

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique

جامعة 8 ماي 1945 قالمة

Université 8 Mai 1945 - Guelma

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la terre et de l'Univers



Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité/Option : Immunologie Appliquée

Département : Biologie

Cancer colorectal dans la maladie inflammatoire chronique de l'intestin : risque, pathogenèse, prévention et diagnostic.

Présenté par :

M^{elle} KECHITI Chahra

M^{elle} AOUILMIA Chaima

M. CHOUIAL Lotfi

Devant le jury composé de :

Président : M. GRARA Noujoud (Pr) **Université de Guelma**

Examineur : M. HEMICI Ahmed (MCB) **Université de Guelma**

Encadreur : M. OUMEDDOUR Abdelkader (MCA) **Université de Guelma**

2019/2020

Remerciements

Nous tenons à remercier avant tout Dieu le tout puissant de nous avoir guidé toutes ces années et nous permis de réaliser ce travail en nous donnant la force, la patience et la volonté.

Nous remercions s'adressent à Monsieur **GRARA Noujoud** maître de conférences à l'université 8 Mai 1945, Guelma, d'avoir accepté de présider le jury.

Nous remercions aussi Monsieur **HEMICI Ahmed** maître de conférences à l'université 8 Mai 1945, Guelma, d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Nous exprimons nos profondes gratitude et nos sincères remerciements à Monsieur **OUMEDDOUR.A maître**-assistant à l'université 8 Mai 1945, Guelma, qui nous accordait de diriger ce travail, sa précieuse aide, sa disponibilité, ses encouragements et ses conseils.

Nous exprimons notre gratitude à toute la famille de l'immunologie présente au département. Nos chers enseignants : Madame **BENJADDOU.D**, Madame **MAIRIF**, Madame **BOUKAMARA** et Monsieur **YOUNSI**. Qui nous avons soutenu durant ces trois ans de spécialité.

Nos vifs remerciements à tous nos professeurs de notre département de Biologie qui ont contribué à notre formation notre premier cycle d'étude jusqu'à la fin notre cycle universitaire.

DÉDICACE

Je dédie ce modeste travail

Tout d'abord louange à Allah qui m'a guidé sur le droit chemin tout au long de mes études et m'a inspiré les bons pas.

A la lumière de mes yeux MA MERE qui m'apporté son appui durant toutes mes années d'études, pour sa sacrifice et soutien qui m'ont donné confiance, courage et sécurité.

Et deuxièmement à mon CHER PERE qui m'encourageait toujours et me Soutenait sa présence auprès de moi ne me laisse manqué de rien que Dieu une garde mon père, je lui souhaite longue vie et de bonne santé.

Et troisièmement à mon fiancé MOHAMED qui m'encourageait toujours moralement, je lui souhaite longue vie et bonne santé.

Puis je dédie ce travail à

Mes chères sœurs, Mes frères, les petits enfants de ma sœur et mon frère, a tous mes oncles, mes tantes, mes cousins, mes voisins.

A tous les membres de la famille KECHITI.

Mes chères amies : ROUMAISSA, KHAWLA, NOUR, HADJER, KHOULOU, MANEL.

Et en fin A toute la promotion d'immunologie appliqué 2020.

CHAHRA

DÉDICACE

En ce jour discriminant, Je tiens en premier lieu à remercier le tout puissant
« Dieu »

Pour d'avoir protégé et aider à achever ce travail.

Après de longues années d'études,

Que j'ai le plaisir de dédier :

A ma mère ; qui a été le soutien tous au long de mon parcours universitaire.
Elle n'a pas cessé de prier et d'implorer Dieu afin que mes rêves se muent en
réalité.

Je ne peux à l'occasion que leur souhaiter une longue vie et une meilleure
santé.

A mon seul et unique frère Aymen.

A ma cousine adorée HASIBA.

A tous mes cousins MOHAMED, ALWARDI, ABD ALGHANI et HACEN

Je leurs souhaite santé et bonheur.

A mes très chères amies ; WIDAD, KHOULOUUD, HIND et AMEL.

A tous les profs qui m'ont enseigné durant tout mon parcours universitaire

A toute la promotion Immunologie Appliquée

A tous ceux qui ont contribué, de loin ou de près pour réaliser ce travail.

Et, merci à tous ceux que j'ai oublié, qu'ils m'en excusent

Que ce travail soit pour moi une nouvelle fenêtre ouverte sur le monde

Que je veux parcourir.

Que les chemins de l'amour et de la prospérité m'éclairent à jamais.

CHAYMA

DÉDICACE

Je dédie ce modeste travail tout d'abord à la mémoire de ma très chère mère
Qu'Allah lui accorde le paradis Firdaous ; et à mon cher père mon premier
modèle, ma source de force et d'espoir ;

A mes chers grands parents et toute la famille, mes frères, mes amis : je vous
souhaite une vie heureuse et pleine de succès.

Lotfi

Liste des abréviations

ACE : Antigène carcino- embryonnaire	IMC : Indice de masse corporelle
ADK : Adénocarcinome	INF : Interféron
AG : Antigène	IRM : Imagerie par résonance magnétique
AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens	KRAS : Kirsten RAT Sarcom
APC : <i>Adenomatous polyposis coli</i>	LB : Lymphocyte B
AURKA : <i>Aurora- kinase A</i>	LBDC : Lavement baryte en double contraste
BAX : Bcl2- associated x protein	LDH : <i>Lactate déshydrogénase</i>
BRAF2 : <i>V-RAF Murine sarcoma viral oncogene homologue B1</i>	LOH : <i>Loss of Hetrozygoty</i>
BUB : <i>Bidding uninhibited by benzimidazoles</i>	LTB4 : Leukotriene B4
CA : Antigène carbohydate	LTD4 : Leukotriene D4
CCR : Cancer colorectal	MC : Maladie de crohn
CIMP : <i>CPG Island methylator phenotype</i>	MGMT : <i>Methyl Guanine DNA Methyl Transferase</i>
CIN : Chromosomal Instabilité	MICI : Maladie inflammatoire intestinal chronique
CpG : Cytosine- phosphate- guanine	MII : Maladie inflammatoire de l'intestin
EGF : <i>Epidermal growth factor</i>	MLH : Mult L homolog
ELAM-1 : Endothelial cell leukocyte adhesion molecule-1	MMR : Mutation Mismatch Repair
FOXP3+ : <i>Forkheadbox protein 3</i>	MSH2 : <i>Microsatellite high 2</i>
GDP : Guanosine-Di- phosphate	MSI : Instabilité micro- satellitaire
GICA : Gastro- intestinal carbohydate Antigène	NFS : Numération formule Sanguine
GTP : Guanosine- triphosphate	NK : cellules Natural killers
hMLH 1 : human mutL homolog 1	NOD : <i>Nucleotide- binding oligomerization domain</i>
hMHS : human mutS homolog	OMS : Organisation Mondiale de la santé
hPMS1 : human postmeiotic segregation 1	PGE2 : Prostaglandine
HNPCC : <i>Hereditary non polyposis colorectal cancer</i>	PM : Présence de Métastases
HRAS : <i>Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog</i>	PMS2 : <i>Postmeitic segregation increased 2</i>
ICAM-1 : <i>Intercellular adhesion molecule</i>	PN : Polynucléaires
RCH : Recto hémorragique	P53 : protéine 53
TCR : T cell Receptors	RAS : RAT Sarcoma des ganglions lymphatique ont été ou non envahis. M , Métastase et signale la présence ou l'absence de métastases.
TH : <i>T helper</i>	TP53 : Tumeur protéine 53
THBS1 : Thrombospondine 1	VCAM-1 : <i>Vascular cell adhesion molecule -1</i>
TNM : T : Tumeur et correspond à la taille de la tumeur. N : Node, ou ganglion.	VEGE : <i>Vascular endothelial growth factor</i>
	WNT : <i>Wingless- related MMTV Integration.</i>

الملخص:

سرطان القولون والمستقيم هو ورم خبيث يصيب بطانة القولون أو المستقيم. يتطور في الغالب إلى ورم حميد يسمى ورم غدي أو ورم حميد. يتم تشخيص سرطان القولون والمستقيم في أغلب الأحيان (95% من الحالات)، لدى رجل أو امرأة فوق سن الخمسين مع غلبة الرجال. يتطور السرطان بدون أعراض ولكنه قد يكون مصحوباً بنزيف في المستقيم أو فقر الدم بسبب نقص الحديد أو حتى علامات وظيفية غير محددة: ألم في البطن أو تغيرات في عبور البطن أو فقدان الوزن.

تشمل عوامل الخطر للإصابة بسرطان القولون والمستقيم العمر فوق 50 سنة لكلا الجنسين، مرض التهاب الأمعاء، العوامل الشخصي أو العائلية، والعوامل الوراثية (داء البوليبيات الغدي العائلي، أو سرطان القولون والمستقيم الوراثي، وما إلى ذلك)، الإفراط في تناول اللحوم الحمراء أو الكحول والتدخين والسمنة. تكون سرطانات القولون والمستقيم متقطعة في 80% من الحالات، وتحدث في سياق عائلي في 15% من الحالات وترتبط بالاستعداد الوراثي في 5% من الحالات.

يمثل سرطان القولون والمستقيم مشكلة صحية عامة رئيسية حقيقية، وتزايد وتيرته تدريجياً بين سكان الجزائر. إنه السبب الثاني للوفاة بالسرطان في الجزائر، ويحتل المرتبة الثالثة في العالم من حيث الإصابة بالسرطان. تتطلب إدارة سرطانات القولون والمستقيم منهجاً متعدد التخصصات يشارك فيه الجراح، أخصائي الأورام، أخصائي الجهاز الهضمي وأخصائي الأشعة وأخصائي الأمراض.

الكلمات المفتاحية:

سرطان القولون والمستقيم، مرض التهاب الأمعاء، العوامل الوراثية، الورم الحميد.

Résumé

Le cancer colorectal est une tumeur maligne de la muqueuse du côlon ou du rectum. Il se développe majoritairement à une tumeur bénigne, appelée polype adénomateux ou adénome. Le cancer colorectal est diagnostiqué le plus souvent (95 % des cas) chez un homme ou une femme âgée(e) de plus de 50 ans avec une prédominance masculine. Le cancer se développe sans symptôme mais peut être accompagné de rectorragies, d'une anémie ferriprive, voire de signes fonctionnels aspécifiques : douleurs abdominales, modifications du transit abdominal ou amaigrissement.

Les facteurs de risque de cancer colorectal regroupent l'âge supérieur à 50 ans des deux sexes, les maladies inflammatoires intestinales, un antécédent personnel ou familial, une prédisposition génétique (une polypose adénomateuse familiale, ou cancer colorectal héréditaire polyposique), la consommation excessive de viande rouge ou d'alcool, le tabagisme et l'obésité. 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.

Le cancer colorectal présente un véritable problème majeur de santé publique, sa fréquence est en croissance progressive dans notre population algérienne. Il est la 2ème cause de mortalité par cancer en Algérie, et classé le 3ème cancer le plus fréquent dans le monde. La prise en charge des cancers colorectaux métastatiques nécessite une approche multidisciplinaire qui voit la participation de : chirurgien, oncologue, gastroentérologue, radiologue et anatomopathologiste.

Les mots clés : cancer colorectale, maladies inflammatoires intestinales, prédisposition génétique, adénome.

Abstract:

Colorectal cancer is a malignant tumor in the lining of the colon or rectum. It mostly develops into a benign tumor, called an adenomatous polyp or adenoma. Colorectal cancer is diagnosed most often (95% of cases), in a man or a woman over 50 years old with a predominance of men. The cancer develops without symptoms but may be accompanied by rectal bleeding, iron deficiency anemia, or even nonspecific functional signs: abdominal pain, changes in abdominal transit or weight loss.

The risk factors for colorectal cancer include age over 50 years of both sexes, inflammatory bowel diseases, a personal or family history, a genetic predisposition (familial adenomatous polyposis, or hereditary polyposis colorectal cancer, etc.), excessive consumption of red meat or alcohol, smoking and obesity. 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.

Colorectal cancer presents a real major public health problem; its frequency is gradually increasing in our Algerian population. It is the second cause of cancer death in Algeria, and ranked the third most common cancer in the world. The management of metastatic colorectal cancers requires a multidisciplinary approach, which sees the participation of surgeon, oncologist, gastroenterologist, radiologist and pathologist.

Key words: colorectal cancer, inflammatory bowel disease, genetic predisposition, adenoma.

Liste des Figures

Figure 1	Formation du transsudat et d'exsudat	4
Figure 2	Processus de résolution et de réparation tissulaire	5
Figure 3	Comparaison entre les deux MICI : MC et CU.....	9
Figure 4	Représentation schématique d'une paroi intestinal (A : atteinte de MICI, B : Saine).....	10
Figure 5	Facteurs immunitaires et génétiques de la RCH	13
Figure 6	L'impact des facteurs environnementaux sur la pathogénèse des MICI	14
Figure 7	Les cytokines impliquées dans la pathogénèse des maladies inflammatoires de l'intestin	16
Figure 8	Séquences d'évolution d'un adénome en cancer	22
Figure 9	Les différents phénomènes responsables de l'instabilité chromosomique	29
Figure 10	La Voie de p53	33
Figure 11	Schéma montrant les 5 stades par lesquels peut passer un cancer colorectal	35

Liste des Tableaux

Tableau 1: Origine cellulaires et effets des principaux médiateurs impliqués dans le développement de la réaction inflammatoire (Ayadi et al., 2018).	7
Tableau 2: Les symptômes des maladies intestinales (MC, RCH, CU) (Marty et Kevin, 2012).	11
Tableau 3: Les stades du CCR	34
Tableau 4 : Grade de différenciation OMS	36

Sommaire

Liste des abréviations.....	I
المخلص.....	II
Résumé.....	III
Abstract.....	IV
Liste des Figures.....	V
Liste des Tableaux.....	VI
Introduction -----	1

CHAPITRE I: L'inflammation

1. L'inflammation-----	3
1.1. L'inflammation aiguë-----	3
1.1.1. La phase vasculaire-----	3
1.1.2. La phase cellulaire-----	4
1.1.3. La phase résolution-----	5
1.2. L'inflammation chronique-----	6
1.3. Les médiateurs de l'inflammation-----	7
1.4. Les pathologies intestinales-----	8
1.4.1. Maladie de crohn-----	8
1.4.2. Colite ulcéreuse-----	9
1.4.3. Rectocolite hémorragique-----	9
1.5. Les symptômes-----	11
1.6. Les facteurs de risques-----	11
1.6.1. Les facteurs immunologiques-----	11
1.6.2. Facteurs génétiques-----	12
1.6.3. Facteur environnement-----	13
1.7. Physiopathologie MICI-----	14
1.8. Diagnostic de MICI-----	16
1.9. Traitements MICI-----	17
1.9.1. Traitement médical-----	17
1.9.1.1. Les antibiotiques-----	17
1.9.1.2. Les 5-aminosalicylés ou 5-ASA-----	17
1.9.1.3. Corticostéroïdes-----	17
1.9.1.4. Les Flagyles :-----	18
1.9.1.5. Immunosuppresseurs-----	18
1.9.1.6. Biothérapie (Anti TNF α)-----	18
1.9.2. Traitement chirurgical-----	18
1.10. Complications MICI-----	19
1.11. Evolution MICI-----	19
1.12. Autres types de MII-----	19
1.12.1. Colite ischémique-----	19
1.12.2. Colite de diversion-----	20
1.12.3. Entérite radique-----	20
1.12.4. Colite microscopique-----	20

CHAPITRE II: Cancer colorectal

2. Définition du cancer-----	22
2.1. Définition de cancer colorectal-----	22
2.2. Tumeurs bénignes du colon-----	23
2.2.1. Foyer de cryptes aberrantes-----	23
2.2.2. Les adénomes (les polypes)-----	23

2.2.2.1. Les polypes non adénomateux -----	23
2.2.2.2. Les polypes adénomateux -----	23
2.3. Épidémiologie-----	23
2.3.1. Dans le monde-----	23
2.3.2. En Algérie -----	24
2.4. Facteurs de risques -----	24
2.4.1. Age et sexe -----	24
2.4.2. Facteurs alimentaires -----	24
2.4.2.1. Alimentation riche en graisse -----	24
2.4.2.2. Alcoolisme-----	24
2.4.2.3. Tabagisme -----	24
2.4.2.4 Obésité et calories-----	24
2.4.3. Facteurs héréditaires et génétiques -----	25
2.4.4. Maladies inflammatoires chroniques-----	25
2.4.5. Autres facteurs-----	25
2.5. Les différents types de cancers du colon-----	25
2.5.1. Les CCR Sporadique -----	26
2.5.2. Formes héréditaires du cancer colorectal-----	26
2.5.2.1. Syndrome de Lynch (HNPCC) -----	26
2.5.2.2. Polypose adénomateuse familiale atténuée-----	26
2.5.2.3. Polypose adénomateuse familiale PAF -----	26
2.5.2.4. Polypose liée à MUTYH-----	27
2.6. Mécanisme moléculaire de la cancérogénèse colorectal-----	27
2.6.1. Processus initiateurs de la carcinogenèse -----	27
2.6.1.1. L'instabilité chromosomique (CIN) -----	28
2.6.1.2. L'instabilité micro satellitaire (MSI) -----	29
2.6.1.3. L'hyperméthylation des îlots CpG (CIMP) -----	30
2.6.2. Les voies de signalisation -----	31
2.6.2.1. Voie Wnt/APC/ β - caténine -----	32
2.6.2.2. Voie K-ras et PI3K/Akt -----	32
2.6.2.3. Voie p53-----	32
2.7. Stade tumoral-----	33
2.7.1. Les stades de cancer colorectal selon classification TNM -----	33
2.7.1.1. Les stades de cancer colorectal selon la classification TNM -----	34
2.7.1.2. Le grade de différenciation : -----	35
2.8. Diagnostic-----	36
2.8.1. Interrogatoire et examen clinique-----	36
2.8.2. Examen complémentaire -----	36
2.8.2.1. Coloscopie totale -----	36
2.8.2.2. Biologie -----	37
2.8.2.3. Imagerie -----	37
2.9. Traitement -----	37
2.9.1. Chirurgie-----	37
2.9.2. Chimiothérapie -----	37
2.9.2.1. Chimiothérapie adjuvante-----	38
2.9.2.2. Chimiothérapie néo-adjuvant -----	38
2.9.2.3. Chimiothérapie palliative -----	38
2.9.3. Radiothérapie -----	38
2.9.4. Thérapie ciblée -----	38
2.10. Pathogénèse -----	38

2.11. Prévention	40
2.11.1. Prévention primaire	40
2.11.2. Prévention secondaire : le dépistage	40
2.11.3. La prévention du cancer colorectal et les habitudes de vie	40
2.11.3.1. Alcool	41
2.11.3.2. Tabac	41
2.11.3.3. Réduction de la consommation de viandes et de charcuteries	41
2.11.3.4. Augmentation de la consommation de fibres alimentaires	41
2.11.3.5. La consommation de laitages	41
2.11.3.6. Augmentation de l'activité physique	42
2.11.4. Tests de dépistage du cancer colorectal	42
2.11.4.1. Recherche de sang occulte dans les selles	42
2.11.4.2. Sigmoidoscopie souple	42
2.11.4.3. Coloscopie	42
2.11.4.4. Lavement baryté en double contraste (LBDC)	43
2.11.5. Orientation future en matière du dépistage du cancer colorectal	43
2.11.5.1. Coloscopie virtuelle	43
2.11.5.2. Dépistage moléculaire des cellules épithéliales du colon dans les selles	43
Conclusion	44
Référence Bibliographique	45

Introduction

Introduction

Le cancer colorectal constitue une part importante de la charge mondiale de morbidité et de cancer : environ 1 million de nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année et plus d'un demi-million de personnes décèdent de cette pathologie dans le monde, soit environ 8% de tous les décès seront liés au cancer colorectal (**Gingras et Béliveau, 2011**).

Le cancer colorectal (CCR) occupe le second rang des affections malignes en termes d'incidence et de mortalité dans les pays riches (Amérique du Nord, Nouvelle Zélande, Australie, Europe). En France, le cancer colorectal est le premier cancer chez les deux sexes confondus. Il est plus rare en Amérique du Sud, en Asie à l'exception du Japon. Il est surtout rare en Afrique (la race noire) (**Mallem, 2010**). En Algérie, le cancer colorectal est classé en troisième position, après le cancer du poumon et de la vessie, chez l'homme et le cancer du sein et du col utérus, chez la femme (**Bouزيد, 2013**).

Les CCR constituent l'une des complications les plus redoutables de la recto-colite hémorragique (RCH) et de la maladie de Crohn colique (MC). Les CCR survenant sur maladie inflammatoire cryptogénétique de l'intestin constituent 1 à 2% de l'ensemble des CCR. Le risque de CCR augmente avec l'âge précoce au moment du diagnostic de la MICI, la longue durée d'évolution de la maladie et l'atteinte pancolitique.

Plusieurs méthodes ont été proposées pour prévenir la survenue de ces cancers dont la surveillance recto-colique endoscopique régulière associée à de multiples biopsies afin de détecter les lésions de dysplasie. Les MICI augmentent le risque de CCR et la surveillance est basée sur l'endoscopie et les biopsies (**La Tunisie Médicale, 2012**).

Le risque de développer CCR est influencé par des facteurs environnementaux, à savoir, le mode de vie, les facteurs alimentaires et certains médicaments, qui peuvent être impliqués dans le déclenchement de certaines affections malignes (**Gataa, 2016**) (**TEIXEIRAE et al., 2014**).

Le CCR a largement bénéficié des progrès thérapeutiques tant chirurgicaux, radiothérapeutiques que médicamenteux, permettent d'éviter souvent une mutilation et de prévenir des récurrences. La surveillance des personnes à risque et la mise en place d'un dépistage systématique, au même titre que celui du cancer du sein ou du col de l'utérus, permettra de sauver chaque année plusieurs milliers de personnes. (**Gataa, 2016**).

Ce mémoire comporte deux chapitres, le premier donne une vue sur le processus de l'inflammation, le deuxième traite la physiologie, la pathogenèse, la prévention et le diagnostic du cancer colorectal. L'objectif de cette investigation est de réaliser une synthèse sur les risques, les pathogenèses du cancer colorectal chez l'homme.

Chapitre I

Inflammation

1 L'inflammation

L'inflammation ou réaction inflammatoire est la réponse de l'organisme à une agression pour origine des éléments physique : chaleur, froid, rayonnements, ionisants... Ou des éléments solides exogènes ou endogènes : pathogènes microbiens, piqure d'insecte, produits chimiques ou biologique, composés issus de la réaction immunitaire (complexes immuns, anticorps cytotoxique...) (**Zerbato, 2010**). Cependant, elle peut avoir des effets néfastes si elle n'est pas régulée. Elle est accompagnée par la production de divers médiateurs inflammatoires tels que les cytokines, les leucotriènes et les prostaglandines (**Noack et al., 2018**). En outre, les cellules inflammatoires peuvent produire des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et de nitrogène qui peuvent déclencher des réactions d'oxydation toxiques, conduisant à des lésions tissulaires (**Majdaiawieh et Fayyad, 2015**).

L'inflammation peut être aiguë ou chronique. La première est une réponse immédiate de courte durée, habituellement, elle disparaît spontanément ou avec un traitement. Toutefois, elle peut évoluer vers une inflammation chronique à laquelle plusieurs maladies peuvent être liées qui persiste dans le temps (plusieurs semaines, mois ou années) (**Kadi, 2018**).

1.1 L'inflammation aiguë

C'est une réponse immédiate à un agent agresseur de contre durée (quelques jours, semaines) d'installation souvent brutale (**Boulahfa et al., 2017**), L'inflammation aiguë est caractérisée par quatre phénomènes typiques qui sont : l'œdème, la douleur, la chaleur et la rougeur. Sa guérison est spontanément ou à l'aide d'un traitement, mais elle peut laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante (**Guezgouz et Remdani, 2018**). L'inflammation aiguë se déroule en trois grandes phases :

1.1.1 La phase vasculaire

La phase vasculaire comporte une vasoconstriction artériolaire extrêmement brève, de quelques secondes, de type réflexe sous l'action du système nerveux sympathique. Elle est très rapidement ressentie puisque douloureuse, expliquée par la libération d'histamine, de sérotonine et de kinine (**Weill et al., 2003**). Ces médiateurs activent les plaquettes présentes dans la circulation, ce qui conduira à une vasodilatation des vaisseaux sanguins. En conséquence, le débit local est augmenté et la perméabilité des capillaires est exacerbée, ce qui explique l'extravasation des protéines plasmatique et cellules sanguines vers les tissus

diapédèses. L'augmentation du débit microcirculatoire au niveau du site enflammé explique partiellement l'apparition de la chaleur et de la rougeur (**Kumar et al, 2007**).

Les facteurs vasoactifs, additionnés de facteurs chimiotactiques et de l'expression des molécules d'adhérence favorisent le recrutement des cellules inflammatoires dans le foyer lésionnel et déclenchent ainsi la phase cellulaire (**Kadi, 2018**).

Les modifications vasculaires, permettent la migration des leucocytes hors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel et déclenche alors la phase cellulaire (**Sellal, 2009**).

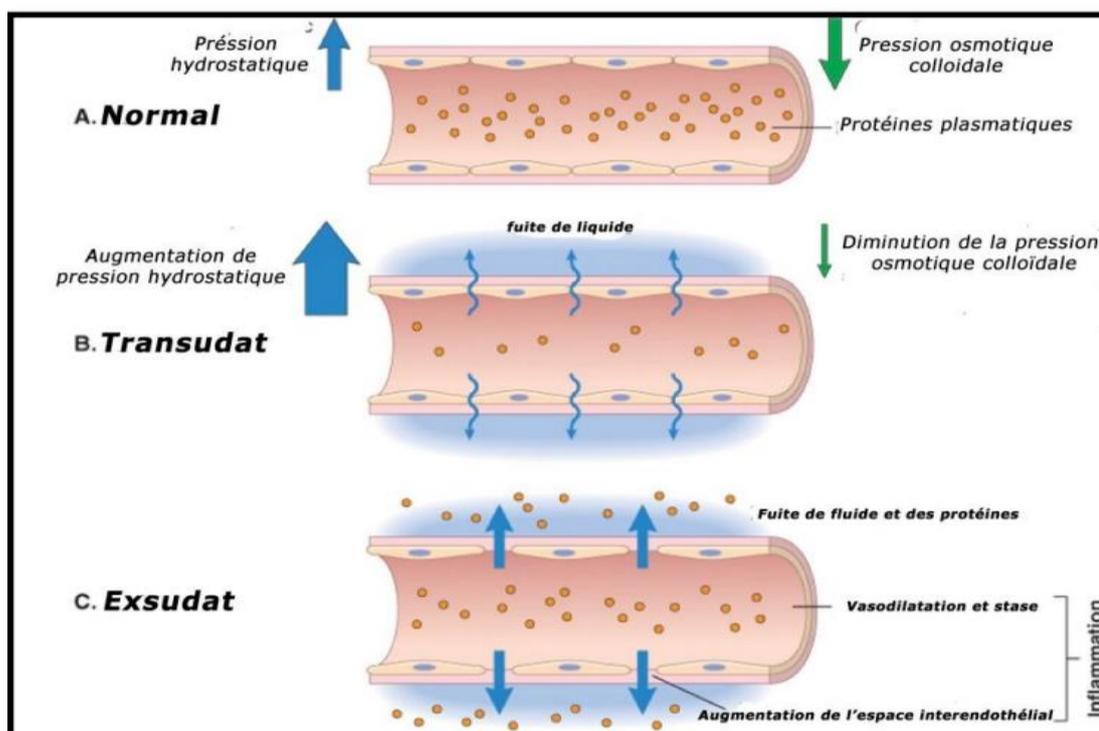


Figure 1: Formation du transsudat et d'exsudat (**Boulahfa et Bourouba, 2017**).

1.1.2 La phase cellulaire

Cette phase fait suite à la réponse vasculaire, elle implique surtout les cellules endothéliales et les leucocytes circulants. Elle commence lorsque se trouvent rassemblés un grand nombre de polynucléaires. Les polynucléaires la première cellule qui migrent vers le site enflammé, sont progressivement remplacés sur le site inflammation par les cellules monocytes (**Boulahfa et Bourouba, 2017**). Les polynucléaires et les macrophages phagocytent les bactéries, les microcristaux et les débris de tissus nécrosés, phagocytose facilitée par les

substances opsonisantes que sont les IgG et le C3b ayant des récepteurs sur la membrane de ces phagocytes (Pasquier, 1995).

Lors de la phagocytose, l'agent pathogène est internalisé par invagination de la membrane plasmique des polynucléaires, afin de former un phagosome. Les granules cytosoliques fusionnent à ce phagosome en déversant leur contenu hautement toxique dans le milieu intracellulaire forment ainsi ce qu'on appelle un phagolysosome ou dans le milieu extracellulaire lorsque l'agent pathogène possède une masse moléculaire élevée (Klebanoff et al., 1992).

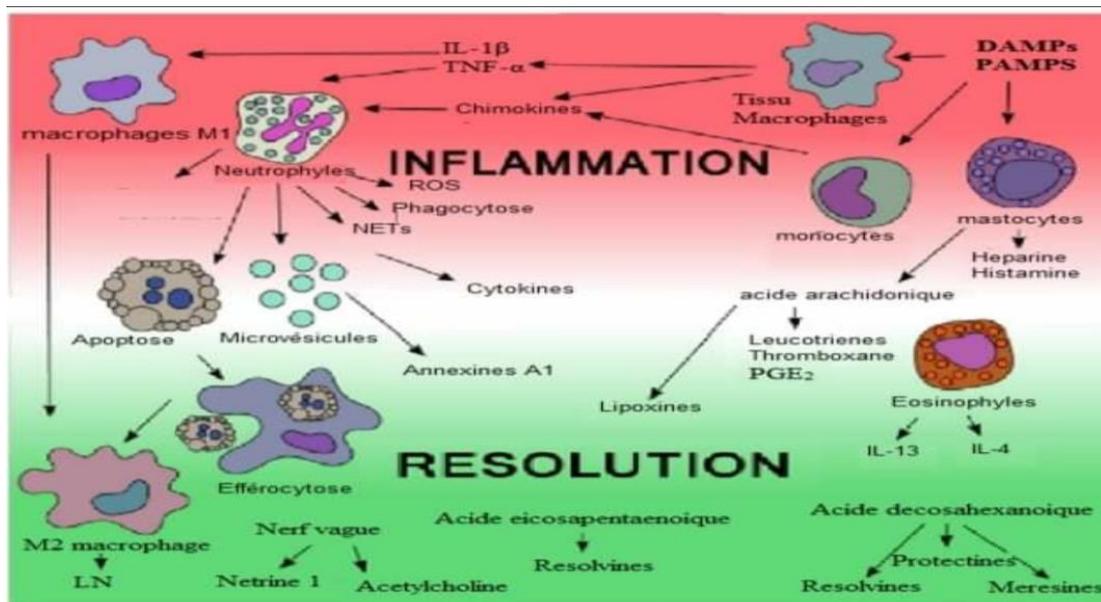


Figure 2: Processus de résolution et de réparation tissulaire (Kadi, 2018).

1.1.3 La phase résolution

La résolution ou réparation de l'inflammation est à l'origine de la réparation tissulaire. Cela dépend du degré des lésions tissulaire (Weill et al., 2003).

Après un séjour de 24 à 48 heures, les neutrophiles s'engagent massivement vers la voie de l'apoptose, en réponse à divers signaux, notamment la diminution des messagers de survie (Ward et al., 2002). Les neutrophiles apoptotiques sont rapidement phagocytés par les macrophages, donnant à ces derniers un signal qui remplace leur synthèse de cytokines pro-inflammatoires par celle de cytokines anti-inflammatoires (Fadok et al., 1998).

Il en découle que la phagocytose des neutrophiles apoptotiques par macrophages, joue un rôle déterminant lors de la résolution de l'inflammation et de la réparation tissulaire

(Marsolais, 2005). Elle aboutit à une cicatrice si le tissu lésé ne peut régénérer ou lorsque la destruction tissulaire a été très importante et/ ou prolongée. La réparation peut aboutir à une restitution intégrale du tissu, il ne persiste alors plus de trace de l'agression initiale et de l'inflammation qui a suivi (Weill et al., 2003).

1.2 L'inflammation chronique

L'inflammation chronique est définie par la présence de lymphocytes, macrophages, et plasmocytes dans les tissus. Dans de nombreux cas, la réponse inflammatoire chronique persiste dans le temps (plusieurs semaines, mois ou années). Il est prouvé que les macrophages dans ces lésions produisent une série de médiateurs pro-inflammatoires qui activent les fibroblastes pour fixer le collagène et activer les autres macrophages et lymphocytes pour libérer des médiateurs responsables des réponses inflammatoires.

L'inflammation chronique est initialement déclenchée par des réponses vasculaires qui impliquent l'apparition de molécules d'adhésion sur la surface des cellules endothéliales qui vont spécifiquement entraîner l'adhésion des lymphocytes et des monocytes, et permettent leur transmigration dans le compartiment extravasculaire (Charles et al., 2010). Tout comme dans la réponse inflammatoire aiguë, les lymphocytes et les monocytes, subissent un processus d'activation qui favorise l'adhérence et la transmigration de ces cellules dans le compartiment extravasculaire. En tout type de réponse inflammatoire, les différences entre les types de molécules d'adhésion exprimée sur les cellules endothéliales détermineront le type de leucocytes qui migrent (Boulahfa et al., 2017). Et parmi ces inflammations l'inflammation chronique intestinale (MICI), sont très probablement à des siècles. Certaines descriptions anatomo-cliniques remontant à l'antiquité sont compatibles avec le diagnostic de MICI.

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales qui regroupent deux formes principales : la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Sont des inflammations chroniques du tube digestif pouvant atteindre le rectum et le colon pour la RCH et tout le tube digestif pour la MC. Il s'agit de maladies chroniques évoluant par poussées entrecoupées de périodes de rémission (Ouaïi, 2019).

Une troisième entité peut être ajoutée dans les MICI : la (colite indéterminée), présentant les caractéristiques d'une colite idiopathique pour laquelle l'ensemble des examens réalisés ne permet pas de trancher entre maladie de Crohn et recto-colite (Afenia et Major, 2017).

1.3 Les médiateurs de l'inflammation

On appelle médiateurs de l'inflammation toute molécules pouvant agir sur les acteurs de la réaction inflammatoire et pouvant moduler et réguler la réponse inflammatoire. Ils interviennent ainsi à toutes les étapes de la réaction, que ce soit à l'initiation, pendant la phase aiguë ou lors de la terminaison. On peut classer les médiateurs selon leurs origines (Zeraoula et al., 2018).

Le tableau 1 résumé l'origine et les effets des plus importants médiateurs de l'inflammation.

Tableau 1: origine cellulaires et effets des principaux médiateurs impliqués dans le développement de la réaction inflammatoire (Ayadi et al., 2018).

Médiateurs	Origine cellulaire	Effets
Histamine	Mastocytes, basophiles, Eosinophiles et plaquette.	Assure la vasodilatation, augmente la perméabilité vasculaire, induit l'expression des molécules d'adhésion sur l'endothélium vasculaire.
Sérotonine	Mastocytes et plaquettes.	Augmente, la perméabilité vasculaire, dilate les capillaires et stimule la contraction des muscles lisses.
Facteur activateur des plaquettes (PAF)	Plaquette, neutrophile, monocytes et cellules endothéliales.	Assure la vasodilatation, augmente l'adhésivité de la paroi vasculaire, stimule la broncho construction, l'agrégation des plaquettes et la libération des médiateurs qu'elles renferment, induit la production des EOR et la libération des enzymes lysosomiales par les neutrophiles, les éosinophiles et les macrophages.
Kalicroïne	Présente dans le plasma	Transforme et active le système des kinines.
Plasmine	Présente dans le plasma	Clive le composant du complément C3 pour générer le C3a et le C3b
Leucotriènes : LT4, LTD4, LTE	Essentiellement par les leucocytes	Augmente la perméabilité des micro-vaisseaux.
LTB4	Essentiellement par les leucocytes	Augmente la perméabilité vasculaire et le flux sanguin locale, induit la libération des enzymes lysosomiale et la production des EOR et attire et active les cellules inflammatoires.

Prostaglandine E2	Essentiellement par les leucocytes	Provoque la vasodilatation, renforce l'action de l'histamine, de la bradykinine et des leucotriènes, augmente la sensibilité des neurones et est responsable de la douleur.
Bradykinine	Présente dans le plasma sous forme de kininogènes	Accroît la vasodilatation, la perméabilité vasculaire et stimule la contraction des muscles lisses
Facteur de Hageman (XII)	Présente le plasma et est activé par l'adhésion des plaquettes.	Implique dans la cascade de coagulation.
Thrombine	Présente dans le plasma	Catalyse la transformation du fibrinogène en fibrine et induit la libération de la sérotonine des plaquettes.
Fibrine	Présente dans le plasma, formé à partir du fibrinogène.	Intervient dans la formation du caillot sanguin.
IL-8	Monocytes, macrophages, plaquettes et lymphocyte.	Active le chimiotactisme des neutrophiles, des monocytes et des macrophages. Induit la libération des enzymes lysosomiales et la production des EOR. Intervient dans la préparation tissulaire.
C3a	Fraction C3 du complément inactif.	Provoque la dégranulation des mastocytes.
C5a	Fraction C5 du complément inactif.	Provoque la dégranulation des mastocytes et des neutrophiles, exerce un effet chimiotactique envers les phagocytes et stimule la contraction du muscle lisse.

1.4 Les pathologies intestinales

1.4.1 Maladie de Crohn

La maladie de Crohn est la forme la plus fréquente de maladies inflammatoires intestinales dans le monde entier. Elle se caractérise par la formation de sténoses, de fistules, d'ulcères et de granulomes dans la muqueuse (**Afenia et Major, 2017**). MC est une maladie inflammatoire transmurale qui peut toucher l'ensemble du tube digestif, de la bouche à l'anus, il existe typiquement une atteinte discontinue du tractus digestif plus ou moins associée au développement de complication (sténose, fistule et abcès) (**Benabdoune et Zourane, 2018**). Les manifestations cliniques de MC peuvent inclure de diarrhée sanglante, la malnutrition, douleurs abdominales et perte de poids, l'arthropathie ou troubles de la peau, se produisent rarement.

La maladie de Crohn est caractérisée par une inflammation chronique de la muqueuse intestinale. Cette inflammation résulte de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les cellules du système immunitaire en réponse à une agression vraisemblablement infectieuse (Afenia et Major, 2017).

1.4.2 Colite ulcéreuse

La colite ulcéreuse est une maladie chronique (évolutive) touchant le colon. La maladie est caractérisée par l'inflammation et l'ulcération de la muqueuse du colon, ou de sa membrane la plus profonde. De minuscules lésion ouvertes, ou ulcères, se forment à la surface du revêtement, ou elles saignent et produisent du pus et du mucus (Marty et Kevin, 2012). La CU ne touche habituellement que le gros intestin, généralement sur une région partant du rectum, juste au-dessus de l'anus, et s'étendant en proximal sur une distance variable selon l'étendue de la maladie (Guenfis et Guermoudj, 2018).

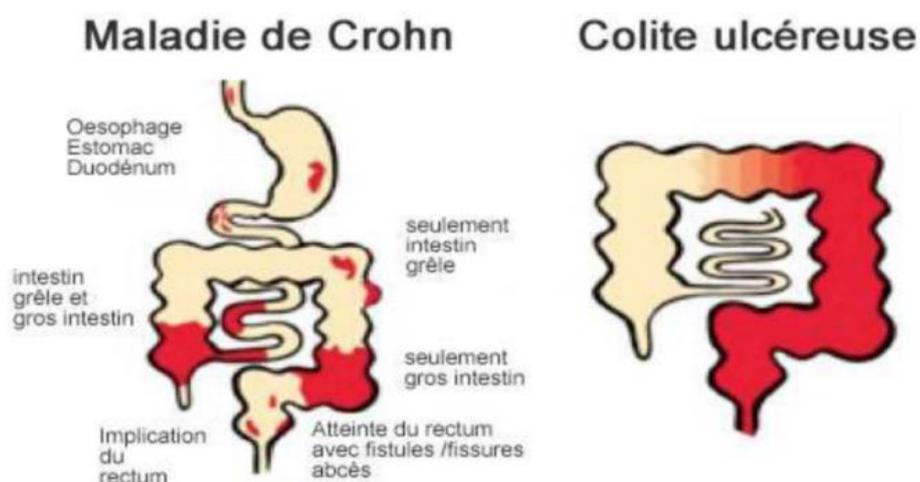


Figure 3: Comparaison entre les deux MICI : MC et CU dans le site de l'inflammation (Guenfis et Guermoudj, 2018).

1.4.3 Rectocolite hémorragique

La rectocolite hémorragique (RCH) est une maladie inflammatoire du rectum et du gros intestin (colon) (Sadi et Yahiaoui, 2017). Elle se caractérise cliniquement par des ulcérations chroniques récurrentes et superficielles de la muqueuse qui affecte de manière continue et homogène les parties inférieures du tube digestif (Yalaoui et Zaidi, 2017). Les manifestations cliniques principales de la RCH sont la douleur abdominale et la diarrhée muco-sanglante.

Des défauts au niveau de la barrière intestinale ont été rapportés chez les patients atteints de MICI. Dans la RCH, il existe une augmentation substantielle de la sécrétion d'IL-13, l'interleukine principale responsable de l'inflammation et de la chronicité de cette affection. Les patients atteints de la RCH présentent également une réponse Th2 avec une sécrétion accrue d'IL-4, IL-5 et IL-9 (Afenia et Major, 2017).

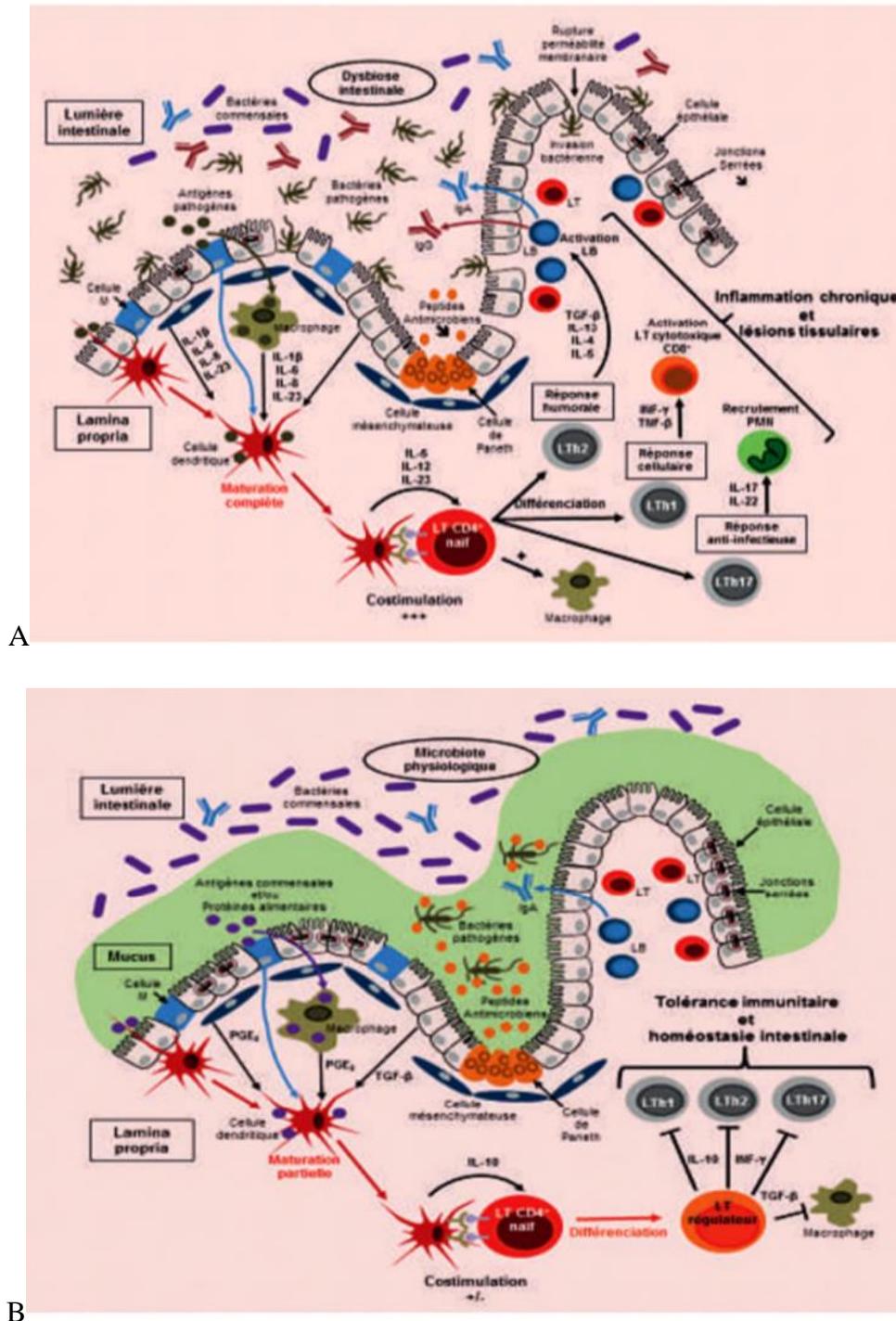


Figure 4: Représentation schématique d'une paroi intestinale (A : atteinte de MICI, B : Saine) (Sadi et Yahiaoui, 2017).

1.5 Les symptômes

Les signes et les symptômes les plus fréquents de la maladie inflammatoire chronique intestinale (MC, RCH, CU) sont les suivants : (**Tableau 2 (Marty et Kevin, 2012)**).

Les maladies	Maladie de Crohn	Recto-hémorragique	Colite ulcéreuse
Les symptômes	Diarrhée, fièvre, lésion dans la bouche et autour de l'anus, crampes et douleurs abdominales, anémie, fatigue, perte d'appétit, perte de poids, douleur et gonflement des articulations.	Diarrhées, les douleurs abdominales, les rectorragies, l'extrême fatigue.	Diarrhée sanglante, fièvre légère, crames et douleurs abdominales, fatigue, perte d'appétit, perte de poids ; douleur et gonflement des articulations.

1.6 Les facteurs de risque

1.6.1 Les facteurs immunologiques

Le système immunitaire inné représente une défense non spécifique contre les pathogènes. L'implication d'un déficit immunitaire inné au cours de la MC a été soulignée par l'identification de NOD2 et TLR comme des gènes de susceptibilité de la MC.

Jusqu'à présent, plus de 11 TLRs, 23 NODs, quelques C-type *lectin-like* molécules et β -*glucan* récepteurs ont été identifiés. Plus récemment, il été montré que NOD2 régule l'expression de certains peptides antimicrobiens dont font partie les défensines et dont l'expression est diminuée au cours de la MC, ce qui contribuerait au défaut d'élimination des microbes.

Ces anomalies du système immunitaire inné sont association à une rupture de tolérance et donc à une inflammation intestinale qui va entraîner une activation excessive du système adaptatif qui va être responsable des lésions intestinales. Cette réponse immunitaire spécifique à des antigènes est médiée par différents types cellulaires résidant dans la paroi intestinale ou recrutée lors du développement d'une inflammation : les lymphocytes B muqueux produisant des immunoglobulines G et A, différentes sous- populations de lymphocytes T de phénotype Th1, Th2 ou Th17, et les lymphocytes T/B régulateurs. Classiquement, la MC est considérée comme étant de phénotypes Th1, et la RCH comme étant de phénotype Th2 (**Bressenot, 2012**).

Tandis que MC favorise par des cytokines telles que l'IL- 12 et TNF α produit suit à la stimulation des PRR à la surface des macrophages et cellules dendritique. Les effecteurs Th1 contribuent normalement à l'élimination des pathogènes intracellulaires bactériens, viraux et fongiques par la sécrétion de cytokines telles que l'IFN γ et l'IL-2.

Par opposition, la RCH est associée à un profil de LT de type 2 (Th2) favorise par la production cytokines des lymphocytes Natural Killers T (LNKT) : IL-5 et IL-13. Il en résulte une production cytokinique par les LTh2 qui se rapproche de celle observée dans l'allergie et l'asthme : IL- 13, IL-5, IL-4, IL-9, IL-25, IL-10. En outre, IL-10 est une cytokine anti-inflammatoire. Elle limite notamment la sécrétion de TNF α et d'IL-12. IL-13 est quant à elle, la cytokine majoritaire de la muqueuse des patients RCH et largement impliquée dans les lésions de l'épithélium intestinal.

1.6.2 Facteurs génétiques

Plusieurs arguments plaident pour une prédisposition génétique à la survenue des MICI.

- Le risque relatif de survenue d'une MICI en cas d'antécédent familial au 1^{er} FDR de MICI.
- Ces analyses d'agrégation familiale indiquent que le risque de développer une MC ou une RCH au sein d'une population apparentée est respectivement de 20-35 et 8-15 fois supérieur à la moyenne en comparaison à une population témoin (**Parkes et Jewell, 2001**).
- Plus d'une trentaine de gènes de susceptibilité ont été décrits.
- Plus eux, le gène NOD2/CARD15 a été identifié comme étant associé à certaines MC. Ce gène code une protéine transmembranaire de l'épithélium digestif capable de reconnaître des composants bactériens et de moduler la réponse immunitaire inné. Mais l'association entre les mutations de CARD15 et la MC restent faibles (**Elsevier, 2008**).

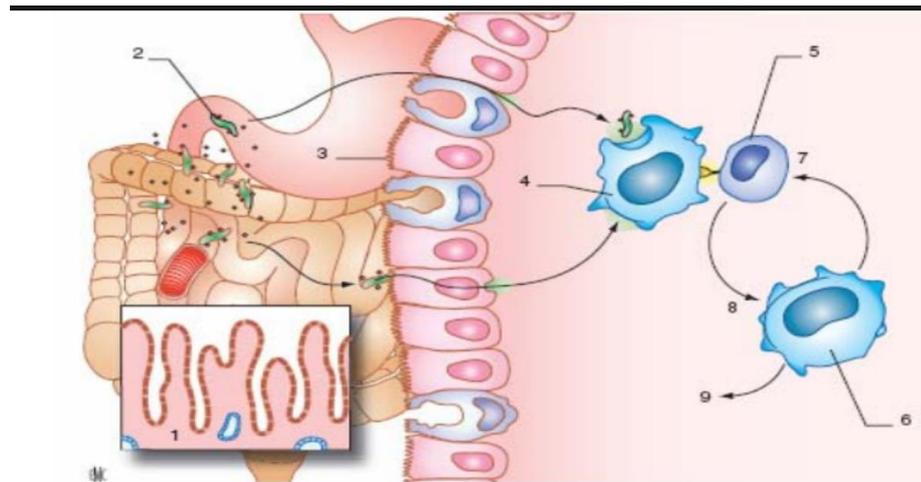


Figure 5: Facteurs immunitaires et génétiques de la RCH (Manal, 2009).

1. Epithélium normal ; 2. Bactérie 3. Barrière épithéliale ; 4. Cellules présentatrice d'antigène ; 5. Type 1 *helper*, lymphocyte T *cell* ; 6. Macrophage ; 7. Macrophage migration inhibitory factor, interleukin (IL)-12, IL-8, IFN-1 ; 9. TNF (tumor necrosis factor), interferon (IFN)-1, IFN-6.

1.6.3 Facteur environnement

De nombreux facteurs de risque environnementaux ont été évoqués dans les MICI mais les seuls clairement établis sont le tabac et l'appendicectomie. Le tabac a des effets opposés au cours des MICI : il (protège) de la RCH mais (favorise) la survenus d'une MC.

- **Fumeur**

Le tabagisme est l'un des principaux facteurs de risque de développer la maladie de Crohn (2). Tandis que le RCH joué un rôle protecteur mais risque augmenter à l'arrêt, et la MC le risque X2 chez fumeur (le surrisque ne disparaît qu'après 4 ans de sevrage), augmente le risque de réintervention, augmente la résistance aux anti-TNF, augmente le risque de fistule est abcès.

- **Origine ethnique**

IBD est présent dans toutes les populations. Cependant, certains groupes ethniques tels que les personnes de race blanche et les juifs ashkénazes ont un risque plus élevé (Santé, 2012).

- **Âge**

IBD peut se produire à tout âge, mais dans la plupart des cas, il commence avant l'âge de 35 ans.

• Région géographique

Les gens qui vivent dans les zones urbaines et les pays industrialisés ont un risque plus élevé de MII. Ceux qui ont des emplois de cols blancs sont également plus susceptibles de développer la maladie. Cela peut être partiellement expliqué par des choix de vie et de l'alimentation. Les gens qui vivent dans les pays industrialisés ont tendance à manger plus de matières grasses et les aliments transformés. IBD est également plus fréquente chez les personnes vivant dans les climats nordiques, où il est souvent froid.

• Le genre

En général, l'EIA affecte les deux sexes de façon égale. La colite ulcéreuse est plus fréquente chez les hommes, alors que la maladie de Crohn est plus fréquente chez les femmes.

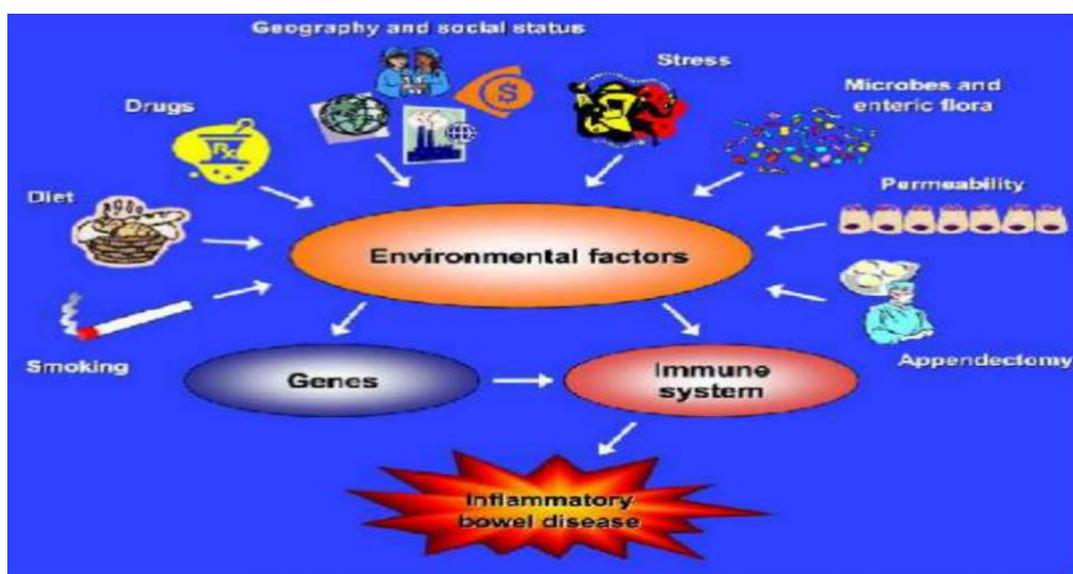


Figure 6: L'impact des facteurs environnementaux sur la pathogénèse des MICI (Drissi, 2017).

1.7 Physiopathologie MICI

Des défauts au niveau de la barrière intestinale ont été rapportés chez les patients atteints de MICI. Les facteurs environnementaux et génétiques contribuent à la perte des mécanismes de contrôle de la flore intestinale comme la diminution de la sécrétion de mucus et de peptide antimicrobiens par les cellules épithéliales (Khor et al., 2011). Cela engendre la mise en place d'une dysbiose intestinale, c'est-à-dire la diminution de la quantité de bactéries <protectrices qui se traduit également par l'inactivation de l'inhibition de la prolifération des bactéries (délétères) (Manichanh et al., 2006). Par ailleurs, en impactant également les jonctions intercellulaires au niveau de l'épithélium, ces facteurs provoquent l'augmentation de la

perméabilité de la barrière physique épithéliale. Ainsi, les bactéries pathogènes pourront être en contact direct et de manière prolongée avec l'épithélium intestinal et envahir la lamina propria, qui aura pour conséquence une activation excessive du système immunitaire muqueux, puis l'apparition d'une inflammation chronique pour aboutir finalement à l'apparition des lésions observée chez les patients (Marcon *et al.*, 2013). D'un point de vue mécanistique, cette activation excessive de la réponse immunitaire se traduit par une augmentation du taux de cytokine pro-inflammation. Les cellules épithéliales, les cellules mésenchymateuses et les macrophages vont synthétiser des cytokines pro-inflammatoires comme IL-1 β , IL-6 et IL-8 au lieu de TGF- β et de PGE2 (prostaglandine E-2) induisant la mutation des cellules dendritiques.

Après migration vers les ganglions lymphatiques mésentériques, les cellules dendritiques matures synthétiseront un fort taux d'IL-12 pro-inflammation au lieu de l'IL-10 et la différenciation des LT CD4⁺ naïfs en lymphocyte T effecteurs LTh1, LTh2 et LTh17 (Mowat, 2003). Finalement, ces LT effecteurs vont amplifier l'inflammation en sécrétant à leur tour des cytokines pro-inflammatoires comme : IFN- γ , TGF- β , IL-4 et IL-17. En effet, les LTh1 permettent l'expansion de la réponse cellulaire en activant les LT cytotoxiques CD8⁺ et les macrophages qui vont permettre l'élimination des bactéries pathogènes. Les LTh2 permettent la mise en place d'une réponse immunitaire humorale qui active les LB sécrétant des IgA et IgG pour combattre l'infection. Quant aux LTh17, ils sont impliqués à la fois dans le recrutement massif des cellules de l'immunité innée comme les neutrophiles responsables des lésions intestinales, mais également dans l'amplification de l'inflammation (Rouabeh *et al.*, 2017).

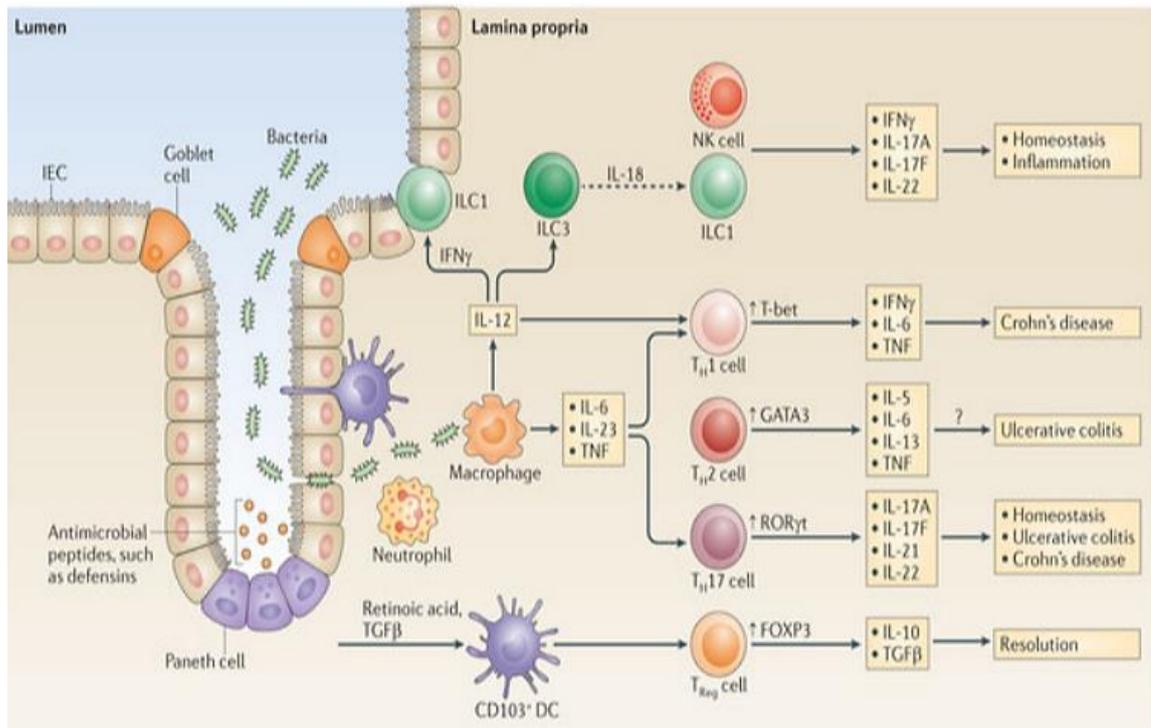


Figure 7: Les cytokines impliquées dans la pathogénèse des maladies inflammatoires de l'intestin (Rouabeh *et al.*, 2017).

1.8 Diagnostic de MICI

Le diagnostic est habituellement établi en période de poussée.

• Atteinte colique

Elle se manifeste souvent par une colite segmentaire limitée. Typiquement plusieurs atteintes intervalles de muqueuse saine entre elles. Des ulcérations irrégulières (atteintes transmursales de la paroi digestive, donc différence avec la RCH), avec épaissement de la paroi colique (atteinte transmurale et non seulement de la muqueuse comme la RCH). Accessible à l'échographie abdominale.

• Atteinte de la grêle

Elle se manifeste par une atteinte de l'iléon terminale le plus souvent mais possible sur d'autres segments. La coloscopie avec iléoscopie permet le diagnostic. Les biopsies recherchent un granulome épithélioïde inflammatoires très évocateur mais inconstant. Dans les formes sévères, l'échographie et la TDM mettent en évidence l'épaississement des segments digestifs atteints (atteinte transmurale), fistule, abcès.

- **Autres localisations**

L'Œsophagienne, gastriques, duodénale possibles bien que plus rares (fibroscopie, transit du grêle, entéroscopie).

- **Atteinte anale**

Se manifeste par une ulcération, fistule. (**Fournet, 2003**).

1.9 Traitements MICI

1.9.1 Traitement médical

La thérapie à long terme pour soigner les patients atteints MICI est généralement multidimensionnelle, elle demande une approche multidisciplinaire par laquelle les gastro-entérologues collaborent avec les chirurgiens, les nutritionnistes, les soignants et les psychologues (**Drissi, 2019**).

1.9.1.1 Les antibiotiques

Sont prescrits pour traiter la prolifération de bactéries dans l'intestin. En particulier, le métronidazole est efficace pour les patients dont le tableau clinique présente des atteintes coliques ou des fistules pré-anales, mais des doses importantes (jusqu'à 750 mg, 3fois/jour) sont nécessaires et potentiellement neurotoxique.

1.9.1.2 Les 5-aminosalicylés ou 5-ASA

Le premier médicament utilisé pour soulager l'inflammation est généralement un dérivé de l'acide 5-aminosalicylique tel que le sulfalazine (**Drissi, 2019**).

Les aminosalicylés sont des molécules de synthèse dérivées de l'acide salicylique qui possèdent des propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes. En raison de son efficacité, le 5-ASA sont très utilisé dans 60 à 70% des cas de RCH pour leurs effets anti-inflammatoires mais également pour réduire le risque de survenu de cancer colorectal.

1.9.1.3 Corticostéroïdes

Le traitement des MICI utilise les propriétés anti-inflammatoires des glucocorticoïdes naturels (cortisone, hydrocortisone ou cortisol) (**Newton, 2000**), et des glucocorticoïdes de synthèse. Ce sont anti-inflammatoires stéroïdiens qui agissent sur la synthèse des médiateurs de l'inflammation (leucotriènes, histamine et prostaglandines) par l'intermédiaire d'une inhibition de la production de l'acide arachidonique. Quel que soit le mode d'administration, l'efficacité est le plus souvent rapide et marquée par l'amélioration de l'état général et de l'appétit ainsi que par la régression des douleurs. Cependant, leur administration entraîne de

nombreux effet secondaire comme la fièvre, l'hépatite, la pancréatite aiguë, et très rarement le développement lymphome cérébral. Ils sont prescrits en deuxième intention, notamment dans le cas d'inefficacité du traitement aux aminosalicylés ou en période de poussée sévère.

1.9.1.4 Les Flagyles :

Un antibiotique de la famille des nitroimidazolés qui présente une action immunomodulatrice, est prescrit chez 60 patients (soit 40,3% des cas), 32 cas d'entre eux sont atteints de MC et le reste (n=28) portant une RCH (**Berrada, 2014**).

1.9.1.5 Immunosuppresseurs

Un traitement de fond à base d'immunosuppresseurs est associé chez 57 patients (soit 38,25 % des cas) dont l'azathioprine (Imurel[®]) est prescrite dans 53 cas (35,57%, le 6-mercaptopurine (Purinéthol[®]) dans 3 cas et le méthotrexate chez un seul patient.

La dose moyenne des immunosuppresseurs pris par nos patients a été 125mg/j avec une durée moyenne du maintien du traitement de 12,66 mois, leur activation réduit la prolifération lymphocytaire par l'interférence avec la synthèse des acides nucléiques purinergiques. Ces composés nécessitent une surveillance régulière car ils sont toxiques et favorisent les infections opportunistes et les lymphomes. Les effets secondaires de ce traitement ont été mentionnés chez 4 cas (soit 2,68% des cas), tels que la diarrhée- vomissement chez 1 cas, 1 cas d'allergie, 1 cas de céphalées et 1 cas de leuconéutropénie (**Berrada, 2014**).

1.9.1.6 Biothérapie (Anti TNF α)

Dans notre série, 3 patients atteints de MICI et présentant des manifestations articulaires (2 cas de MC et 1 cas de RCH) ont bénéficié de six cures en moyenne de perfusion d'infliximab. Les AC anti-TNF α présentent donc une forte toxicité, et l'efficacité du traitement peut être réduite par la formation d'auto-anticorps chez le patient. Au terme de ces cures, on a noté une nette rémission articulaire et digestive chez les 2 cas atteints de MC et uniquement digestive chez le troisième atteint de RCH sans aucun effet secondaire mentionné (**Berrada, 2014**).

1.9.2 Traitement chirurgical

Dans certains cas de maladies réfractaires à la médication, la chirurgie est indiquée. En effet, l'ablation du colon et du rectum, même si elle n'est pas souhaitable, guérit la RCH. Toutefois, moins de 10% des patients ont recours à ce type d'opération (**Drissi, 2019**). Dans notre série, la chirurgie digestive est envisagée dans 17,4% des cas soit 26 patients (22 de MC, 4 de RCH) suite à une complication.

Le recours à la chirurgie articulaire n'est noté que chez 2 patients de maladie de Crohn, présentant une colite bilatérale et une sacro-illite à la radiographie du bassin de face. L'échec du traitement médical dans l'atteinte articulaire chez les deux patients a justifié le recours à une prothèse totale de la hanche bilatérale (**Berrada, 2014**).

1.10 Complications MICI

Les complications aiguës sont nombreuses mais peu fréquentes et certaines peuvent mettre en jeu le pronostic vital des maladies (**Legendre, 2014**). Mégacôlon toxique forme sévère avec perforation colique, péritonite stercorale gravissime, Hémorragie digestive basse massive, septicémie et à long terme, la cancérisation surtout dans les atteintes étendues à droite après 8-15 ans d'évolution (**Fournet, 2003**).

La RCH et la MC présentent en effet un risque accru de développer un CCR d'adénocarcinomes du grêle (pour la MC uniquement) et de cancers extra-intestinaux (cholangiocarcinomes, lymphomes non hodgkiniens), risque qui s'ajoute aux effets secondaires carcinogènes de traitement médicamenteux des MICI (**Olivier, 2011**).

1.11 Evolution MICI

Poussées évolutions coupées de rémissions de durée variable (1 à 2 poussées/ an en moyenne). La tendance de l'affection est d'évoluer anatomiquement, de façon ascendante : distale au départ jusqu'à l'ensemble du colon (30 à 40 % des cas). Une pancolite d'emblée est un facteur de gravité pour l'évolution ultérieure (**Fournet, 2003**). Une évolution lente, ou la chirurgie n'est nécessaire qu'après un long délai, et qui présente un risque de récurrences post-opératoires plus tardives (**Drissi, 2019**).

1.12 Autres types de MII

Quoique la plupart des cas de MII consistent en la maladie de Crohn ou la recto-hémorragique, il en existe d'autres types. Les affections décrites ci-dessous sont des types rares de MII, certaines d'entre elles pouvant être complètement guéries (**Lévesque, 2016**).

1.12.1 Colite ischémique

Le terme « ischémie » fait référence à une circulation sanguine inadéquate vers une certaine partie du corps. Cet apport sanguin insuffisant signifie qu'il n'y a pas assez d'oxygène, de glucose et d'autres matières qui se rendent aux cellules afin de les garder vivantes et en état de bon fonctionnement. La colite ischémique se produit quand la réduction du flux sanguin dans le tube digestif cause de l'inflammation et des lésions, d'où l'apparition des symptômes de la

MII. La colite ischémique se manifeste généralement du côté gauche de l'abdomen, où elle est extrêmement douloureuse.

La réduction du flux sanguin peut découler d'un problème lié à la circulation sanguine comme une hypotension artérielle, ou de problèmes localisés réduisant le flux sanguin autour du tube digestif, par exemple des caillots ou des vaisseaux sanguins bouchés ou rétrécis (**Francisca et al., 2011**).

1.12.2 Colite de diversion

Il existe plusieurs raisons pouvant mener à une iléostomie ou à une colostomie, dont l'occlusion intestinale, les lésions intestinales, l'infection intestinale et le cancer colorectal. Certaines personnes atteintes de colite ulcéreuse ou de la maladie de Crohn nécessitent une stomie suivant l'ablation de tissus endommagés. Ce type de chirurgie pose de nombreux risques, l'un d'eux étant la colite de diversion. La colite de diversion disparaît souvent une fois le patient complètement guéri de la chirurgie ; certains patients nécessitent toutefois un traitement anti-inflammatoire additionnel (**Francisca et al., 2011**).

1.12.3 Entérite radique

Cette maladie est une complication de la radiothérapie, en ce sens que la radiation de la région abdominale cause l'irritation et l'inflammation de l'intestin. Les médecins prennent des précautions pour éviter l'exposition de l'intestin aux radiations, mais parfois des dommages se produisent. Bon nombre de patients soumis à la radiothérapie développent une entérite radique aiguë, laquelle est temporaire, alors que d'autres développent une entérite radique chronique qui peut durer des mois, voire des années après la radiothérapie. Les symptômes comprennent la diarrhée, les douleurs et les crampes abdominales, le saignement rectal et les nausées. Pour traiter cette affection, il faut changer l'alimentation de façon à accroître l'apport en nutriments et à permettre à l'intestin de guérir, et prendre des médicaments pour traiter la diarrhée, la douleur et l'inflammation. Si les symptômes sont graves, le patient devra peut-être cesser la radiothérapie et possiblement subir une chirurgie (**Francisca et al., 2011**).

1.12.4 Colite microscopique

Il existe deux types de colites microscopiques (colite lymphocytaire et colite collagène), appelées ainsi parce que l'inflammation est trop petite pour être détectée lors d'une coloscopie et que son diagnostic nécessite l'analyse microscopique d'un fragment de tissu (biopsie). Il arrive fréquemment que les médecins attribuent les symptômes de la colite microscopique à d'autres maladies, telles que le syndrome de l'intestin irritable, la gastroentérite et la maladie cœliaque. Les colites microscopiques comprennent la colite collagène et la colite

lymphocytaire. Les symptômes les plus courants sont les douleurs abdominales et la diarrhée aqueuse exempte de sang. Les chercheurs croient que dans certains cas, cette maladie pourrait être causée par la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) puisque les symptômes peuvent disparaître une fois que l'on cesse de prendre le médicament.

Nous en savons encore peu sur le développement, la progression et le traitement de ces affections. La différence clé entre la colite collagène et la colite lymphocytaire est que la colite collagène suppose un épaissement de la bande collagène sous-épithéliale. La colite lymphocytaire se présente autant chez les hommes que chez les femmes, alors que la colite collagène est plus fréquente chez les femmes : environ 90 pour cent des cas touchent des femmes typiquement âgées de 50 à 70 ans. Le traitement consiste à cesser de prendre des AINS si le médecin croit qu'ils en seraient la cause, et dans certains cas il convient de prendre des médicaments tels que l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) (**El achhab, 2013**).

Chapitre II

Cancer colorectal

2 Définition du cancer

Le cancer correspond à la prolifération non contrôlée de cellules dites malignes, en raison de certains caractères anormaux. La prolifération peut rester localisée (tumeur) ou se propager dans d'autres sites, soit par voie lymphatique (envahissement ganglionnaire), soit par voie sanguine (métastase) (**Mihoubi, 2008**). Le cancer est une maladie de l'ADN. Certains gènes présentent des anomalies existant déjà dans l'œuf initial pour les rares cancers héréditaires et apparaissant sur certaines cellules au cours de la vie pour les nombreux cancers acquis. Le cancer est dû à des anomalies génétiques touchant une cellule. Au moins deux modifications et souvent davantage, en général quatre, sont nécessaires pour que la cellule devienne maligne (**Cavenee et al., 1995**).

2.1 Définition du cancer colorectal

Le cancer colorectal est un cancer siégeant dans la région du colon et du rectum caractérisé par une prolifération anormale de cellules dans le gros intestin et par la formation de carcinomes glandulaires aux adénocarcinomes (**Hill et al., 1978**). C'est le cancer le plus fréquent du tube digestif, résulte de l'accumulation de mutations dans différents gènes au sein des cellules qui tapissent la couche la plus interne de la paroi colique appelée « muqueuse ». Ces mutations sont responsables de la prolifération excessive et anarchique de ces cellules qui aboutit à la formation de petites tumeurs initialement bénignes appelées « adénomes » ou « polypes adénomateux ». Ces polypes peuvent se transformer secondairement en tumeurs malignes c'est-à-dire cancéreuses (également appelées « adénocarcinomes ») ayant la capacité d'infiltrer progressivement l'épaisseur de la paroi colique puis de diffuser à distance du colon pour donner naissance à des métastases (**De Gramont, 2012**).

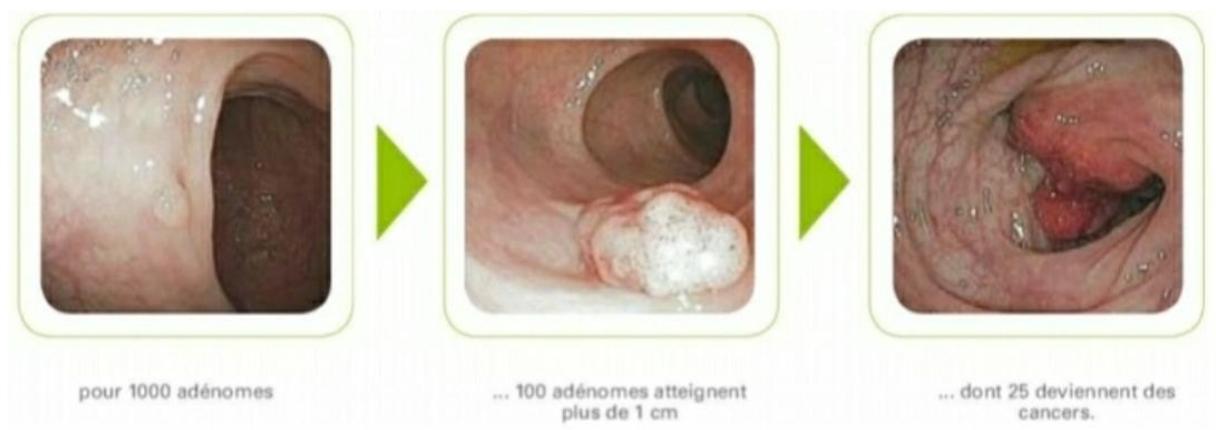


Figure 8 : Séquences d'évolution d'un adénome en cancer (**De Gramont, 2012**).

2.2 Tumeurs bénignes du colon

2.2.1 Foyer de cryptes aberrantes

La première étape du développement du CCR est l'apparition d'une hyper prolifération de l'épithélium colique. Au plan morphologique, la première anomalie décelable est foyer de cryptes aberrantes (FCA) (**Benbadis et Bendjelloul, 2015**).

2.2.2 Les adénomes (les polypes)

Les adénomes sont des tumeurs bénignes glandulaires correspondant à un foyer circonscrit de dysplasie. Par définition, un adénome est donc une dysplasie. Selon l'importance des anomalies cellulaires (nucléaire et cytoplasmique) et architecturales, l'adénome peut être une dysplasie de bas grade (bien différenciée) ou de haut grade (peu différenciée). Les adénomes sont des lésions néoplasiques qui peuvent évoluer vers un carcinome (**Gataa, 2017**).

Les polypes peuvent être classés selon leur aspect macroscopique en :

- Polypes non épithéliaux, à peine visible sur la muqueuse.
- Polypes épithéliaux, la dernière sont classiquement divisés en polype adénomateux et non adénomateux.

2.2.2.1 Les polypes non adénomateux

Le plus fréquent des polypes non adénomateux est le polype hyperplasique de prolifération épithéliale bénigne de petite taille (moins de 1cm), il siège le plus souvent au niveau du colon sigmoïde et du rectum. Certains polypes hyperplasiques sont de plus grande taille (plus de 1cm) siégeant au niveau du colon.

2.2.2.2 Les polypes adénomateux

Les adénomes coliques sont des proliférations intra-épithéliales de cellules néoplasiques, ce qui signifie que tout adénome comporte de la dysplasie. La taille des adénomes varie d'un millimètre à plusieurs centimètres. Ces adénomes se présentent dans plus de 90% des cas sous forme de polypes (**Benbadis et Bendjelloul, 2015**).

2.3 Épidémiologie

2.3.1 Dans le monde

Le cancer colorectal est la troisième cause de mortalité dans le monde, après les cancers du poumon chez l'homme et du sein chez la femme, avec plus de 600000 cas de décès soit 8% des décès.

Géographiquement, il a été constaté une grande variation de son incidence à travers le monde dont après de 55 des cas surviennent dans les pays les plus développées. Ainsi, les plus hauts taux sont observés en Australie/ Nouvelle-Zélande (44,8 et 32,2 par 100.000 habitants chez les hommes et les femmes, respectivement), et les plus faibles en Afrique de l'Ouest (4,5 et 3,8 pour 100.000 habitants) (Sedkaoui, 2015).

2.3.2 En Algérie

En Algérie, le cancer colorectal est au deuxième rang, pour les deux sexes. Chez l'homme, la prévalence est de 1180 cas soit 7,1% après le cancer de poumon. Chez la femme, la prévalence a été de 1082 soit 7,1% après le cancer du sein et du col utérin (Bounedjar, 2012).

2.4 Facteurs de risques

2.4.1 Age et sexe

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

2.4.2 Facteurs alimentaires

Le CCR est le cancer le plus directement influencé par l'alimentation, notamment une alimentation riche en viandes rouges, graisses animales et pauvre en fibres (Laour et Daouadi, 2016).

2.4.2.1 Alimentation riche en graisse

Le risque colorectal est augmenté de 29% par portion de 100g de viande rouge consommée par jour de 21% par portion de 50g de charcuterie consommée par jour (Pierre et Jan, 2019).

2.4.2.2 Alcoolisme

La consommation chronique d'alcool est associée à un risque relatif de 1,2 de CCR au-delà de 40 g/jour (L'Espérance, 2020).

2.4.2.3 Tabagisme

Le tabagisme est associé à une augmentation du risque et de la mortalité par CCR au-delà de 20 paquets - année. Ce risque disparaît après sevrage (Gataa, 2016).

2.4.2.4 Obésité et calories

Une obésité de type androïde ainsi que la sédentarité sont associées à un risque augmenté d'adénome ou de cancer colique (Manceau et al., 2014).

2.4.3 Facteurs héréditaires et génétiques

La plupart des cas de CCR sont sporadique (80%) mais on estime que (15%) des cas ont une composante héréditaire. Les facteurs génétiques sont évoqués dans la polypose.

Adénomateuse familiale (PAF) qui représente 1% des cas de CCR, Le syndromes de IYNCH ou il représente 3 à 5% des cas de CCR (**Manceau et al., 2014**). Syndrome de Lynch : maladie génétique à transmission autosomique dominante, elle responsable d'environ 3% des CCR (**Harmourche, 2014**). Polypose adénomateuse familiale (PAF) : maladie héréditaire à transmission autosomique dominante. La dégénérescence des adénomes est inéluctable, aboutissant à l'apparition d'un ou plusieurs adénocarcinomes (ADK). La maladie est liée à une mutation du gène APC (Adenomatous Polyposis Coli) qui est a été localisé au niveau du bras long du chromosome 5 (**Bibeau et al., 2020**).

2.4.4 Maladies inflammatoires chroniques

Chez les maladies atteintes de rectocolite hémorragique, le risque de CCR est multiplié par huit par rapport à celui de la population générale. Ce risque augmente avec la durée de l'évolution et devient significatif après dix ans d'évolution. Toutefois ces cas ne concernent que 1 à 2% (**Harmouche, 2014**).

2.4.5 Autres facteurs

L'acromégalie : chez un homme ou une femme ayant une acromégalie, le risque d'adénome et de CCR est multiplié par 2 à 3.

L'activité physique : les personnes ne pratiquant aucune forme de sport présentant un risque accru de CCR, risque qui sera d'autant plus élevé s'il est associé à une surcharge pondérale.

2.5 Les différents types de cancers du colon

Dans 5-10% des cas, les cancers colon sont d'origine héréditaire. Les principaux syndromes de prédisposition aux cancers du côlon sont la polypose adénomateuse familiale (FAP), le cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC) et le syndrome de polypose juvénile (JPS) (**Weitz et al., 2005**). La FAP est due à des mutations du gène suppresseur de tumeur adénomateux polyposies coli (APC) conduisant à une inactivation du produit du gène. Dans le HNPCC, ce sont les mutations de gènes de réparation de l'ADN (MSH2, MSH1) qui sont impliquées. Et pour les JPS, des mutations de SMAD4 ont été mises en évidence dans un tiers des cas (**Hawe et al., 1998**).

Les cancers du côlon sont donc sporadiques dans 88-94% des cas. Cependant, il est important de souligner que dans certains cas, le fait d'avoir un membre de sa famille déjà atteint augmente le risque de développer la maladie.

2.5.1 Les CCR Sporadique

Par opposition aux formes familiales, il existe les formes sporadiques (soit 85% des cas) qui ont un phénotype d'instabilité chromosomique et qui sont caractérisées par une apparition nettement plus tardive. Ces formes sporadiques sont peu fréquentes avant 50 ans et augmentent après 60 ans (**Chung, 2000**).

2.5.2 Formes héréditaires du cancer colorectal

2.5.2.1 Syndrome de Lynch (HNPCC)

Le Syndrome de Lynch est une maladie génétique du cancer colorectal. Les gènes impliqués sont des gènes de la famille de réparation des mésappariements (*Mis Match Repair* : MMR). Cette famille comprend une vaste gamme de gène dont l'homologue (*Mut L humain 1* : MLH1). La ségrégation post-méiotique *humain 1 et 2* (PMS2 et PMS1) ainsi que l'homologue *Mut S humain 2, 3 et 6* (MSH2, MSH3, MSH6). Des mutations dans ces gènes sont également responsables du phénomène d'instabilité des microsatellites qui est présent dans 15% des tumeurs du colon sporadiques et dans plus de 90% des cas de syndromes de Lynch. C'est un syndrome de transmission autosomique dominante (**Benbadis et Bendjelloul, 2015**).

2.5.2.2 Polypose adénomateuse familiale atténuée

Les PAF est une des formes familiales les moins fréquentes, moins de 1% des cas de carcinomes colorectaux. La manifestation la plus importante de ce syndrome est d'apparition dès l'enfance à un âge précoce de 35-40 ans, dans le colon et le rectum, d'une multitude de polypes adénomateux (d'une certaine à plus d'un millier) (**Gatalica et Torlakovic, 2008**).

La PAF est un syndrome de transmission autosomique dominante avec une pénétrance de 100%. Son apparition est consécutive à une mutation congénitale sur le gène APC.

2.5.2.3 Polypose adénomateuse familiale PAF

La forme atténuée de PAF est le phénotype variant le plus courant de polypose. Elle se distingue de la forme classique par un nombre plus faible de polypes (inférieure à 100), mais garde intact son potentiel de transformation en cancer colorectal. Cette forme sévère, soit un âge d'apparition de 50 ans. Le phénotype atténué était à la présence d'une mutation sur certaines régions d'APC.

2.5.2.4 Polypose liée à MUTYH

Cette polypose est appelée polypose associée à MUTYH (MAP pour MUTYH associated polyposis), représente entre 0.5% et 1% de la totalité des CCR. Les polypes observés sont moyennement dysplasiques, localisée préférentiellement dans le colon gauche. Le syndrome MAP est de transmission autosomique récessive avec mutation biallélique des allèles de MUTYH à naissance. L'absence d'activité de MUTYH (un gène qui appartient au système de réparation de l'ADN BER (*Base Excision Repair*) dont le rôle est de corriger les erreurs liées au métabolisme aérobie des cellules lors de la réplication va entraîner l'accumulation de transversion GC TA sur le gène APC au niveau des séquences GAA (**Jones et al., 2002**).

2.6 Mécanisme moléculaire de la cancérogénèse colorectal

2.6.1 Processus initiateurs de la carcinogénèse

On classe en 5 groupes distincts les différentes voies de modifications au niveau de l'ADN menant au CRC. Ces 5 groupes couvrent l'ensemble des cas de CRC rencontrés. Le classement s'établit en fonction de l'instabilité chromosomique (CIN), de l'instabilité micro satellitaire (MSI/MSS ou MSI-H) et de la méthylation des îlots CpG (CIMP-L ou CIMP-H) (**Jass, 2007**).

L'instabilité micro satellitaire (MSI) se caractérise par la perte de protéines appartenant au système de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR). Les protéines touchées dans cette voie sont généralement HMLH1 et hMSH2. La finalité de l'instabilité micro satellitaire et l'apparition de nombreuses mutations aboutissant à la transformation tumorale. L'instabilité micro satellitaire est associée au groupe 1 et 5.

La méthylation des îlots CpG (CIMP) est impliquée dans la régulation de la transcription d'un gène, l'hyper méthylation d'un gène suppresseur de tumeur conduit à l'extinction de l'expression de la protéine associée. Cette hyper méthylation est retrouvée à différents niveaux dans le groupe 1, 2 et 3.

Les CRC à instabilité chromosomique (CIN) sont impliqués dans la régulation de la transcription d'un gène, l'hyper méthylation d'un gène suppresseur de tumeur conduit à l'extinction de l'expression de la protéine associée. Cette hyper méthylation est retrouvée à différents niveaux dans le groupe 1,2 et 3. (**Karoui et al, 2007**)

2.6.1.1 L'instabilité chromosomique (CIN)

L'instabilité chromosomique représente le cas le plus fréquent de CRC, 57% des cancers colorectaux sont issus de ce groupe (**Jass, 2007**). Il s'agit de la voie classique de carcinogénèse colorectale qui fut décrite en premier lieu par Fearon et Vogelstein (**Fearon et Vogelstein, 1990**). L'instabilité chromosomique se traduit par une aneuploïdie ou une perte d'hétérozygotie résultant d'erreur lors de la mitose (**Cahill et al., 1998**) (**Rao et al., 2009**). Les gènes principalement touchés par ce mécanisme sont APC, K-Ras et TP53.

Selon le modèle classique de carcinogénèse colique, l'altération du gène APC semble être un événement précoce, sinon initiateur, de la carcinogénèse colique (**Powell et al., 1992**). En effet les altérations d'APC sont observées dès l'apparition de cryptes aberrantes ou dans les adénomes de bas grade. Cette mutation généralement constatée sur le chromosome 5q21, est associée à une perte du second allèle par délétion qui a pour conséquence l'apparition d'un codon stop aboutissant à la synthèse d'une protéine tronquée. L'apparition de cette protéine tronquée aura des conséquences importantes sur l'instabilité chromosomique. L'une des conséquences est que la protéine APC ne pourra plus se lier à la protéine BUB1 (*binding uninhibited by benzimidazoles 1*). Cette protéine est une enzyme qui joue un rôle dans la ségrégation des kinétochores et permet une bonne séparation des chromosomes. La protéine APC est associée aux microtubules et à la protéine BUB1. L'apparition d'une protéine tronquée favorise donc l'instabilité chromosomique (**Fodde et al., 2001**). Un autre gène a été montré comme favorisant la CIN. En effet l'amplification du gène AURKA (Aurora Kinase A), une sérine thréonine kinase associée au centrosome est fréquemment observée dans les CCR (**Killian et al., 2007**) et associée au phénotype CIN (**Nishida et al., 2007**). D'autres gènes ont été montrés comme impliqués dans ces phénomènes : SCML1, CSPG6, STAG3, MRE11A, FBXW7 ce sont des gènes qui interviennent dans la cohésion des chromatides sœurs lors de la mitose (**Barber et al., 2008**).

La mutation KRAS, proto-oncogène localisé sur le chromosome 12p12.1, est un phénomène qui survient généralement lors des phases intermédiaires du développement des adénomes mais qui rarement peut se retrouver dès l'apparition de cryptes aberrantes (**Smith et al., 1994**). Il a été montré que les dysplasies ne se développent que lorsque la mutation KRAS est associée à d'autres mutations comme celle touchant le gène APC (**Phelps et al., 2009**).

La mutation du gène suppresseur de tumeur TP53 est un événement plus tardif intervenant dans les stades les plus avancés de la carcinogénèse colorectale. Des mutations perte

de fonction ont été décrites dans plus de 40% des CRC, avec une augmentation de la fréquence de mutation aux stades les plus tardifs. Ces mutations touchent dans 95% des cas le site de fixation de la protéine p53 à l'ADN et diminuent très fortement son activité transcriptionnelle (Vousden et Lu, 2002). La protéine p53 contrôle de nombreuses fonctions cellulaires et est définie comme le (gardien du génome), son altération va donc accroître l'instabilité chromosomique et participer à de nombreux mécanismes de la tumorigénèse.

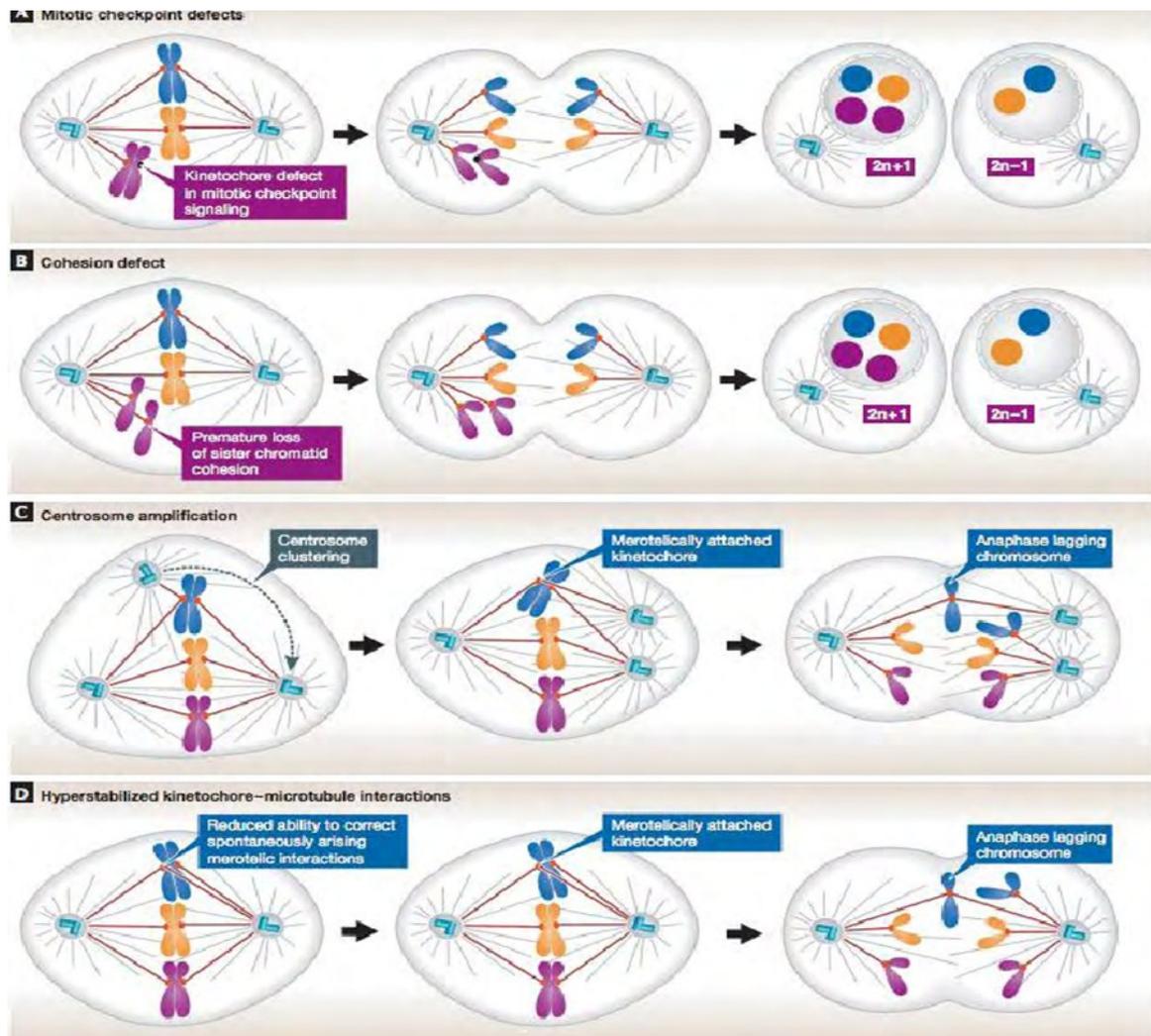


Figure 9 : Les différents phénomènes responsables de l'instabilité chromosomique (Holland et Cleveland, 2012).

2.6.1.2 L'instabilité micro satellitaire (MSI)

Les microsatellites sont de courtes séquences d'ADN chromosomiques qui sont formés par la répétition de séquences de plusieurs bases. L'instabilité micro satellitaire est caractérisée par la présence d'une instabilité dans les zones microsatellites liée à un défaut de réparation des mésappariements de l'ADN : le système de réparation MMR.

Les tumeurs MSI sont principalement localisées au niveau du colon proximal (droit) alors que 95% des tumeurs du colon distal (gauche) sont issues d'une instabilité chromosomique (CIN). Les catégories CIN et MSI sont mutuellement exclusives (**Fénié, 2013**).

Les CRC à forte instabilité micro satellitaire (MSI-High) : Contrairement au syndrome de lynch, dans CRC sporadiques MSI-H, ce défaut de MMR est principalement dû à une hyperméthylation du promoteur du gène Hmlh1 (**Kane et al., 1997**). Ce type de tumeur représente 15% des CRC diagnostiqués et leur détection se fait par la recherche d'une augmentation ou d'une diminution du nombre de répétitions de plusieurs séquences microsatellites et par l'analyse comparative de la taille des produits d'amplification de ces séquences provenant de l'ADN extrait du tissu tumoral et du tissu sain adjacent.

Contrairement aux tumeurs CIN, ces tumeurs sont diploïdes et les mutations de gènes tels qu'APC et TP53 sont peu fréquentes (**Olschwang et al., 1997**). Par contre, le déficit de MMR entraîne de nombreuses mutations touchant les séquences qui possèdent des séquences micro satellitaires (**Chung et Rustgi, 2003**). Ainsi, de nombreux gènes agissant pour le contrôle du cycle cellulaire, l'apoptose ou la réparation de l'ADN peuvent être inactivés par la présence de mutations dans les tumeurs MSI-H (MSI-High). L'une des premières mutations décrites fut le gène codant pour le TGF β RII, la mutation intervient sur le début de la séquence codant pour ce récepteur composé de dix adénines. Cette altération conduit à la production d'une protéine inactive (**Markowitz et al., 1995**). Le gène pro apoptotique BAX est lui aussi fréquemment muté dans les tumeurs MSI-H (**Rampino et al., 1997**). Le facteur de transcription TCF4 est aussi retrouvé muté dans environ 40% de ce type de tumeur (**Duval et al., 1999**).

Les CCR à faible instabilité micro satellitaire (MSI-Low) : Les tumeurs MSI-L sont difficilement distinguables histopathologiquement des tumeurs MSS (sans instabilité micro satellitaires) mais ces tumeurs présentent des défauts dans les régions micro satellitaires. Ces défauts sont dus à un mécanisme différent des tumeurs MSI-H. L'instabilité est créée par l'hyper méthylation de MGMT (*Méthyl Guanine DNA Méthyltransférase*), ce qui aboutit à sa perte d'expression. Il résulte de cela une accumulation de mésappariement G méthyle - T provoquant des erreurs dans la séquence des gènes conduisant au profil MSI-L (**Whitehall et al., 2001**).

2.6.1.3 L'hyperméthylation des îlots CpG (CIMP)

Plus récemment, des anomalies dans la méthylation de l'ADN ont été observées dans les tumeurs colorectales (**Toyota et al., 1999**) (**Issa, 2004**). Ces anomalies ont permis d'isoler un

nouveau groupe de CRC mais qui n'est pas indépendant contrairement aux phénotypes CIN et MSI : le phénotype CIMP. Les îlots CpG sont des régions riches en cytosine et guanine. Près de 50% des régions promotrices des gènes humains en possèdent et leurs méthylations entraînent des modifications structurales de l'ADN et l'inactivation des gènes associés. Ces anomalies ont donné le nom de ce groupe : CIMP (*CpG Island Methylator Phenotype*). Au cours du processus tumoral, plusieurs gènes suppresseurs de tumeurs ont ainsi pu être inactivés. Le gène de la protéine p16, régulatrice du cycle cellulaire, ainsi que la thrombospondine1 (THBS1), suppresseur de tumeurs, ont été montré comme hyperméthylés dans des tumeurs CIMP (**Toyota et al., 1999**). Le gène Hmlh1 est aussi fréquemment hyperméthylé dans les tumeurs CIMP, ces tumeurs présentent donc le double phénotype MSI-H et CIMP. La majorité des tumeurs CIMP présentent ce phénotype. Cette double signature est caractéristique des CRC MSI-H et CIMP-Neg qui se développent plutôt dans le cadre de prédisposition du type Syndrome de Lynch. La méthylation de l'ADN est sous la dépendance d'enzyme, les ADN méthyl transférases (DNMT). L'une des DNMT la plus étudiée dans le CRC est la DNMT-1. Un taux d'activité croissant de cette enzyme a été montré au cours de l'évolution du CRC, montrant une activité 200 fois supérieure dans le CRC que dans le tissu sain (**El-deiry et al., 1991**).

Il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus sur les gènes définissant le phénotype CIMP. Cependant différents groupes au sein de ce phénotype CIMP semblent se dégager en fonction de la mutation de KRAS et BRAF (**Tanaka et al.**) (**Minoo et al., 2006**). Les tumeurs CIMP-H, à forte hyperméthylation, sont fréquemment associées à la mutation BRAF et présentent une méthylation plus importante de l'ADN. Alors que les tumeurs CIMP-L, à hyperméthylation plus faible, sont plutôt associées à la mutation KRAS et possèdent moins de gènes méthyles suggérant un phénomène épigénétique plus localisé (**Shen et al., 2007**). Ce phénotype est plus fréquent dans les tumeurs du colon proximal (droit) et dans les tumeurs peu différenciées (**Ogino et al., 2007**).

2.6.2 Les voies de signalisation

Les études réalisées soit à l'échelon du génome complet des cancers, soit au niveau de leur transcriptome, ont confirmé que les gènes dont l'altération contribue à l'oncogénèse colorectal appartiennent principalement à cinq voies de signalisation. Ce sont les voies du TGF β , WNT/APC/B-caténine, P53, RAS/RAF/MAPK (**Laouar et Daoudi, 2016**).

2.6.2.1 Voie Wnt/APC/ β -caténine

Le gène Adenomatous Polyposis Coli (APC) est un gène suppresseur de tumeurs qui code pour la protéine APC à multiples fonction. Sa fonction principale étant et d'exercer un contrôle négatif du taux et de l'activité de la β -caténine (**Harmouche, 2014**). En l'absence de signal mitotique, la β -caténine est séquestrée dans un complexe cytoplasmique avec la protéine APC, une autre protéine, l'axine et une sérine- thréonine glyco-gène- kinase (GSK3 β) qui permet la dégradation de la β -caténine par le protéasome.

La voie de signalisation WNT est activée dans les 2 phénotypes de cancers colorectaux LOH+ et MSI+. Dans les cancers LOH+, il s'agit principalement d'une inactivation biallélique du gène APC, et dans les cancers MSI+, il s'agit de mutations activatrices du gène de la β -caténine ou de mutation inactivatrice du gène axine 2 (**Aparicio, 2007**).

2.6.2.2 Voie K-ras et PI3K/Akt

La famille des gènes RAS comprend trois membres : HRAS, NRAS et KRAS. Les protéines issues de ces gènes ont un poids moléculaire de 21000 daltons. Elles sont localisées à la face interne de la membrane cytoplasmique, ancrées dans la couche phospholipidique membranaire par leur extrémité C terminale. Les protéines RAS font partie de la famille des GTPases (**Harmouche, 2014**).

La mutation de KRAS, événement précoce dans la carcinogenèse, est observée avec la même fréquence dans le cancer et les adénomes de plus de 1 cm. Les mutations du gène KRAS ont également été rapportées dans la muqueuse colique normale mais il a été suggéré que la dysplasie ne pouvait apparaître que lorsque la mutation du gène KRAS était associée à d'autres mutations comme celles du gène APC (**Jen et al., 1994**).

Une mutation du l'oncogène KRAS est observée dans approximativement 50% des carcinomes colorectales sporadiques. Elle survient essentiellement dans les cancers LOH+, Une mutation ponctuelle du gène BRAF2 a été décrite dans 20% des CCR (**Domingo et al., 2005**).

2.6.2.3 Voie p53

Le gène suppresseur de tumeur TP53 en 17p13 est invalidé à la fois par des pertes alléliques et des mutations ponctuelles. Ces anomalies surviennent tardivement dans la séquence adénome-cancer. La protéine p53 régule de façon négative le cycle cellulaire et de façon positive la mort cellulaire programmée (apoptose). Il y a plusieurs rôles : D'une part, elle bloque le cycle cellulaire en phase G1/S en cas de lésions l'ADN en induisant la transcription du gène inhibiteur de cycle cellulaire CIP/WAF1 pour permettre les réparations de l'ADN avant

la division cellulaire. D'autre part, elle induit l'apoptose en induisant la transcription du gène pro-apoptotique BAX (*Bcl-2 associated X protéine*) si les altérations sont trop importantes pour être réparées (Simms et al., 2003). La p53 joue ainsi un rôle de gardien du génome et son inefficacité autorise la survenue d'altérations génétiques multiples.

Le gène TP53 est muté dans environ la moitié des cancers colorectaux LOH+ (Westra et al, 2005). D'autre part, le gène BAX est le siège d'altérations dans près de 50% des tumeurs MSI+ (Aparicio, 2007).

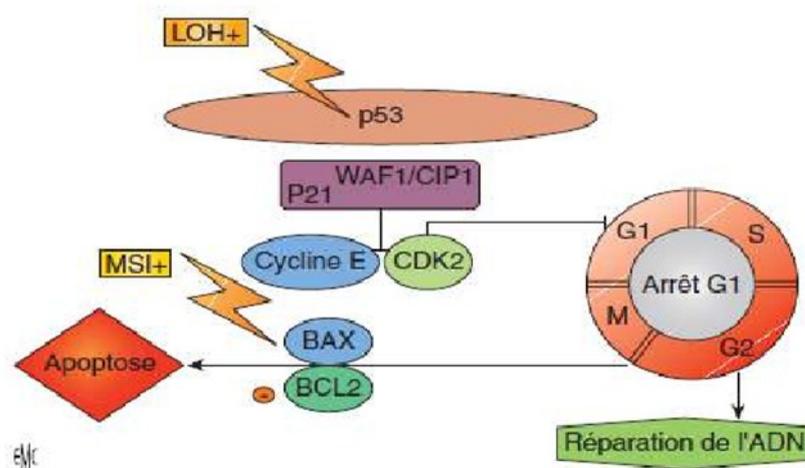


Figure 10 : La Voie de p53 (Aparicio, 2007).

2.7 Stade tumoral

2.7.1 Les stades de cancer colorectal selon classification TNM

Une fois le diagnostic de CCR posé, le cancer est habituellement désigné par un stade.

Les stades du CCR décrivent la taille de la tumeur, à quelle profondeur elle a pénétré dans paroi du colon ou du rectum et si le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques ou à d'autres endroits du corps au-delà du lieu où il est d'abord apparu. Les 5 stades du CCR sont représentés dans le tableau 03 (Guenfis et Guermoudj, 2018).

Tableau 1: Les stades du CCR

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

2.7.1.1 Les stades de cancer colorectal selon la classification TNM

Cette classification repose après un échantillonnage près de la pièce opératoire sur l'envahissement en profondeur de la tumeur primitive (T), divisé en plusieurs niveaux :

T0 : pas de tumeur.

Tis : carcinome in situ (intra-épithélial ou intra- muqueuse avec franchissement de la membrane basale et invasion du chorion sous-jacent).

T1 : infiltre-la sous muqueuse (sm1, sm2, sm3).

T2 : infiltre la musculuse.

T3 : infiltre la sous-séreuse ou le tissu péri-rectal non péritonisé.

T4a : infiltration du péritoine viscéral, avec perforation tumoral.

T4b : envahissement par la tumeur d'organe adjacent.

L'envahissement des ganglions lymphatique régionaux(N) : nécessite une recherche-rigoureuse des ganglions lors de l'examen macroscopique des pièces nombre de ganglions. Tout comme

l'envahissement pariétal, l'extension ganglionnaire locorégionale est subdivisée en plusieurs groupes en fonction du nombre de ganglions envahis :

N1 : 1-3 ganglions envahis.

N1a : 1 seul ganglion envahis

N1b : 2-3 ganglions envahis.

N1c : dépôt tumoraux qualifiés de « satellites », dans la sous-séreuse ou le méso rectum

N2 : 4 ganglions envahis ou plus.

N2a : 4-6 ganglions envahis

N2b >7 : ganglions envahis.

L'extension à distance et la présence de métastases (M)

M0 : absence de métastase.

M1 : présence de métastases.

M1a : métastases confinées à un seul organe

M1b : métastases de plusieurs organes ou péritonéales.

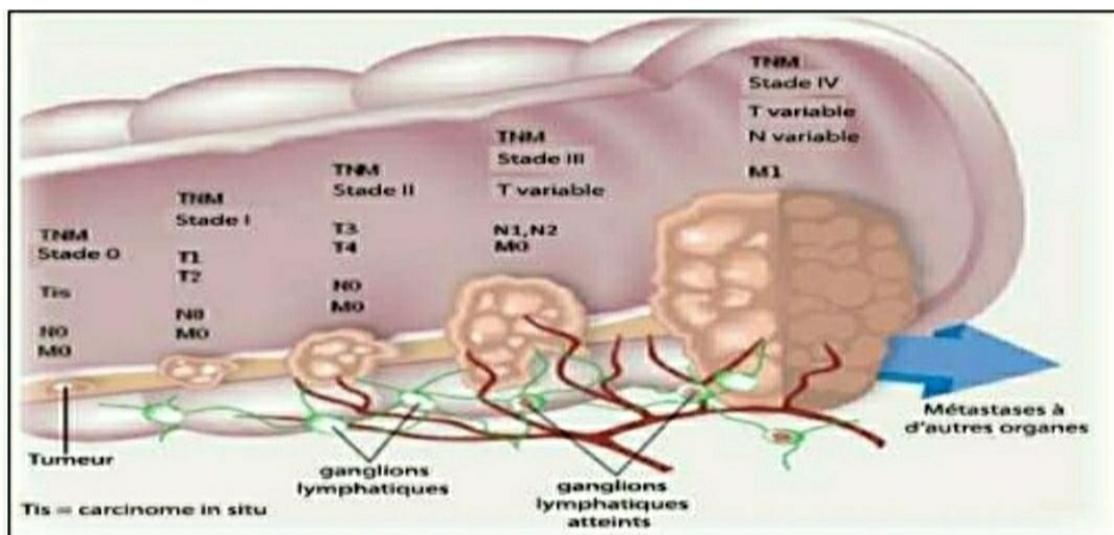


Figure 11 : Schéma montrant les 5 stades par lesquels peut passer un cancer colorectal (Association Canadienne, 2008).

2.7.1.2 Le grade de différenciation :

L'évaluation du grade de différenciation selon l'OMS reposait auparavant quatre grades, et sur une évaluation semi-quantitative du pourcentage de glandes. La dernière version de la classification OMS (2010) propose uniquement deux grades (tableau 04), regroupement les

tumeurs ou indifférenciées. Selon l’OMS, ce grade doit être appliqué uniquement aux ADK lieberkhunies.

Tableau 4 : Grade de différenciation OMS

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

2.8 Diagnostic

Le diagnostic de CCR est porté dans la majorité des cas devant des symptômes suivants : Des rectorragies ; Des symptômes digestifs (troubles du transit, douleurs abdominales) ; Alternance diarrhée/constipation ; Une masse abdominale ou rectale ; Une obstruction intestinale ; Une anémie ferriprive sans cause évidente.

2.8.1 Interrogatoire et examen clinique

L’interrogatoire précise les antécédents carcinologiques personnels et familiaux à la recherche d’une maladie héréditaire, et permet la réalisation d’un arbre généalogique. L’examen clinique consiste en un examen de l’abdomen, toucher pelvien, palpation, des aires ganglionnaires et évaluation de l’état généra (**Viguier et al., 2003**).

2.8.2 Examen complémentaire

2.8.2.1 Coloscopie totale

C’est un examen essentiel pour le diagnostic de cancer colorectal. Des prélèvements biopsiques sont effectués pour un examen anatomopathologique visant à établir le diagnostic. Dans 30% des cas la coloscopie détecte un polype qui peut être retiré évitant ainsi qu’il ne devienne cancéreux un jour. Un cancer est découvert dans 10% des cas (**Chimbo et Medjkouh, 2017**).

2.8.2.2 Biologie

• Bilan standard

Examens systématiques : Evaluation de la fonction rénale (clairance à la créatinine), hépatique. Dosage des plaquettes, NFS (numération formule sanguine) et bilan lipidique (LDH, lactate déshydrogénase).

Des examens optionnels : peuvent être demandés selon les besoins pour bilan pré thérapeutique en fonction de l'âge et de l'état clinique du patient (**Chimbo et Medjkouh, 2017**).

• Marqueurs tumoraux

Il consiste en un dosage des **ACE** (Antigène Carcino-embryonnaire) et le **CA 19-9** ou **GICA** (*Gastro-intestinal Carbohydrate Antigen*). Fait systématiquement lors du bilan initial d'un cancer colorectal.

2.8.2.3 Imagerie

Le bilan initial prévoit une échographie hépatique et une radiographie pulmonaire ou un scanner thoraco-abdo- pelvien. L'imagerie va permettre de localiser les métastases. En cas de cancer du rectum, peuvent être recommandées pour une évaluation locorégionale : une écho-endoscopie rectale et/ou, une IRM rectale (**Chimbo et Medjkouh, 2017**).

2.9 Traitement

Les traitements du CCR ont objectifs de ralentir primaire et ses métastases et de réduire les récives. Les stratégies thérapeutiques des CCR sont définies pour chaque patient en fonction de la localisation et du stade TNM de la tumeur (**Laour et Daouadi, 2015**).

2.9.1 Chirurgie

Elle représente le principal traitement dans le CCR, consiste à retirer où se manifeste le cancer (**Aparicio, 2018**).

2.9.2 Chimiothérapie

D'après (**Bretin, 2019**) et (**Correard et Estève, 2020**) la chimiothérapie consiste à administrera au malade un médicament cytotoxique destiné à la destruction des cellules cancéreuses que les investigations n'auraient pas pu détecter, elle peut remplir diverse fonction dans le CCR.

2.9.2.1 Chimiothérapie adjuvante

Elle est utilisée en complément à une chirurgie pour éliminer des cellules cancéreuses résiduelles, afin d'éviter l'apparition d'une récurrence du cancer ou de métastase.

2.9.2.2 Chimiothérapie néo-adjuvant

Elle vise à réduire la taille du CCR avant une chirurgie.

2.9.2.3 Chimiothérapie palliative

Son but est d'augmenter la survie et d'assurer le confort du patient.

2.9.3 Radiothérapie

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

- a) **Radiothérapie curative** : détruire la totalité des cellules cancéreuses.
- b) **Radiothérapie palliative (symptomatique)** : freiner l'évolution d'une tumeur, en traitant des symptômes (Sorbarikor et Venook, 2019)

2.9.4 Thérapie ciblée

Le développement des thérapies ciblées a constitué une avancée majeure dans la prise en charge des patients atteints de CCR métastatique, avec en particulier le ciblage de la voie du récepteur de l'EGF par des anticorps monoclonaux anti-récepteurs de l'EGF (EGFR). La liaison de l'EGF à son récepteur active des voies de signalisation intracellulaires conduisant à la prolifération des cellules tumorales. Le blocage de voies bévacizumab(VEGF) (Sorbarikor et Venook, 2019)

2.10 Pathogénèse

Dans la grande majorité des cas (60-80% des cas), le cancer colorectal se développe au niveau des cellules épithéliales de la muqueuse intestinale à partir d'un polype adénomateux (des cancers de novo peuvent parfois se développer sans être précédés de polype adénomateux détectables). Dans 95% des cas ce cancer est un adénocarcinome.

Trois étapes évolutives de l'adénome aboutissent au cancer invasif : genèse, croissance puis transformation maligne. On estime que sur 1000 adénomes, 100 atteindront la taille de 10 mm de diamètre et 25 évolueront en cancer dans un délai de 10 à 20 ans. Plusieurs types de polypes bénins ont été décrits : adénomateux, hyperplasiques, inflammatoires ou lymphoïdes. Les polypes hyperplasiques sont les plus fréquents des polypes non néoplasiques, présents chez

20% à 35% des personnes âgées de plus de 50 ans. Leur aspect endoscopique ne permet pas de les distinguer des polypes adénomateux : ils doivent donc être systématiquement résectionnés pour être analysés (**Aaltonen et al., 1993**).

Le polype adénomateux : (ou adénome) résulte de la prolifération des cellules des glandes de Lieberkühn. Trois types histologiques de polypes adénomateux ont été définis en fonction de leur composante.

- Tubuleux (adénome ayant un contingent villositaire < 20%).
- Tubulovillositaire (contingent villositaire compris entre 25 et 75%).
- Villositaire (contingent villositaire > 75%).

L'adénome est le seul polype à transformer en cancer, le polype adénomateux passant par différents stades de dysplasie avant le stade de cancer invasif. Tout adénome bénin est par définition en dysplasie de bas grade. La dysplasie de haut grade correspond au premier stade du cancer (**Heresbach et al., 2016**).

Le risque de transformation d'un adénome en cancer varie en fonction de sa taille, de l'importance de sa composante villositaire et de son degré de dysplasie. Les adénomes dits avancés sont des adénomes présentant des dysplasies de haut grade ou un caractère villositaire ou une taille > 10 mm de diamètre.

- Le taux de transformation cancéreuse des polypes adénomateux est inférieur à 1%.
- La probabilité cumulative de transformation cancéreuse d'un adénome de diamètre supérieur ou égal à 10 mm de diamètre est de : 2.5%, après 5 ans, 8% après 10 ans et 24% après 20 ans.

Le cancer colorectal est diagnostiqué dans 95% des cas chez un homme ou une femme âgée(e) de plus de 50% et on observe une prédominance masculine (sex ratio homme/ femme égal à 1.5 pour le cancer colorectal, égal à pour les adénomes). Dans la majorité des cas ce cancer est des sporadique, dans une proportion moindre il survient dans un contexte familial et enfin dans une faible proportion sur un terrain de prédisposition sur un terrain de prédisposition génétique. La répartition des cancers colorectaux selon les sites est la suivante : colon distal 20%, colon proximal 30-40%, rectum 30-40% (**Heresbach et al., 2016**).

2.11 Prévention

2.11.1 Prévention primaire

Pour établir des stratégies de prévention primaire on se base classiquement sur la prévention des facteurs de risque modifiables. Les études expérimentales et épidémiologiques suggèrent le rôle d'un certain nombre de facteurs exogènes modifiables dans la survenue du CCR dont les principaux sont les habitudes alimentaires, la consommation d'alcool, le tabagisme et la sédentarité.

L'OMS et le programme 'Europe contre le cancer', recommandent de limiter la consommation de graisses, surtout d'origine animal, d'alcool et d'augmenter la consommation journalière de légumes, de fruits et de fibres végétale. Ces nutriments peuvent agir lors des différentes étapes de la séquence adénome-carcinome. Le fait de corriger les habitudes alimentaires occidentales (augmentation de la consommation de légumes, de fruits et de fibres ; réduction globale des apports calorique, de viande rouge et de graisses) aurait une influence importante sur la mortalité par cancer du côlon : environ 30% à 40% des cancers du côlon et du rectum pourraient être prévenus par une alimentation adéquate (Le Bonniec et al., 2019).

2.11.2 Prévention secondaire : le dépistage

Le dépistage du CCR se base principalement sur la possibilité d'identifier au niveau du colon et du rectum la présence de cancers à un stade précoce et la présence de polypes adénomateux qui constituent de véritables états précancéreux. La détection de la maladie à un stade précoce qui n'a pas encore métastasé permet en effet de réduire non seulement la mortalité mais aussi l'incidence.

L'apparition du cancer lui-même peut effectivement être prévenu par la détection et l'exérèse des adénomes au niveau colorectal ; ces derniers sont en effet à l'origine de 95% des cancers. La majorité de ces adénomes sont de type polyploïde. Toutefois, 20% des adénomes sont plats ou enfoncé, ce qui les rend plus difficile à détecter et à enlever (Le Bonniec et al., 2019). Les preuves de l'efficacité des tests communément utilisés dans le dépistage pour le cancer colorectal sont passées en revue ci-dessous.

2.11.3 La prévention du cancer colorectal et les habitudes de vie

Certaines mesures doivent être prises en considération tels que : Arrêter de fumer et limiter la consommation de boissons alcoolisées l'association alcool+ tabac multiple par 8.6 le risque de cancer colorectal. Limiter la consommation de viandes rouges (une consommation ≥ 100 g/j augmente de 29% le risque de cancer colorectal) et limiter la consommation de charcuteries

(une consommation ≥ 50 g/j augmente de 21% le risque de cancer colorectal). Augmenter la consommation de fibres alimentaires : Légumes verts, légumes secs et céréales peu transformées (400g/j). Augmenter la consommation de laitages : La consommation de lait étant associée de manière probable à une diminution du risque de cancer colique. Augmenter l'activité physique (exemple : 30minutes/j5 jour/semaine, activité modérée type marche rapide). Le pourcentage de diminution du risque de cancer du côlon en fonction du type d'activité physique varie de 18% à 29% (**Evin et al., 2011**). Maintenir son poids dans les limites d'un poids normal : C'est-à-dire un indice de masse corporelle (IMC) compris entre 25 et 27 kg/m². Le risque est augmenté de 15% pour une augmentation de l'IMC > 5 kg/m². Réduction de la consommation de boissons alcoolisées et arrêt du tabagisme

2.11.3.1 Alcool

Le pourcentage d'adultes français consommant des boissons alcoolisées est de 71%, et chez les hommes âgés de 55 à 79 ans, il atteint 91%, avec une consommation moyenne de 25.4 g d'alcool/jour. Soit environ 2 verres et demi/jour.

2.11.3.2 Tabac

Bien que la proportion des fumeurs de plus de 10 cigarettes par jour soit en baisse, la proportion des fumeurs quotidiens apparait en augmentation par rapport à 2005 (37% de fumeurs chez les hommes et 30% chez les femmes en 2010). En particulier chez les femmes âgées de 45 à 65 ans.

2.11.3.3 Réduction de la consommation de viandes et de charcuteries

La consommation moyenne de viandes rouges chez l'adulte est de 370 g par semaine (53 g/jour). La consommation moyenne de charcuteries est de 270 g par semaine (38 g/jour). Pour prévenir le risque de cancer, il convient de limiter la consommation de viandes rouges à moins de 500g par semaine.

2.11.3.4 Augmentation de la consommation de fibres alimentaires

Une alimentation riche en fibres (céréales complètes, fruits, légumes, légumineuses) serait associée à un moindre risque de développer un cancer colorectal (niveau de preuve probable).

2.11.3.5 La consommation de laitages

Selon les méta-analyses réalisées par le WCRF/AICR en 2007, la consommation de lait serait associée de manière probable à une diminution du risque de cancer colorectal (cependant

une alimentation riche en calcium supérieure à 2 fois les apports recommandés augmenterait le risque de cancer de la prostate).

2.11.3.6 Augmentation de l'activité physique

L'activité physique est associée à une diminution du risque des cancers colorectaux : Le pourcentage de diminution du risque a été estimé pour les individus physiquement actif par rapport aux non actif compris entre 18% et 29% pour une activité physique modérée à régulière et à 50% chez les personnes ayant une activité physique intense (SIGNI) (**Le Bonniec et al., 2019**).

2.11.4 Tests de dépistage du cancer colorectal

Plusieurs tests sont utilisés dans le dépistage du cancer colorectal :

2.11.4.1 Recherche de sang occulte dans les selles

Le FOBT (*Fecal Occlut Testing*) vise à détecter la présence de sang occulte dans les selles. Ce dernier est observé plus fréquemment chez les patients avec des cancers ou des polypes colorectaux que chez les sujets sains. La perte de sang est causée par les cancers ou les polypes colorectaux qui a amené à proposer la recherche de sang occulte dans les selles afin de sélectionner une population à prévalence élevée. Toutefois tous les cancers colorectaux ne saignent pas ; surtout ceux qui mesurent moins d'un cm, et beaucoup de lésions colorectales non cancéreuses provoquent un saignement (**Evin et al., 2011**).

2.11.4.2 Sigmoidoscopie souple

La sigmoidoscopie souple utilisée généralement en endoscope de 60 cm. Cette technique a l'avantage d'être un examen court (environ 10 minutes) et sans anesthésie. Il ne demande par ailleurs qu'une préparation simple (lavement évacuateur). La sigmoidoscopie souple permet l'exérèse polypes visualisées. Elle a l'inconvénient de ne pas être toujours bien supportée par les sujets, de ne permettre que l'examen d'une partie du colon avec par conséquent un nombre important de lésions qui peuvent être ratées. Néanmoins, c'est une technique inoffensive lorsqu'elle est pratiquée par des experts (en 10 ans seulement 0,004% de perforations) (**Evin et al., 2011**).

2.11.4.3 Coloscopie

La coloscopie est le seul examen qui permet de visualiser théoriquement la totalité du colon et du rectum, et de réaliser une exérèse et une biopsie des tumeurs observées. Elle est de ce fait considérée comme la technique de référence. C'est une technique d'exploration de la paroi interne du rectum et du colon au moyen d'une endoscopie introduit par l'anus. Il est

difficile de déterminer avec certitude les performances diagnostiques de la coloscopie car il n'existe pas de technique plus efficace à laquelle elle pourrait être comparée.

2.11.4.4 Lavement baryté en double contraste (LBDC)

Le LBDC tend à remplacer le lavement baryté simple car il offre de meilleures performances diagnostiques. Cette technique a été évoquée comme méthode de dépistage mais jusqu'à présent il n'y pas de preuves provenant d'études contrôlées pouvant son efficacité. La préparation pour ce test est similaire à celle de la coloscopie. La perforation est extrêmement rare et à peine 1 complication sur 10.000 tests a été rapportée (**Evin et al., 2011**).

La détection d'une lésion polyploïde ou une masse cancéreuse doit être suivie par une coloscopie afin de confirmer la présence de véritables lésions, effectuer une biopsie et d'exciser les lésions si possibles. C'est un examen moins sensible que la coloscopie pour la détection des polypes. Cette technique détecterait surtout les adénomes avancés et les cancers.

2.11.5 Orientation future en matière du dépistage du cancer colorectal

Des nouvelles techniques sont prometteuses :

2.11.5.1 Coloscopie virtuelle

La coloscopie virtuelle est une nouvelle technique d'imagerie qui permet de visualiser le relief endoluminal du colon. Cette technique utilise le scanner hélicoïdal et le traitement informatisé des images pour obtenir des représentations tridimensionnelles du colon, stimulant ainsi les images obtenues par coloscopie. La préparation du patient nécessite une vacuité colique assurée par une préparation identique à celle de la coloscopie.

La coloscopie virtuelle est une technologie prometteuse dans le domaine du cancer colorectal, mais des études cliniques additionnelles sont nécessaires avant que l'on puisse envisager de l'utiliser comme méthode de dépistage (**Evin et al., 2011**).

2.11.5.2 Dépistage moléculaire des cellules épithéliales du colon dans les selles

Il s'agit d'un test qui permet de détecter des altérations au niveau de la séquence de l'ADN dans les cellules tumorales des adénocarcinomes du colon. Les altérations de l'ADN des cellules épithéliales ont été bien caractérisées et décrites. Le principe du test est le suivant : l'ADN présent dans les cellules épithéliales du colon peut être extrait à partir d'échantillons de selles, être amplifié ainsi la détection de mutations évocatrices de néoplasies colorectales (**Evin et al., 2011**).

Conclusion

Conclusion

Le cancer colorectal présente un véritable problème majeur de santé mondiale, il est classé le 3^{ème} chez l'homme et le second en termes de décès par cancer. Il occupe le 2^{ème} rang en Algérie pour les deux sexes, le CCR est le cancer le plus fréquent du tube digestif il s'agit d'une maladie impliquée plusieurs facteurs génétique, environnement.

Le CCR sont précédés d'une lésion précancéreuse la dysplasie. Contrairement à la cancérogenèse colorectale sporadique, les mécanismes moléculaires et les altérations génétiques sous-tendant la cancérogenèse colorectale compliquant les MICI sont mal connus.

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) sont un trouble inflammatoire chronique multifactorielle du tractus gastro-intestinale qui se présente sous deux formes principales : la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH), les deux peuvent développer le CCR et son risque est élevé.

Plusieurs facteurs de risque provoquer un CCR tel que l'âge (plus de 50 ans), de sexe (rapidement chez l'homme que chez la femme), l'alimentation (alimentation riche en viande rouge, graisse animale.....), autres facteurs influence sur l'apparition de CCR tel que le surpoids et l'activité physique stress. Le CCR diagnostiqué le plus souvent (95% des cas) chez un homme ou une femme âgé(e) de plus de 50 ans avec une prédominance musculaire.

Les stratégies thérapeutiques des CCR sont définies pour chaque patient en fonction de la localisation et du stade TNM de la tumeur (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, thérapie ciblée).

Références Bibliographiques

Références Bibliographies

- Aaltonen, L. A., Peltomaki, P., Leach, F. S., Sistonen, P., Pylkkanen, L., Mecklin, J. P., ... & Jen, J. (1993). Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science*, 260(5109), 812-816.
- Afinia S., Major F. 2017. Etude de l'activité anti-inflammatoire Intestinale d'une plante médicinale locale. Mémoire de fin cycle. Université A. mira Bejaia ; P9-10-11-12.
- Al-Shukry R. 2019. La rectocolite hémorragique. Thèse de docteur en pharmacie. Université de Limoges : 23
- APARICIO T. 2007. Carcinogénèse colique, données fondamentales, EMC. Gastro-Entérologie. 9 ; 1-13.
- Aparicio, T. (2018). Traitement personnalisé du cancer colorectal. *Côlon & Rectum*, 12(3), 137.
- Association Canadienne du Cancer Colorectal. 2008. Vous et le cancer colorectal : un guide pour les personnes vivant avec le cancer colorectal, p 14-15.
- Ayadi K., Krimi M., Mili H. 2018. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait aqueux de viscumalbum (El houda). Mémoire de diplôme de Master. Université 8 mai 1945 Guelma : 15, 16.
- Barber T D., Mc Manus K et al., 2008. Chromatid cohesion defects my inderbie chromosomes instability in human colorectal cancers: *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 3443- 8 105(9). Batna : université colonel et hadj Lakhdar, 170P
- Belaiche J .2009. Surveillance et prévention du risque de cancer colorectal dans les MICI. *Cancerologie Digestive*, 1(2) : 134-140.
- Benabdoune S., Zourane T .2018. Etude de l'activité anti-inflammatoire intestinale des huiles de *Linum usitatissimum*. Mémoire Master. Pharmacologie moléculaire : 11, 12.
- Benbadis S., Bendjelloul R. 2015. Cancer Colorectale entre facteurs de risque et polymorphisme de l'Apolipoprotéine E. Mémoire de Master. S Génétique des cancers. Université des frère Mentouri Constantine p 13. 14. 15.
- Berrada Khadija. 2014. Les manifestations articulaires des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Mémoire diplôme. Université sidi Mohammed Ben Abdellah, faculté médecine et pharmacie.
- Bibeau, F., Léger, A., Bazille, C., & Selves, J. (2020, April). Les cancers colorectaux héréditaires vus par le pathologiste. In *Annales de Pathologie*. Elsevier Masson.
- Boulahfa R., Bourouba A., Benzaiou A. 2017. Etude phytochimique et évaluation in vivo et in vitro de l'activité anti-inflammatoire de certains extraits de la plante médicinale *Inula viscosa*, P3.
- Boundedjar A., Smaili F. 2012. GROS PLAN sur le cancer colorectal. *Santé - Mag* ; 3 ; 28.
- Boussaha B., Siafa F. 2018. Evaluation de l'activité anti- inflammatoire de l'extrait brut de la propolis in vitro. *Immunologie Appliquée*. Université 8 mais 1945 Guelma.

- Bouزيد K. 2013. Cancer des chiffres record pour l'Algérie. Santé-MA ; 15 ; 37.
- Bressenot M. 2012. Aspects anatomopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestins chez l'homme et effet d'une, carence en donneurs de méthyles sur le développement intestinal chez l'animal. Thèse doctorat. Université Henri Poincaré.
- Bretin, L. (2019). *Thérapie photodynamique (PDT) dans un modèle in vitro et in vivo de cancer colorectal : utilisation d'un photosensibilisateur nanovectorisé* (Doctoral dissertation, Université de Limoges).
- Cahill D P., Lengauer C et al., 1998. Mutations of mitotic checkpoint genes in human cancers. *Natures* 392(6673- 300-3).
- Cavenee W., White R. 1995. Anomalie génétique ET cancers. *Pour la Science*. N°211 :60-68.
- Charles N. Serhan., Peter A. Ward et Derek W Gilroy. 2010. *Fundamentals of inflammation* Cambridge. University press, 2-3.
- Chimbo S., Medjkouh H. 2017. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DU CANCER COLORECTAL DANS LA WILAYA DE BOUIRA ET RECHERCHE DE QUELQUES FACTEURS DE RISQUES. MEMOIRE DE FIN D'ETUDES. UNIVERSITE AKLI MOHAND OULHADJ – BOUIRA.
- Chung d C., Rustgi A K. 2003: The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome, genetic and clinical implications. *Ann intern Med* 138(7)- 560- 70.
- Chung DC. 2000. The genetic basis of colorectal cancer insights into critical pathways of tumorigenesis. *Gastroenterology*, 199(3) : 854-865.
- Clarelli M. 2010. Les probiotiques du conseil officinal a la prise en charge micro nutritionnelle. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Nancy1 France 114p.
- Correard, F., & Estève, M. A. (2020). Les thérapeutiques du cancer. *Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie*, 36.
- De Gramont A., Housset M., Nordlinger B., Rougier P. 2012. *Le cancer colorectal en question*. Foundation ARCAD 2012; 2 ème Ed: 1-73.
- Domingo E., Niessen RC., Oliveira C., Alhopuro P., Moutinho C., Espin E et al., 2005. BAAF-V600E is not involved in the colorectal tumorigenesis of HNPC in patients with functional MLH1 and MSH2 gene. *Oncogene* ; 24 ; 3995-8.
- Drissi J. 2019. Interet de la calprotectine fécale dans le diagnostic des MICI. Thèse Médecine. Université Mohammed v de Rabat, P71-73-76.
- Duval A., Gayet J et al., 1999. Frequent Frameshift mutations of the TCF-4 gene in colorectal cancers with microsatellite instability. *Cancer Res* 59(17)4213.
- El Achhab L. 2013. L'apport de la coloscopie dans les diarrhées chroniques (A propos de 339 cas). Université SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH: 76.
- El- Deiry W S., Nelkin B D et al., 1991: High expression of the DNA methyltransferase gene characterizes human neoplastic cells and progression stages of colon cancer *Proc Natl Acad Sci USA*- 88(8): 34,70,4.

- Elsevier F. 2008. Hépto- gastro-entérologie. Chirurgie digestive. Amazon France. Delphine Bonnet. P38.
- Evin C, Beck F, Guignard R, Richard JE et al. Journée mondiale sans tabac. 2011. BEH (20-21).
- Fadok VA., Bratton D L., Konowal A., Freed P W., Westcott J Y et Henson P M. 1998. Macrophages that have ingested apoptotic cells in vitro inhibit proinflammatory cytokine production through autocrine/ paracrine mechanism involving TGF-beta, PGE2, and PAF J Cline Invest. 101; 890-898.
- Fagrasan S., Honjo J. 2004. Regulation of IgA synthesis at mucosal surface. Current opinion in Immunology. 16- 277- 283.
- Fearon E R., Vogelstein B. 1990. A genetic model for colorectal tumorigenesis Cells. 61(5). 759- 767.
- Fénié, Nicolas. 2013. Régulation de l'activation des fibroblastes dans la muqueuse colorectale impliqué dans le cancer colorectal. La thèse Doctorat de l'université de Toulouse
- Fodde R., Smits R et al., 2001. APC, signal transduction and genetic instability in colorectal cancers. Nat Rev Cancer 1(1), 55, 65.
- Fournet J. 2003. Maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Corpus médical. Faculté de médecine de Grenoble.
- Francisca J., Olivier C et Bernard M. 2011. Le traitement médical de l'entérite postradique. L'hépto-Gastroentérologue : 200.
- Gataa Z. 2016. Evaluation du statut Antioxydant chez des patientes Atteintes de Cancer Colorectal – Etude Cas- Témoins-. Mémoire de fin de cycle. Alimentation et Nutrition. Université de Tlemcen. P1-2.
- Gatalica Z., Torlakovic E. 2008. Pathology of the hereditary colorectal carcinoma. Fam cancer 7 :15-26.
- Gingras D., Beliveau R. 2011. Prévention du cancer colorectal grâce à des modifications alimentaires et mode de vie. Micro environ cancer; 4; 133-139.
- Grady WM. 2004. Genomic instability and colon cancer. Cancer Metastasis Rev23 (1-2) : 11-27.
- Guenfis S., Guermoudj L. 2018. Etude de l'activité anti-inflammatoire et antibactérienne d'extrait alcaloïde. Mémoire de fin cycle. Microbiologie Fondamentale. Université A. mira Bejaïa, P7.
- Guezgouz Y., Remdani S. 2018. Etude photochimique et évaluation de l'activité anti-inflammatoire de Salvia Officinalis (la sauge) in vitro et in vivo. Immunologie appliquée. Université 8 mai 1945 Guelma, P2.
- Harmouche. 2014. Mise en évidence de l'expression de p53 et EGFR (facteurs pronostiques) par immunohistochimie et détection des mutations activatrice du gène KRAS par PCR en temps réel dans le cancer colorectal avancé et métastatique. Mémoire de master. Génétique et physiologie. Université Blida1.
- Heresbach D., D'allium P., Heresbachle berre N., Corbinais S., Pagenaul M et Bretagne Jf. 2003. Anomalies biologiques moléculaires des polypes coliques Hépto-Gastro, 10(2) : 129-40.

- Heresbach, D., Pienkowski, P., Chaussade, S., Barthet, M., Bories, E., Canard, J. M., ... & Koch, S. (2016). Prévention du cancer colorectal par coloscopie, en dehors du dépistage en population. Consensus et position de la SFED. *Acta Endoscopica*, 46(1-2), 68-73.
- Hill M J., Marson B C., H J Bussey. 1978. Aetiology of adenoma-carcinoma sequence in large bowel. *Lancet* 1:245-247.
- Holland A J., and Cleveland D W.2012. Losing balance: the origin and impact of aneuploidy in cancer[^]. *EMBO Rep* 13(6): 501-14.
- Howe J R., Roth S., Ringold J C., et al. 1998. Mutations in the SMAD4/DPCA gene in juvenile polyposis. 280.
- Issa J P. 2004: CpG-Island methylator phenotype in cancer. *Nat Rev Cancer* 4(12) 988- 93.
- Jass J R. 2007. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology*. 50(1)- 113- 67.
- Jen J., Powell S M., Papadopoulos N., Smith K J., Vogelstein B et al., 1994 Molecular determinants of dysplasia in colorectal lesions. *Cancer RES*. 54; 5523-6.
- Jones S., Emmerson P., Best JM., Williams GT et al., 2002. Biallelic germline mutations in MYH predispose to multiple colorectal adenoma and somatic G:C T: A mutations. *Hume Mol Genet* 11(23) : 2961-7.
- Kadi S. 2018. Recherche d'extraits de plante médicinale douée d'activité. *Biologie Biochimie*. Université Ferhat Abbas sétif1, P3-4-7.
- Kane M F., Loda M et al. 1997. Methylation of the hMLH1 promoter correlates with lack of expression of hMLH1 in sporadic colon tumors and mismatch repair-defective human tumors cell lines. *Cancer Res* 57(5): 808.11.
- Karoui M., Tresallet C., Brouquet A., Radvanyi H et Penna C. 2007. Carcinogénèse colorectale ; mécanismes génétiques et épigénétiques de la progression tumoral et classification moléculaire des cancers colorectaux. *J Chir*, 144(2): 97-105.
- Khor B., Gardet A., Xavier R J. 2011. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 474(7351):307-317.
- Killian A., Di fiore F et al., 2007. A simple method for the routine detection of somatic quantitative genetic alterations in colorectal cancer. *Gastroenterology* 132(2) 645- 53.
- Klebanoff S., Gallin M G., Snyderman R. 1992. Oxygen metabolite from phagocytes inflammation basic principles and clinical correlate. *New York Review Press*, 541_588.
- Kumar V., Abbas A K., Fausto N., Mitchell R .2007. *Robbins Basic Pathology*. Edition 20-60.
- La Tunisie Médicale, 2012. Les cancers colorectaux au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : 409.
- Laour H., Daouadi S. 2016. Le cancer colorectal profit épidémiologique anatomopathologique immunohistochimique. *Immunologie-Oncologie*. Université des frères Mentouri Constantine.

- Laurent -Puig P., Agostni J., Maley K .2010. Colorectal oncogenesis. *Bull Cancer*, 97(11): 13-11.
- Le Bonniec, A., Préau, M., & Cousson-Gélie, F. (2019). Représentations du dépistage organisé du cancer colorectal : le point de vue des médecins généralistes. *Sante Publique*, 2(HS2), 91-103.
- Legendre J. 2014. Microbiote intestinale et maladies inflammatoires chronique de l'intestin. Thèse Pharmacie. Université Toulouse III Paul Sabatier.
- Legendre J. 2014. Microbiote intestinal et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Thèse de doctorat. Faculté des sciences pharmaceutiques.
- L'Espérance, K. (2020). La consommation d'alcool à vie et le risque de cancer épithélial de l'ovaire.
- Lévesque, C. (2016). Déterminer le rôle de C1orf106, un gène associé aux maladies inflammatoires de l'intestin.
- Lullote J, Sobhani. 1996. Proctologie. *Estem*, 502p.
- Mac farlane AJ., Stover PJ .2007. Convergence of genetic, nutritional and inflammatory factors in gastrointestinal cancers. *Nutr Rev*, 65(12 Pt 2): S 157-66.
- MajdalaWieh A.F., Fayyad M.W. 2015. Immunomodulatory and anti-inflammatory action of *Nigella-Sativa* and thymoquinone. A comprehensive review. *Int- Immunopharmacol* ; 28,295, 304.
- Mallem D. 2010. Les cancers colorectaux dans les wilayas de Batna. Etude épidémiologique clinique et thérapeutique. Thèse doctorat en sciences médicales. Université de Batna. El Hadj Lakhdar. Faculté de médecine Alegria ; 239.
- Manceau G., Wagner M., Doat S, Bardier A., Bachet j B .2014. Cancer du côlon : épidémiologie, diagnostic, bilan d'extension, traitement chirurgical et suivi. *Eur j Cancer*, 9(1) : 4-10.
- Manel H. 2009. Profil épidémiologique de la Rectocolite Hémorragique. A propos de 60 cas. Thèse de doctorat en médecine. Université Cadi Ayyad Marrakech.
- Manichanh C., Rigottier- Gois L., Bonnaud E., Gloux K., Pelletier E., Frangeul L et al., 2006. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut*; 55(2) 205-211.
- Marcon R., Claudino RF., Dutra RC., Bento AF., Schmidt EC., Bouzon ZL et al., 2013. Exacerbation of DSS- induced colitis in mice lacking kinin B (1) receptors through compensatory up- regulation of kinin B (2) receptors: the role of tight junctions and intestinal homeostasis. *British journal of pharmacology* 168(2), 389- 402.
- Markowitz S., Wang J et al., 1995. Inactivation of the type II TGF-beta receptor in colon cancer cells with microsatellite. *Science* 268(5215)1336. 8.
- Marsolais D et Frenette J. 2005. Inflammation et réparation tendineuse M. *Médecin science*, 21(2), 181-186.
- Marty C., Kevin W. 2012. L'Impact de maladies inflammatoires de l'intestin au Canada. Rapport final et recommandation, p94.

- Meilleroux J. 2016. Evaluation de la qualité des critères anatomopathologiques et de la réalisation des tests moléculaires chez les patients atteints de cancers colorectaux.
- Midi P., Aquitaine. 2010. Etude observationnelle portant sur 2067 patients pris en charge. Thèse doctorat en médecine, faculté de médecine, Université Toulouse Lii - paul Sabatier, 130 p.
- Mihoubi A. 2008. Effet des habitudes alimentaires sur les cancers du tube digestif au niveau de la wilaya de Batna. Mémoire magistère : Technologie Alimentaire et Nutrition.
- Minoo P., Baker k et al., 2006. Extensive DNA methylation in normal colorectal mucosa in hyperplastic polyposis. *Gut* 55(10), 1467. 40.
- Mowat AM. 2003. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal al antigens. *Nature Reviews of Immunology*, 3(4), 331-341.
- National Cancer Institue at the National Institutes of Health. Le cancer colorectal en question. Disponible à : www.cancer.gov/. Consulté le 6 octobre 2011.
- Newton R. 2000. Molecular mechanisms of glucocorticoid action: what is important? *Thorax*. P -603-13.
- Nishida N., Nagasaka T et al., 2007. High copy amplification of the Aurora-A gene is associated with chromosomal instability phenotype in human colorectal cancers" *Cancer. BIO Therapy* 6(4) - 525- 33.
- Noack M., Kolopp- Sarda MN. 2018. Cytokines et inflammation : physiologie, physiopathologie et utilisation thérapeutique. *Rev Fr Lab*, 489(3), 28, 37.
- Ogino S T., S Kawasaki et al., 2007. Evaluation of markers for CpG island methylator phenotype (CIMP) in colorectal cancer by a large population- based sample. *J Mol. Diagn.* 9(3) - 305- 14.
- Olivier I.2011 : Les tissus adipeux mésentériques et le tissu rampant dans l'inflammation intestinale. Physiopathologie. Thèse Doctorat. Université de Toulouse.
- Olschwang S et al., 1997. Alternative genetic pathways in colorectal carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 94(22)1212
- Ouadii A. 2019. Profil immunoclinique des maladies inflammatoires chronique de l'intestin. Thèse Médecine. Faculté de Médecine Marrakech.
- Park DH., Kim HS., Park DH., Kim HS., Kim WH., Kim TI., Kim YH., Park DI., Kim HJ., Yang SK., Byeon JS., Lee MS., Chung IK., Jung SA., Jeon YT., Choi JH., Choi H et Han DS .2008. Clinicopathologic characteristics and malignant Potential of colorectal flat neoplasia compared with that of polypoid neoplasia. *Dis Colon Rectum*, 51(1);43
- Parkes M., Jewell D. 2001. Ulcerative colitis and Crohn disease: molecular genetics and clinical implication. *Expert Rev Mol Med*. P 1- 18.
- Pasquier C. 1995. Stress oxydatif ET inflammation. *Revue française de laboratoires*. N 276.
- Phelps R A., Chidester S et al., 2009. A two-step model for colon adenoma initiation and progression caused by APC loss. *Cell* 137(4), 623- 34.

- Pierre, F., & Jan, G. (2019, February). Viandes rouges, charcuteries et cancer du côlon : Rôle central du couple fer hémique/peroxydation lipidique. Vers une prévention par le calcium et les probiotiques des produits laitiers ?
- Powell S M, Zilz N et al., 1992. APC mutations occur early during. Colorectal tumorigenesis Nature 359(6392), 235, 7.
- Pretlow TP., Barrow BJ., Ashton WS., O'riordan MA., Pretlow TG., Jurcisk JA et Stellato Ta. 1991. Aberrant Crypts: Putative Preneoplastic foci in human colonic mucosa. Cancer Res, 51 (5): 1564-7.
- Rampino N, Yamamoto H et al., 1997. Somatic Frameshift mutations in the BAX gene in colon cancers of the microsatellite mutator phenotype. Science 275(5302) - 967- 9.
- Reo C V., Yamada H Y et al., 2009. Enhanced genomic instabilities caused by deregulated microtubule dynamics and chromosome segregation, a perspective form genetic studies in mice. Carcinogenesis 30(9), 1469- 74.
- Roifman I., Back P L., Anderson J., Eisenberg M I et Genest J. 2011. Chronic inflammatory diseases and cardiovascular risk: Can cardiol, 27, 174, and 182.
- Rouabeh S., Chirouf KH., Coulibaly B. 2017. Effet des polysaccharides extraits d'*Anacyclus pyrethrum* sur l'inflammation intestinale. Immunologie appliquée. Université 8 mai 1945.
- Sadi S., Yahiaoui S. 2017. Evaluation de la l'activité anti- inflammatoire d'une plante médicinale locale. Mémoire de fin cycle. Université A, Mira Bejaia, P8-9.
- Sadkaoui C .2015. Chimiothérapie et thérapie ciblée dans le cancer colorectal métastatique. Thèse doctorat en médecine, Faculté de médecine TIZI OUZOU, P246.
- Sellal A.H., 2009. Activités antioxydante et anti-inflammatoire des extraits aqueux et éthanolique du gingembre. Thèse de Magister. Université Ferhat Abbas -Sétif, P3.
- Shen L., Toyota M et al., 2007. Integrated genetic and epigenetic analysis identifies three different subclasses of colon. Proc Nath Acad Sci USA 104(47) 18654_ 9.
- Simms LA., Radford Smith G., Biden KG., Buttenshaw R., Cummings M et al., 1998. Reciprocal relationship between the tumor suppressors p53 and BAX in primary colorectal cancer- Oncogene; 17, 2003-8.
- Smith A J., Stern H S et al., 1994. Somatic APC and K-ras codon 12 mutations in aberrant crypt foci from human colons ^Cancer Res^ 54(21) 5527-30.
- Sorbarikor Piawah, Alan P Venook. 2019. Targeted therapy for colorectal cancer metastases: A review of current methods of molecularly targeted therapy and the use of tumor biomarkers in the treatment of metastatic colorectal cancer. 125(23):4139-4147.
- Stang A., Klutting A .2008. Etiologic insight from surface adjustment of colorectal carcinoma incidences: an analysis of the U.S. SEER data 2000-2004. AmJ Gastroenterol, 103: 2853-2861.
- Stryker SJ., Wolff BG., Culp CE., Libbe SD., Ilstrup DM., MacCarty RL .1987. Natural history of untreated colonic polyps. Gastroenterology, 93 (5): 1009-13.

- Svreck M., Cervera P., Mamelin R., Lascols O., Duval A., Flejou J-F. 2011. Cancer colorectal : les nouveaux rôles du pathologiste à l'ère de la biologie moléculaire et des thérapies « ciblées ». *Francoph Lab*, 428(5): 29-41.
- Tanaka N., Huttenhower C et al., Novel application of structure equation modeling to correction structure analysis of CpG island methylation in colorectal cancers. *Am. J. Pathol* 177(6) - 2731- 40.
- Toyota M., Ahuja N et al., 1999. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 96- (15- 8681- 6).
- Viguié J., Bourlier P., Karsenti D., De Calan I., Danquechin Dorval E.2003. « Cancer du côlon » *Encycl. méd Chir. Gastro- entérologie*, 68(9) : 10-18.
- Vogelstein B., Fearon ER., Kern SE., Hamilton SR., Preisinger AC., Nakamura Y., Wite R. 1989. Allelotype of colorectal carcinomas. *Science*, 244(4901): 207-11.
- Vousden K H et Lu Xin. 2002. Live or let die the cell's response to p53: *Nat Rev Cancer* (2) (8) 594,604.
- Ward C., Dransfield I., Murray J., Farrow S N., Haslett C., Rossi A G., 2002. Prostaglandin D2 and its metabolites induce caspase – dependent granulocyte apoptosis that is mediated via inhibition of I B α degradation using a prosta.
- Weill B., Batteux F., Dhainaut J. 2003. Immunopathologie et réactions inflammatoires. Eds, De Back Université (Paris, 12,23).
- Weitz J., Koch M., Hohler T., Galle P R et Buchler M W. 2005. Colorectal cancer. *Lancet* 365 : 153-165.
- WESTRA JL., SCHAAPVLD M., HOLLEMA H., DE LOUER JP., KRAAK MM., DE JOUG D et al. 2005. Determinations of TP53 mutations in more relevant than microsatellite in adjuvant- treated stage III colon patients *J clin oncol.* 23, 5635-43.
- Whitehall V L J., Walsh M D et al., 2001. Methylation of o-6-methylguanine DNA methyltransferase characterizes a subset of colorectal cancer with low-level DNA Microsatellite Instability. *Cancer Research* 61(3) -827- 30.
- Yalaoui N Ch., Zaidi L. 2017. Effet protecteurs de l'acide tannique et de la salazopyrine sur la rectocolite induit chez les souris albinos. Mémoire Master. Biochimie Physiopathologique. Université Bijaya, P6.
- Zeraoula H., Hamici M., Nouaddria C. 2018. Etude photochimique et évaluation de l'activité anti-inflammatoire d'une plante médicinale *Capparis Spinosa L.* Immunologie appliquée. Université 8 mai 1945 Guelma, P14.
- Zerbato M. 2010. Intérêt du dosage par microméthode de la Protéine C Réactive au cabinet de pédiatrie. Thèse doctorat en Pharmacie. FACULTÉ DE PHARMACIE. UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ – NANCY 1. 2009, P7.