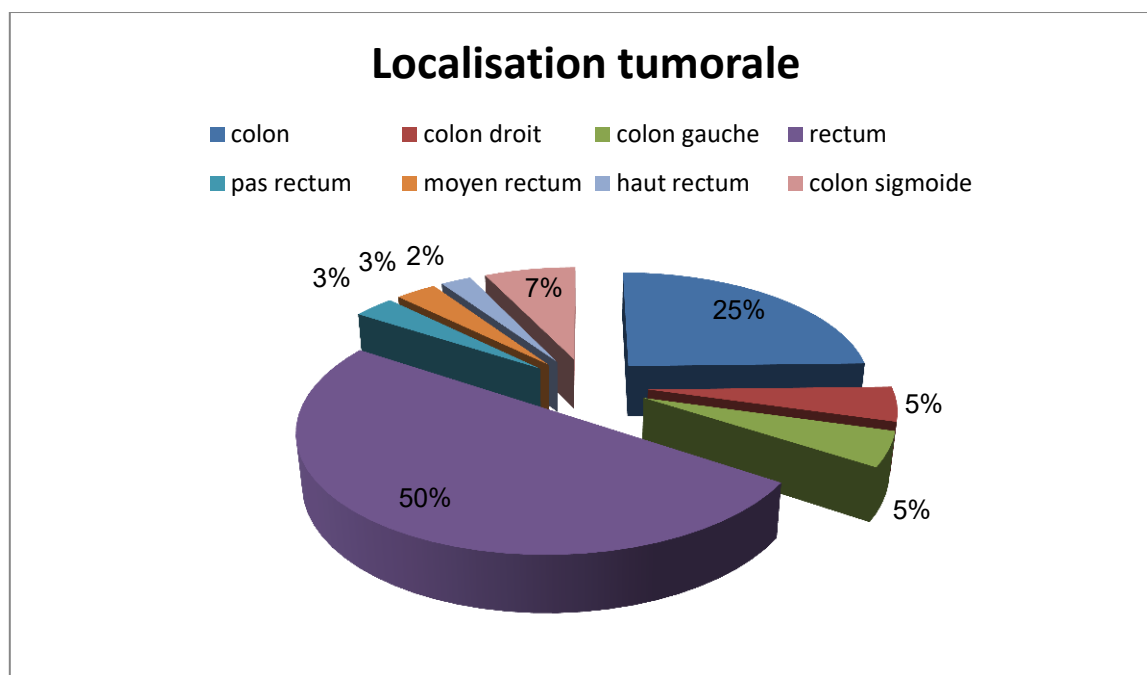


Figure 19 : Répartition selon Localisation tumorale .

Le côlon et le rectum contiennent différents types de cellules, chacune pouvant provoquer un type spécifique de cancer. Mais les tumeurs du côlon et du rectum sont de nature similaire, nous allons donc les traiter ensemble.

En effet la seule chose qui les distingue est leur localisation anatomique ce qui explique qu'une même tumeur pourra se manifester différemment selon qu'elle est située dans le rectum, près de l'anus, ou beaucoup plus à distance dans le colon ; néanmoins leurs dépistages, leurs diagnostics et leurs traitements sont très proches même s'il existe quelques particularités propres aux tumeurs du rectum.

1.4. Lieu de vie des patients (origine géographique)

La figure suivante (Figure 20) montre la répartition des patients dans l'étude en cours selon leur lieu de résidence, car on constate que 84% des patients sont originaires de la région d'El Oued.

Cela est évident car l'étude a été menée au Centre de lutte contre le cancer d'El-Oued, ce qui fait que le centre reçoit plus de patients d'El-Oued que d'autres régions, ce qui fait que 84% des patients enregistrés sont originaires d'El-Oued.

A noter ici que l'incidence du cancer colorectal (CCR) est en augmentation dans les pays émergents, comme dans d'autres pays industrialisés.

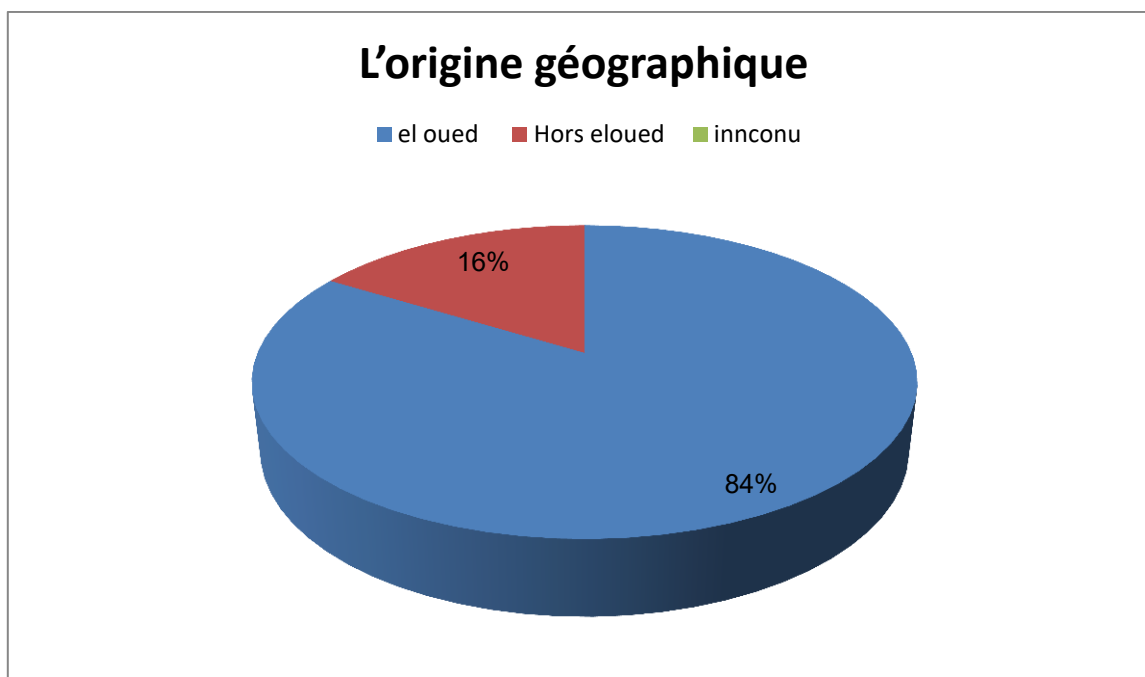


Figure 20 : Répartition selon L'origine géographique des patients .

1.5. Symptômes révélateurs

Dans cette partie de l'étude liée aux symptômes, nous avons des détails sur seulement 28 patients sur 158 (tableau). Cela est dû au fait que de nombreux dossiers de patients ne contiennent pas une description claire des symptômes accompagnant le déroulement du diagnostic.

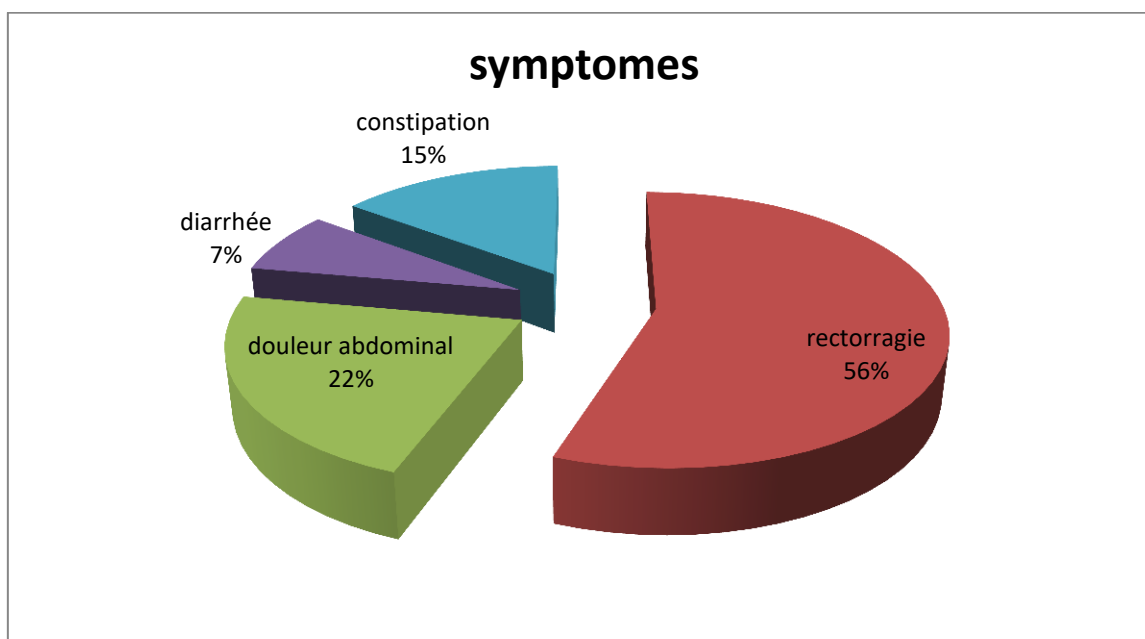


Figure 21 : Répartition selon Symptômes révélateurs .

Tableau 09 : Répartition selon Symptômes révélateurs .

Les Symptômes	Rectorragie	Douleurs abdominales	diarrhée	constipation
Le nombre du cas	15 Cas	6 Cas	2 Cas	4 Cas

Tous ces symptômes peuvent avoir d'autres causes qu'un cancer. Néanmoins, s'ils persistent ou apparaissent soudainement, il est essentiel de consulter rapidement son médecin traitant qui réalisera des examens ou orientera vers un gastroentérologue s'il le juge nécessaire.

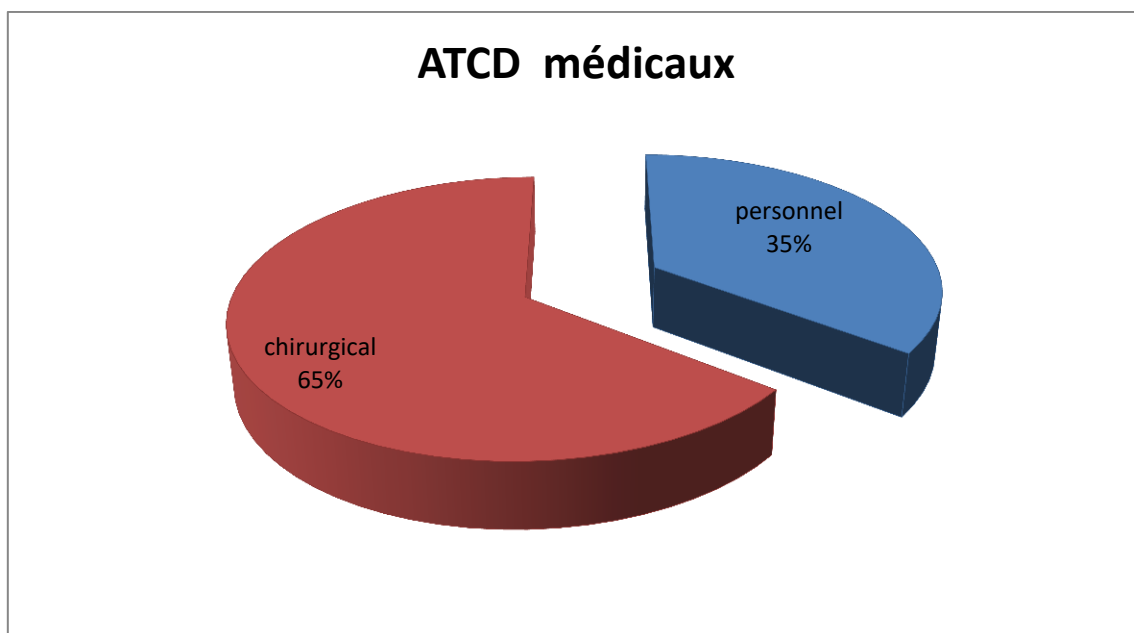
Au fur et à mesure que la tumeur grossit, ces symptômes peuvent s'aggraver et entraîner des complications telles qu'une occlusion intestinale ou une péritonite.

Une occlusion intestinale, ce qui signifie que la tumeur bouche complètement le côlon, empêchant le passage des selles et des gaz. Ceux-ci s'accumulent alors dans le côlon, qui augmente de volume. Une occlusion intestinale peut se manifester par des douleurs abdominales plus ou moins importantes, un gonflement du ventre, des vomissements et une absence de selles et de gaz, et dans ce cas une intervention médicale urgente est nécessaire. En effet, si le côlon continue à se distendre, il peut se perforer, ce qui représente un risque vital pour le patient.

1.6. Statut général des patients

1.6.1. ATCD médicaux

Parmi le 46 cas des patients rectaux du côlon Antécédents médicaux présence de Antécédents personnel est imées à (35%),quant aux personnes qui ont subi des chirurgies, leur pourcentage (65%).



Parmi le 46 cas des patients rectaux du côlon Antécédents médicaux dominants, hypertension artérielle dans (41%) des cas et diabète dans(15%) des cas, le patient infecté par HTA avec diabète leur pourcentage (18%) présence de cas infectés par d'autres maladies estimées à (26%) .

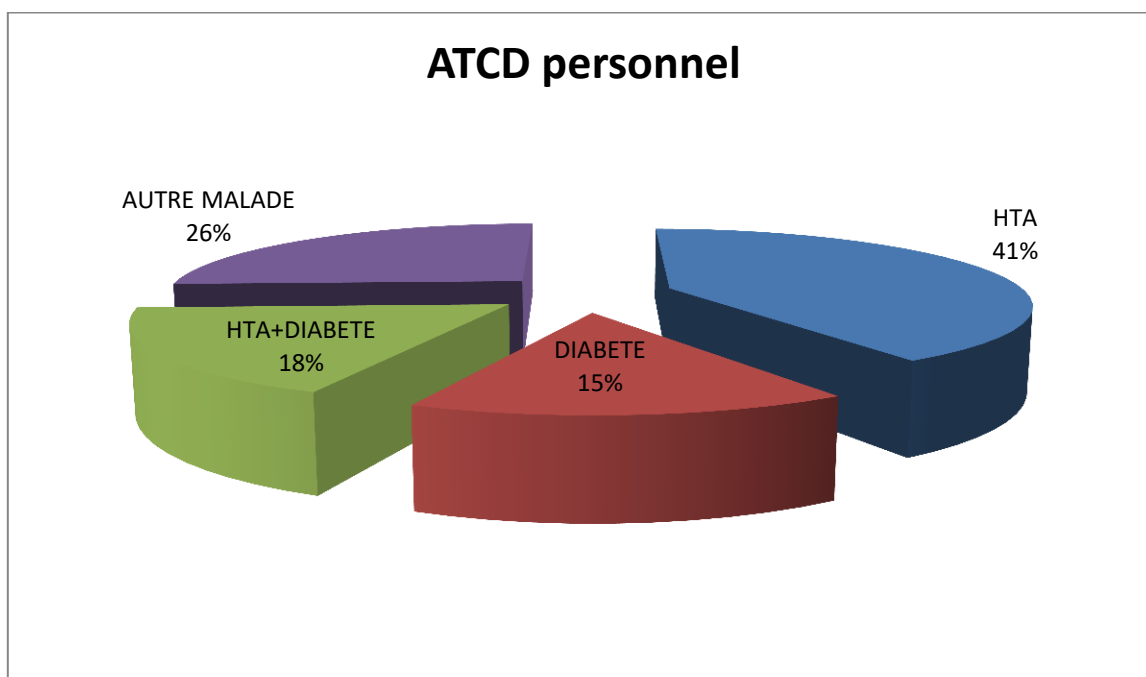


Figure 22 : La Répartition des malades selon les ATCD médicaux.

  notre connaissance, il n'existe aucune étude théorique qui peut faire le lien entre le cancer colique et les facteurs de risques cardio- vasculaires particulièrement le diabète et l HTA, donc on peut dire que notre étude co incide avec l'âge théorique de certaines maladies métaboliques et vasculaires. (BOUREGBA S , BOULENOUAR F .(2014)).

1.6.2. ATCD Familiaux

Cette étude , réalisé sur 158 patient on a trouvé que les malades ayant des ATCD familiaux, représentent (4%) le nombre total de patients .Donc la forme héréditaire de cancer colorectal est rare par.

Quant aux patients qui n'ont pas ATCD familiaux leur pourcentage (96%) .

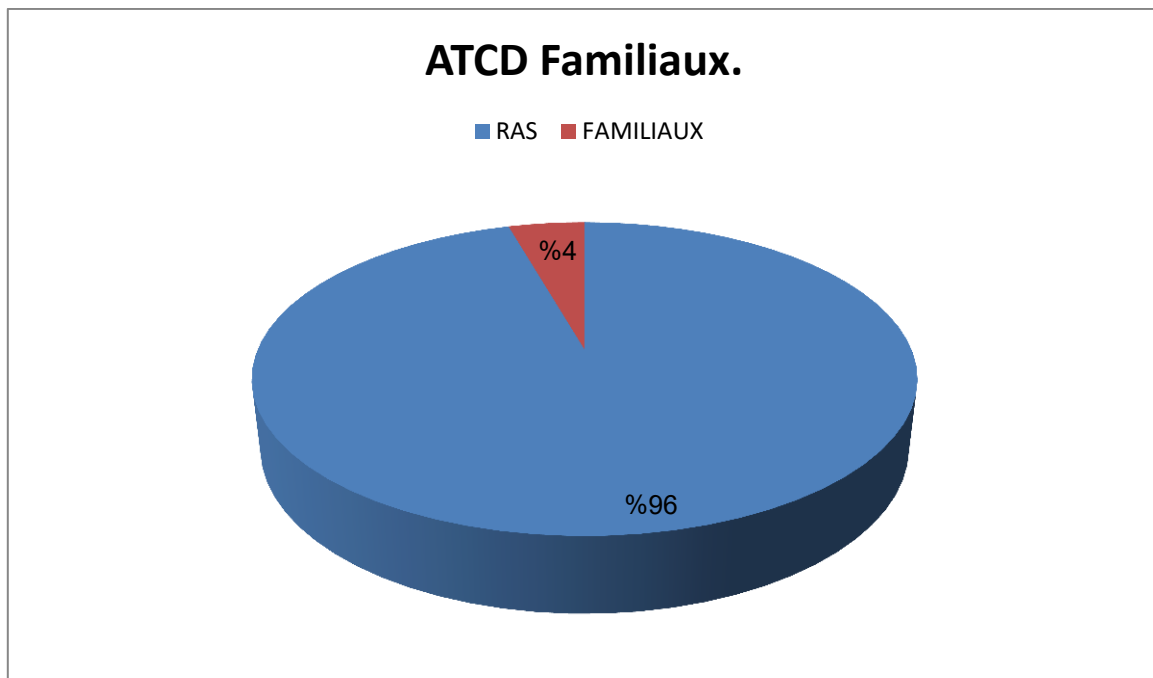


Figure 23 : La Répartition des malades selon les ATCD Familiaux .

Près de 10 à 15 % des cancers colorectaux se manifestent chez des personnes ayant des antécédents familiaux de cancer colorectal, c'est-à-dire plusieurs cas de cancer du côlon ou du rectum dans la famille proche.

Le risque d'être atteint de ce type de cancer est élevé lorsqu'un membre de la famille au premier degré a déjà eu un cancer colorectal.

La raison de cette augmentation du risque n'est pas claire mais, dans certaines hypothèses, elle est attribuée à la présence d'un risque génétique non encore identifié.

Critères généraux pouvant faire suspecter un cancer colorectal héréditaire :

- S'il y a eu, dans la famille, des cancers colorectaux avant 50 ans. '
- S'il y a eu un cancer colorectal chez 2 apparentés au 1er degré (parents, frères, sœurs, enfants).'

- Si le même sujet a eu 2 cancers colorectaux ou un cancer colorectal et un autre cancer entrant dans le cadre d'un syndrome de Lynch (endomètre, ovaire, intestin grêle, uretère).
1. Par ailleurs, un antécédent familial au premier degré d'adénome à risque semble exposer la personne au même niveau de risque de cancer colorectal qu'un antécédent familial de cancer .

(INSTITUT NATIONAL DU CANCER)

1.7. Classification TNM

Notre étude a été réalisée à partir de dossiers des patients dont la classification est rarement réalisée à cause de l'indisponibilité des renseignements complets concernant la présence ou non des métastases.

1.7.1. L'extension pariétale T

Dans la série : 7% des malades étaient au stade (T2) au Moment du diagnostic contre 85% au stade (T3) et 8 % au stade (T4).

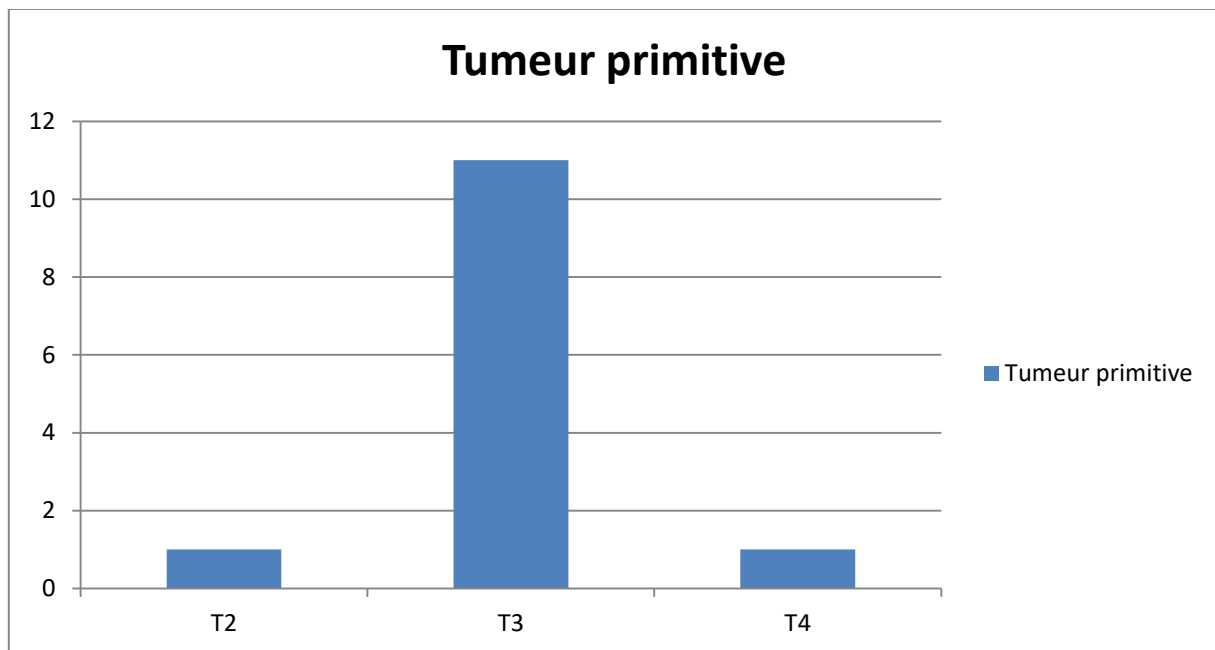


Figure 24: Répartition des malades selon l'extension pariétale (T).

Ce résultat s'explique par le fait que la majorité des malades avaient une extension pariétale profonde au moment du diagnostic.

1.7.2. L'extension pariétale N

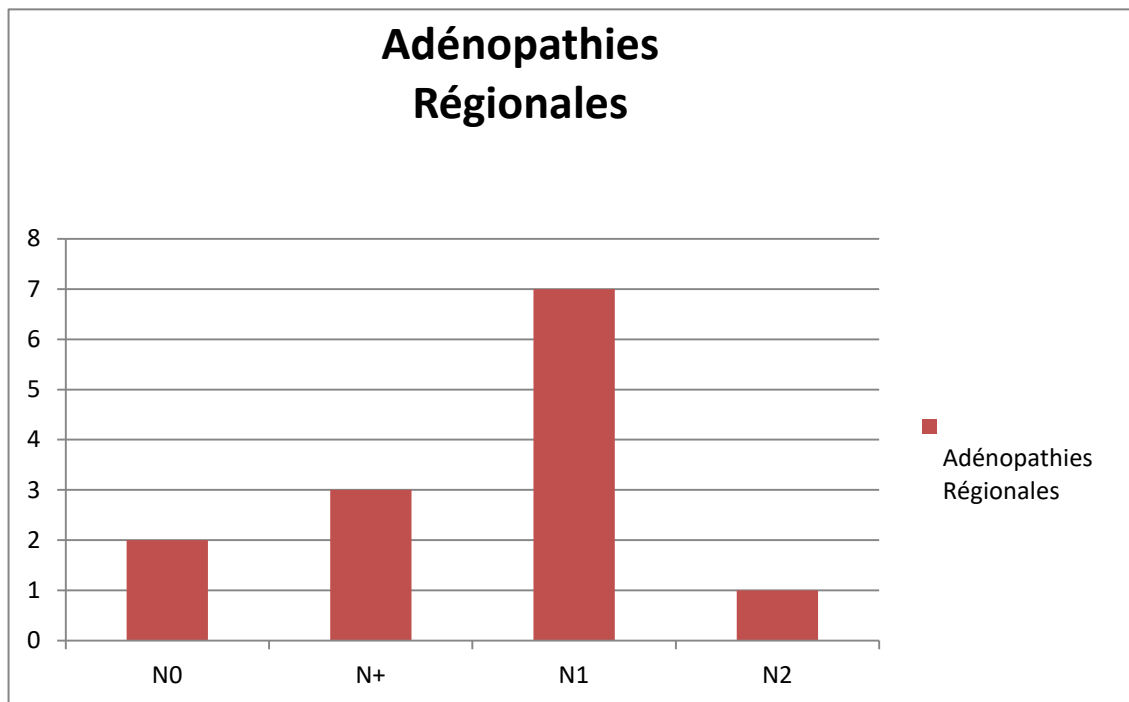


Figure 25 : Répartition des malades selon Le N .

Au moment du diagnostic : 15 % de nos malades était au stade N0, 54 % des malades étaient au stade N1, 8% au stade N2 et 23% étaient au stade Nx.

1.7.3. L'extension pariétale M

Dans cette série 85 % des malades étaient non métastatiques (M0) au moment du diagnostic et 15% de statut inconnu il ya 4 cas des malades métastatiques :

- 3 cas métastase hépatique et pulmonaire .
- 1 cas métastase osseuse .

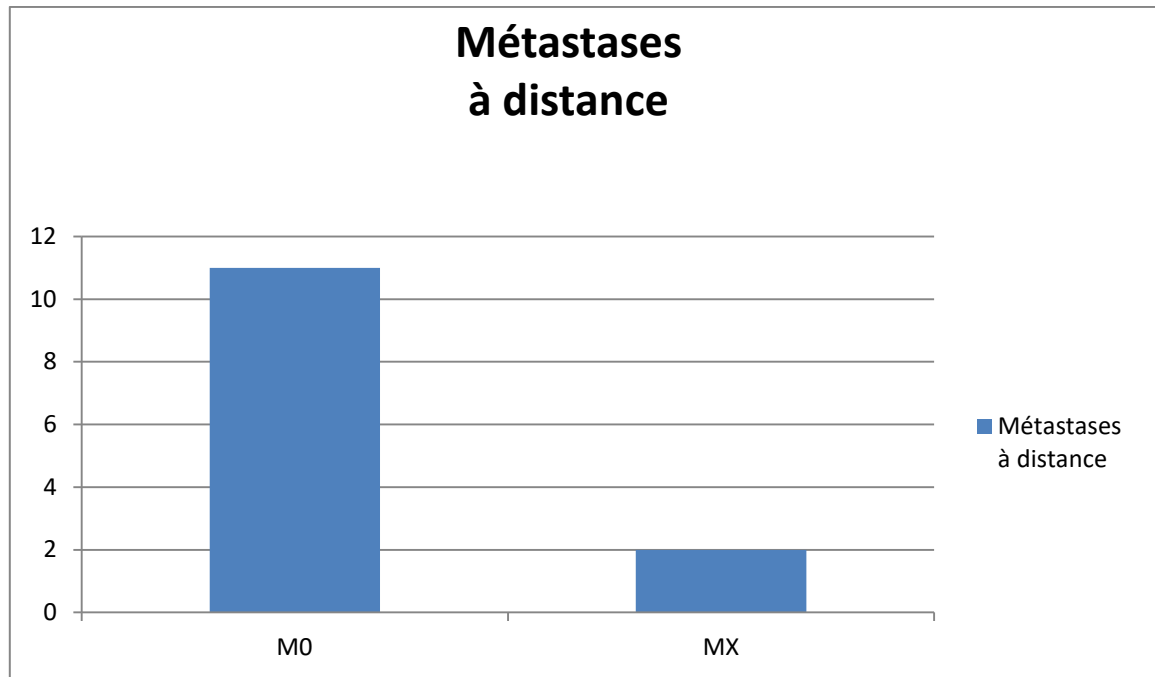


Figure 26: Répartition des malades selon Le M .

La plupart des études dans le monde se basent sur la classification TNM .(Meddah D.et all ... (2009).

L'intérêt majeur de la classification TNM est sa forte association au pronostic . sous-divisant les stades exis-tants, permettent de mieux définir le pronostic . Elle constitue l'un des facteurs pronostiques majeurs des cancers coliques, etreste le principal outil du clinicien pour la décision thérapeutique après chirurgie.

La clas-sification des tumeurs selon le système TNM s'est imposée car elle constitue le meilleurfacteur pronostique utilisé en clinique aujourd'hui. (Marisa l.(2015).

Une bonne évaluation du stade par les registres implique donc qu'ils collectent les résultats des examens du bilan d'extension et qu'ils s'assurent aussi que ces examens ont eu lieu pour ne pas confondre une absence de résultat avec un résultat négatif au risque de sous-estimer les stades. (Bouvier A, et all.... (2018)).

1.8. Les Marqueurs Tumoraux

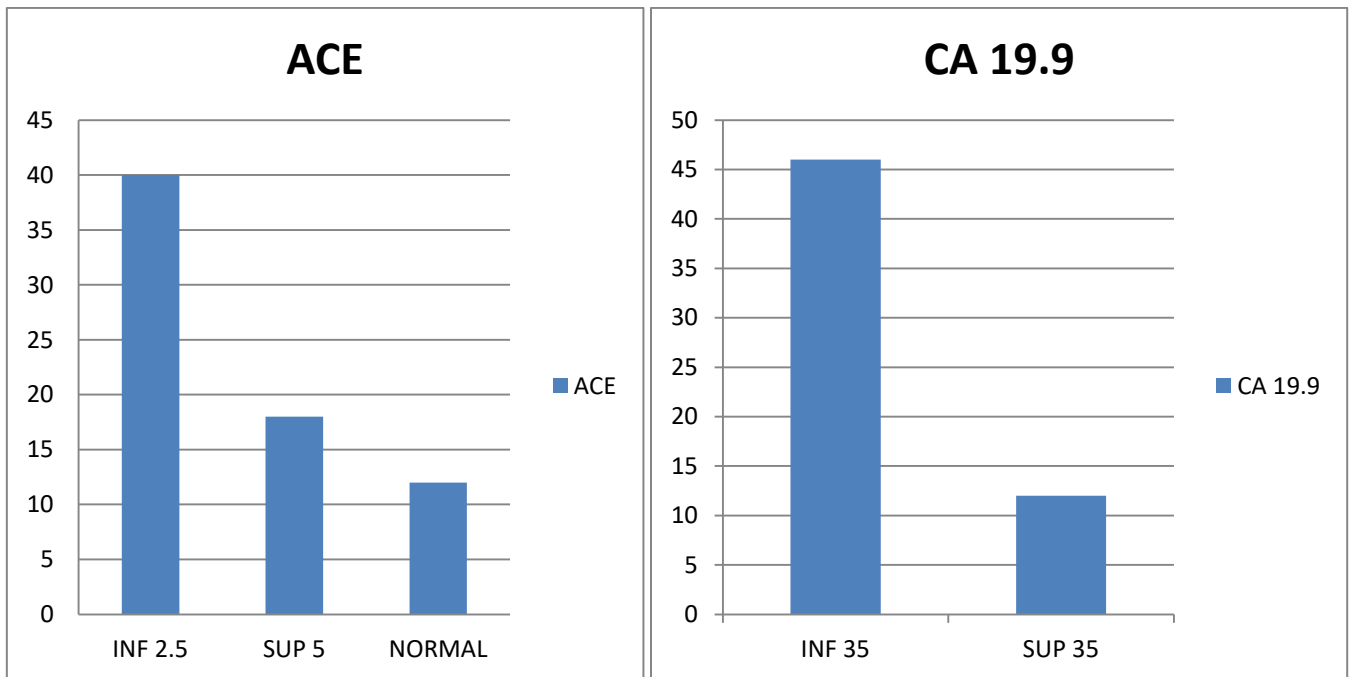


Figure 27 : Répartition des marqueurs selon les valeurs normales .

Nos résultats pour le marqueur tumoral ACE ont montré que le taux était inférieur à la valeur normale chez 57% des patients alors que le taux était élevé chez 21%. De plus, le taux était plus élevé que la normale chez 26% des patients.

Les marqueurs tumoraux peuvent être utilisés à plusieurs fins. Cependant, il n'est généralement pas utilisé seul et est rarement utile pour le dépistage ou la détection précoce des cancers. Mais il peut être utilisé pour aider, par exemple, avec des niveaux élevés de MT souvent associés au développement d'un cancer.

Un taux normal des marqueurs n'élimine pas la présence d'un cancer du rectum mais un taux si élevé signifie que le stade de la maladie est déjà avancé ce qui était le cas pour la majorité des malades de cette étude. (Sahli A ,El attafi M .(2018)).

L'augmentation de la concentration de CA19-9 observée dans le sérum des patients atteints d'adénocarcinome du pancréas ou du tractus gastrointestinal est à l'origine de son utilisation comme marqueur biologique de tumeur ou antigène associé aux tumeurs. Il présente peu d'intérêt dans le diagnostic. En revanche, il est utile dans la prédiction de la réponse au traitement et la détection précoce de récidives. (Troalen F. (2003)).

Le taux sérique de ACE a une utilité pronostique chez les patients avec cancer colorectal nouvellement diagnostiqué. En effet, un taux préopératoire > 5 ng/ml confère un moins bon pronostic qu'un taux normal. De plus, un taux élevé en préopératoire, qui ne se normalise pas après résection chirurgicale, implique la présence d'une maladie persistante et la nécessité de poursuivre les investigations. (Sarivalasis M. Amram P. Dietrich Y.(2013)).

Conclusion

Conclusion

Le cancer colorectal est l'un des types de cancer les plus courants dans le monde, et il se classe au deuxième rang parmi les hommes et les femmes après le cancer du poumon et le cancer du sein, respectivement, en Algérie. Une position qui nous a poussé à mener cette forme de cancer comme sujet d'étude.

L'incidence du cancer colorectal en Algérie, même si elle reste faible par rapport aux pays occidentaux, a fortement augmenté ces dernières années. Les prédispositions génétiques, le niveau socio-économique des pays et les modes de vie de la population y ont fait une grande variation dans la distribution de ce cancer à travers le monde.

Les résultats de l'étude épidémiologique ont montré une légère prédominance de l'incidence de la maladie en faveur des hommes accompagnée d'une prédominance du cancer rectal du sur le cancer côlon Le cancer du côlon représente 55% des cas, le cancer rectal 45% des cas, et un seul patient a un double site du côlon et du rectum. en plus d'une fréquence très élevée d'adénocarcinomes bien différenciés.

L'âge moyen de nos patients est de 59,91 ans, 10,78% des cas surviennent avant l'âge de 50 ans .

La prise en charge des patients métastatiques a considérablement évolué ces dernières années grâce à des stratégies médicales et chirurgicales qui permettent la possibilité d'une excision secondaire des métastases en plus de l'amélioration significative du pronostic du cancer colorectal grâce au dépistage, au diagnostic précoce et au développement de techniques chirurgicales et de traitements associés.

Surtout avec l'avènement des thérapies ciblées, mais elles sont encore malheureuses dans notre contexte puisque le diagnostic est souvent posé à un stade avancé.

Par conséquent, cette étude encourage :

- rganiser des journées de formation médicale périodiques à l'intention des médecins, afin de sensibiliser ces derniers par rapport aux signes cliniques d'alarme qui pourraient être détectés chez leurs patients en consultation .
- Organiser des journées de formation et de sensibilisation sur l'hygiène de vie et des habitudes alimentaire saines afin d'implanter cette culture dans la société, donc réduire le l'incidence de ces pathologies liées à l'alimentation .

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. Ahlim M, Shahra B. (2015) .étudiant certains signes de carcinomes dans le système digestif (Pancréas, foie et voies biliaires). Faculté des sciences de la nature et de la vie de l'Université des Frères Mentouri Constantine(02/07/2015). p (20, 21, 22, 23, 24, 25, 26).
2. Aissaoui A, Gouri A, Dekaken A. (2015) Place des marqueurs tumoraux sériques en cancérologie. Batna J Med Sci ; 2:167-171.p(167).
3. APARICIO T , BORIES E, CHARRA C, DUBOIS E, FARALDI M, FOUCHARDIERE CH,FRECHE B, POCARD M, (SEPTEMBRE 2018).CANCERS COLORECTAUX /Du diagnostic au suivi .France. P 21
4. B. Terris B. Brieu, SChaussade .(2017) . Recommendations for Superficial Cancers of the Digestive Tract: Colon Cancer (Superficial CRC) . France. p(1),
5. Bachet J, LE CANCER PRIMITIF DU COLON, France, P(1 ;3)
6. BAHRI Mohamed O.(2017).PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET ANATOMOPATHOLOGIQUE DU CANCER COLORECTAL , UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIEFES , 13/04/2017 , , P(8)
7. Billiau A .Bouche G .Jezdic S . Labianca R . Glimelius B. Van Cutsem E .Arnold D . Kornek G et all.....(2016) Cancer colorectal:guide pour les patients –Basé sur les recommandations de l'ESMO – 2016 p(15, 9)
8. Bonniec A. (2018) . les déterminants psychosociaux de la participation au dépistage du cancer colorectal : enjeux de l'arrivée du, nouveau test immunologique,thèse pour obtenir le grade de docteur .Université Paul Valéry Montpellier III 27 septembre 2018 . Français. NNT : 2018MON30014.P(8. 9.10)
9. BOUREGBA S , BOULENOUAR F .(2014), Cancer du colon . Université Abou Bekr Belkaid – Tlemcen . p(101)

10. Bouvier A, Trétarre B, Delafosse P , Grosclaude P , Jéhannin-Ligier K , Marrer E , Molinié F , Woronoff A .(2018).stade au diagnostic des cancers du sein du côlon et du rectum .France . ISBN net : 978-2-37219-329-0
11. Carine Maillard, Dr Didier Vander Steichel, Patricia Servais, Thomas Maertens, Studio Lannoo, Guide des CANCERS, 978 94014 4326 5 - NUR 770 - D / 2017/45/236, Bruxelles, 2017, p (10)
12. Chatel G. (2008-2009) . Etude de la voie de signalisation Hedgehog dans les cancers du côlon, Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Docteur en Sciences université liège p(8-12-15)
13. Christel Rolling A .(2010).Les traitements du cancer du côlon. Paris ,p(10 ;13.15 ;16)
14. fondamentaux de la pathologie digestive. (Octobre 2014) . p(9)
15. Garcin-Gasser B.(2005). Cancer colorectal. France ;p(21,23)
16. Gramont A , Housset M, Nordlinger B, Rougier PH.(2012) .Le cancer colorectal en questions. France. P(13 ;23,14 ;) .
17. Guennouni N .(2014). Thèse du doctorat université mohammed v souissi faculte de medecine et de pharmacie .rabat . p(3.39-45.58)
18. Landi B.(2004).Tumor markers in gastrointestinal cancers.Paris. p(210,211)
19. les cancers du côlon, Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Docteur en Sciences université liège. p(8-12-15)
20. LÉVY PH. ,Adénocarcinome du pancréas: le dosage du Ca 19-9 a-t-il un intérêt p(38,40)
21. MANUEL de Prise en charge du Cancer du Rectum (2006).Algérie. p(8,9)
22. Marcotte J ,t Ouime R.(2008). Le cancer . Montréal Canada . ISBN : 2-922908-10-0
23. Marisa l.(2015) .Classification et caractérisation des cancers colorectaux par approches omiques.Cancer. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI.Français.P(26) , (2015PA066235)
24. Meddah D. Meddah B. Tir Touil A · Ghalek M· Sahraoui T.(2009). Étude épidémiologique du cancer du côlon chez des patients de l'Ouest algérien ,P(34)
25. OLIVIER,H.(2008). le cancer .France. (p 4,6,7,10-13) .

26. PARTA. M. (3 novembre 1999). Récentes avancées dans la compréhension de la voie de signalisation du TGF- β par les Smad. Paris,
27. Puddu M . (Avril 2006).Tafforeau Cancer colorectal. Belgique . p(17) (6)
28. Puddu M, Tafforeau J.(2006) .cancer colorectal .Belgique. P (19 .20)
29. Riedinger J, ECHE N, Pierre J, BASUYAU , PICHON M, (2005) . Les marqueurs tumoraux sériques des tumeurs solides .France .p(30.62 - 65)
30. Robert J. (2010) La voie Wnt. In: Signalisation cellulaire et cancer. Oncologie pratique. , Paris. ISBN 978-2-8178-0028-8,p(103 ;104).
31. Sahli A ,El attafi M .(2018). Le cancer colorectal : Etude épidémiologique et dosage des marqueurs tumoraux ACE et CA19.9. Université frères Mentouri Constantine 04 Juillet 2018 Bontempset Belletal.,2014)
32. Sarivalasis M. Amram P. Dietrich Y.(2013).Marqueurs tumoraux : quelle utilité en pratique clinique ?.suisse. p (1104).
33. Sobhani N , D'Angelo A . Wang X ,. Young K , Generali D. Yong Li .(8 June 2020) .Mutant p53 as an Antigen in Cancer Immunotherapy .UK.USA. Italy ,p(2)
34. Tarik ,R .(3 September 2015).Targeting RTK Signaling Pathways in Cancer.United Kingdom.
35. Thierry André, oncologue, Florence HUGUET, Yann PARC, chirurgien, Julien TAIEB,Généralités sur le cancer colorectal, 2018 paris .p(2)
36. Thomas C. Adbel Z . (2006-2007).Etudes de p53 et Blocage du cycle cellulaire en G1/S , Université Paul Sabatier TOULOUSE .p(5,6).
37. Troalen F. (2003).CA 19-9. France.p (1).
38. Zitouni A., Touati N., (2006/2007) chicouche hamina université , l'activité contractile du colon .mohamed boudiaf . m'sila ;p(2)

المصادر والمراجع

1. محمد بن عبد الرحمان العقيل. (2013). كل ماتعرفه عن السرطان. السعودية: ص5

Site internet

2. <https://slideplayer.fr/slide/184772/> .
3. <https://www.chudequebec.ca/patient/maladies,-soins-et-services/traitements-et-examens/traitements/chirurgie-colorectale.aspx>
4. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Facteurs-de-risque/Antecedents-familiaux>
5. <https://www.semanticscholar.org/paper/Etude-des-m%C3%A9canismes-d'action-d'une-immunoth%C3%A9rapie-Seigneur/abf4a208a82ddc9b3ce245aec9065d1a93dc2a41>