



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITE de TLEMCEEN
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de
l'Univers

Département de biologie

MEMOIRE

Présenté par

Ouici Mouni Nadej Et Soulimane Amina

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Biologie Moléculaire et Cellulaire

Thème

**Profil des marqueurs tumoraux ACE et CA 19-9 et
désordre hématologique au cours du cancer colorectal**

Soutenu le 30 juin 2020, devant le jury composé de :

Président	Dr.Samira Berahoui	Maitre-assistant A	Université Tlemcen
Encadreur	Dr.Sana Tabet-Helal	Maitre de conférence B	Université Tlemcen
Examineur	Dr.Ilhem Mkedder	Maitre de conférence B	Université Tlemcen

Année universitaire 2019/2020

Dédicaces

Je dédie ce travail

A mes très chers parents à qui je dois tout, que Dieu leur prête longue vie que je puisse les trouver toujours à mes côtés pour leur amour et leur soutien.

A mon beau père et ma belle-mère qui m'ont soutenue du début jusqu'à la fin, que Dieu les garde pour nous.

A mon époux pour le long chemin qui nous venons d'emprunter et nous reste à parcourir ensemble.

A ma sœur qui a toujours été à mes côtés.

A ma belle-sœur et mon beau-frère qui ont toujours été à mes côtés.

A mon frère pour m'avoir toujours soutenue.

A tous les membres de ma famille source de mon éducation, pour leur amour et leur solidarité qui ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

A tous les enseignants qui ont participé à notre formation, que Dieu vous prête longue vie. Nous nous efforcions d'être dignes de l'enseignement que nous avons reçu de vous. Soyez assurés de notre gratitude et de notre profond respect.

A mes amis pour votre aide dans ce long parcours.

Je dédie ce travail

A mes très chers parents Ouici Djilali et Bellachir Fatemaoui que je fasse ou que je dise, je ne saurais point vous remercier comme il se doit, vos affections me couvrent, votre bienveillance me guide mes routes et qui m'emmène aux chemins de la réussite et votre présence à mes côtés et vos encouragements ainsi votre soutien ont toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles, c'est grâce à Dieu et à vous à votre effort que je suis là. Que ce travail traduise ma gratitude et mon affection.

A mon cher frère Rachid qui n'a pas cessé de me conseiller, m'encourager et soutenir tout au long de mes études. Que Dieu te protège et t'offre la chance et le bonheur.

A mon adorable petit frère Rayen qui sait toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille je te souhaite la réussite et la bonne chance.

A mon cher mari Ouamri Mounir, aucun mot ne saurait t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour l'amour, la gentillesse, l'encouragement et ton soutien dont tu m'as toujours donné. Cher mari j'aimerais bien que tu trouves dans ce travail l'expression de mes sentiments de reconnaissance et d'amour les plus sincères car grâce à ton aide et à ta patience avec moi que ce travail a pu voir le jour. Que Dieu le tout-puissant nous accorde un avenir meilleur.

A mes tantes Amina et Ithem j'espère que mon travail sera le témoignage de mon respect, de gratitude et de mes sentiments les plus sincères. Je vous souhaite bonheur, santé et prospérité à vous et vos enfants.

A ma belle-mère Soussi Nadia Je te remercie tout particulièrement pour ton soutien et affection. Puisse tu trouver dans ce travail le témoin de mon affection et estime.

A ma chère amie Achouri Marwa, je te remercie pour ton amitié chère à mon cœur, et je te souhaite tout le bonheur du monde sache que t'es une sœur pour moi. Toute mon affection pour ton admirable famille, que je remercie beaucoup.

A toutes mes amies dont Hakima et Hiba en souvenir de notre profonde amitié et les moments agréables que nous avons passé ensemble, veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus sincère.

A tous les enseignants qui ont participé à notre formation, que Dieu vous prête longue vie. Nous nous efforcerons d'être dignes de l'enseignement que nous avons reçu de vous. Soyez assurés de notre gratitude et de notre profond respect.

Remerciements

Je commencerai par remercier Dieu le tout Puissant de m'avoir fait naître musulmane. Je lui demande de guider mes pas dans le chemin qui méritera son approbation.

A Madame la Professeure cheffe du département de biologie Dali Yousef Majida

Vous avez eu l'amabilité de suivre ce travail jusqu'à son achèvement, par vos remarques pertinentes et vos critiques positives et constructives vous avez contribué à l'améliorer. Votre présence a permis à notre travail d'avoir lieu. Nous vous en sommes éternellement reconnaissantes

A Madame la Professeure Sana Tabet Kellal

Honorable Maître, nous avons eu l'honneur et le privilège de vous avoir comme formatrice et la chance de vous voir accepter de nous suivre dans ce travail. Celui-ci est le vôtre car vous l'avez dirigé jusqu'au bout sans ménager aucun effort. Votre rigueur scientifique, votre disponibilité, votre patience et votre amour du travail nous ont conquis. C'est le lieu ici pour nous de vous dire merci pour nous avoir aidés sur le plan pratique et théorique à sa réalisation.

A Madame la Professeure Samira Berahoui

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de bien vouloir présider le jury. Nous nous efforcerons d'être dignes de l'enseignement que nous avons reçu de vous. Veuillez croire à notre profonde et sincère reconnaissance et à toute notre sympathie.

A Madame la Professeure Ithem Mekdour

Vous avez bien voulu vous intéresser à ce travail et accepter avec gentillesse de faire partie de ce jury. Nous vous en remercions.

A Madame la Professeure Ghomari

Le service que vous dirigez remarquablement bien a été la source des données de ce travail. Vos connaissances et votre disponibilité nous ont énormément aidés à son élaboration. Nous vous remercions pour votre accueil, votre gentillesse et votre disponibilité.

A Madame la Professeure Imen Bghli

Nous la remercions pour le temps qu'elle nous a accordé pour son aide compétente pour sa patience et son encouragement à finir ce travail, son œil critique nous a été très précieux pour structurer ce travail et améliorer sa qualité, qu'elle trouve ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

ملخص :

تكون سرطانات القولون والمستقيم متفرقة في 80% من الحالات ، وتحدث في سياق عائلي في 15% من الحالات وترتبط بقابلية وراثية في 5% من الحالات.

في هذا العمل ، نقترح تسليط الضوء على الملف الدموي في سرطان القولون ، وتقييم التعبير عن علامات الورم ACE، AC19-9

تشير النتائج إلى وجود زيادة في مستوى خلايا الدم البيضاء (2307.886 ± 8114.00 مم 3) ، النيوتروفيلس (2070.163 ± 5499.60 مم 3) ، والصفائح الدموية (134.98 ± 317.67 مم 3) ، انخفاض في تعبير الهيموجلوبين للمرضى (2.36 ± 11.66 جم / لتر). ومع ذلك ، هناك اختلاف كبير في مستوى التعبير عن GB $P = 0.016$ ، الحمضات $P = 0.0000$ والنيوتروفيلس $P = 0.001$ في النساء مقارنة بالرجال. من ناحية أخرى ، لدى الرجال زيادة كبيرة في مستوى الصفائح الدموية ($P = 0.001$).

تظهر تحليلات علامات الورم أن مستوى ACE يزداد (360.241 ± 159.22 ميكروغرام / لتر) ويختلف في كلا الجنسين بزيادة أكبر في النساء المرضيات (557.41 ± 260.05 ميكروغرام / لتر) منه لدى الرجال (139.40 ± 87.00 ميكروغرام / لتر) . من ناحية أخرى ، فإن CA19-9 يثبت الأهمية ($P = 0.063$) بين الرجال والنساء ولكنه يمثل زيادة كبيرة في التعبير مقارنة بـ ACE (385.99 ± 431.487 وحدة / مل).

سمح لنا هذا العمل باستنتاج أن هناك زيادة عدد الكريات البيضاء ، كثرة الكريات البيضاء العدلة ، كثرة الصفيحات ، فقر الدم وتعبير واضح عن علامات الورم ACE و CA19-9 في سرطان القولون والمستقيم.

الكلمات المفتاحية: CEA ، سرطان القولون والمستقيم ، CA19-9 ، الاضطراب الدموي.

Résumé :

Les cancers colorectaux sont sporadiques dans 80 % des cas, surviennent dans un contexte familial dans 15 % des cas et sont liés à une prédisposition génétique dans 5 % des cas.

Dans ce travail, nous nous proposons de mettre en évidence le profil hématologique au cours du cancer du côlon, et d'évaluer l'expression des marqueurs tumoraux ACE, AC19-9.

Les résultats indiquent qu'il existe une élévation du taux des globules blancs ($8114,00 \pm 2307,886$ mm³), des neutrophiles ($5499,60 \pm 2070,163$ mm³), et des plaquettes ($317,67 \pm 134,98$ mm³), une diminution d'expression de l'hémoglobine pour les patients ($11.66 \pm 2,36$ g/l). Cependant il existe une différence significative dans le taux d'expression des GB $P=0.016$, des éosinophiles $P = 0.0000$ et neutrophiles $P= 0.001$ chez les femmes par rapport aux les hommes. Par contre chez les hommes on note une augmentation significative du taux des plaquettes ($P=0.001$).

Les analyses des marqueurs tumoraux montrent que le taux d'ACE est augmenté ($159.22 \pm 360,241$ µg/l) et diffère chez les deux sexes par une augmentation plus significative chez les femmes malades (260.05 ± 557.41 µg/l) que chez les hommes (87.00 ± 139.40 µg/l). Par contre celui du CA19-9 est en faveur de la significativité ($P=0.063$) entre les hommes et les femmes mais représente une surexpression significative par rapport à l'ACE ($385.99 \pm 431,487$ U /ml).

Ce travail nous a permis de conclure qu'il existe une Leucocytose, une polynucléose neutrophile, une thrombocytose, une anémie et une évidente expression de marqueurs tumoraux ACE et CA19-9 au cours du cancer colorectal.

Mots clés : ACE, cancer colorectal, CA19-9, désordre hématologique.

Summary :

Colorectal cancers are sporadic in 80% of cases, occur in a family context in 15% of cases and are linked to a genetic predisposition in 5% of cases.

In this work, we propose to highlight the haematological profile in colon cancer, and to evaluate the expression of tumor markers ACE, AC19-9.

The results indicate that there is an increase in the level of white blood cells (8114.00 ± 2307.886 mm³), neutrophils (5499.60 ± 2070.163 mm³), and platelets (317.67 ± 134.98 mm³), a decrease in hemoglobin expression for patients (11.66 ± 2.36 g / l). However, there is a significant difference in the level of expression of GB $P = 0.016$, eosinophils $P = 0.0000$ and neutrophils $P = 0.001$ in women compared to men. On the other hand, in men there is a significant increase in the level of platelets ($P = 0.001$).

Analyzes of tumor markers show that the ACE level is increased (159.22 ± 360.241 µg / l) and differs in both sexes by a more significant increase in sick women (260.05 ± 557.41 µg / l) than in men (87.00 ± 139.40 µg / l). On the other hand, that of CA19-9 is in favor of the significance ($P = 0.063$) between men and women but represents a significant overexpression compared to ACE (385.99 ± 431.487 U / ml).

This work allowed us to conclude that there is leukocytosis, neutrophilic polynucleosis, thrombocytosis, anemia and an obvious expression of tumor markers ACE and CA19-9 in colorectal cancer.

Key words: CEA, colorectal cancer, CA19-9, hematological disorder.

SOMMAIRE

Introduction générale	1
Chapitre I : Revue de la littérature	3
I. Le cancer	3
1.2. Mécanismes du développement tumoral :	3
1.3. Progression tumorale :	4
1.3.1. Phase d'initiation :	4
1.3.2. Phase de promotion :	4
1.3.3. Phase de progression :	5
1.3.4. Progression métastatique :	5
1.4. Facteurs génétiques favorisant l'activation des proto-oncogènes, des gènes suppresseurs de tumeurs et des gènes du maintien de l'intégrité du génome :	5
1.5. Bases moléculaires du cancer :	6
1.6. Caractéristiques des cellules cancéreuses :	6
1.7. Cycle cellulaire et cancer :	8
1.8. Apoptose et cancer :	9
2.1. Généralités :	13
2.2. Progression tumorale :	14
2.3. Predisposition génétique et cancer colorectal :	15
2.5. Principales voies de signalisation impliquées dans le CCR :	18
2.5.1. Voie de signalisation Wnt ou voie APC/ β -caténine :	18
2.5.2. Voie du TGF β :	19
2.5.3. Voie TP53 :	20
2.5.4. Voie de l'EGF :	20
2.5.5. Voie RAS/PAF/MAPKinase :	21
2.5.6. Voie PI3K/AKT :	22
2.6. Facteur de risques cancer colorectal :	22
2.7. Diagnostic et biomarqueurs du cancer colorectal :	24
2.8. Cancer colorectal et Profil hématologique :	25
2.8.1. Numération formule sanguine & cancer colorectal :	25
2.8.2. Cancer colorectal et marqueurs tumoraux ACE & CA 19-9:	26
Chapitre II : Matériels & méthodes	30
Chapitre III : Résultats et interprétations	33
Chapitre IV : Discussion	42

SOMMAIRE

Chapitre V : Conclusion et perspectives.....	47
Chapitre VI. Références bibliographiques.....	50
Chapitre VII : Annexes.....	61

Liste des abréviations

CRC : cancer colorectal
NFS : numération de la formule sanguine
FAC :fibroblastes associés aux carcinomes
NEM2 :néoplasie endocrinien multiple de type 2
LMP : protéine latente de membrane
CDK : cyclin-dependent kinase
TNF:Tumor Necrosis Factor
DISC : Death Inducing Signaling Complex
DD : Death Domain
BID :BH3-interacting domain
DCC : Deleted in Colon Cancer
PP2A :protéine phosphatase 2 A
DAPK-1 :Death Associated Protein Kinase 1
VDAC : Voltage Dependent Anion Channel
ENDO G : endonucléase G
ROS : Reactive Oxygen Species
SMAC :small-molecule
IAPs :inhibitor of apoptosis
MDSC : cellules myéloïdes suppressives
HNPCC : Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer
PAF : polypose adénomateuse familiale
APC : adenomatous polyposis coli
CRAC : colorectal adenoma and carcinoma
BER : Base Excision Repair
GSK3 β : glycogène synthase kinase 3 β
TGF β : Ttransforming Growth Factor Beta
IGFII R :type II du facteur de croissance insulinique
HER1 :Human Epidermal Receptor
REGF :Epidermal Growth Factor Receptor
MAPK :Mitogen Activated Protein Kinase
PI3K :Phosphatidyl Inositol 3-Kinase

GTP : guanosine triphosphate

GDP : guanosine diphosphate

GAP : GTPase-activating proteins

PIP3 : phosphatidylinositol triphosphate

PIP2 : phosphatidylinositol diphosphate

PDK2 : phosphoinositide dependent kinase type 2

PKB : protéine kinase B

Ig : immunoglobulines

STAT6 : transducteur de signal et activateur de la transcription 6

JAK3 : Janus kinase 3

RSS : séquences de signaux de recombinaison

TdT : déoxynucléotidyl transférase terminal

ADCC : médiation cellulaire dépendante

GB : globules blancs

ACE : Antigène carcinoembryonnaire

CA 19-9 : Antigène carbohydate 19-9

Listes des figures :

Figure 01: Mécanismes du développement tumoral.

Figure 02 : Déséquilibre de signalisation d'une cellule au cours d'un cancer.

Figure 03 : La progression du cycle cellulaire dépend de l'activation et de l'inactivation séquentielle des complexes cycline/CDK.

Figure 04 : Représentation simplifiée de l'apoptose extrinsèque.

Figure 05 : Représentation simplifiée de l'apoptose intrinsèque.

Figure 06 : Estimation en pourcentage du taux du cancer colorectal à travers les différentes régions du monde, sexe féminin.

Figure 07: Estimation en pourcentage du taux du cancer colorectal à travers les différentes régions du monde, sexe masculin.

Figure 08 : Du polype aux séquences du cancer colorectal.

Figure 09 : Répartition géographique de la population d'étude.

Figure 10 : Mode de découverte du cancer colorectal.

Figure 11 : Stade du CCR dans la population étudiée.

Figure 12 : Traitement reçu au niveau de la population étudiée.

Figure 13: Distribution du cancer colorectal en fonction de l'âge.

Liste des tableaux :

Tableau 01: Aspects cliniques et gènes responsables des formes héréditaires des cancers colorectaux.

Tableau 02 : Biomarqueurs moléculaires pour la détection du cancer colorectal .

Tableau 03 : Répartition des tranches d'âge de la population d'étude.

Tableau 04 : Habitude de la population étudiée.

Tableau 05 : Caractéristiques et antécédents du cancer colorectal.

Tableau 06 : Caractéristique clinique de la population d'étude.

Tableau 07 : La prévalence du Cancer colorectal en fonction du sexe.

Tableau 08 : La prévalence du Cancer colorectal en fonction de la maladie.

Tableau 09 : Moyenne du taux d'FNS des cas et des témoins.

Tableau 10 : Moyenne de la FNS en fonction du sexe.

Tableau 11 : Moyenne des marqueurs tumoraux chez les patients.

Tableau 12 : Moyenne des marqueurs tumoraux chez les deux sexes.

Introduction générale

L'anomalie fondamentale entraînant le développement d'un cancer est la prolifération continue non régulée des cellules cancéreuses. Plutôt que de répondre de manière appropriée aux signaux qui contrôlent le comportement cellulaire normal, les cellules cancéreuses se développent et se divisent de manière incontrôlée, envahissent les tissus et organes normaux et finissent par se propager dans tout le corps. La perte généralisée du contrôle de la croissance manifestée par les cellules cancéreuses est le résultat net des anomalies accumulées dans plusieurs systèmes de régulation cellulaire et se reflète dans plusieurs aspects du comportement cellulaire qui distinguent les cellules cancéreuses de leurs homologues normales (Sarkar et al.,2013).

Des mutations dans des gènes spécifiques peuvent entraîner l'apparition d'un cancer, comme cela se produit dans le cancer colorectal et bien d'autres types de cancer. Ces mutations peuvent apparaître dans les oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs et les gènes liés aux mécanismes de réparation de l'ADN. Selon l'origine de la mutation, les carcinomes colorectaux peuvent être classés comme sporadiques, héréditaires et familiaux (Marmol et al.,2017).

Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus répandu dans le monde, avec 1,36 millions de personnes diagnostiquées en 2012 (Belhamidi et al., 2018).

Le pronostic du cancer colorectal est meilleur avec un diagnostic plus précoce. L'évolution du cancer colorectal peut également être améliorée en ciblant les voies impliquées dans sa formation, telles que la thérapie anti-récepteur du facteur de croissance anti-épidermique (EGFR). Une compréhension de la cancérogenèse colorectale est essentielle pour la conception du ciblage moléculaire.

Le diagnostic précoce pour une telle tumeur reste à étudier, cependant il existe toujours des tests cliniques et biologiques invasifs ou non pour sa détection et suivie en tenant compte évidemment de son stade d'évolution.

En parlant des tests biologiques, il est nécessaire de citer l'hémogramme ou FNS (numération de la formule sanguine). Cette analyse permet d'évaluer le bon fonctionnement de la moelle osseuse et de vérifier s'il y a ou non une anémie causée par un saignement du côlon ou du rectum. En cas d'anomalies, la réalisation d'une chimiothérapie par exemple peut être contre-indiquée jusqu'à ce que ces anomalies soient corrigées (Astin et al.,2011).

L'anémie d'inflammation, également appelé anémie des maladies chronique, est associé à une augmentation de taux de cytokine circulantes, couramment observé dans les infections, les maladies rhumatismales, autre maladies inflammatoire et les cancers (Weiss and Goodnough,2005)

L'anémie est fréquente dans le cancer colorectal (CRC), mais ses relations avec les caractéristiques de la tumeur, l'inflammation systémique et la survie n'ont pas été bien illustrées (Qiu et al., 2010).

En plus du désordre hématologique observé dans certains cancers, différents type de cellules tumorales sont capables de produire des indicateurs qui sont des marqueurs tumoraux, sont des protéines exprimées à la surface de ces dernières ou bien retrouvées librement dans le sang en exerçant plusieurs fonctions. Parmi ces marqueurs tumoraux, l'ACE : le marqueur tumoral le plus utilisé en pathologie colorectale. Toute élévation de ce marqueur en pré-opératoire, était un facteur de mauvais pronostic dans plusieurs études publiées (Wang et al.,2000).

L'antigène carcinoembryonnaire (ACE) est un marqueur tumoral classique pour le CCR, et a été utilisé pour surveiller sa récurrence et comme facteur pronostique pour les patients atteints de CCR (Su,2012).

On tient à noter qu'il existe un autre marqueur : Le CA 19-9. Ce dernier peut être utilisé comme marqueur supplémentaire pour suivre le processus de la maladie chez les patients atteints de cancer colorectal sans augmentation du niveau d'ACE (Stikma et al.,2014).

CA19-9 est un antigène glucidique associé au cancer qui joue un rôle dans le processus de progression tumorale en tant que molécule d'adhésion (Nakayama et al.,1997).

Notre objectif est d'étudier le désordre hématologique par hémogramme ou FNS ainsi l'expression des marqueurs tumoraux au cours du cancer colorectal.

Ce travail est subdivisé en 5 parties :

- **Partie bibliographique**, contenant des généralités sur le CCR, ainsi son impact sur le profil hématologique et les marqueurs tumoraux ACE et CA19-9.
- **Partie matériel et méthode**, décrivant le travail pratique au niveau du CHU de Tlemcen.
- **Partie résultats et interprétation**, les résultats obtenu en appliquant les statistiques à l'aide de l'outil informatique (SPSS) puis les interpréter.
- **Partie discussion**, discuter les résultats de l'étude statistique effectuée.
- En dernier une **Conclusion et perspectives** pour clôturer ce travail.

Chapitre I : Revue de la littérature

Chapitre I : Revue de la littérature

I. Le cancer :

1.1. Généralités :

On estime que le fardeau mondial du cancer a aujourd'hui atteint 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès en 2018. Un homme sur cinq et une femme sur six dans le monde développeront un cancer au cours de leur vie, et un homme sur huit et une femme sur 11 meurent de cette maladie. A l'échelle mondiale, le nombre total de personnes vivant avec un cancer dans les cinq ans suivant le diagnostic, appelé prévalence à cinq ans, est estimé à 43,8 millions (centre international de recherche sur le cancer 2018). Certes, le nombre de malade ne cesse d'augmenter mais parallèlement la recherche ne cesse de progresser. En effet, Le terme générique « cancer » recouvre différentes pathologies : il existe environ 200 types de tumeurs pouvant affecter tous les tissus du corps. Ces affections résultent toutes de l'acquisition et du maintien par les cellules de caractères anormaux : l'indépendance vis-à-vis des signaux de croissance, la résistance aux signaux inhibant la croissance, la résistance à la mort cellulaire programmée ou apoptose, l'acquisition d'un potentiel réplicatif illimité, la capacité à susciter la genèse de vaisseaux sanguins ou angiogenèse, et la capacité à former des métastases. Ces six propriétés, chacune plus ou moins développée selon les tumeurs, résultent de l'altération de l'expression ou de la séquence d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs (Benoîte Méry et al.,2016).

1.2.Mécanismes du développement tumoral :

Les tumeurs malignes ou cancers sont décrites comme étant monoclonales, ce qui signifie que chaque tumeur provient d'une seule cellule. Le développement d'une tumeur maligne à partir d'une cellule normale s'étale généralement sur une période considérable de notre vie. Une période aussi longue se reflète, par exemple, par la différence entre l'âge auquel une personne commence à fumer et l'âge auquel le diagnostic de cancer du poumon est le plus souvent porté. La longue période de latence pour le cancer du poumon et presque toutes les pathologies malignes ne peut s'expliquer par une transition unique d'une cellule normale à une cellule cancéreuse. La tumeur est plutôt le résultat d'un processus évolutif mettant en jeu des générations successives de cellules qui tendent progressivement vers une prolifération cancéreuse incontrôlable (Tubiana,2009).

Les observations histopathologiques chez l'homme étayent ce scénario, et toute une gamme de lésions précancéreuses ont été identifiées (figure 1) (Bergeron, 2008).

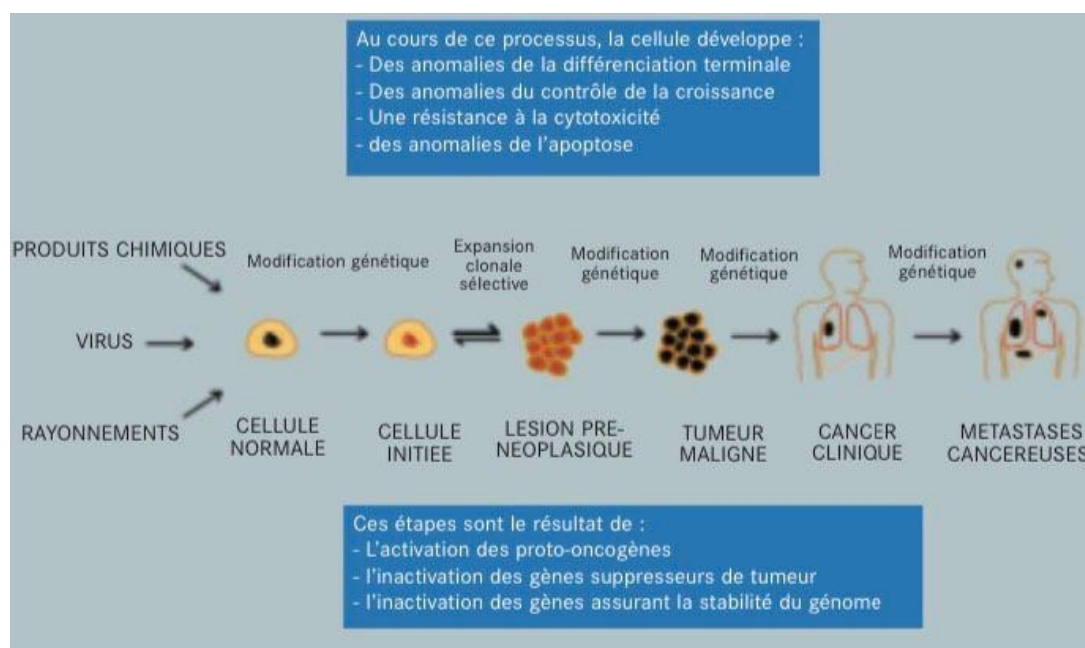


Figure 1: Mécanismes du développement tumoral (Valérie et al.,2004).

1.3. Progression tumorale :

1.3.1. Phase d'initiation :

L'initiation commence par une mutation qui réduit la sensibilité de la cellule vis-à-vis les contraintes de la croissance tissulaire. Cette étape aboutit à l'acquisition d'un phénotype de cellule maligne. Il s'agit d'une étape acquise de transformation au niveau du génome de la cellule sous l'action d'agents cancérogènes initiateurs (Tubiana,2008).

1.3.2. Phase de promotion :

Elle provoque l'émergence d'un phénotype cellulaire tumoral indépendant des contrôles tissulaires. Cette étape accompagne la progression tumorale initiale qui est d'abord lente puis exponentielle. Des études expérimentales indiquent qu'après l'initiation, la formation de tumeurs est stimulée par un événement externe telle qu'une blessure ou une inflammation, l'événement d'initiation ne sera pas tumorigène sans introduction d'une seconde perturbation environnementale (Hubert and Abastado ,2014).

1.3.3. Phase de progression :

Elle évolue en plusieurs phases successives et qui sont :

- Destruction de la matrice extracellulaire péri-tumorale.
- Perte des connections intercellulaires.
- Développement d'une angiogenèse tumorale.
- Développement d'un stroma tumoral.

1.3.4. Progression métastatique :

Au cours de la progression tumorale, de nombreuses interactions s'établissent entre les cellules cancéreuses, le tissu environnant et la matrice extracellulaire. Les cellules tumorales peuvent ainsi altérer leur microenvironnement en le rendant permissif et propice à leur croissance ; en retour, le microenvironnement tumoral contribue à la migration de ces cellules et, de ce fait, à l'invasion tumorale. Une telle coopération joue un rôle fondamental dans l'évolution et le devenir métastatique de la tumeur. Les fibroblastes constituent la population cellulaire la plus abondante du stroma. Dans le contexte des tumeurs épithéliales, nombre d'entre eux sont dans un état activé avec une caractéristique de fibroblastes associés aux carcinomes (FAC). La détection des FAC est généralement associée à un pronostic clinique défavorable, car ces cellules sont connues pour jouer un rôle prépondérant à chaque étape de la tumorigénèse, que ce soit lors de l'initiation, de la croissance, de l'invasion ou du développement métastatique de la tumeur (Albregues et al.,2014).

1.4. Facteurs génétiques favorisant l'activation des proto-oncogènes, des gènes suppresseurs de tumeurs et des gènes du maintien de l'intégrité du génome :

Le cancer de transmission autosomique dominante à pénétrance variable, il est monoclonal. De ce fait, on cite plusieurs exemples courants :

Exemple 1 : le rétinoblastome peut se transmettre de façon autosomique dominante avec une pénétrance élevée. S'il existe une délétion constitutionnelle de la région q14 du chromosome 13, responsable d'une inactivation du gène *rb1* qui est un gène suppresseur, un deuxième événement somatique a beaucoup plus de chance de se produire dans la même cellule : 2 locus alléliques mutés.

Exemple 2 : certaines tumeurs de Wilms : délétion 11 p13 qui comprend le gène *PAX6* ainsi que le gène *WT1*

Exemple 3 : le cancer médullaire de la thyroïde des néoplasies de type II, le néoplasie endocrinien multiple de type 2 (NEM2) est en relation avec une anomalie du gène RET. L'allèle de cet oncogène agit de façon dominante.

Les altérations des gènes du maintien de l'intégrité du génome causent également des tumeurs (Pagès et al., 2005).

1.5. Bases moléculaires du cancer :

Dans la cellule cancéreuse il y a rupture permanente de l'équilibre entre les signaux intracellulaires : activation de voies stimulatrices et suppression des voies inhibitrices. La coexistence de plusieurs événements est nécessaire à la transformation cancéreuse. L'activation de nouveaux oncogènes se poursuit tout au long de la progression tumorale : processus multi-étape(Vincent and Gatenby, 2008).

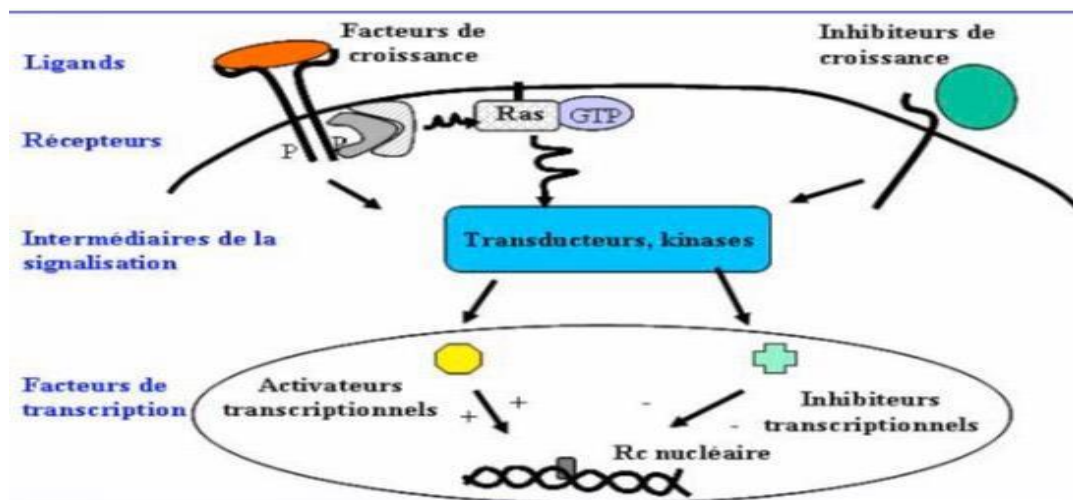


Figure 2 : Déséquilibre de signalisation d'une cellule au cours d'un cancer (Pagès et al., 2005).

1.6. Caractéristiques des cellules cancéreuses :

L'aspect d'une cellule cancéreuse est différent d'une cellule normale, tant sur le plan morphologique, génétique que biologique. La cellule tumorale a une durée de vie illimitée, elle effectue un nombre infini de proliférations cellulaires. Elle est dépourvue de ses outils de contrôle habituels tel que la réparation de l'ADN ou l'entrée en apoptose lors de la survenue d'anomalies non réparables ou après un certain nombre de divisions. Tous les types cellulaires peuvent donner naissance à une tumeur dont plusieurs types de tumeur d'un même organe. Plusieurs anomalies génétiques apparaissent au niveau de la cellule suite à de nombreuses altérations provoquées par des agents exogènes ou endogènes en entraînant un gain ou une perte de certaines fonctionnalités cellulaires tout comme la stimulation des oncogènes et

l'acquisition du caractère d'immortalité conféré par les télomères et activation des gènes suppresseurs de tumeurs. La cellule tumorale va donc échapper au contrôle du cycle cellulaire et au système de réparation de l'ADN et va se proliférer et donner naissance à une masse tumorale constituée de cellules cancéreuses. D'un point de vue fonctionnel, les cellules cancéreuses possèdent des propriétés distinctes qui les différencient des cellules normales :

1. Indépendance vis à vis des signaux de prolifération provenant de l'environnement.
2. Insensibilité aux signaux antiprolifératifs.
3. Résistance à l'apoptose.
4. Prolifération illimitée (inhibition de la senescence).
5. Capacité à induire l'angiogenèse.
6. Capacité d'invasion tissulaire et diffusion métastatique.

Ces anomalies fonctionnelles résultent de l'aboutissement d'un processus multi étapes dans lequel l'environnement n'est pas neutre. Elles s'accompagnent de modifications morphologiques de la cellule qui permettent le plus souvent de reconnaître son caractère cancéreux en l'observant au microscope optique (Laplane and Solary, 2017).

Cependant, il faut signaler qu'aucune de ces anomalies morphologiques prises séparément n'est spécifique de la cellule cancéreuse et que certaines tumeurs au comportement authentiquement malin sont constituées de cellules morphologiquement très proches de leur contrepartie normale.

D'autres critères morphologiques (mauvaise limitation, invasion vasculaire...) ou évolutifs (métastases) sont alors nécessaires pour affirmer la malignité (Huysentruyt and Seyfried, 2013). En plus de ces modifications, le noyau de la cellule cancéreuse subit des mitoses anormales et y augmente de taille avec une irrégularité observable. Les modifications morphologiques membranaires sous la microscopie électronique représentent des irrégularités, microvillosités, bulles, projections. De ce fait ils en résultent des modifications :

-Systèmes de jonction, accompagnée de modification des protéines de surface (anomalies des récepteurs membranaires : augmentation de nombre, perte de régulation, modifications des enzymes membranaires, augmentation des enzymes protéolytiques) favorisant la dégradation de la substance intercellulaire.

-Antigènes de membrane (altération des antigènes normaux (Ag d'espèces, apparition de néo antigènes , Réexpression d'antigènes embryonnaires : alpha foeto-protéine, antigène

carcino-embryonnaire , expression anormale d'antigène de différenciation : CD55
normalement présent uniquement sur les lymphocytes T est exprimé par les lymphocytes B
dans la leucémie lymphoïde chronique , antigènes associés aux virus : protéine latente de
membrane (LMP) de l'Epstein-Barr virus dans certains lymphomes hodgkiniens (Hanahan
and Weinberg, 2000).

1.7. Cycle cellulaire et cancer :

Parmi les gènes sujets à des altérations génétiques qui donnent lieu à un cancer, ceux impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire sont importants (Hartwell et al.,1994). Cependant, la prolifération des cellules cancéreuses requiert un maintien du fonctionnement des processus du cycle cellulaire. Les altérations du cycle cellulaire observées dans le cancer se limitent principalement à deux grands ensembles de régulateurs: ceux impliqués dans le contrôle négatif de la progression du cycle cellulaire (dont l'inactivation conduit à une prolifération cellulaire plus rapide et non contrôlée), et ceux impliqués dans le couplage du maintien de l'intégrité génomique au cycle cellulaire, dont l'inactivation se traduit par la présence dans les cellules d'altérations géniques qui s'accroissent progressivement au cours de la cancérogenèse (Viallard et al.,2001).

La plupart des gènes correspondant à ces deux catégories appartiennent au groupe des gènes suppresseurs de tumeur, et beaucoup d'entre eux participent directement aux processus de la réparation de l'ADN. De plus, Il a été établi que le gène qui code pour la protéine p16 (CDKN2A/INK4A) est un gène suppresseur de tumeur (Strohmaier et al., 2001), et on observe souvent des mutations et des délétions sur ce site dans les tumeurs primitives humaines. Contrairement au gène CDKN2A/INK4A, le gène CDKN1A (codant pour la protéine p21) subit rarement des perturbations lors d'un cancer. Etant donné que la protéine p21 joue plusieurs rôles dans la régulation négative de presque toutes les phases du cycle cellulaire, on pourrait penser que la perte de cette fonction provoquerait une division cellulaire non contrôlée.

Pour qu'un dérèglement du cycle cellulaire provoque un cancer, il est nécessaire d'avoir une combinaison de plusieurs altérations des gènes codant pour des protéines qui, soit seules soit ensemble, sont critiques pour le contrôle de la division cellule. Outre l'inactivation des régulateurs négatifs, quelques gènes du cycle cellulaire peuvent être activés comme le sont les oncogènes, dans la mesure où leur altération se traduit par une augmentation de l'activité entraînant une accélération de la prolifération cellulaire, Il existe aussi des indications limitées

de l'activation transcriptionnelle de la cycline A (une cycline de la phase S) et des activations par mutations de cyclin-dependent kinase (CDK4) (un des partenaires de la cycline D1) dans certains cancers. Effectivement, la grande complexité des effecteurs du cycle cellulaire fournit toute une gamme de possibilités extrêmement variées d'altérations associées au cancer. A cet égard, le cancer peut être considéré d'un point de vue fondamental, comme une maladie du cycle cellulaire (figure 3) (Peyressatre et al.,2015).

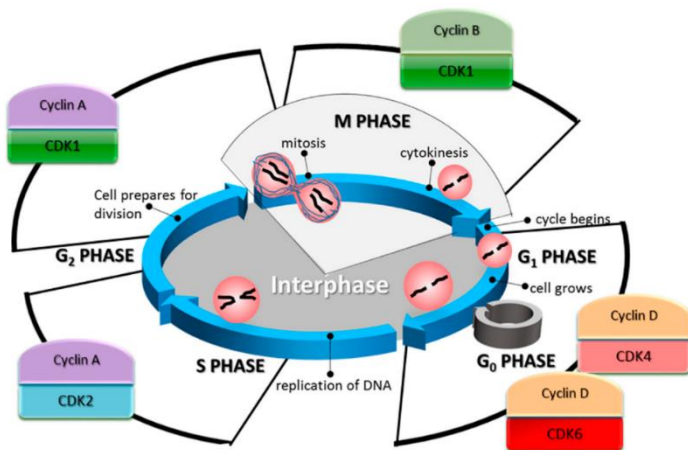


Figure 3 : La progression du cycle cellulaire dépend de l'activation et de l'inactivation séquentielle des complexes cycline/CDK (García-Reyes et al.,2018).

1.8. Apoptose et cancer :

De manière générale et simplifiée, on distingue :

- L'apoptose extrinsèque qui désigne la mort induite par des signaux extracellulaires exerçant leur activité par des récepteurs transmembranaires spécifiques (Figure 4). Elle peut être initiée par la fixation de ligands comme le FAS ligand (FASL ou CD95L), la superfamille des ligands du Tumor Necrosis Factor (TNF) comprenant le TNF α ou encore le TNF-related apoptosis inducing factor (mieux connu sous l'acronyme TRAIL) qui se fixent sur leur récepteur respectif FAS, TNFR1, TRAILR1-2 (Wajant., 2002). Les récepteurs à la dépendance, comme le récepteur à la nétrine peuvent également induire une apoptose extrinsèque lorsque la concentration des ligands passe en dessous d'un seuil critique (Mehlen and Bredesen., 2011). L'activation des récepteurs FAS, TNFR ou TRAIL conduit généralement à la formation d'un complexe supramoléculaire nommé Death Inducing Signaling Complex (DISC). La partie Death

Domain(DD) intracellulaire de ces récepteurs recrute ainsi des protéines comme RIPK1 (RIP1), Fas Associated protein with a Death Domain, diverses isoformes de cFLIP aux propriétés pro ou antiapoptotiques, mais aussi des protéines antiapoptotiques de la famille des IAPs. La construction du DISC entraîne l'activation par clivage enzymatique de la caspase-8 (Stupack., 2013). La caspase-8 peut en retour directement cliver la caspase-3, l'effecteur classique de l'apoptose (cellules dites de type I). Dans d'autres cas (cellules dites de type II), la caspase-8 active le clivage du BH3-interacting domain (BID) entraînant la perméabilisation de la membrane externe de la mitochondrie, le relargage de son contenu (notamment le cytochrome c) et l'assemblage, via la protéine APAF-1, de l'apoptosome, un autre complexe supramoléculaire ayant pour rôle de cliver la caspase-9. Une fois activée, la caspase-9 peut à son tour activer la caspase-3 pour induire l'apoptose (Barnhart et al., 2003). Les récepteurs à la dépendance, comme UNC5B, Deleted in Colon Cancer (DCC) et le Patch Receptor, activent également l'apoptose via des adaptateurs cytoplasmiques (Bialik and Kimchi., 2006 ; Guenebeaud et al., 2010). Dans les cas de DCC et du Patched Receptor, en l'absence de ligand, les récepteurs interagissent avec DRAL qui recrute alors la protéine TUCAN ou encore NLRP1 qui clive en retour la procaspase-9. Pour UNC5B, l'absence de nétrine-1, son ligand, provoque l'assemblage d'un complexe comprenant la protéine phosphatase 2 A (PP2A) et la protéine Death Associated Protein Kinase 1 (DAPK-1). Cette interaction conduit à déphosphorylation de DAPK-1 révélant ainsi son activité proapoptotique par activation de la caspase-9.

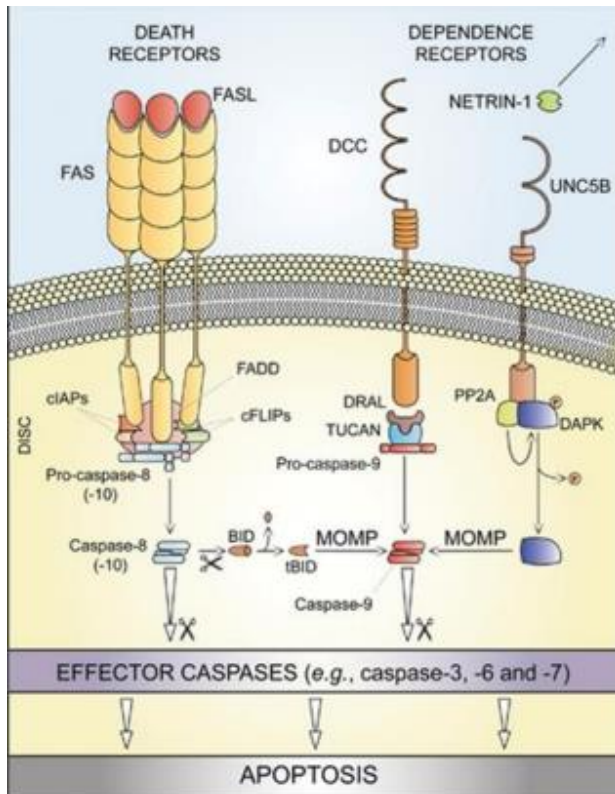


Figure 4 : Représentation simplifiée de l'apoptose extrinsèque (Galluzzi et al., 2012).

- L'apoptose intrinsèque est déclenchée par des facteurs de stress intracellulaires (Figure 5) assez hétérogènes comme les dommages à l'ADN, l'augmentation de la concentration cytoplasmique en calcium, l'accumulation de protéines mal repliées dans le réticulum endoplasmique par exemple. Ces signaux activent des voies intracellulaires différentes mais toutes convergent vers la mitochondrie et à sa perméabilisation majoritairement régulée par les protéines Bak et Bax appartenant toutes les deux à la famille de Bcl-2 et les récepteurs Voltage Dependent Anion Channel (VDAC). La perméabilisation de la membrane mitochondriale a de multiples effets délétères pour la cellule : l'inhibition de la production d'ATP, le relargage de protéines toxiques comme le cytochrome c, AIF, SMAC, HTRA2, l'endonucléase G (ENDO G) et le blocage des chaînes respiratoires conduisant à l'accumulation d'espèces radicalaires de l'oxygène Reactive Oxygen Species (ROS). Comme décrit plus haut, le cytochrome c participe à l'assemblage de l'apoptosome, tandis que AIF et l'ENDO G migrent dans le noyau pour fragmenter l'ADN de manière indépendante des caspases (Joza et al., 2001). SMAC et HTRA2 quant à eux vont inhiber les molécules IAPs aux

propriétés antiapoptotiques agissant finalement comme des catalyseurs en favorisant l'activation des caspases effectrices (Chai et al., 2000).

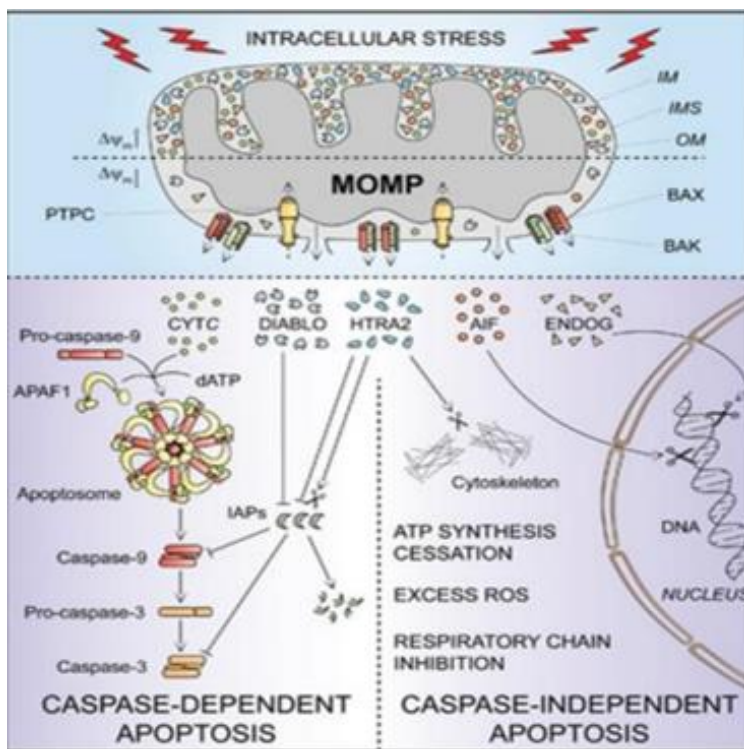


Figure 5 : Représentation simplifiée de l'apoptose intrinsèque (Galluzzi et al., 2012).

II. Cancer colorectal :

2.1. Généralités :

Le cancer colorectal, par sa fréquence et sa gravité, représente un sérieux problème de santé publique dans le monde (figure 6 et 7). Il occupe la 3^{ème} place par son incidence, six cent quatre-vingt-quatorze mille décès par cancer colorectal sont enregistrés chaque année dans le monde (Bray et al.,2013).Il présente une légère prédominance masculine avec 54% d'hommes et 46% de femmes et un sexe-ratio de 1,17 (Imad et al., 2019).

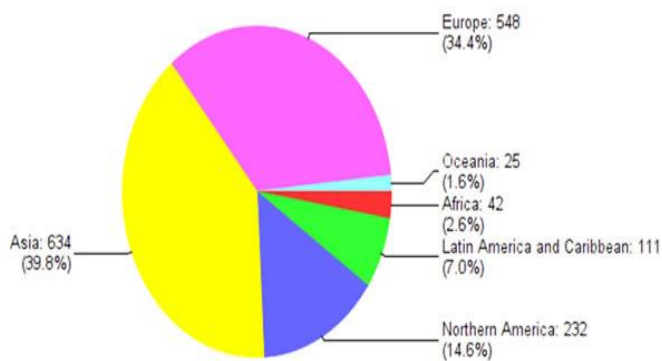


Figure 6 :Estimation en pourcentage du taux du cancer colorectal à travers les différentes régions du monde, sexe féminin (Globocan 2012).

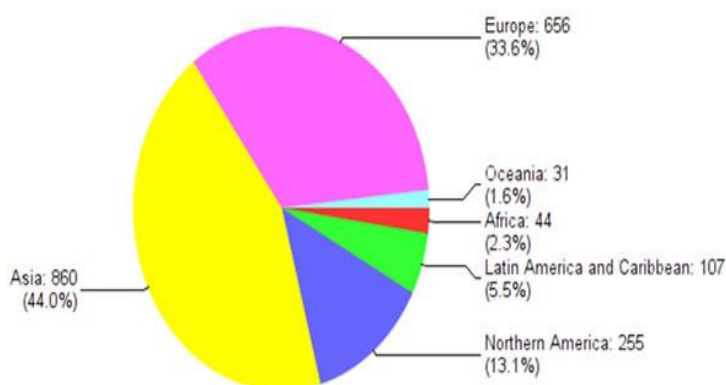


Figure 7:Estimation en pourcentage du taux du cancer colorectal à travers les différentes régions du monde, sexe masculin(Globocan., 2012).

Le médecin Pr.Oukkal Mohamed chef service d'oncologie CHU Beni Messous- Alger a précisé que l'Algérie compte 41 500 nouveaux cas de personnes atteintes du cancer colorectal, dont 25 000 hommes. Il a également révélé que 50% de ces malades succombent à cette tumeur

adénome qui devient maligne après 10 à 20 ans d'évolution silencieuse. Elle est considérée comme la troisième pathologie la plus responsable de décès (El Watan 6 mars 2019).

Le cancer colorectal est une maladie des cellules qui tapissent l'intérieur du côlon ou du rectum. Il se développe à partir d'une cellule initialement normale qui se transforme et se multiplie de façon anarchique, à la suite d'une mutation .

Leur dénomination dépend de leur position : à plus de 15 cm de l'entrée du rectum = cancer du côlon et à moins de 15 cm de l'entrée du rectum = cancer du rectum. Environ 40% des cancers colorectaux touchent le rectum et 60% le côlon, principalement dans sa partie sigmoïde :la plus basse(institut national du cancer 2014).

2.2. Progression tumorale :

En 1988 , le scientifique Vogelstein et son équipe ont démontré que les différentes étapes de l'évolution cellulaire du cancer du côlon chez l'homme, identifiée histologiquement comme une hyperplasie, un adénome précoce, un adénome tardif, etc... pouvaient se distinguer par des modifications génétiques successives (figure 8). Les modifications génétiques comprennent l'activation des oncogènes par mutation sur des sites spécifiques et la perte de régions chromosomiques (impliquant nécessairement de multiples gènes) dont il a été ensuite démontré qu'elles étaient les emplacements de gènes suppresseurs de tumeur . Depuis cette description initiale, les connaissances relatives à la base génétique moléculaire du cancer du côlon humain se sont considérablement étendues (Sassi et al.,2017). Pour la plupart des tumeurs, nous n'héritons pas des modifications génétiques de nos parents mais elles surviennent dans une cellule initialement normale. Les cellules issues de cette cellule après divisions cellulaires portent les mêmes modifications génétiques, mais les cellules environnantes restent normales. Etant donné que ces modifications génétiques, n'affectent que les cellules cancéreuses, elles ne sont pas transmises aux enfants de patients cancéreux. Toutefois, dans une minorité de cas, des modifications critiques sont transmises par hérédité, résultant en une prédisposition familiale au cancer du côlon ou à un autre cancer.

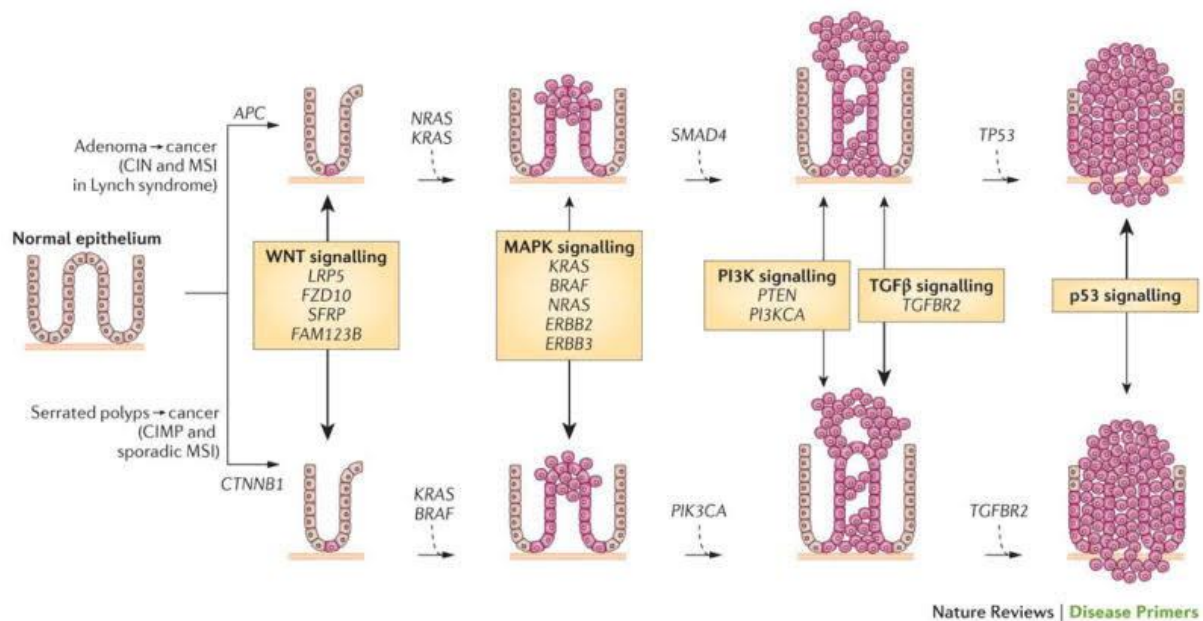


Figure 8 : Du polype aux séquences du cancer colorectal(kuipers et al.,2015).

2.3.Prédisposition génétique et cancer colorectal :

Le cancer colorectal (CCR) est classiquement divisé en cas sporadiques et cas familiaux, la proportion des cas sporadiques représente 80% ,celle des cas familiaux pouvant atteindre 30 % (Kemp Z et al.,2004). Cette proportion est cependant difficile à évaluer du fait des structures des familles (taille, information) et des critères retenus (apparenté au 1er degré et/ou degré plus élevé...). Dans cette proportion de formes familiales , un certain nombre (5 %) est dû à des mutations dans des gènes majeurs de prédisposition causant des syndromes à transmission dominante (mutations du gène APC causant la polypose adenomateuse familiale (PAF), mutations d'un gène MMR à l'origine du syndrome Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC), mutations de BMPR1A, SMAD4 dans les syndromes hamartomateux...), et plus rarement des syndromes à transmission récessive (mutations du gène MYH impliqué dans une polypose de phénotype atténuée)(Kinzler KW et al.,1991) .Outre ces syndromes génétiques rares (PAF et HNPCC représentant respectivement moins de 1 % et entre 2 à 3 % de tous les CCR) dans lesquels les facteurs environnementaux joueraient un très faible rôle, la majorité des cas de CCR avec composante héréditaire restants (environ 25 %) est probablement liée à des allèles à faible pénétrance avec une forte implication des facteurs environnementaux (de la Chapelle A.,2004).

2.4. Gènes majeurs de prédispositions :

- **la polypose adénomateuse familiale (PAF) :**

La PAF est due à une mutation germinale dans le gène suppresseur de tumeur APC (adenomatous polyposis coli) localisé sur le chromosome 5q21. Le gène APC est composé de 8535 paires de bases. Il est organisé en 21 exons et code une volumineuse protéine de 2 843 acides aminés dans son isoforme classique. L'exon 15 représente plus de 75 % de la séquence codante du gène et constitue la cible la plus fréquente des mutations germinales et somatiques. Plus de 600 mutations germinales du gène APC ont été identifiées dans la PAF dont un tiers sont localisées entre les codons 1 061 et 1 309. Les autres mutations germinales sont dispersées uniformément entre les codons 200 et 1 600, rarement au-delà du codon 1 600. La majorité de ces mutations germinales sont des mutations non sens, des petites insertions ou délétions qui entraînent un décalage du cadre de lecture résultant des protéines tronquées (Karoui, M et al.,2007).

La protéine APC a de multiples fonctions dans la cellule , elle est impliquée dans le contrôle de la voie de signalisation Wnt, dans l'adhésion cellulaire, la migration, l'apoptose et la ségrégation des chromosomes au cours de la mitose . L'inactivation de la protéine APC semble impliquée à la fois dans l'initiation tumorale (avantage de sélection via l'activation constitutive de la voie de signalisation Wnt) et dans la progression tumorale (augmentation du taux de mutations via l'instabilité chromosomique) (Fodde et al.,2001).

- **Polyposes harmartomateuses**

Elles regroupent la polypose juvénile, le syndrome de Peutz-Jeghers et la polypose héréditaire mixte. Les gènes responsables de ces maladies autosomiques dominantes ont récemment été identifiés . SMAD4/DPC4 et BMPR1A/ALK3, responsables de la polypose juvénile sont tous deux impliqués dans la voie de signalisation du TGF β (Bardhan and Liu., 2013). Le syndrome de Peutz-Jegher est dû à des mutations germinales du gène LKB1/STK11 codant pour une protéine de la famille des sérine-thréonine kinases . La localisation récente du gène responsable de la polypose héréditaire mixte, colorectal adenoma and carcinoma (CRAC) en 15q13-q14 (Jaeger et al.,2004) permet de distinguer cette affection de la maladie de Cowden et du syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba(Lindor.,2004).

- **Cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC) :**

Le syndrome HNPCC (Hereditary non polyposis colon cancer) ou syndrome de Lynch représente la forme la plus fréquente de CCR héréditaire. Outre la prédisposition au CCR, le syndrome HNPCC expose au risque de survenue de tumeurs extra-coliques .Il est dû à des mutations germinales d'un des gènes impliqués dans la réparation des mésappariements survenant au cours de la réplication de l'ADN : hMLH1 ,hMSH2 , hMSH6 , hPMS1 ,hPMS2 et hMLH3 (Bouguenouch.,2016). L'inactivation d'un de ces gènes de réparation résulte dans une instabilité observée au niveau des loci de type microsatellites (séquences répétitives d'ADN) dans l'ADN tumoral. Cette instabilité MIN ou MSI (Microsatellite Instability) observée dans 80-92 % des cancers de type HNPCC est par ailleurs retrouvée dans 15 % des CCR sporadiques (Karoui, M., 2007). Ces cancers ont la particularité d'être plus fréquemment localisés au niveau du côlon droit (60-80 %), de survenir précocement (moyenne d'âge 44 ans), d'être multiples (cancers synchrones ou métachrones), et d'apparaître, à l'examen histologique, peu différenciés, colloïdes muqueux, et parfois entourés d'une réaction lymphocytaire (Henry et al.,2003).

- **Autres gènes majeurs de prédisposition :**

l'existence de mutations germinales bialléliques du gène MYH chez des patients ayant un phénotype de PAF atténué sans mutation germinale du gène APC ont été décrites (Oliver M,et al.,2003). La transmission de ce syndrome se fait selon un mode autosomique récessif. Le gène MYH est un gène de réparation de l'ADN appartenant au système de réparation BER (Base Excision Repair), impliqué dans le processus de réparation des lésions oxydatives de l'ADN. Les mutations de MYH sont responsables de moins de 1 % de l'ensemble des CCR . D'autres gènes, localisés sur les bras chromosomiques 8p, 9q, 15q, 20q identifiés par études de liaisons,sont susceptibles d'être impliqués dans la prédisposition à forte pénétrance (tableau 1) (Karoui, M et al.,2007).

Syndromes	Fréquence	Risque cumulé de CCR*	Signes cliniques	Gènes responsables
Polypose adénomateuse familiale (PAF)	1/8 000-1/14 000 naissances (1 % des CCR)	100 %	Plusieurs centaines de polypes adénomateux disséminés sur le côlon et le rectum	<i>APC</i> (5q21)
Syndrome HNPCC	1/5 000 naissances (2 à 3 % des CCR)	≥ 80 %	Tumeurs colorectales et extra-digestives	<i>hMLH1</i> (3p21), <i>hMSH2</i> (2p16) <i>hMSH6</i> (2p16), <i>hPMS1</i> (2q32) <i>hPMS2</i> (7q22), <i>hMLH3</i> (14q24.3)
Polypose juvénile	1/16 000-1/100 000 naissances	~30-40 %	Polypes hamartomateux colorectaux (98 %), gastriques et duodénaux (14 %)	<i>SMAD4/DPC4</i> (18q21.1) <i>BMPR1A/ALK3</i> (10q22-23)
Syndrome de Peutz-Jeghers	1/8 300-1/29 000 naissances	2-13 %	Polypes hamartomateux de l'intestin grêle et pigmentation périorificielle	<i>STK11/LKB1</i> (19p13.3)
Polypose héréditaire mixte	Non connue. Seules quelques familles ashkénases	?	Polypes juvéniles atypiques avec foyers adénomateux colorectaux	<i>HMPS/CRAC1</i> (15q13-q14)
MAP (« MYH associated polyposis »)	< 1 % des CCR	?	Phénotype de PAF atténuée	<i>MYH</i> (1p32-34)

Tableau 1: Aspects cliniques et gènes responsables des formes héréditaires des cancers colorectaux (Karoui, M.et al.,2007).

2.5. Principales voies de signalisation impliquées dans le CCR :

2.5.1. Voie de signalisation Wnt ou voie APC/ β -caténine :

Le gène suppresseur de tumeur APC (Adenomatous Polyposis Coli) , est le partenaire essentiel de cette voie de signalisation. Le contrôle négatif du gène APC sur le cycle cellulaire se fait à travers l'interaction de la protéine APC avec la β -caténine. La protéine β -caténine est l'élément essentiel de la voie de signalisation médiée par l'oncogène Wnt. Après une activation du récepteur Wnt, la protéine β -caténine s'accumule dans le cytoplasme des cellules activées. Elle forme un complexe protéique avec le facteur de transcription TCF4. Ce complexe est alors transloqué dans le noyau où il permet la transcription de gènes favorisant la prolifération cellulaire. Il a été montré, dans des cellules déficientes pour la protéine APC, que le complexe β -caténine-TCF4 est stable et actif de manière constitutive. La régulation négative exercée par la protéine APC sur la β -caténine implique d'autres partenaires comme l'axine et la glycogène synthase kinase 3 β (GSK3 β). Cette dernière kinase, en phosphorylant certains résidus sérine et thréonine de la β -caténine, permet sa dégradation par le protéasome. Une autre voie d'activation du complexe protéique β -caténine-TCF4 est la

survenue de mutations activatrices de la β -caténine, empêchant sa dégradation par le protéasome (Blanpain., 2007).

En résumé, au cours de la prolifération maligne des cellules épithéliales coliques, le complexe β -caténine TCF4 devient actif de manière constitutive soit par la survenue d'une inactivation du gène APC, soit par la mutation activatrice du gène codant pour la β -caténine ou du gène TCF4 (Tougeron, D et al.,2009), conduisant à la prolifération des cellules épithéliales coliques vers la surface des cryptes intestinales, participant ainsi à la formation des cryptes aberrantes, premières lésions préneoplasiques visibles sur le plan histologique. (P. Laurent-Puig, et al.,2010).

2.5.2. Voie du TGF β :

Les membres de la famille du Transforming Growth Factor Beta (TGF β) sont des facteurs de croissance et de différenciation cellulaire impliqués dans plusieurs processus biologiques tels que la prolifération et la différenciation cellulaire, la synthèse de la matrice extracellulaire, la réponse immunitaire et l'angiogenèse. Le TGF β 1, appelé communément TGF β , est un inhibiteur de la prolifération cellulaire épithéliale. Deux gènes, SMAD2 et SMAD4, participent à la transduction du signal entre ses récepteurs membranaires à activité sérine thréonine kinase, TGF β RI et TGF β RII, et le noyau cellulaire. Le TGF β activé, en se liant au TGF β RII, permet la formation d'un complexe protéique avec le TGFRI et la phosphorylation de ce dernier récepteur. Cet hétérotétramère TGF β RII/TGF β RI activé phosphoryle à son tour la protéine intracellulaire SMAD2 qui va former un hétérodimère avec SMAD4 (Heldin et al.,1997).

Ce complexe protéique est alors transloqué au niveau du noyau où il contribue à la transcription de gènes impliqués dans le cycle cellulaire. L'activation de la voie de signalisation du TGF β est ainsi associée à l'inhibition de cyclines et de kinases dépendantes de cyclines et à l'augmentation de l'expression d'inhibiteurs des cyclines. Cette voie de signalisation est activée dans 20 à 30 % des CCR par mutations inactivatrices des gènes SMAD2 et SMAD4, et aussi par inactivation du gène TGF β RII de manière biallélique dans 60 à 80 % des cas (P. Laurent-Puig et al.,2010). Ces mutations conduisent à un décalage du cadre de lecture et à la synthèse d'un récepteur tronqué non fonctionnel. Un autre gène de cette voie de signalisation est inactivé: il s'agit du gène codant pour le récepteur de type II du facteur de croissance insulinique (IGFII R) qui se trouve en amont du TGF β RII sur la voie de signalisation du TGF β et permet son activation (Souza et al.,1996). Les mutations de TGF β RII et celles de IGFII R sont

mutuellement exclusives. Ainsi, cette voie de signalisation est donc inactivée dans les CCR (P. Laurent-Puig, et al.,2010).

2.5.3. Voie TP53 :

Le gène suppresseur de tumeur TP53, situé en 17p, est inactivé à la fois par des pertes alléliques et des mutations ponctuelles dans 60 à 80 % des CCR de type CIN. Les mutations sont significativement moins fréquentes dans les CCR de phénotype MSI. Les altérations de TP53 sont impliquées dans la séquence adénome cancer et surviennent donc relativement tardives au cours de la carcinogenèse colorectale.

Le rôle de la protéine p53 est double. D'une part, elle bloque le cycle cellulaire en phase G1/S, en induisant la transcription du gène inhibiteur du cycle cellulaire CIP1/ WAF1 lors de lésions de l'ADN, afin de permettre la réparation de ces lésions avant la division cellulaire. D'une autre part, elle peut induire l'apoptose en favorisant la transcription du gène proapoptique Bax si les lésions de l'ADN sont trop importantes pour être réparées. La protéine p53 joue ainsi le rôle de « gardien du génome » (Soussi, T et al.,2000). L'altération du gène TP53 serait donc au centre de la transformation maligne de la cellule en autorisant la survenue d'altérations génétiques multiples, notamment à type de délétion ou d'amplification, participant au phénotype CIN. La voie de signalisation de p53 n'est pas seulement invalidée dans les cancers de type CIN, mais aussi dans les cancers de phénotype MSI (Le Borgne et al.,2013). En effet, le gène Bax est un gène cible de MSI par mutations sur une séquence répétée codante de huit guanines présentes dans 30 à 50 % des CCR de ce type (Rampino et al.,1997).

2.5.4. Voie de l'EGF :

Le récepteur du facteur de croissance épidermique :Epidermal Growth Factor Receptor(REGF)ou Human Epidermal Receptor (HER1) est une glycoprotéine transmembranaire appartenant à la famille des récepteurs de facteurs de croissance à activité tyrosine-kinase HER ou ErbB. Le REGF est composé d'un domaine extracellulaire assurant la fixation avec le ligand, d'un domaine transmembranaire et d'un domaine effecteur tyrosine-kinase intracellulaire. Il existe plusieurs ligands du REGF que sont l'EGF et le TGF α principalement, mais aussi l'amphiréguline, l'épiréguline, la β -celluline, le facteur de croissance lié à l'héparine et les neurégulines. La fixation du ligand sur le récepteur entraîne, après homo- et/ou hétérodimérisation de ce récepteur avec d'autres récepteurs de la famille ErbB tels que HER2,

l'activation de ce dernier par phosphorylation au niveau de résidus tyrosine spécifiques situés sur son domaine intracellulaire (Laurent-Puig, et al.,2010).

Plusieurs arguments expérimentaux ont prouvé l'implication du REGF dans la genèse des CCR où ce récepteur est surexprimé dans 30 à 85 % des cas (Yarden and Sliwkowski, 2001). Il existe une élévation du niveau d'expression en ARNm du REGF dans des lignées cellulaires de CCR ou des tumeurs colorectales par rapport à celui observé dans des lignées de cellules intestinales non tumorales ou au niveau de tissus coliques normaux . Plusieurs altérations génétiques peuvent expliquer une activation de la voie de signalisation de l'EGF : une amplification du récepteur lui-même qui est retrouvée dans 10 à 15 % des CCR; une activation constitutive de la voie RAS/RAF/MAPK et une activation constitutive de la voie PI3K/AKT (Laurent-Puig et al.,2009).

2.5.5. Voie RAS/PAF/MAPKinase :

Les protéines RAS font partie de la famille des GTPases. Elles jouent un rôle important dans la transmission de signaux extracellulaires provenant des récepteurs membranaires vers le noyau, aboutissant à la régulation de la prolifération, de la survie, de la différenciation et de la migration cellulaire, ainsi que de l'angiogenèse. Leur activation est déclenchée par l'intermédiaire de récepteurs membranaires, dont le REGF. Les protéines RAS jouent un rôle d'interrupteur au sein des voies de signalisation et oscillent entre deux états : un état actif où elles sont liées au guanosine triphosphate(GTP), ce qui permet transitoirement l'interaction de RAS avec d'autres molécules intracellulaires effectrices et l'activation de différentes voies de signalisation, et un état inactif où elles sont liées au guanosine diphosphate (GDP). L'activation des protéines RAS survient lors du remplacement du GDP par le GTP et, inversement, leur inactivation est provoquée par l'hydrolyse du GTP en GDP par des protéines de régulation telles que les GTPase-activating proteins(GAP), ainsi que par l'activité GTPase intrinsèque de la protéine RAS elle-même(Kidger et al.,2016). Le gène KRAS est fréquemment activé dans les CCR. Cette activation résulte de mutations faux-sens qui lui confèrent un pouvoir oncogénique via une accumulation de la forme active liée au GTP, elle-même liée à l'altération de l'activité intrinsèque GTPase (Grazziotin-Soares and Lotz.,2017). La prévalence des mutations de l'oncogène KRAS dans les CCR est voisine de 40 % . Ces mutations touchent dans plus de 90 % des cas l'acide aminé glycine des codons 12 et 13 et, plus rarement, l'acide aminé glutamine du codon 61 (Laurent-Puig et al.,2010). Environ 10 à 15 % des CCR sont

porteurs d'une mutation du gène BRAF. Ces mutations sont exclusives des mutations du gène KRAS (Barault et al.,2008). La voie de transduction de signal passant par les protéines RAS apparaît donc activée de manière constitutive dans 50 % des CCR, quel que soit le phénotype de cancer (Laurent-Puig et al.,2010).

2.5.6. Voie PI3K/AKT :

La voie PI3K/AKT joue un rôle important dans certaines fonctions cellulaires comme la régulation de la glycogénèse, la régulation de la taille de la cellule, la migration, la survie cellulaire et la prolifération (Rajagopalan et al.,2002). Des mutations du gène PI3KCA codant pour la sous unité catalytique de la PI3K sont observées dans 12 à 15 % des CCR et sont associées à une activation de voie PI3K/AKT. En effet, ces mutations sont associées, *in vitro*, à une augmentation de l'activité enzymatique de PI3K, responsable d'une activation de AKT en l'absence de facteurs de croissance , et les protéines les plus fréquemment mutées (E542K, E545K, H1047R) sont oncogéniques *in vivo* dans des modèles animaux (Kalsi et al.,2016). Ces mutations sont plus fréquentes chez les femmes et dans le côlon proximal.De plus, il est intéressant de noter qu'au total, la cascade de signalisation induite par le récepteur de l'EGF est activée de manière constitutive dans plus de 70% des CCR (Laurent-Puig et al.,2010).

2.6. Facteur de risques cancer colorectal :

Alimentation et glucides : l'alimentation a depuis longtemps été décrite comme un facteur clé dans l'émergence du CCR. Certains nutriments, comme les glucides, jouent un rôle particulier dans ce processus. En effet, une forte consommation de sucres augmente considérablement la probabilité de déclencher un cancer colorectal . De plus, l'hyperglycémie est une des caractéristiques du syndrome métabolique, pathologie associée aux CCR et favorisant la mise en place de la résistance à l'insuline. Cette résistance, observée notamment chez les diabétiques de type 2, permettrait de faire le lien entre l'hyperglycémie et l'initiation des CCR (Olivier et al.,2011).

Facteur génétique : un facteur génétique existe dans deux formes de cancers colorectaux : la polypose adénomateuse familiale (mutation du gène APC) et le syndrome de Lynch (cancers colorectaux héréditaires sans polypose (HNPCC, caractérisé par des anomalies sur des gènes (MSH2, MSH6 et MLH1) codants pour les protéines de réparation de l'ADN). Ces cancers héréditaires représentent moins de 5 % de l'ensemble des cancers colorectaux et surviennent généralement avant 40 ans (Potter.,1999).

Facteurs individuels : comme pour la plupart des cancers, l'âge est un facteur de risque important de cancer colorectal. Avant 40 ans, les cancers colorectaux sont rares. Le risque augmente à partir de 50 ans et s'accroît jusqu'à 80 ans. 94 % des cancers colorectaux se manifestent chez les personnes de plus de 50 ans. Il touche le plus souvent les sujets âgés de plus de 60 ans (Belhamidi et al., 2018).

l'activité physique : des études montrent un effet protecteur de l'activité physique, avec une réduction du risque de 40 à 50 % avec un effet dose-réponse (Simons., 2013 ; Boyle., 2012).

Excès de viande rouge ou de charcuterie : la consommation excessive de viande rouge et de charcuterie augmente le risque de cancer colorectal. Le risque de développer un cancer colorectal dans les 10 ans passe de 1,28% chez les faibles consommateurs de viande rouge et charcuterie (moins de 30g/j pour un homme et de 13g/j pour une femme) à 1,71% chez les gros consommateurs (plus de 129g/j pour un homme et plus de 85g/j pour une femme). En revanche, la consommation de poisson semble avoir un effet protecteur. Le risque de cancer du côlon passe de 1,86% chez les faibles consommateurs de poisson (moins de 14g/j) à 1,28% chez les gros consommateurs (plus de 50g/j) (Norat., 2005).

Surpoids et obésité : la relation entre surpoids, obésité et augmentation de risque de cancer est jugée convaincante pour le cancer colorectal (World Cancer Research Fund International WCRF/AICR, 2011). Les données épidémiologiques sur le rôle de l'obésité comme facteur de risque du cancer colorectal sont concordantes. D'après une méta-analyse et des études de cohortes, le pourcentage d'augmentation de risque de cancer colorectal est estimé à 41% pour les individus présentant un Indice de Masse Corporel (IMC) >30 kg/m², par rapport aux individus ayant un IMC < 23 kg/m². Cette association est également liée à la localisation du cancer. Elle est plus importante pour le cancer du côlon que pour le cancer du rectum. (Harriss., 2009 ; Ning., 2010). Un style de vie sédentaire constitue aussi un facteur de risque du cancer du côlon mais pas du cancer du rectum (CIRC, 2002).

Les boissons alcoolisées : la relation entre consommation de boissons alcoolisées et augmentation du risque de cancer colorectal est jugée convaincante chez l'homme et probable chez la femme (WCRF/AICR, 2007). L'effet dépend de la quantité totale d'alcool ingérée et non du type de boisson.

Le tabac : des indications suffisantes de cancérogénicité chez l'Homme ont été mises en évidence entre tabagisme et cancers colorectaux (Liang., 2009). Les produits de dégradation du tabac constituent aussi un facteur de risque dans la survenue du cancer du côlon. Le lien

entre tabagisme et cancer colorectal est décrit dans la littérature comme important (Botteri.,2008).

Amiante : l'apparition de cancers du côlon est plus élevée parmi les professionnels exposés à l'amiante (Aliyu & Cullen.,2005). Ces ouvriers avaient 35% de risque en plus de développer un cancer colorectal par rapport au groupe témoin constitué de fumeurs non exposés à l'amiante. En 2011, une étude cas-témoins confirme le lien entre exposition à l'amiante et augmentation du risque de cancer colorectal en milieu professionnel (Fang, 2011).

2.7. Diagnostic et biomarqueurs du cancer colorectal :

Le diagnostic précoce consiste à réaliser sans délai des examens à visée diagnostique devant des signes non spécifiques faisant suspecter un cancer colorectal :

- Rectorragies associées ou non à un syndrome rectal .
- Troubles du transit intestinal d'apparition récente ou modification récente de troubles anciens du transit intestinal .
- Douleurs abdominales d'apparition récente .
- Melaena, anémie ferriprive, altération de l'état général. Le diagnostic du cancer colorectal repose sur la coloscopie qui permet de visualiser la tumeur et de faire des biopsies. Le problème est que ce cancer se développe pendant une période plus ou moins longue de manière asymptomatique et que lorsque les symptômes apparaissent, il est souvent évolué. Il peut être découvert devant une métastase viscérale sans signe d'appel intestinal ou devant une complication (occlusion ou perforation). Les données des registres de cancer indiquent que la réalisation plus précoce d'examens complémentaires par les médecins ou une consultation sans délai des patients, parallèlement au développement de la coloscopie, a amélioré le stade de diagnostic (tableau 02) (Favre et al.,2009).

Clinical use	Subjects	Types	Potential markers
In use	Stool	Protein	Fecal hemoglobin
	Serum	Protein	CEA
		Carbohydrate	CA19.9
Clinical validation	Stool	DNA	<i>K-ras</i>
		DNA	<i>APC</i>
		DNA	L-DNA
		DNA	<i>p53</i>
	Serum	Protein	TIMP-1
Preclinical development	Serum	Protein	Spondin-2, DcR3, Trail-R2, Reg IV, MIC1
		Protein	PSME3
		Protein	NNMT
		Protein	CRMP-2
		Protein	SELDI (apolipoprotein C1, C3a-desArg, α 1-antitrypsin, transferrin)
		Protein	HNP 1-3
		Protein	MIF
		Protein	M-CSF
		Protein	M2-PK
		Protein	Prolactin
		Protein	CCSA-2, -3, -4
		Protein	MMP-9, -7
		Protein	Laminin
	Plasma	DNA	Septin 9
	WBC	DNA	5-gene panel (CDA, BANK1, BCNP1, MS4A1, MGC20553)

Tableau02 : Biomarqueurs moléculaires pour la détection du cancer colorectal (Tanaka et al.,2010).

2.8 Cancer colorectal et Profil hématologique :

Le test le plus utilisé pour étudier ce profil est le test FNS (Numération de la formule sanguine)

2.8.1 Numération formule sanguine & cancer colorectal :

Certaines études ont exploré la relation entre les niveaux de composants spécifiques de la FNS et le diagnostic du cancer colorectal. Par exemple, l'anémie prédit le risque de cancer colorectal et la carence en fer est un facteur de risque indépendant cela veut dire que l'hémorragie rectale causée par le cancer colorectal provoque des carences en fer avec ou sans anémie (le patient subit un test FOBT fecal occult blood test) et donc cette carence peut prédire sa présence (Derrick et al.,2004).

Au cours des dernières années, un certain nombre d'études individuelles ont rendu compte de l'association entre les composants du FNS, y compris l'hémoglobine, le nombre de plaquettes et la largeur de distribution des globules rouges, et le diagnostic de cancer colorectal (Virdee et al.,2019).

La numération formule sanguine complète FNS ou FBC (full blood count) est un test sanguin qui peut jouer un rôle dans la détection précoce du cancer colorectal. Un FBC comprend jusqu'à 20 composants sanguins (globules rouges, globules blancs, volume moyen de plaquettes, hémoglobine, hématocrite, volume corpusculaire moyen, hémoglobine corpusculaire moyenne, concentration moyenne d'hémoglobine corpusculaire, largeur de distribution des globules rouges, plaquettes, éosinophiles, lymphocytes, monocytes, neutrophiles) (Virdee et al.,2019).

Lorsque le cancer est à un stade précoce, la FNS peut jouer un rôle dans le diagnostic du cancer colorectal.

On tient a noté que ce n'est pas le seul test à être utilisé pour le diagnostic des tumeurs coliques, il en existe d'autres comme le dosage des marqueurs tumoraux.

2.8.2 Cancer colorectal et marqueurs tumoraux ACE & CA 19-9:

Certains marqueurs tumoraux, des protéines produites par les tumeurs, peuvent être dosés dans le sang et refléter le nombre de cellules cancéreuses présentes dans la tumeur ou le nombre de cellules cancéreuses qui se sont disséminées à distance de la tumeur pour former des métastases. Le dosage sanguin des marqueurs tumoraux est une technique très sensible pour détecter la présence de tumeurs, même petite. Cet examen permet également de suivre l'évolution de la tumeur au cours du traitement.

Si la quantité d'un certain marqueur tumoral est anormale, cela peut signifier qu'une personne est atteinte d'un cancer colorectal.

- **Antigène carcinoembryonnaire (ACE) :**

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE), est une glycoprotéine appartenant à la superfamille des immuno-globulines elle a un rôle dans l'adhésion et la reconnaissance cellulaire. Ces protéines fortement glycosylées (médecine/sciences 1997 ; 13 : 483-91) ont un poids moléculaire élevé. Certaines sont liées à la membrane cytoplasmique, d'autres sont sécrétées. L'ACE est physiologiquement sécrété chez l'individu sain où on le retrouve en faible concentration. Les valeurs normales se situent entre 2,5 et 5 µg/l. Il est synthétisé essentiellement par le tube digestif et peut être retrouvé au pôle apical des cellules épithéliales.

Cette synthèse est modulée dans les cellules cancéreuses. Ainsi, dans le cancer colorectal (CCR), l'ACE est surexprimé avec des valeurs supérieures à 5 µg/l et on peut alors le retrouver distribué sur toute la surface de la cellule.

L'ACE est contenu dans les tissus normaux mais ce sont surtout les tissus cancéreux qui le produisent en grande quantité. Il aurait un rôle actif dans le développement des cellules cancéreuses et la dissémination métastatique du fait d'un dérèglement de l'expression du gène ACE. Il perturbe également l'action du système immunitaire contre la tumeur en la protégeant de la destruction par les cellules immunitaires. Enfin, il pourrait intervenir dans la résistance aux chimiothérapies.

Dans le cancer du côlon, l'ACE module l'adhésion intercellulaire, agit comme promoteur de l'agrégation cellulaire, régule le système immunitaire inné et assure la médiation de la transduction du signal. En conséquence, il est supposé que l'ACE joue un rôle important dans l'invasion tumorale et les métastases. (Li et al., 2010).

L'ACE est le marqueur le plus sensible pour la détection des métastases hépatiques des cancers colorectaux, surtout s'il est associé au dosage des gamma-GT et à l'échographie hépatique. Une échographie hépatique normale avec une concentration sérique augmentée de l'ACE est une indication à des investigations complémentaires (Ligue contre le cancer).

Il est évident de noter que L'ACE n'est pas spécifique du cancer colorectal. Des élévations supérieures à 25 ng/mL s'observent dans d'autres adénocarcinomes du tube digestif (œsophage, estomac) ; dans les cancers des bronches, des ovaires, du sein ; dans le cancer médullaire de la thyroïde (analyses de laboratoire en odontostomatologie. (Elsevier Masson SAS .,2012).

Si la concentration de l'ACE est initialement élevée, les dosages itératifs de ce même marqueur au cours du traitement du cancer du côlon représentent une mesure de l'efficacité du traitement. Le dosage est particulièrement indiqué en cas d'absence de cible mesurable cliniquement ou radiologiquement. Il faut connaître la possibilité d'une augmentation transitoire et paradoxale du marqueur au début de la chimiothérapie reflétant un largage du marqueur dans la circulation sanguine par destruction et nécrose tumorale.

- **Antigène carbohydate 19-9 (CA 19-9) :**

L'antigène carbohydate 19-9 (CA 19-9) ou carbohydate sialyl Lewis a, est une protéine qu'on détecte à la surface de certaines cellules cancéreuses. On peut le détecter dans le sang quand il est libéré par les cellules cancéreuses.

Il est synthétisé par le pancréas humain normal ainsi que par les épithéliums biliaire, gastrique, colique, œsophagien, endométrial et salivaire (Arends JW et al.,1983).

Le CA 19-9 est en pathologie digestive le marqueur privilégié des cancers colorectaux, sa structure mucinique en fait un marqueur complémentaire de l'antigène carcinoembryonnaire. Il est utilisable en cas de négativité de l'ACE. Son dosage est souvent associé à celui de l'ACE dans le suivi des chimiothérapies.

Le taux de CA 19-9 est inférieur à 37 U/ml chez 95 %des sujets normaux. Certains sujets n'expriment pas le CA 19-9.

Un marqueur supplémentaire pour surveiller le cancer colorectal est le carcinoantigen (CA) 19-9. Le CA 19-9 a été décrit par Koprowski et al. En 1979 comme un anticorps monoclonal dirigé contre une lignée cellulaire colorectale cancéreuse humaine. Il favorise l'adhésion des cellules cancéreuses aux cellules endothéliales. Le CA 19-9 est également augmenté chez environ 35% à 40% des patients atteints d'un cancer colorectal avancé. (Sajid KM et al.,2007)

Chez les patients dépourvus d'antigène de Lewis (environ 5% de la population), le CA 19-9 n'est pas exprimé en raison d'une déficience de l'enzyme fucosyl-transférase, qui est nécessaire pour produire le CA 19-9 et l'antigène de Lewis.

Contrairement au CEA, le CA 19-9 diminue significativement chez les patients qui fument. Il n'y a pas d'augmentation transitoire significative de CA 19-9 chez les patients atteints de cancer colorectal utilisant la chimiothérapie. (Locker GY et al., 2006) et les patients avec des niveaux préopératoires élevés de CA19-9 pourraient avoir une survie plus faible.

Cas particulier des diabétiques : un inconvénient de l'utilisation de CA19-9 est que les patients atteints de diabète sucré mal contrôlé, même sans toute tumeur maligne, ont un niveau significativement plus élevé de CA 19-9 que les personnes en bonne santé. Par conséquent, une augmentation de CA19-9 chez les patients atteints de cancer colorectal et de diabète pourrait ne pas être le signe d'une activité avancée de la maladie.

Chapitre II : Matériels & méthodes

Chapitre II : Matériels & méthodes

Cadre d'étude

Cette étude s'est effectuée afin de prédire la présence du CCR à partir d'un profil hématologique et l'expression des marqueurs tumoraux ACE et CA19-9 dans la wilaya de Tlemcen.

La population d'étude du désordre hématologique est composée de 30 individus dont 15 malades présentant un CCR à différents stades recrutés au sein du service d'oncologie du CHU de Tlemcen et 15 d'autres témoins sains.

Pour l'étude des marqueurs tumoraux on a pris les 15 précédents malades sans témoins n'ayant pas reçu aucune thérapie contre la tumeur.

Tous cela est basé sur une étude rétrospective entre la période de 03/2018 jusqu'au 02/2020.

Population d'étude :

- **Patients** : sont 15 individus divisés en 2 groupes en fonction du sexe : 60% pour le sexe masculin et 40 % pour le sexe féminin présentant tous un cancer colorectal ayant un âge moyen de $(54,60 \pm 9,847)$.
- **Témoins** : sont 15 (9 hommes, 6 femmes) personnes saines n'ayant pas un CCR dont l'âge moyen est $(54,60 \pm 9,847)$ recrutés parmi des volontaires parents et amis.

Type d'étude :

-L'étude du profil hématologique est transversale analytique Cas/Témoins.

- L'étude des marqueurs tumoraux se base sur la comparaison des niveaux d'expressions d'ACE et CA19-9 entre les individus malades et par la suite entre les deux sexes.

En raison de ces avantages pratiques, en particulier un délai de réalisation plus court, un nombre de sujets nécessaire plus limité et un cout moindre.

Echantillonnage :

1- Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans cette étude des malades avec un CRC à différents stades de l'évolution fréquentant le service d'oncologie CHU Tlemcen ; durant la période citée plus haut. Tous les patients ont donné leurs consentements éclairés.

2- Critères de d'exclusion :

Chapitre III : Résultats et interprétations

- Patients avec maladie auto immune.
- Les malades hors la wilaya de Tlemcen.
- Les personnes non consentantes.
- Les malades ne présentent pas d'autres types de cancers.

Questionnaire :

La source des données s'est fait grâce à un questionnaire clinique (voir annexe 1), comprenant toutes les informations nécessaires et importantes pour la réalisation de l'étude.

Le recueil des réponses s'est fait grâce aux dossiers médicaux, comprenant l'essentiel des données cliniques des patients.

Analyse statistique :

- La saisie des données s'est faite sous EXCEL ver.2010 et le traitement des données a été réalisé sous IBM SPSS statistique. 25.0.
- Les résultats sont exprimés pour les variables quantitatives en moyenne et écart type.
- Les tests paramétriques avaient été choisis.
- Le coefficient de corrélation r avait été utilisé pour étudier l'association entre 2 variables.
- P value <0.05 la différence est significative.

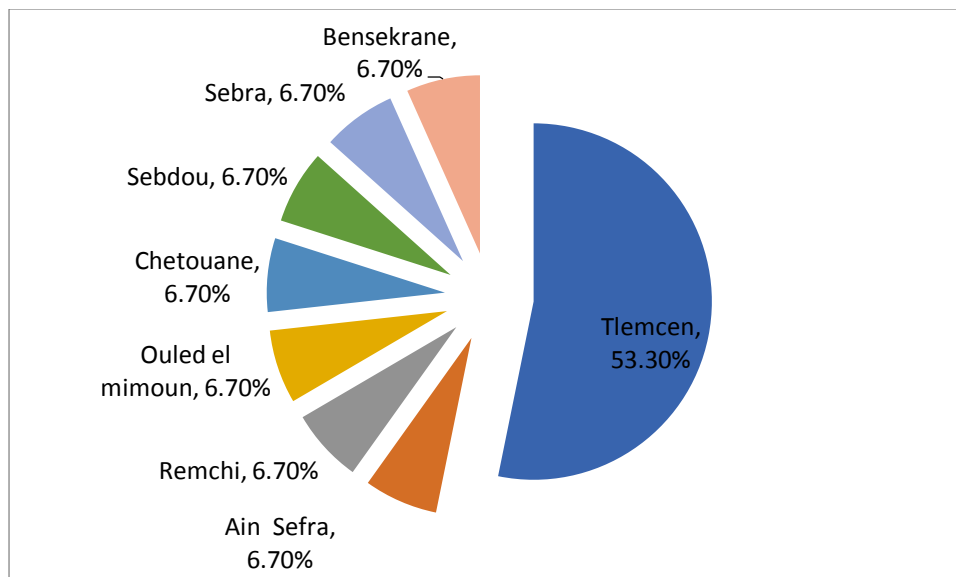
Chapitre III : Résultats & interprétations

Chapitre III : Résultats et interprétations

1. Etude descriptive :

1.1. Répartition géographique :

Figure 09 : Répartition géographique de la population d'étude.



Notre étude a porté sur 15 malades présentant un cancer colorectal, recruté au niveau du service d'oncologie-Tlemcen.

Plus de la moitié des malades (53.3%) habitent de chef-lieu de la wilaya de Tlemcen, l'autre moitié habite les autres daïras.

1.2. Répartition des tranches d'âge de la population d'étude :

Tableau 3 : Répartition des tranches d'âge de la population d'étude.

	Population d'étude (N=15) n= 6%	
Age (ans)	54,60	9,84
Tranche d'âge (ans)		
30-39	N=1	6,7%
40-49	N=4	26%
50-59	N=4	26%

Chapitre III : Résultats et interprétations

60-69	N=5	33%
70-79	N=1	6,7%

L'âge moyen de notre patient est relativement de $(54,60 \pm 9,847)$.

Le pic de fréquence se situe entre [36 -70].

1.3. Habitude des sujets :

Tableau 4 : Habitude de la population étudiée.

Population		Population d'étude (N=15) N 6%	
Habitue			
Fumeur régulier		6	40%
Non-Fumeur		9	60%
Consommation d'alcool		0	
Pratique de la marche	Oui	2	13%
	Non	13	86%

Le tabagisme ne semble pas fréquent chez nos malades. En effets moins d'un sujet sur deux est fumeur, de même la consommation d'alcool est nulle. Alors que 13% des malades seulement pratique de la marche (+ de 10 km/j).

1.4. Histoire de la maladie et ses caractéristiques :

Tableau 5 : Caractéristiques et antécédents du cancer colorectal

	Population d'étude (N=15) N 6%	
Antécédents familiaux d'adénome du cancer colorectal	6	40%
Antécédents personnel	6	
Cancer Colorectal	2	13,4%
polype	3	20,1%
Maladie inflammatoire intestinales	1	6,7%

On note que la notion des antécédents familiaux est présentée dans moins d'un cas sur deux (40%) : les antécédents personnels sont fréquents.

En effet un peu plus d'un malade sur deux (53.6%) présente un antécédent personnel cancer colorectal, polype et maladie inflammatoire intestinale.

Notons, que ce dernier type d'antécédent est le plus observé (20%). Par ailleurs, c'est au cours des consultations pour hémorragies colorectales que le plus de sujets sont diagnostiqués (Figure 10 matériel).

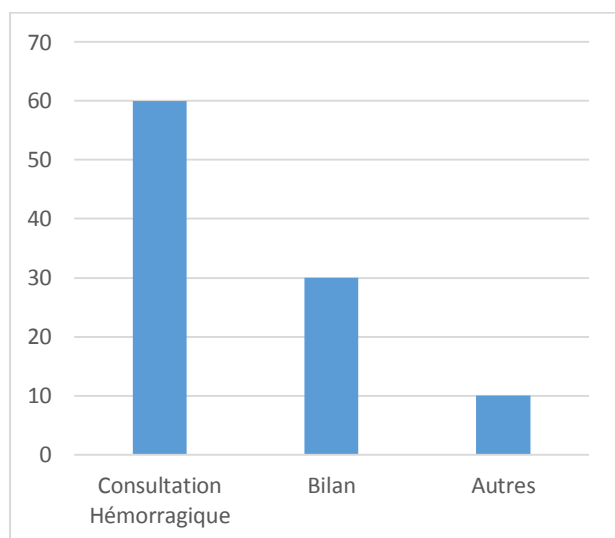


Figure 10 : Mode de découverte du cancer colorectal.

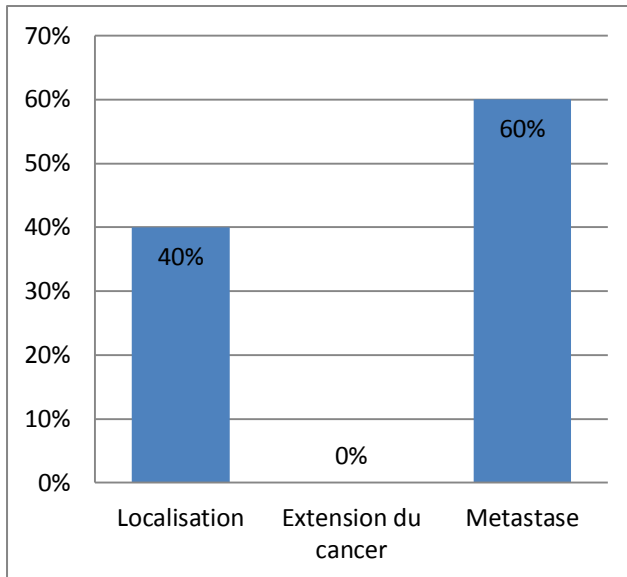


Figure 11 : Stade du CCR dans la population étudiée.

Plus de la moitié (60%) des patients présentent un stade avancé de la maladie (métastase).

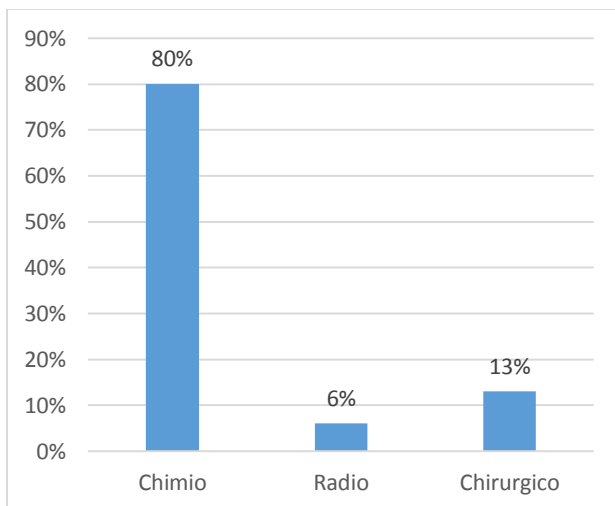


Figure 12 : Traitement reçu au niveau de la population étudiée.

Plus de deux tiers des malades sont traités par chimiothérapie seulement dans un premier temps 15% ont subi une chirurgie avant la chimiothérapie.

1.5. Caractéristique Clinique :

Tableau 6 : Caractéristique clinique de la population d'étude.

	Population d'étude (N=15) N 6%
Antécédents de la maladie	(0,9 ± 0,07)
Poids (Kg)	(65 ± 11,25)
Taille (cm)	(1,65 ± 0,066)

La découverte de la maladie est assez récente puisqu'en moyenne elle est moins d'un an chez l'ensemble des malades.

Tous les patients présentent un poids normal et un IMC <27 Kg/m².

2. Etude analytique :

2.1. Cancer colorectal en fonction du sexe :

Tableau 7 : La prévalence du Cancer colorectal en fonction du sexe.

Sexe	Population d'étude (N=15) N 6%	
Féminin	6	40%
Masculin	9	60%

Une tendance générale quant au sexe est enregistrée. Le cancer colorectal semble être plus fréquent chez les hommes par rapport aux femmes.

2.2. Cancer colorectal en fonction de la découverte de la maladie :

Tableau 8 : La prévalence du Cancer colorectal en fonction de la maladie.

Ancienneté maladie	<1 an	> 1 an	> 2ans
CCR	N=2 13%	N=7 (46%)	N=6 (40%)

Presque un patient sur deux présente une ancienneté supérieure à un an et inférieure a deux ans.

2.3. Cancer colorectal en fonction de l'âge :

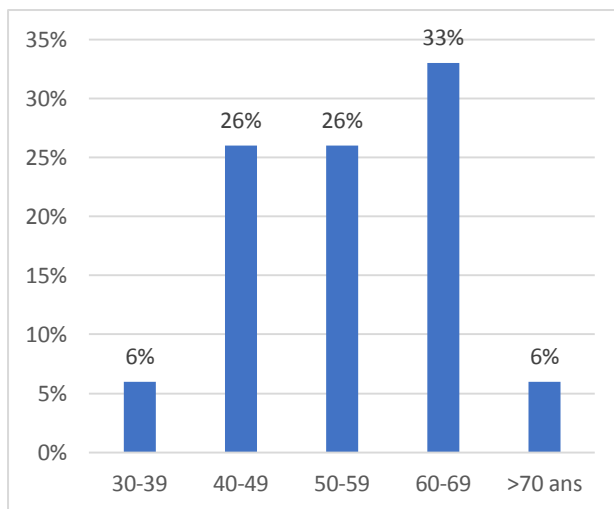


Figure 13: Distribution du cancer colorectal en fonction de l'âge.

La distribution de la fréquence du CCR en fonction de l'âge montre que cette dernière commence à apparaître après l'âge de 30 ans, tout en étant plus fréquente entre 60-69 ans. Aussi on note une décroissance après l'âge de 70 ans.

2.4. Moyenne des paramètres hématologiques dans la population :

Tableau 9 : Moyenne du taux d'FNS des cas et des témoins.

Chapitre III : Résultats et interprétations

FNS \ Patients	Cas (M±ET)	Témoins	P
GB (mm ³)	(8114,00 ± 2307,886)	(6212 ± 1488,701)	0.016
Lymphocyte (mm ³)	(2008,53 ± 972,403)	(1990,93 ± 451,531)	0.910
Neutrophile (mm ³)	(5499,60 ± 2070,163)	(3531,80 ± 1034,697)	0.001
Basophile (mm ³)	(41,87 ± 30,70)	(29,73 ± 31,74)	0.262
Bosinophile (mm ³)	(193,33 ± 288,385)	(133,93 ± 58,207)	0.532
Monocyte (mm ³)	(480,393 ± 452,49)	(480,93 ± 136,677)	0.532
Hémoglobine(g/l)	(11,66 ± 2,36)	(13,53 ± 1,5741)	0.038
Plaquette(mm ³)	(317,67 ± 134,98)	(239,4 ± 79,47)	0.001

L'analyse des paramètres hématologiques des cas par rapport aux témoins ne montre pas de différence significative sauf pour les globules blancs qui sont beaucoup plus élevés chez les malades ayant un CCR.

Le taux de neutrophiles est presque deux fois plus élevé chez les patients cancéreux par rapport aux témoins. la même tendance est retrouvés pour le taux de plaquettes.

Par contre, on observe une diminution significative de l'hémoglobine chez les malades ayant un CCR.

2.5. Moyenne des paramètres hématologiques chez les deux sexes :

Tableau 10 : Moyenne de la FNS en fonction du sexe.

FNS \ Sexe	Homme	Femme	P
GB (mm ³)	(7982 ± 85,71)	(8311,66 ± 64,97)	0.016
Lymphocyte (mm ³)	(2037 ± 74,20)	(1965 ± 60,10)	0.910
Neutrophile (mm ³)	(5111,55 ± 45,20)	(6081,66 ± 38,42)	0.001
Basophile (mm ³)	(38,11 ± 2,37)	(47,5 ± 1,08)	0.262
Eosinophile (mm ³)	(77,11 ± 9,50)	(367,66 ± 8.00)	0.0000

Chapitre III : Résultats et interprétations

Monocyte (mm ³)	(532,55 ± 47,23)	(402,15 ± 32,43)	0.532
Hémoglobine (g/l)	(11,74 ± 6,93)	(11,55 ± 5,46)	0.38
Plaquette(mm ³)	(317666 ± 66,34)	(302500 ± 52,30)	0.001

L'étude comparative des paramètres de la formule de la numération sanguine en fonction du sexe montre une différence significative pour le taux de globule blancs qui augmentent significativement chez les femmes ($P < 0.016$) par rapport aux hommes. Les mêmes tendances sont retrouvées pour les éosinophiles et neutrophiles.

Le taux de PLAQUETTES PAR CONTRE SEMBLE significativement plus élevé chez les hommes par rapport aux femmes.

2.6. Moyenne des marqueurs tumoraux ACE, CA 19-9 chez les patients :

Tableau 11 : Moyenne des marqueurs tumoraux chez les patients

	Patients	normes
ACE(µg/l)	(159.22 ± 360,241)	[2,5-5]µg/l
CA 19-9(U /ml)	(385.99 ± 431,487)	>37 U /ml

LES résultats montrent que les ACE SONT très élevés chez les patients. Cette tendance est encore plus marquée pour le CA19-9.

2.7. Moyenne des marqueurs tumoraux ACE, CA19-9 entre les deux sexes :

Tableau 12 : Moyenne des marqueurs tumoraux chez les deux sexes.

	Homme	Femme	P
ACE(µg/l)	(87.00± 139.40)	(260.05 ± 557.41)	0.049
CA19-9 (U /ml)	(319.38 ± 317.00)	(485.915 ± 583.56)	0.063

L'analyse des marqueurs tumoraux montre une différence à la limite de la signification pour le CA19-9 en fonction du sexe.

Pour les ACE, les taux augmentent significativement chez les femmes par rapport aux hommes.

Chapitre IV : Discussion

Chapitre IV : Discussion

Le cancer colorectal (CRC) est la maladie maligne commune dans le tractus gastro-intestinal et la troisième cause de mortalité par cancer au monde (Haggar and Boushey.,2009).

Des anomalies hématologiques avant traitement ont été signalées comme ayant une valeur pronostique chez les patients atteints de tumeurs solides (Qiu et al., 2010).

Actuellement certains travaux ont montré que la glycoprotéine ACE est produite par 90% des cancers colorectaux et contribue aux caractéristiques malignes d'une tumeur (Goldstein and Mitchell.,2005).

D'autres travaux ont indiqué que les taux sériques de l'antigène glucidique CA19-9 dans le cancer colorectal étaient augmentés dans les stades avancés du cancer (Zhang et al., 2013).

Le but de notre étude était de déterminer la prévalence des anomalies du profil hématologique chez les patients atteints de cancer colorectal en comparants les malades avec des personnes saines ainsi de comprendre l'impact de cette tumeur solide sur l'expression des marqueurs tumoraux ACE et CA 19-9 et d'évaluer si un tel profil pouvait être utilisé pour l'évaluation du pronostic de l'évolution de cette pathologie.

La présente étude est réalisée sur une population de 30 individus répartis en 15 malades ayant un cancer colorectal recrutés au sein du service d'oncologie CHU-Tlemcen et 15 d'autres sains ne présentant aucune maladie cancéreuse. Cette étude contribue à fournir un état descriptif et analytique des patients afin d'établir une relation entre la FNS, marqueurs tumoraux, pronostique et diagnostique de la maladie et son évolution.

Nos résultats montrent qu'il existe un désordre hématologique et qui se présente par une augmentation significative des GB, des neutrophiles et des plaquettes chez les patients ayant un cancer colorectal.

Par contre une diminution significative a été marquée pour le taux d'hémoglobine chez ces derniers.

Notre étude comparative nous a permis de plus d'évaluer la différence des profils hématologiques en fonction du sexe. Une augmentation significative du taux de GB,

Chapitre IV : Discussion

éosinophiles et neutrophiles est marquée que chez les femmes atteintes, par contre le taux de plaquette est plus élevé que chez les hommes malades.

Passant aux marqueurs tumoraux, l'ACE est montré plus élevé chez les personnes présentant un CCR, cette tendance est encore plus marquée pour le taux du CA19-9.

Une différence de ces taux d'expressions est observée entre les deux sexes, les femmes malades présentent un taux plus élevé de l'ACE par rapport au hommes, cependant cette différence ne semble pas exister dans le taux d'expression du CA19-9.

Avant d'aller plus loin, nous allons citer quelques biais de la présente étude :

- Le questionnaire reste un outil sensible mais peu spécifique : les données recueillies peuvent être banalisées ou exagérées par les malades.
- Elargir la population d'étude et miser sur un effectif dépassant les 30 patients.
- Explorer les paramètres biologiques.
- Etudier l'expression des marqueurs tumoraux a chaque stade de l'évolution de la maladie.

Nos résultats sont en accord avec des travaux qui ont identifié 363 patients atteints de cancer colorectal et 315 patients atteints de maladies bénignes pour l'analyse finale. Les pourcentages de leucocytose, d'anémie et de thrombocytose étaient significativement plus élevés chez les patients atteints de cancer colorectal que chez les patients atteints de maladies bénignes. L'analyse univariée a montré qu'au niveau des stades avancés des tumeurs, la leucocytose, l'anémie, la thrombocytose et étaient tous significativement associées à une survie plus courte.

L'anémie et la thrombocytose peuvent être considérées comme des marqueurs pronostiques utiles chez les patients atteints d'un cancer colorectal (Qiu et al., 2010).

En parallèle d'autres travaux faits sur 734 patients, 14 (1,9%) avaient un cancer colorectal ; deux des 11 patients (18,2%) avaient une aplasie érythrocytaire pure ; deux des 25 patients (8%) avaient un myélome multiple ; et trois des 46 patients (6,5%) avaient une anémie aplastique. Les patients atteints d'aplasie érythrocytaire pure, de myélome multiple ou d'anémie aplastique avaient un taux de cancer colorectal significativement plus élevé que ceux atteints de leucémie ($P < 0,005$, $P < 0,02$, $P < 0,01$, respectivement).

Chapitre IV : Discussion

Donc, Il est possible qu'un nombre relativement important de patients atteints d'aplasie érythrocytaire pure, de myélome multiple ou d'anémie aplasique développent un cancer colorectal (Kishida et al., 2000).

Ces recherches confirment en plus de notre étude, qu'il existe un désordre hématologique au cours du cancer colorectal.

Bien que peu utiles pour la détection précoce du cancer colorectal, les concentrations préopératoires élevées d'ACE sont en corrélation avec un pronostic défavorable. Les mesures en série de l'ACE permettent de détecter le cancer colorectal récurrent avec une sensibilité d'environ 80 %, une spécificité d'environ 70 % et un délai d'environ 5 mois.

L'ACE est surtout utile pour la détection précoce des métastases hépatiques chez les patients diagnostiqués d'un cancer colorectal. Dans l'ensemble, cependant, peu de preuves sont disponibles pour démontrer que le suivi de tous les patients atteints d'un cancer colorectal diagnostiqué entraîne une amélioration des résultats ou de la qualité de vie des patients (Duffy., 2001).

D'autres travaux ont montré que l'ACE peut être mesurée quantitativement dans le sérum, et son taux dans le plasma peut être utile comme marqueur de la maladie. En raison de son manque de sensibilité dans les premiers stades du cancer colorectal, la mesure de l'ACE est une modalité inadaptée au dépistage dans la population. Un taux élevé d'ACE préopératoire est un signe de mauvais pronostic et est corrélé à une réduction de la survie globale après une résection chirurgicale d'un carcinome colorectal (Goldstein and Mitchell.,2005).

En coordination avec nos résultats, il est connu que les niveaux élevés de CEA et de CA19-9 représentent toujours une lourde charge tumorale, ce qui peut expliquer en partie la relation avec les changements pathologiques. Les taux sériques préopératoires élevés de CA19-9 peuvent servir de marqueur utile pour identifier les patients atteints de cancers colorectaux à ganglions négatifs et présentant un risque élevé de réapparition après opération chirurgicale (Nakagoe et al., 2003).

L'ensemble des résultats permet de conclure que la cellule cancéreuse colorectale humaine exprimerait des marqueurs tumoraux pour s'échapper au système de contrôle et former des

Chapitre IV : Discussion

métastases, et influencer directement ou non sur le fonctionnement des cellules hématopoïétiques.

Chapitre V : Conclusion & perspectives

Chapitre V : Conclusion et perspectives

La carcinogenèse colorectale est caractérisée par une croissance cellulaire anarchique incontrôlable aux niveaux des muqueuses colorectales. Des gènes activés ou inactivés, des voies altérées ont été largement décrites par les scientifiques.

Le travail que nous avons mené a été consacré à l'étude du désordre hématologique, et de l'expression des marqueurs tumoraux ACE, CA19-9 et son impact sur le diagnostic du CCR, chez des patients de la wilaya de Tlemcen.

A la lumière des résultats figurés dans ce mémoire nous pouvons dire qu'il y a eu un déséquilibre au niveau du profil sanguin au cours du CCR. De plus nous avons montré qu'il existe un changement d'expression des marqueurs tumoraux cités en haut chez les patients atteints.

Suite aux analyses statistiques effectuées dans notre étude, nous pouvons constater, que le taux des globules blancs, neutrophiles et plaquettes a augmenté significativement chez les personnes atteintes. Par contre ce dernier a diminué pour l'hémoglobine.

Ces mêmes analyses, nous ont permis d'évaluer la différence de ces taux entre les hommes et les femmes malades. Le sexe féminin présente une augmentation significative pour le taux des GB, éosinophiles et neutrophiles, par contre le sexe masculin présente une augmentation significative du taux de plaquettes.

De plus de ce désordre hématologique nous avons montré qu'il existe une différence dans le taux d'expression des deux marqueurs. L'ACE lui était exprimé différemment chez les malades et chez les deux sexes par une prédominance féminine, par contre le CA 19-9 était surexprimé chez ces mêmes patients par rapport au premier marqueur cité et ne présentait pas une différence significative dans son taux d'expression entre les hommes et les femmes.

Comme tous travaux de recherche, ces résultats ne peuvent pas être généralisés sur toute la population, et doivent être considérés avec leurs limites.

notre travail nous a mené à proposer comme perspectives d'étudier l'expression de ces marqueurs par analyse cryométrie en flux , de mesurer cette expression par la technique de WESTERN BLOT , ainsi de confirmer ces résultats par dosage de différents classes d'immunoglobulines(Ig) et de voir celle qui sera plus exprimée .D'autres études plus approfondies sont proposées telles que les transfections cellulaires au niveau des cellules colorectales cancéreuses humaines , issues de biopsies chirurgicales, mises en culture *in vitro*

Chapitre V : Conclusion et perspectives

. Nous proposons aussi d'étudier plus profondément le profil hématologique au cours du cancer colorectal qui permettra par la suite d'effectuer un diagnostic précoce non invasif.

Chapitre VI : Bibliographie

Chapitre VI. Références bibliographiques

A

Albregues, J., Meneguzzi, G., and Gaggioli, C. (2014). L'invasion des cellules tumorales: Quand les fibroblastes s'en mêlent. *Med Sci (Paris)* 30, 391–397.

Aoki, K., and Taketo, M.M. (2007). Adenomatous polyposis coli (APC): a multi-functional tumor suppressor gene. *Journal of Cell Science* 120, 3327–3335.

Ardenne, M., and Reitnauer, P.G. (1975). [Demonstration of tumor inhibiting properties of a strongly immunostimulating low-molecular weight substance. Comparative studies with ifosfamide on the immuno-labile DS carcinosarcoma. Stimulation of the autoimmune activity for approx. 20 days by BA 1, a N-(2-cyanoethylene)-urea. Novel prophylactic possibilities]. *Arzneimittelforschung* 25, 1369–1379.

Astin, M., Griffin, T., Neal, R.D., Rose, P., and Hamilton, W. (2011). The diagnostic value of symptoms for colorectal cancer in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract* 61, e231–e243.

B

Barault, L., Veyrie, N., Jooste, V., Lecorre, D., Chapusot, C., Ferraz, J.-M., Lièvre, A., Cortet, M., Bouvier, A.-M., Rat, P., et al. (2008). Mutations in the RAS-MAPK, PI(3)K (phosphatidylinositol-3-OH kinase) signaling network correlate with poor survival in a population-based series of colon cancers. *Int. J. Cancer* 122, 2255–2259.

Bardhan, K., and Liu, K. (2013a). Epigenetics and Colorectal Cancer Pathogenesis. *Cancers* 5, 676–713.

Barillot, E., Calzone, L., and Zinovyev, A. (2009). Biologie des systèmes appliqués aux cancers. *Med Sci (Paris)* 25, 601–607.

Bayar, R., Mzoughi, Z., Djebbi, A., Halek, G., and Khalfallah, M.T. (2016). Colectomie laparoscopique versus colectomie par laparotomie dans le traitement des adénocarcinomes coliques non métastatiques. *Pan Afr Med J* 25.

Baylin, S.B., and Herman, J.G. (2000). DNA hypermethylation in tumorigenesis: epigenetics joins genetics. *Trends in Genetics* 16, 168–174.

Belhamidi, M.S., Sinaa, M., Kaoukabi, A., Krimou, H., Menfaa, M., Sakit, F., and Choho, A. (2018a). Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer colorectal: à propos de 36 cas. *Pan Afr Med J* 30.

Bergeron, C. (2008). HVP et cancer : classification des lésions. *Revue Francophone des Laboratoires* 2008, 43–50.

Bièche, I. (2004). Biologie moléculaire des cancers. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 19, 13–22.

Blanpain, C. (2007). Importance de la voie de signalisation Wnt/ β -caténine dans l'identité, l'activation et la différenciation des cellules souches épidermiques. *Med Sci (Paris)* 23, 34–36.

Bouguenouch, L., Samri, I., Belhassan, K., Sayel, H., Abbassi, M., Bennis, S., Allah, D., Ibrahimi, A., Amarti, A., and Ouldim, K. (2016). Syndrome de Lynch: à propos d'un cas et revue de la littérature. *Pan Afr Med J* 24.

Bray, F., Ren, J.-S., Masuyer, E., and Ferlay, J. (2013). Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int. J. Cancer* 132, 1133–1145.

Brosens, L.A.A. (2005). Prevention and management of duodenal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gut* 54, 1034–1043.

Bruneau, A., Baylatry, M.-T., Joly, A.C., and Sokol, H. (2018). Le microbiote intestinal : quels impacts sur la carcinogénèse et le traitement du cancer colorectal ? *Bulletin du Cancer* 105, 70–80.

C

de la Chapelle, A. (2004a). Genetic predisposition to colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 4, 769–780.

Charafe-Jauffret, E. (2020). Nouvelles avancées sur les cellules souches du cancer. L'essentiel du Congrès Sunrise 2019. *Bulletin du Cancer* 107, 140–141.

Coussy, F., Bonin, F., Azorin, P., Tariq, Z., and Driouch, K. (2019a). Biologie des métastases et mécanismes moléculaires de leur formation. *Bulletin du Cancer* 106, 24–36.

D

Davies, H., Bignell, G.R., Cox, C., Stephens, P., Edkins, S., Clegg, S., Teague, J., Woffendin, H., Garnett, M.J., Bottomley, W., et al. (2002). Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 417, 949–954.

Deng, J., Shi, Q., Mirza, W., Jecmenica, M., Yoder, M., Mulloth, R., Gordon, E., Sothwal, A., Thanneeru, S., and Dharmapuri, S. (2017a). Extremely high serum level of carbohydrate antigen 19-9 in a patient with colon adenocarcinoma. *Cancer Rep Rev* 1.

Duffy, M.J. (2001). Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin. Chem.* 47, 624–630.

E

Evan, G.I., and Vousden, K.H. (2001). Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature* 411, 342–348.

F

Faivre, J., Lepage, C., and Viguier, J. (2009). Cancer colorectal : du diagnostic au dépistage. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 33, 660–671.

Feige, J.-J. (2010). L'angiogenèse tumorale : progrès récents et défis persistants. *Bulletin du Cancer* 97, 1305–1310.

Filella, X., Molina, R., Grau, J.J., Piqué, J.M., Garcia-Valdecasas, J.C., Astudillo, E., Biete, A., Bordas, J.M., Novell, A., Campo, E., et al. (1992). Prognostic Value of CA 19.9 Levels in Colorectal Cancer: *Annals of Surgery* 216, 55–59.

Flohr, H., and Breull, W. (1975). Effect of etafenone on total and regional myocardial blood flow. *Arzneimittelforschung* 25, 1400–1403.

Fodde, R., Smits, R., and Clevers, H. (2001). APC, Signal transduction and genetic instability in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 1, 55–67.

Fornes, N.M., and Tanaka, M. (1999). CEA and CA 19-9 as prognostic indexes in colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 46, 905–908.

G

García-Reyes, B., Kretz, A.-L., Ruff, J.-P., von Karstedt, S., Hillenbrand, A., Knippschild, U., Henne-Bruns, D., and Lemke, J. (2018). The Emerging Role of Cyclin-Dependent Kinases (CDKs) in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *IJMS* 19, 3219.

Gatenby, R., and Vincent, T. (2008). An evolutionary model for initiation, promotion, and progression in carcinogenesis. *Int J Oncol*.

Gloulou, B. (2012). Identification et caractérisation des cellules tumorales circulantes dans le cancer rénal à cellules claires. phdthesis. Université René Descartes - Paris V.

Goldstein, M.J., and Mitchell, E.P. (2005). Carcinoembryonic Antigen in the Staging and Follow-up of Patients with Colorectal Cancer. *Cancer Investigation* 23, 338–351.

Goy, E., and Abbadie, C. (2018). Sénescence et cancer: Double jeu. *Med Sci (Paris)* 34, 223–230.

Grazziotin-Soares, D., and Lotz, J.-P. (2017). Succès de la thérapie cellulaire pour cibler KRAS dans le cancer colorectal. *Oncologie* 19, 199–201.

H

Haggar, F., and Boushey, R. (2009). Colorectal Cancer Epidemiology: Incidence, Mortality, Survival, and Risk Factors. *Clinics in Colon and Rectal Surgery* 22, 191–197.

Hanahan, D., and Weinberg, R.A. (2000). The Hallmarks of Cancer. *Cell* 100, 57–70.

Hartman, F.C., LaMuraglia, G.M., Tomozawa, Y., and Wolfenden, R. (1975). The influence of pH on the interaction of inhibitors with triosephosphate isomerase and determination of the pKa of the active-site carboxyl group. *Biochemistry* 14, 5274–5279.

Hartwell, L., and Kastan, M. (1994). Cell cycle control and cancer. *Science* 266, 1821–1828.

Heldin, C.-H., Miyazono, K., and ten Dijke, P. (1997). TGF- β signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins. *Nature* 390, 465–471.

Hubert, S., and Abastado, J.-P. (2014). Les étapes précoces du processus métastatique. *Med Sci (Paris)* 30, 378–384.

I

Iliopoulos, O., Kibel, A., Gray, S., and Kaelin, W.G. (1995). Tumour suppression by the human von Hippel-Lindau gene product. *Nat Med* 1, 822–826.

Imad, F.E., Drissi, H., Tawfiq, N., Bendahhou, K., Jouti, N.T., Benider, A., and Radallah, D. (2019). Aspects épidémiologiques, nutritionnels et anatomopathologiques des cancers colorectaux dans la région du grand Casablanca. *Pan Afr Med J* 32.

J

Jaeger, E.E.M., Woodford-Richens, K.L., Lockett, M., Rowan, A.J., Sawyer, E.J., Heinemann, K., Rozen, P., Murday, V.A., Whitelaw, S.C., Ginsberg, A., et al. (2003). An Ancestral Ashkenazi Haplotype at the HMPS/CRAC1 Locus on 15q13–q14 Is Associated with Hereditary Mixed Polyposis Syndrome. *The American Journal of Human Genetics* 72, 1261–1267.

Jones, S., Chen, W. -d., Parmigiani, G., Diehl, F., Beerenwinkel, N., Antal, T., Traulsen, A., Nowak, M.A., Siegel, C., Velculescu, V.E., et al. (2008). Comparative lesion sequencing provides insights into tumor evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105, 4283–4288.

K

Kalsi, N., Gopalakrishnan, C., Rajendran, V., and Purohit, R. (2016). Biophysical aspect of phosphatidylinositol 3-kinase and role of oncogenic mutants (E542K & E545K). *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* 1–11.

Karoui, M., Tresallet, C., Brouquet, A., Radvanyi, H., and Penna, C. (2007). Carcinogènèse colorectale. *Journal de Chirurgie* 144, 13–18.

Kidd, M., Schimmack, S., Lawrence, B., Alaimo, D., and Modlin, I.M. (2013). EGFR/TGF α and TGF β /CTGF Signaling in Neuroendocrine Neoplasia: Theoretical Therapeutic Targets. *Neuroendocrinology* 97, 35–44.

Kidger, A.M., and Keyse, S.M. (2016). The regulation of oncogenic Ras/ERK signalling by dual-specificity mitogen activated protein kinase phosphatases (MKPs). *Seminars in Cell & Developmental Biology* 50, 125–132.

Kinzler, K., Nilbert, M., Su, L., Vogelstein, B., Bryan, T., Levy, D., Smith, K., Preisinger, A., Hedge, P., McKechnie, D., et al. (1991). Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science* 253, 661–665.

Kishida, T., Yonezawa, M., Shibata, Y., Tanaka, S., Shinozawa, I., Hoshino, T., Tatsuguchi, A., Feng, L., Sato, J., Fujimori, S., et al. (2000). Risk of colorectal cancer in patients with hematologic disease: Colon cancer in hematologic diseases. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 15, 1272–1276.

Kuipers, E.J., Grady, W.M., Lieberman, D., Seufferlein, T., Sung, J.J., Boelens, P.G., van de Velde, C.J.H., and Watanabe, T. (2015a). Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers* 1, 15065.

L

Laget, S., and Defossez, P.-A. (2008). Le double jeu de l'épigénétique: Cible et acteur du cancer. *Med Sci (Paris)* 24, 725–730.

Lansiaux, A., and Pourquier, P. (2011). Molecular determinants of response to topoisomerase II inhibitors. *Bulletin Du Cancer* 98, 1299–1310.

Laplane, L., and Solary, É. (2017). Identité des cellules souches normales et cancéreuses. *Med Sci (Paris)* 33, 899–904.

Larsen, C.-J. (1998). Actualités sur les mécanismes moléculaires de la carcinogénèse. *Bulletin Du Cancer* 85, 9–19.

Laurent-Puig, P., Cayre, A., Manceau, G., Buc, E., Bachet, J.-B., Lecomte, T., Rougier, P., Lievre, A., Landi, B., Boige, V., et al. (2009). Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR Status in Determining Benefit From Cetuximab Therapy in Wild-Type KRAS Metastatic Colon Cancer. *JCO* 27, 5924–5930.

Le Borgne, M., Chartier, N., and Billaud, M. (2013). Instabilité chromosomique et cancer, enfin des CIN révélateurs. *Med Sci (Paris)* 29, 807–810.

LeBien, T.W., and Tedder, T.F. (2008). B lymphocytes: how they develop and function. *Blood* 112, 1570–1580.

Li, Y., Cao, H., Jiao, Z., Pakala, S.B., Sirigiri, D.N.R., Li, W., Kumar, R., and Mishra, L. (2010). Carcinoembryonic Antigen Interacts with TGF- Receptor and Inhibits TGF- Signaling in Colorectal Cancers. *Cancer Research* 70, 8159–8168.

Lindor, N. (2004). Recognition of genetic syndromes in families with suspected hereditary colon cancer syndromes. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2, 366–375.

Luo, Y., Wong, C.-J., Kaz, A.M., Dzieciatkowski, S., Carter, K.T., Morris, S.M., Wang, J., Willis, J.E., Makar, K.W., Ulrich, C.M., et al. (2014). Differences in DNA Methylation Signatures Reveal Multiple Pathways of Progression From Adenoma to Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 147, 418-429.e8.

Lynch, H.T., and de la Chapelle, A. (2003). Hereditary Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 348, 919–932.

M

MMakar, G.A., Holmes, J.H., and Yang, Y.-X. (2014). Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Therapy and Colorectal Cancer Risk. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 106.

Mármol, I., Sánchez-de-Diego, C., Pradilla Dieste, A., Cerrada, E., and Rodriguez Yoldi, M. (2017a). Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *IJMS* 18, 197.

Marniemi, J., and Parkki, M.G. (1975b). Radiochemical assay of glutathione S-epoxide transferase and its enhancement by phenobarbital in rat liver in vivo. *Biochem. Pharmacol.* 24, 1569–1572.

Méry, B., Rancoule, C., Guy, J.-B., Espenel, S., Wozny, A.-S., Simonet, S., Vallard, A., Alphonse, G., Ardail, D., Rodriguez-Lafrasse, C., et al. (2016a). Cellules souches tumorales : aspects radiothérapeutiques et ciblage thérapeutique. *Bulletin du Cancer* 103, 48–54.

N

Nakagoe, T., Sawai, T., Tsuji, T., Jibiki, M., Nanashima, A., Yamaguchi, H., Yasutake, T., Ayabe, H., and Arisawa, K. (2003). Preoperative serum level of CA19-9 predicts recurrence after curative surgery in node-negative colorectal cancer patients. *Hepatogastroenterology* 50, 696–699.

Nakayama, T., Watanabe, M., Teramoto, T., and Kitajima, M. (1997). CA19-9 as a predictor of recurrence in patients with colorectal cancer. *J Surg Oncol* 66, 238–243.

Niu, N., Zhang, J., Huang, T., Sun, Y., Chen, Z., Yi, W., Korteweg, C., Wang, J., and Gu, J. (2012). IgG Expression in Human Colorectal Cancer and Its Relationship to Cancer Cell Behaviors. *PLoS ONE* 7, e47362.

O

Olivier, M., Hollstein, M., and Hainaut, P. (2010). TP53 Mutations in Human Cancers: Origins, Consequences, and Clinical Use. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 2, a001008–a001008.

Olivier, S., Mir, A.-M., Michalski, J.-C., and Lefebvre, T. (2011). Signalisation et prédispositions métaboliques liées au cancer colorectal. *Med Sci (Paris)* 27, 514–520.

P

Peyressatre, M., Prével, C., Pellerano, M., and Morris, M. (2015a). Targeting Cyclin-Dependent Kinases in Human Cancers: From Small Molecules to Peptide Inhibitors. *Cancers* 7, 179–237.

Pirault, J., and Lesnik, P. (2011). Immuno-inflammation dans l'athérosclérose. *OCL* 18, 27–30.

Potter, J.D. (1999a). Colorectal Cancer: Molecules and Populations. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 91, 916–932.

Q

Qiu, M., Yuan, Z., Luo, H., Ruan, D., Wang, Z., Wang, F., Li, Y., and Xu, R. (2010). Impact of pretreatment hematologic profile on survival of colorectal cancer patients. *Tumour Biol.* 31, 255–260.

R

Rajagopalan, H., Bardelli, A., Lengauer, C., Kinzler, K.W., Vogelstein, B., and Velculescu, V.E. (2002). RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature* 418, 934–934.

Rampino, N., Yamamoto, H., Ionov, Y., Li, Y., Sawai, H., Reed, J.C., and Perucho, M. (1997). Somatic Frameshift Mutations in the BAX Gene in Colon Cancers of the Microsatellite Mutator Phenotype. *Science* 275, 967–969.

Robert, J. (2010). Signalisation cellulaire et cancer. *Bulletin Du Cancer* 97, 1215–1222.

S

Sarkar, S., Horn, G., Moulton, K., Oza, A., Byler, S., Kokolus, S., and Longacre, M. (2013). Cancer Development, Progression, and Therapy: An Epigenetic Overview. *IJMS* 14, 21087–21113.

Scott, N., and Quirke, P. (1993). Molecular biology of colorectal neoplasia. *Gut* 34, 289–292.

Sherr, C.J., and Roberts, J.M. (1999). CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. *Genes & Development* 13, 1501–1512.

Sieber, O.M., Lipton, L., Crabtree, M., Heinimann, K., Fidalgo, P., Phillips, R.K.S., Bisgaard, M.-L., Orntoft, T.F., Aaltonen, L.A., Hodgson, S.V., et al. (2003). Multiple Colorectal Adenomas,

Classic Adenomatous Polyposis, and Germ-Line Mutations in MYH. *N Engl J Med* 348, 791–799.

Souza, R.F., Appel, R., Yin, J., Wang, S., Smolinski, K.N., Abraham, J.M., Zou, T.-T., Shi, Y.-Q., Lei, J., Cottrell, J., et al. (1996). Microsatellite instability in the insulin-like growth factor II receptor gene in gastrointestinal tumours. *Nat Genet* 14, 255–257.

Stikma, J., Grootendorst, D.C., and van der Linden, P.W.G. (2014). CA 19-9 as a marker in addition to CEA to monitor colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 13, 239–244.

Strohmaier, H., Spruck, C.H., Kaiser, P., Won, K.-A., Sangfelt, O., and Reed, S.I. (2001). Human F-box protein hCdc4 targets cyclin E for proteolysis and is mutated in a breast cancer cell line. *Nature* 413, 316–322.

Su, B.-B. (2012). Role of serum carcinoembryonic antigen in the detection of colorectal cancer before and after surgical resection. *WJG* 18, 2121.

Szyf, M. (2006). Ciblage de la méthylation de l'ADN dans le cancer. *Bulletin Du Cancer* 93, 961–972.

T

Tanaka, T., Tanaka, M., Tanaka, T., and Ishigamori, R. (2010a). Biomarkers for Colorectal Cancer. *IJMS* 11, 3209–3225.

Thiery, J.-P., Chua, K., Sim, W.J., and Huang, R. (2010). La transition épithéliomésenchymateuse au cours du développement dans la fibrose et dans la progression tumorale. *Bulletin Du Cancer* 97, 1285–1295.

Tougeron, D., Fauquembergue, E., Rouquette, A., Le Pessot, F., Sesboué, R., Laurent, M., Berthet, P., Mauillon, J., Di Fiore, F., Sabourin, J.-C., et al. (2009). Tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal cancers with microsatellite instability are correlated with the number and spectrum of frameshift mutations. *Mod Pathol* 22, 1186–1195.

Tougeron, D., Fauquembergue, É., and Latouche, J.-B. (2013). Immunotherapy for colorectal cancer. *Bulletin Du Cancer* 100, 871–885.

Tubiana, M. (2008). Généralités sur la cancérogenèse. *Comptes Rendus Biologies* 331, 114–125.

Tubiana, M. (2009). La prévention du cancer et la relation dose-effet : l'effet cancérogène des rayonnements ionisants. *Cancer/Radiothérapie* 13, 238–258.

U

Ueda, T., Shimada, E., and Urakawa, T. (1994). The clinicopathologic features of serum CA 19-9-positive colorectal cancers. *Surg. Today* 24, 518–525.

V

Viallard, J.F., Lacombe, F., Belloc, F., Pellegrin, J.L., and Reiffers, J. (2001). Mécanismes moléculaires contrôlant le cycle cellulaire : aspects fondamentaux et implications en cancérologie. *Cancer/Radiothérapie* 5, 109–129.

Virdee, P.S., Kirtley, S., Elhussein, L., Watkinson, P.J., Holt, T.A., and Birks, J. (2019). Components of the full blood count as risk factors for colorectal cancer detection: a systematic review protocol. *BMJ Open* 9, e032759.

Vivanco, I., and Sawyers, C.L. (2002). The phosphatidylinositol 3-Kinase–AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer* 2, 489–501.

W

Wang, W.S., Lin, J.K., Chiou, T.J., Liu, J.H., Fan, F.S., Yen, C.C., Lin, T.C., Jiang, J.K., Yang, S.H., Wang, H.S., et al. (2000). Preoperative carcinoembryonic antigen level as an independent prognostic factor in colorectal cancer: Taiwan experience. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 30, 12–16.

Weiss, G., and Goodnough, L.T. (2005). Anemia of Chronic Disease. *N Engl J Med* 352, 1011–1023.

Wynford-Thomas, D. (1993). Origine et progression des tumeurs épithéliales : vers les mécanismes cellulaires et moléculaires. *M/S. Médecine sciences [revue papier, ISSN : 0767-0974]*, 1993, Vol. 9, N° 1; p.66-75.

Y

Yakabe, T., Nakafusa, Y., Sumi, K., Miyoshi, A., Kitajima, Y., Sato, S., Noshiro, H., and Miyazaki, K. (2010). Clinical significance of CEA and CA19-9 in postoperative follow-up of colorectal cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 17, 2349–2356.

Yarden, Y., and Sliwkowski, M.X. (2001). Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2, 127–137.

Z

Zhang, S., Chen, Y., Zhu, Z., Ding, Y., Ren, S., and Zuo, Y. (2013). Differential expression of carbohydrate antigen 19-9 in human colorectal cancer: A comparison with colon and rectal cancers. *Molecular and Clinical Oncology* 1, 1072–1078.

Zhou, X., and Lin, C. (2015). Survivin and angiotensin-converting enzyme polymorphisms with risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Onc* 13, 27.

Chapitre VII : Annexe

Fiche de Recueil des données

Cancer et Immunoglobulines

N° de Fiche :

Date Evaluation initiale :		Médecin traitant :		Mobile :	
Nom :	Prénom :	DDN :	Age :	Sexe : H/ F	
Profession :	Statut matrimonial : (1 : célibataire, 2 : marié, 3:veuf)	Origine géographique (commune) :		Tabagisme (O/N) : Alcoolisme (O/N) :	
Taille :	Poids :	IMC :	Pratique de marche :		

Antécédents					
Personnels (O/N) :					
De cancer (O/N) :			Type :	Ancienneté : en année	
Autres : HTA (O/N) :		Diabète (O/N) :	Asthme (O/N) :	Autres (O/N) : précisez :	
Familiaux de 1^{er} degré cancer (O/N) :			Si oui préciser lequel		

Caractéristiques du cancer	
Localisation :	Type histologique :
Circonstances de découverte : (1 : fortuite, 2 : dépistage, 3 manifestations cliniques)	
Stade du cancer : (1 : localisé, 2 : extension locorégionale, 3 à distance / métastases)	
Traitements reçus : (1 : chirurgie, 2 : chimiothérapie, 3 radiothérapie)	
Traitements prévus : (1 : chirurgie, 2 : chimiothérapie, 3 radiothérapie)	
Type de chimiothérapie :	
Marqueurs tumoraux positifs (O/N) : préciser lesquels :	

Bilan biologique			
Anémie (O/N) :	Leucopénie (O/N) :	hyperleucocytose (O/N) :	Thrombopénie (O/N) :
CRP positive (O/N) :			
Insuffisance rénale (O/N) : (urée, créatinémie)		Perturbations hépatiques (O/N) : (ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine)	

Électrophorèse des protéines sériques (en g/l)				
Albumine :	α1 :	α 2 :	β 1 :	β 2 :
Gammaglobulines :				
Dosage des marqueurs tumoraux :				
Taux d'ACE :				
Taux d'AC 19-9 :				

FNS		
GB :	Plaquettes :	HG :
Eosinophiles :	Basophiles :	Monocytes :
Neutrophiles :		