

République Algérienne Démocratique Et Populaire
Ministère De L'enseignement Supérieure Et De La Recherche Scientifique
Université Blida 01



Faculté Des Sciences De La Nature Et De La Vie

Département De Biologie Et Physiologie Cellulaire

Mémoire de fin d'étude en vue d'obtention d'un diplôme de Master

**Option : Bio-signalisation cellulaire et moléculaire,
Génétique du cancer**

Sous le thème :

Etude Epidémiologique, Génétique Histopathologique Des Cancers Colorectaux

Présenté par :

CHERFAOUI KHALED

Devant les jurys :

LE PRESIDENT : Mme. KESKAS SABIHA

L'EXAMINATEUR : Mme. KHIDER FERIEL

LE PROMOTEUR : Mr. BELARBI AYED

LE CO-PROMOTEUR : Mme. BOUMEHDI KADDAH LAMIA

MEMBRES INVITE : Mme MALOUM NABILA

Promotion 2017

Remerciements

*En préambule à ce mémoire, louange à **ALLAH** le tout miséricordieux pour son guide, son aide dans un parcours acharné envers le savoir scientifique et qui m'a permis de mener à bien ce modeste travail.*

*Mes premiers remerciements iront à mon enseignante Mme **BOUMAHDI KADDAH** qui m'a conseillé tout le long de ce mémoire. Pour sa disponibilité, sa patience et ses remarques avisées. Je tiens également à remercier mon promoteur le Professeur **BELARBI Med** qui m'a donné l'opportunité pour continuer mon étude et réaliser son aspect pratique, je le remercie pour son aide et ses conseils, et je tiens à présenter toute ma gratitude à Docteur **MALOUM** qui m'a guidé dans mon stage pratique et m'a permis de bénéficier de ses conseils*

*Je remercie également les membres de jury mon enseignant Mme **KESKAS** et Mme **KHIDER** je leur témoigne mes profondes considérations
ma reconnaissance et mes gratitudes vont aux :*

*Professeur Belarbi, qui m'a accepté et aidé au niveau du laboratoire
d'anatomopathologie de
l'hôpital de Douira*

*A toute l'équipe de laboratoire d'anatomopathologie et toute l'équipe de service
d'oncologie de L'EPH de Sidi Ghiles*

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à tous ceux que j'aime et respecte, tous ceux qui ont contribué à la réalisation de cette recherche.

Tout d'abord, à mes chers parents pour leurs sacrifices et leur éducation, pour leur soutien moral et matériel pendant toute ma vie. Ils ont été à mes côtés et partager avec moi mes rêves, mes joies, et mes espérances, que Dieu les garde.

A mes amis Ayoub , Abderahim , Hako, Walid , Houcine , Abderaouf , Halim , zakaria , et Borhan .

et aussi à tous mes amis que je n'ai pas cités

Khaled.CH

Résumé

Le cancer colorectal (CCR) arrive en 2ème position par ordre de fréquence, après le cancer du sein chez la femme et le cancer du poumon chez l'homme. Le CCR représente plus de 10% des cancers en termes d'incidence en 2012 selon le rapport Cancer 2014 de l'OMS. Il peut être héréditaire, familiale, ou sporadique. La survenue de ce cancer est corrélée avec plusieurs facteurs : clinique, anatomopathologique, génétique, et environnementaux. Le développement de ce cancer fait intervenir plusieurs mécanismes cellulaires et moléculaires.

Notre étude a été réalisée sur un isolat géographique appartenant à la région de Tipaza, qui n'a jamais été objet d'une étude sur le CCR. Elle vise à avoir une répartition épidémiologique des CCR dans 16 communes de la Wilaya de Tipaza, mais aussi d'estimer le pourcentage des CCR héréditaires dans cette population. Au niveau du service d'Oncologie de l'hôpital de Sidi Ghiles une étude épidémiologique et génétique a été réalisée.

Cela a débuté par une étude rétrospective des dossiers médicaux de 2014 à 2016. Par la suite l'étude anatomopathologique a été faite au laboratoire d'Anatomie Pathologique du CHU de Douira. Le recrutement des patients et leurs parents de premier degré atteints de LS et de FAP a été déterminé à partir de l'étude rétrospective de leurs dossiers médicaux, ainsi qu'un interrogatoire précis qui a permis d'évaluer l'normativité des familles.

Pour les méthodes trois examens ont été effectués : macroscopique, microscopique et une étude immunohistochimique. Le matériel biologique utilisé pour réaliser l'IHC est des blocs de paraffine.

On a constaté que la survenue du cancer colorectal est plus importante chez les sujets plus de 50 ans. Notre étude a dévoilé une prédominance masculine de survenue de CCR (55%). Notre étude révèle que l'atteinte du colon est plus importante que celle du rectum.

Les tumeurs se localisent principalement au niveau du colon gauche, et on a noté une prédominance des cas dont la tumeur est classée en stade VI.

L'isolat géographique appartenant à la région de Tipaza, nécessitent encore plus d'enquête pour parvenir à identifier la cause majeure de la survenue de CCR dans cette population, et établir ainsi plus de modalités adéquates du traitement.

Mots clés : cancer colorectal, épidémiologie, immunohistochimie

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is the second most frequent cancer, after breast cancer in women and lung cancer in men categories. The CRC represents more than 10% of cancers in terms of incidence in 2012 according to the WHO Cancer report in 2014. It can be hereditary, familial, or sporadic. The occurrence of this cancer is correlated with several factors: clinical, pathological, genetic, and environmental. The development of this cancer involves several cellular and molecular mechanisms.

Our study was carried out on a geographic isolate belonging to the Tipaza region, which had never been the subject of a study on the CRC. It aims to get an epidemiological distribution data of CRC in 16 communes of the Wilaya of Tipaza, but also to estimate the percentage of inherited CRCs in this population. An epidemiological and genetic study was carried out at the Sidi Ghiles hospital oncology service.

This began with a retrospective study of the medical records from 2014 to 2016. Subsequently the pathological study was made at the Laboratory of Pathological Anatomy of the Hospital of Douira. The recruitment of patients and their first-degree relatives with LS and FAP was determined from the retrospective study of their medical records, as well as a precise interrogation which allowed to evaluate the normativity of the families

For the methods three examinations were carried out: macroscopic, microscopic and an immunohistochemical study. The biological material used to carry out the IHC is blocks of paraffin

Colorectal cancer has been found to be more prevalent in subjects with age over 50. Our study revealed a male predominance of CRC onset (55%). Our study reveals that colon involvement in the occurrence of CRC is more important than that of the rectum

The tumors are located mainly in the left colon, and there is a predominance of cases whose tumor is classified in stage VI

The geographic isolate belonging to the Tipaza region, requires further investigation to identify the major cause of the occurrence of CRC in this population, thus establishing more adequate modalities of treatment.

Key words : colorectal cancer , épidémiologie, immunohistochimie

ملخص

سرطان القولون والمستقيم هو ثاني أكثر أنواع السرطان شيوعا ، بعد سرطان الثدي لدى النساء وسرطان الرئة لدى فئة الرجال . مثل أكثر من 10٪ من أنواع السرطان من حيث الإصابة في عام 2012 وفقا لتقرير يخص الأمراض السرطانية أصدرته المنظمة العالمية للصحة في 2014. يمكن أن يكون وراثي، عائلي، أو مكتسب ، ويرتبط حدوث هذا السرطان مع عدة عوامل: ، المرضية طبية، وراثية، ومحيطية. نمو هذا السرطان ينطوي على العديد من الآليات الخلوية والجزيئية،

وقد أجريت دراستنا على موقع جغرافي منعزل عن المدن الكبرى. ينتمي إلى منطقة تيبازة، التي لم يكن فيها سرطان القولون موضوع دراسة من قبل. تهدف إلى جمع معلومات و معطيات و إحصاءات حول توزع هذا السرطان في 16 بلدية تابعة لولاية تيبازة ، و أيضا لتقدير النسبة المئوية للنوع الوراثي لهذا المرض في هذه الفئة من السكان. وأجريت دراسة إحصائية وجينية في مستشفى سيدي غيلاس في مصلحة الأورام

بدأ هذا مع دراسة استعدادية للسجلات الطبية من عام 2014 إلى عام 2016. وفي وقت لاحق أجريت الدراسة التشريحية الباطنية في مختبر التشريح الباطني لمستشفى الدويرة. تم تحديد اختيار المرضى وأقاربهم من الدرجة الأولى المصابين بمتلازمة لينتنش و فاب و دراسة سجلاتهم الطبية بأثر رجعي ، فضلا عن استجواب دقيق يسمح بتقييم معياري للأسر

أما بالنسبة للطرق فقد تم إجراء ثلاثة فحوص: دراسة تشريحية ، مجهريه ودراسة هيستوشيمية، والمواد البيولوجية المستخدمة لتنفيذها هي كئل مأخوذة من التشريح محتفظ بها في مادة البارافين

وقد وجد أن سرطان القولون والمستقيم أكثر انتشارا لدى الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 50 عاما. وكشفت دراستنا هيمنة فئة الذكور من ناحية الإصابة بهذا السرطان بنسبة (55٪). تكشف دراستنا أن إصابة القولون هي أكثر حدوثا من تلك التي تحدث في المستقيم

وتقع الأورام بشكل رئيسي تتشكل في القولون الأيسر، ووجدنا ان أغلبية الحالات لدى المصابين تصنف في المرحلة السادسة للورم

أما الموقع الجغرافي الذي ينتمي إلى منطقة تيبازة ، فإنه يتطلب مزيدا من البحث لتحديد السبب الرئيسي لحدوث هذا الورم في هذه المجموعة من السكان، وبالتالي وضع المزيد من الطرائق للعلاج المناسب

الكلمات المفتاح: سرطان القولون، الاحصائيات، الهيمينو ايستوشيمية

Liste des abréviations

ADK: AdénoCarcinome
ADN: Acide DésoxyriboNucléique
APC : Adenomatous Polyposis Coli
Bax: Bcl2-associated X protein
Bcl2: B-cell leukemia/lymphoma 2
CCR: Cancer Colorectal
CIN: Chromosomal Instability
EGF: Epidermal Growth Factor
EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor
FCA: Foyer de Cryptes Aberrant
GDP: Guanosine-Di Phosphate
GSK3 β : Glycogène Synthase Kinase 3 β
GTP: Guanosine-Triphosphate
HNPCC: Hereditary Non Polyposis Colon Cancer
IgG : Immunoglobuline G
KRAS: Kirsten Rat Sarcom
LOH: Loss of Heterozygoty
MMR: Mutation Mismatch Repair
MSH2: Microsatellite High 2
MSH6: Muts Homolog 6
MSI: Microsatellite Instability-high
NRAS: Neuroblastoma Rat Sarcoma
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
P53 : Protéine 53
PAF : Polypose Adénomateuse Familial
PMS2: Postmeiotic segregation increased 2
RER: Réplication Error
TNM : Tumeur Node Métastases
TP53: Tumeur Protéine 53
VEGF: Vascular Endothélial Growth Factor
Wnt: Wingless-related MMTV Integration site

Sommaire

Introduction	1
Chapitre I: Etude bibliographiques	
I.1 Rappels sur le colon-rectum	2
I.1.1 Anatomie	2
I.1.2 Histologie.....	3
I.2 Le cancer colorectal.	
I.2.1 Epidémiologie	4
1.2.1.1 Dans le monde.....	4
1.2.1.2 En Algérie.....	5
I.2.2 Facteurs de risque du cancer colorectal	
1.2.2.1 Facteur cliniques.....	5
1.2.2.2 Facteurs anatomopathologiques.....	6
1.2.2.3 Facteurs génétiques:Les cancers colorectaux héréditaires.....	6
1.2.2.4 Facteurs environnementaux.....	8
I.2.3 Histoire naturelle du cancer colorectal	
I.2.4 Anatomopathologie des cancers colorectaux	
1.2.4.1 Classifications histopronostiques des adénocarcinomes colorectaux.....	10
1.2.4.2 Classification moléculaire des cancers colorectaux.....	11
I.2.5 Mécanismes moléculaires de la cancérogénèse	
1.2.5.1 Les instabilités chromosomiques.....	13
1.2.5.2 Les instabilités des microsatellites.....	13
1.2.5.3 Les Altérations épigénétiques.....	14
I.2.6. Les voies de signalisation impliquées dans la cancérogène colorectale	
1.2.6.1 La voie Wnt/APC/B caténine.....	15
1.2.6.2 La voie TGF β	15
1.2.6.3 La voieRAS/RAF/MAPK.....	16

1.2.6.4 La voie PI3 K/AKT/mTOR.....	17
-------------------------------------	----

I.2.7 Diagnostic des cancers colorectaux

1.7.1 Signes des cancers coliques.....	18
--	----

1.7.2 Signe des cancers rectaux.....	18
--------------------------------------	----

1.2.8 Traitement des cancers colorectaux.....	19
--	-----------

Chapitre II : Matériels et méthodes

II.1 Matériel

II.1.1. Patients.....	26
-----------------------	----

II.1.2 Matériel non biologique.....	26
-------------------------------------	----

II.2 Méthodes

II.2.1. Technique anatomo-pathologique.....	27
---	----

II.2.2 Technique immunohistochimique.....	30
---	----

Chapitre III : Résultats et discussion

III.1 : Caractéristiques des patients

III .1.1 Répartition selon le sexe.....	33
---	----

III .1.2 Répartition en fonction de l'âge.....	33
--	----

III .1.3 Répartition selon la localisation de la tumeur.....	35
--	----

III .1.4 Répartition on fonction de stade pTNM.....	36
---	----

III .1.5 Répartition selon le type histologique.....	43
--	----

III.2 Etude histopathologique.....	44
------------------------------------	----

III.3. Etude immunohistochimique des protéine MMR

III.3.1. Immunodétection de l'expression des protéine MLH1,MSH2,MSH6	46
--	----

Discussion.....	49
------------------------	-----------

Conclusion

Références bibliographiques

Annexes

Liste des figures

Numéro	Titre	Page
Figure1	Anatomie colon-rectum ; a : Vue antérieure du gros intestin ; b : Coupe longitudinale de canal anal	3
Figure2	Histologie du gros intstin a) Coupe des couche du gros intestin ; b) Coupe de la muqueuse du gros intestin	4
Figure 3	Taux estimés de l'âge-normalisé (monde) des cas incidents du cancer colorectal chez les deux sexes dans le monde en 2012	5
Figure 4	Les formes sporadiques, héréditaires et familiales du CCR	6
Figure 5	les stades du cancer colorectal (évolution du CCR)	11
Figure 6	Mécanismes de carcinogènèse colique	14
Figure 7	Schéma montrant les mécanismes de la carcinogènèse colorectale	18
Figure 8	Répartition du CCR chez les patients du service d'oncologie EPH Sidi Ghiles de Tipaza en fonction de l'âge	28
Figure 9	Répartition du CCR chez les patients du service d'oncologie EPH Sidi Ghiles de Tipaza en fonction du sexe	29
Figure 10	Répartition du CCR chez les patients du service d'oncologie EPH Sidi Ghiles de Tipaza entre colon et rectum	29
Figure 11	Répartition du CCR chez les patients du service d'oncologie EPH Sidi Ghiles de Tipaza en fonction de la localisation tumorale	30
Figure 12	Répartition du CCR chez les patients du service d'oncologie EPH Sidi Ghiles de Tipaza en fonction de la classification TNM	31
Figure 13	Légende de tous les pedigrees	33

Figure 14	Pedigree représentatif de la famille du patient 6/16	34
Figure 15	Pedigree représentatif de la famille du patient 166/16	35
Figure 16	Pedigree représentatif de la famille du patient 236/16	36
Figure 17	Aspect macroscopique d'une tumeur du colon. (A) : pièce fermée (B) : à l'ouverture présence d'un foyer tumoral.	37
Figure 18	Aspect microscopique de la muqueuse colique saine après coloration HE (Gr 20X).	38
Figure 19	Aspect d'un adénocarcinome bien différencié, coloration HE, Gr X 20	39
Figure 20	Aspect d'un adénocarcinome moyennement différencié, coloration HE, Gr X 20	39
Figure 21	Aspect d'un adénocarcinome peu différencié, coloration HE, Gr X 20	40
Figure 22	Expression nucléaire du MLH1	41
Figure 23	Expression nucléaire du MSH2	41
Figure 24	Expression nucléaire du MSH6	42
Diagramme I	Classification de CCR selon les instabilités génétiques	12
Diagramme II	Classification du CCR selon le taux des mutations	12

Liste des tableaux :

Numéro	Titre	Page
TableauI	Description des critères d'Amsterdam et de Bethesda	7
TableauII	Signification de chaque stade du CCR	22
TableauIII	La classification moléculaire des CCR	23
TableauIV	Critère cliniques et anatomo-pathologiques des patients choisis pour le test d'anamnèse (questionnaire génétique)	42
Tableau V	Les modalités du dépistage (ANNEXES)	



Introduction

An orange banner with a wavy, ribbon-like shape, featuring a darker orange outline. The banner is centered horizontally and contains the text "Matériel et méthodes" in a black serif font.

Matériel et méthodes



Résultats et discussion



Conclusion



Références



Annexes

Introduction

Le cancer colorectal (CCR) arrive en 2ème position par ordre de fréquence, après le cancer du sein chez la femme et le cancer du poumon chez l'homme. **(Bouزيد, 2013)**. Le CCR représente plus de 10% des cancer en termes d'incidence en 2012 selon le rapport Cancer 2014 de l'OMS.

Le CRC peut être : héréditaire, familial ou sporadique **(Roper et Hung 2013)**. Le CCR héréditaire et familial représentent 10 et 25%, respectivement, et dérivent, au moins en partie, des mutations de la ligne germinale, alors que la CCR sporadique dérive de mutations somatiques et représente environ 70% des CCR.

Le développement du CCR est attribué à la perte de stabilité génomique conduisant à l'acquisition de mutations multiples **(Ewing et al., 2014; Munteanu et Mastalier 2014)**.

Les types de l'instabilité génomique comprend (1) Instabilité chromosomiques (CIN), (2) instabilité des microsatellites (MSI), (3) la méthylation d'ADN aberrante. L'analyse des mutations génétiques dans le génome montre la présence de mutations somatique dans plusieurs centaines de gènes dans le CRC. Cette observation met en évidence l'hétérogénéité de la maladie **(Casey et al. 2013)**.

Les facteurs de risque environnementaux qui contribuent au développement de CCR comprend (1) les facteurs du style de vie, (2) des expositions naturelles, (3) traitements médicaux, (4) des exposition au niveau du travail, (5) la pollution **(www.cancer.org; Roper et Hung 2013; Hagland et Søreide 2015)**.

Notre objectif est de réaliser une étude épidémiologique et génétique sur la région de Tipaza. Par une étude histologique, nous allons étudier les différentes techniques de diagnostic du cancer colorectal et leurs intérêts et spécificités dans la détection de cette pathologie. Ces investigations, réalisées au niveau de l'établissement public hospitalier de Sidi Ghiles (service d'Oncologie) et le CHU de l'hôpital de Douira.

Chapitre I : Rappel bibliographique

1.1 Rappels sur le colon-rectum

1.1.1 Anatomie du colon

Le gros intestin mesure environ 1,5m de longueur et 6,5cm de diamètre. Il s'étend de l'iléon à l'anus et est attaché à la paroi abdominale postérieure par son méso cœlon. Du point de vue structural, le gros intestin se divise en quatre régions principales : le cœcum, le colon, le rectum et le canal anal (**Figure 1**).

L'ouverture entre l'iléon et le gros intestin est protégée par un repli de la muqueuse, la valve (sphincter) iléo-caecale. Cette valve permet le passage des substances de l'intestin grêle dans le gros intestin. Le cœcum, poche borgne d'environ 6cm de longueur, pend sous la valve iléo-cœcale. Un tube enroulé mesurant environ 8cm de longueur, est attaché au cœcum ; c'est l'appendice vermiforme. Le cœcum s'ouvre sur un long du colon.

Le colon ascendant, qui est rétro-péritonéal, monte le long du côté droit de l'abdomen, continue jusqu'à la face inférieure du foie et tourne subitement à gauche. Cette courbure est appelée courbure colique droite (angle colique droit). La partie du colon qui traverse ensuite du côté gauche de l'abdomen s'appelle le colon transverse. Celui-ci n'est pas rétro-péritonéal et forme une courbe sous la partie inférieure de la rate, du côté gauche, qui est appelé courbure colique gauche (angle colique gauche).

Le cœlon descendant, qui est également une structure rétro-péritonéale. Le colon sigmoïde, rétro-péritonéale, commence à la crête iliaque gauche, se projette vers la ligne médiane et se termine avec le rectum au niveau des troisièmes vertèbres sacrées.

Le rectum, les 20 derniers centimètres du tube digestif, est situé le sacrum et le coccyx. Les dernier 2 ou 3cm du tube digestif forme un canal anal. (**Livre principes d'anatomie et de physiologie**) (**Grabowski et Parent**)

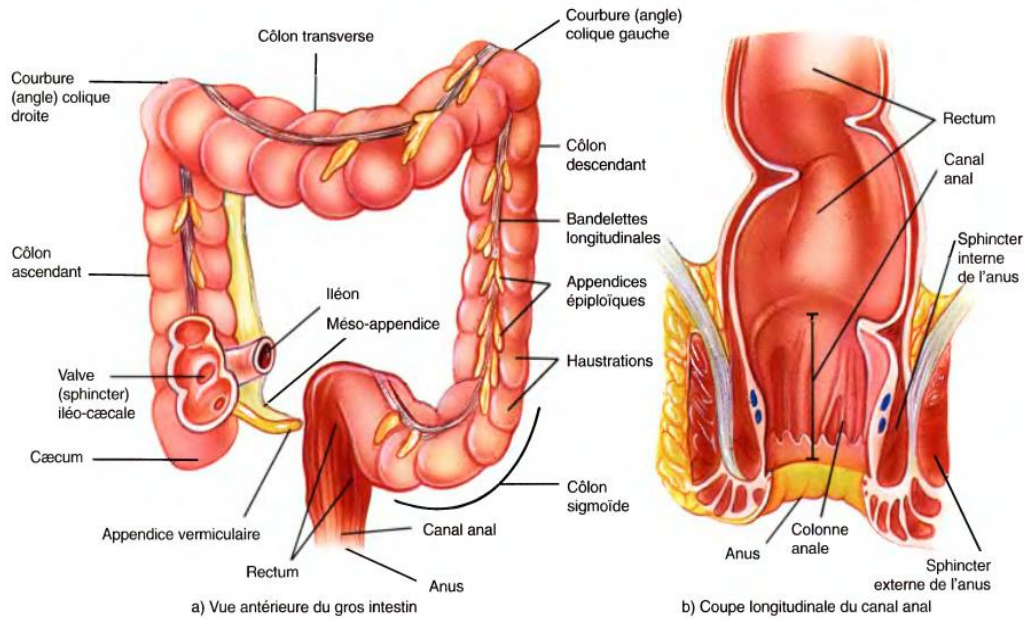


Figure 1 : Anatomie colon-rectum ; a :Vue antérieure du gros intestin ; b: Coupe longitudinale de canal anal (Stephen A. Kieffer et E. Robert Heitzman)

1.1.2 Histologie de la paroi colique

La paroi du côlon est constituée de quatre couches de l'intérieur (lumière du tube) vers l'extérieur :

- **la muqueuse** comporte un épithélium de revêtement et un tissu conjonctif sous-jacent, le chorion (lamina propria), contenant du tissu lymphoïde diffus et des follicules lymphoïdes, renferme dans certaines localisations des glandes liberkunien. Cette muqueuse riche en vaisseaux ayant un rôle nutritif pour ces glandes.
- **la sous muqueuse** est constituée de tissu conjonctif et contient le plexus nerveux de Meissner ainsi que des vaisseaux sanguins et lymphatiques.
- **la musculuse est** : formée deux couches musculaires lisses circulaires internes et longitudinales externes, entre ces deux couches se situe le plexus nerveux d'Auerbach.
- **la séreuse** : (ou adventice) forme la couche tissulaire la plus externe du gros intestin, membrane très fine sécrétant liquide aqueux facilitant son glissement contre les organes présents dans l'abdomen (Schäffler et al., 2004).

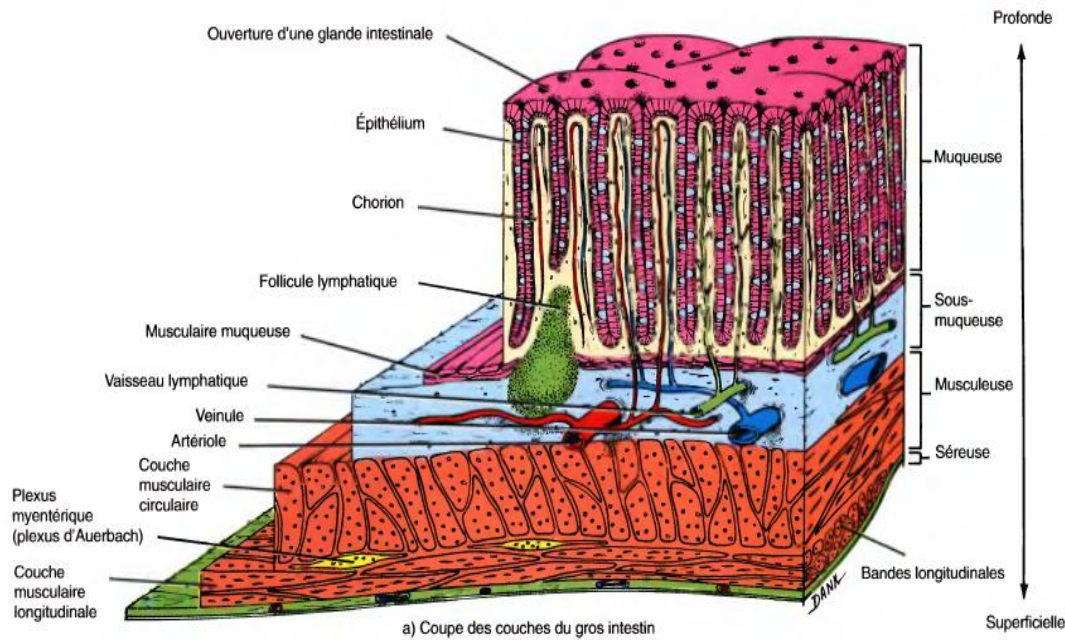


Figure 2 : Histologie du gros intestin. **a)** Coupe des couche du gros intestin ; **b)** Coupe de la muqueuse du gros intestin(CNRI,SPL,Photos researchers)

I.2 Le cancer colorectal

I.2.1 Epidémiologie

I.2.1.1 Épidémiologie des cancers colorectaux 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% de l'ensemble des décès. Géographiquement, il a été constaté une grande variation de son incidence à travers le monde dont près de 55 des cas surviennent dans les pays les plus développés. 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) .

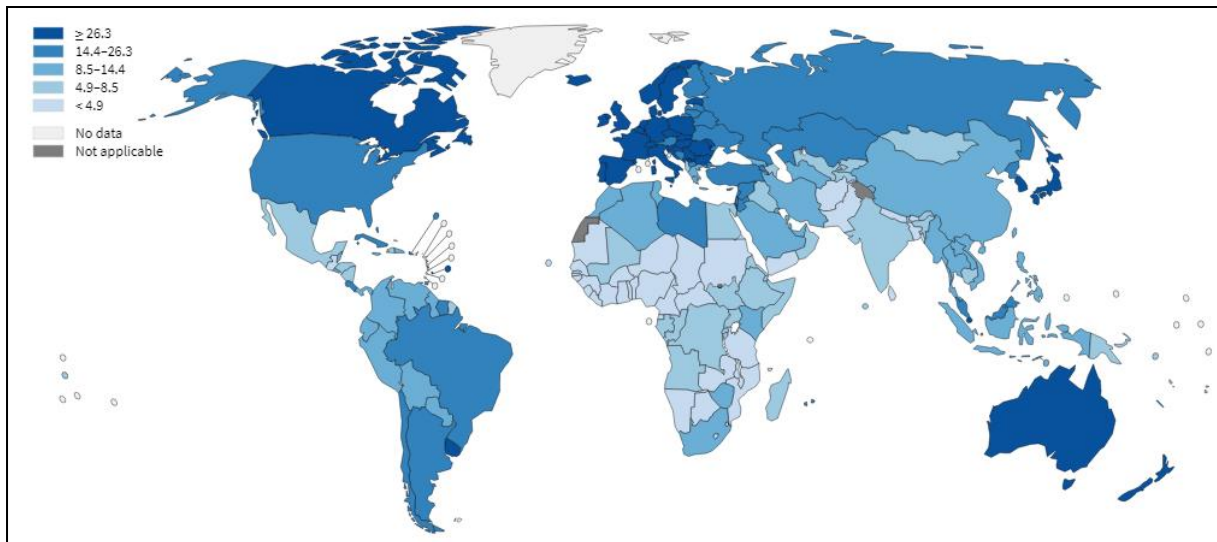


Figure 3 : Taux estimés de l'âge-normalisé (monde) des cas incidents du cancer colorectal chez les deux sexes dans le monde en 2012. (Globocan 2012)(estimated cancer incidence ,mortality and prevalence worldwide in 2012)

1.2.1.2. Épidémiologie des cancers colorectaux en Algérie

En Algérie, le profil épidémiologique des cancers en 2013, était marqué par le taux élevé d'incidence du cancer colorectal chez l'homme qui a précédé celui du cancer du poumon, avec une incidence de 23.4 nouveaux cas pour 100.000 hommes. Chez la femme, le cancer du sein est le cancer le plus répandu, suivi par le cancer colorectal avec une incidence estimée de 20 nouveaux cas pour 100.000 femmes. (Registre des tumeurs d'Alger 2013)

1.2.2 Les Facteurs de risque des cancers colorectaux : (Livre l'essentiel en cancérologie Edition 2016) (A. Tuprin et T.Lebлон)

1.2.2.1-Cliniques :

Age :

De nombreuses publications indiquent que la majorité des nouveaux cas de CCR survient chez les sujet âgés de 50 ans et plus. Avant 50ans, les taux d'incidence sont faibles et proche entre les deux sexes puis augmente avec l'âge, plus rapidement chez l'homme que chez la femme (Davis *et al.*,2011).

1.2.2.2 Anatomopathologiques :

On a génétique et environnementaux :

1.2.2.3-Génétiques :Les cancers colorectaux héréditaires(LS et PAF)

Les CCR sont sporadiques dans 80% des cas, surviennent dans 15% des cas dans un contexte d'agrégation familiale sans que l'on puisse véritablement identifier la part des facteurs génétiques, et dans 5% des cas surviennent sur un terrain de prédisposition génétique. Ainsi, on peut différencier trois groupes en fonction du niveau de risque, groupe à risque très élevé de développer un CCR, il correspond aux formes familiales (la polypose adénomateuse familiale, syndrome de Lynch), groupe à risque élevé en cas de maladies chroniques intestinales (maladie de Crohn), groupe à risque moyen : il correspond aux sujets de plus de 50 ans des deux sexes (Medina *et al.*,2005,Bresalier ,2003).

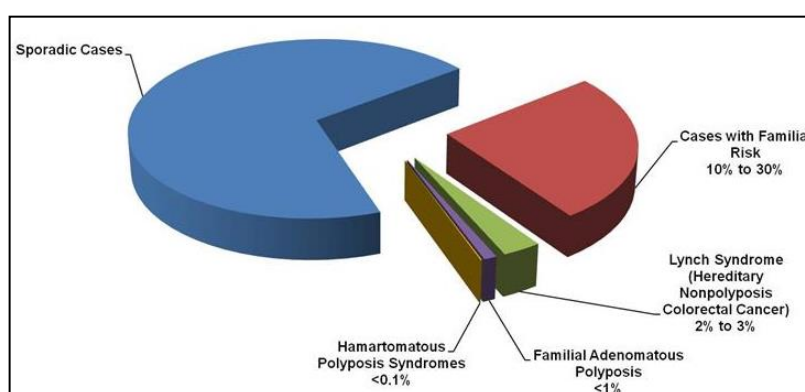


Figure 4:Les différents types du cancers du colon (Weitz *et al.*, 2005)

A) Syndrome de Lynch = Sd HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer) :

- ❖ Forme familiale héréditaire de cancer colorectal, transmission autosomique dominante
 - ❖ Survenant à un âge jeune
 - ❖ Associé à d'autres types de cancers :
 - **Cancers de spectre Lynch étroit** : endomètre, intestin grêle, voies urinaires excrétrices
 - **Cancer de spectre Lynch élargi** : ovaire, estomac, voies biliaires, glioblastome, tumeurs cutanées (adénomes et carcinomes sébacés, Kératoacanthomes) , pancréas
- Suspecté sur la base des :

Chapitre I : Rappel bibliographique

Tableau I :Description des critères d'Amsterdam et de Bethesda (P. Peltomäki *et al.*, 2011)

Critères d'Amsterdam II : («règle 321»)	Critères de Bethesda
-Au moins 3 parents atteints de spectre de Lynch (étroit ou large) -Sujets atteints liés au premier degré sur 2 générations (parent-enfant) -L'un au moins s'est révélé avant l'âge de 50 ans (40 ans si adénome) -Le diagnostic de polypose n'étant pas retenu	-cancer colorectal avant 50 ans . -2 tumeurs du spectre large HNPCC synchrones ou métachrones chez un même patient quel que soit l'âge. -cancer colorectal avec histologie évocatrice, diagnostiqué avant 60 ans. -2 cancers du spectre large HNPCC chez 2 apparentés au 1 dont l'un à moins de 50 ans -3 cancers du spectre large chez 3 apparentés au 1 ou 2 quel que soit l'âge.

❖ **S'explique par des mutations du système de réparation de l'ADN MMR :**

Inactivation du système MMR + instabilité micro-satellitaire

❖ **Les gènes impliqués dans le système MMR sont MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2= gènes suppresseurs de tumeur**

❖ **La recherche de syndrome de Lynch se fait en 2 temps :**

- 1) Chez le cas index, recherche d'une instabilité micro-satellitaire sur biopsie ou pièce d'exérèse en immunohistochimie.
- 2) Si +, consultation d'oncogénétique proposée pour recherche de mutation des gènes du système MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)

(Sherief Shawki *et al.* 2014) (Lynch HT *et al.* 2015) (W. Kohlmann, et Stephen B Gruber, 2015)

B) Polypose adénomateuse familiale (PAF) :

❖ **Des adénomes colorectaux, dont la cancérisation est inéluctable (avant 40 ans)**

❖ **2 gènes sont impliqués quand ils sont mutés :**

- **Gene APC** : transmission autosomique dominante
- **Gene MUTYH** : transmission autosomique récessive (forme atténuée 10-50 polypes)

❖ **Manifestations extradiigestives et digestives extracoliques (tumeur desmoïde et tumeur duodénale essentiellement) associées**

➤ **C) D'autres gènes peuvent prédisposer au cancer colorectal comme :**

- -Syndrome de Peutz-Jeghers, mutation de LKB1-STK11

Chapitre I : Rappel bibliographique

- Les MICI (Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI) , maladie de Crohn et rectocolite hémorragique, il y aura augmentation du risque avec la durée d'évolution (Walon *et al.*, 1997) (Knudsen *et al.*, 2003)

1.2.2.4- Facteurs environnementaux :

Régime pauvre en fibres, consommation en viande rouge, charcuterie, tabac, alcool

,sédentarité effet protecteur : effort physique, régime riche en fibre (légumes) aspirine au long cours (Rodriguez *et al.*, 2003).

1.2.3 Histoire naturelle du cancer colorectal : la carcinogenèse colique

L'histoire naturelle du cancer colorectal est maintenant bien connue : la plupart des cancers colorectaux résultent de la transformation d'une lésion préexistante, le polype adénomateux tumeur épithéliale bénigne (Benhamiche *et al* ; 1998)

1.2.4 Anatomopathologie des cancers colorectaux: (Livre l'essentiel en cancérologie)

1) **Le polype** : peut être macroscopiquement :

- **Sessile** (comme un verre de montre) ou **pédiculé** (comme un champignon) ou **plan** (pas de relief perceptible)

On distingue 4 types de polypes :

a) Adénomes

L'adénome est la seule tumeur bénigne colorectale susceptible de la transformation maligne. Histologiquement, il se définit comme un foyer circonscrit de dysplasie épithéliale. Ils sont divisés en trois types : tubuleux, tubulovilleux et villeux, et en trois grades de dysplasie : légère (bas grade (adénome bénin), modérée (1er stade du cancer), sévère. (Neuville A *et al* , 2010)

- **Adénomes tubulaires**

Ce sont des lésions arrondies mesurant de 0.5 à 2 cm de diamètre, histologiquement ils sont constitués de glandes tubulaires bordés par un épithélium cylindrique.

- **Adénomes villeux**

Chapitre I : Rappel bibliographique

Ils ont un aspect en touffes d'algue et ont une épaisseur +/- 0.6 cm et un diamètre de 1 à 5 cm. Ils sont plus souvent sessiles que pédiculés et constitués histologiquement de digitations épithéliales.

- **Adénomes tubulo- vilieux**

Ce sont des lésions surélevées, mesurant de 1 à 4cm de diamètre. Histologiquement, ils sont constitués de digitations épithéliales analogues à celle des adénomes tubulaires mais possèdent des structures vieilleses. (Neuville A et al , 2010)

- b) **Polypes hyperplasiques :**

Simple allongement des cryptes glandulaires

- c) **Polyposes juvéniles :**

Tubes kystiques développés dans un chorion souvent inflammatoire

- d) **Pseudo-polypes inflammatoire :**

Trouvé après cicatrisation d'ulcération de MICI (Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI))

2) **Carcinomes :**

Inclut les adénocarcinomes lieberkuhnien, les carcinomes mucineux médullaires, ceux à cellules indépendantes, à petites cellules, et peu différenciés :

- -Macroscopiquement : tumeur ulcéro-végétante sessile ou polyploïde, ou limitée à une partie d'un polype adénomateux
- -Localisation : Sigmoide (40%) > Rectum (40%)>colon droit/gauche (15%)> colon transverse (5%)

- a) **L'adénocarcinome lieberkuhnien**

L'adénocarcinome lieberkuhnien est la forme histologique la plus fréquente. Il s'agit d'une prolifération infiltrante de tubes ou de glandes dont le revêtement apparaît cylindrique et basophile, avec pluristratification, atypies cytonucléaires et mitoses, ressemblant aux glandes de Lieberkuhn constituant la muqueuse normale du colon. On distingue des formes bien, moyennement ou peu différenciées (Rougier et al. ,2006).**Adénocarcinomes mucineux (colloïde muqueux) :**

Il représente 17%des tumeurs, et se caractérise par de larges plages de mucus parsemées de cellules tumorales indépendantes. L'aspect macroscopique est gélatineux colloïde, sur le plan histologique les cellules tumorales forment soient des tubes glandulaires distendus plus au

Chapitre I : Rappel bibliographique

moins fréquents parfois rompus dans les larges plages de mucus soit des amas, soit des travées (Viguier et al., 2003).

b) Carcinome à cellules en « bague à chaton » :

Appelé aussi carcinome à cellules isolées ou carcinome à cellules indépendantes. Les rares ADK en bague à chatons 4% font suspecter un cancer gastrique associé.

c) Carcinome épidermoïde :

Les carcinomes épidermoïdes du côlon sont exceptionnels (0,1 des cancers coliques) et sont parfois mixtes (épidermoïdes et glandulaires)

d) Carcinome à petites cellules :

Il est constitué de cellules rondes ou ovales à cytoplasme peu abondant, noyau mono chromatine irrégulière et nucléole peu visible s'y associent des figures de mitose et d'apoptose (Morère et al., 2011).

e) Carcinome adéno-squameux :

Défini par la présence de nombreux foyers malpighiens ou séparés de la composante adénocarcinomeuse (Morère et al., 2011).

3) Tumeurs endocrines ,lymphome , tumeurs mésoenchymateuses :

Lorsqu'il existe de nombreux polypes(>10) on parle de polypose

1.2.4.1 Classifications histopronostiques des adénocarcinomes colorectaux

La Classification du cancer colorectal repose sur trois critères : taille et profondeur de la tumeur, atteinte ou non des ganglions lymphatiques et nombre de ganglions atteints, présence ou non de métastases. Ces trois critères permettent de définir le stade du cancer

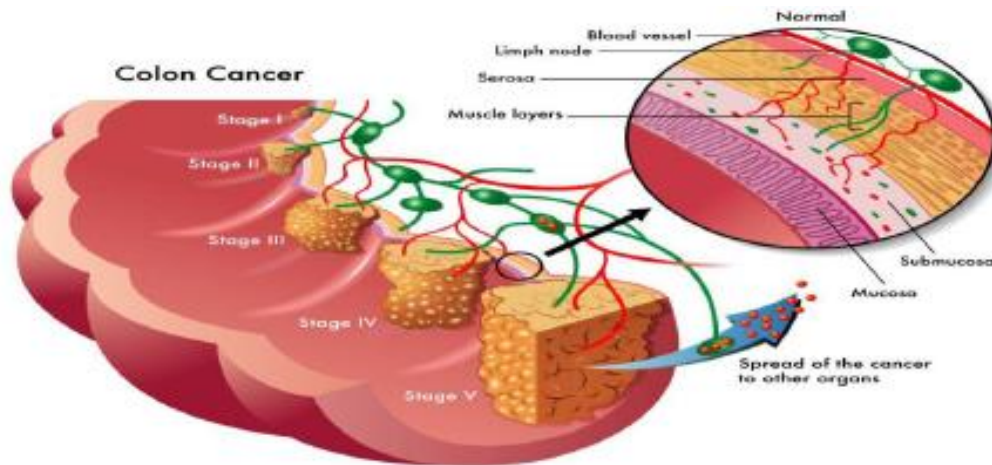


Figure 5 : les stades du cancer colorectal(évolution du CCR)

(<http://igennus.com/wp-content/uploads/2014/08/bigstock-colon-cancer-61574975.j>)

1.2.4.2 La Classification moléculaire des cancers colorectaux :

On retrouve dans cette classification les principaux mécanismes d'instabilité. L'instabilité chromosomique avec les tumeurs aneuploïdes à l'inverse des tumeurs sans instabilité chromosomique qui sont diploïdes ; l'instabilité des microsatellites, avec les tumeurs sporadiques microsatellites instables et les tumeurs sans instabilité des microsatellites ; et la méthylation cancer spécifique avec les tumeurs de phénotype méthylé et les tumeurs non méthylés. En combinant ces différents mécanismes, cette classification permet d'individualiser des sous-groupes de CCR: le groupe le mieux caractérisé des tumeurs sporadiques MSI+ qui sont diploïdes et méthylées (Meth+, 15 % des CCR) ; Le grand groupe (70 % des CCR) des tumeurs avec instabilité chromosomiques qui sont aneuploïdes, microsatellites stables et non méthylées dans la majorité d'entre elles ; et un groupe non encore bien étudié, qui sont les tumeurs sans instabilité chromosomiques, sans instabilité des microsatellites et qui ont un phénotype méthylé. Cette individualisation moléculaire des tumeurs a une forte implication clinique car ces sous-groupes diffèrent par leur pronostic et leur éventuelle réponse à la chimiothérapie.(M. Karoui *et al.*, 2007) .

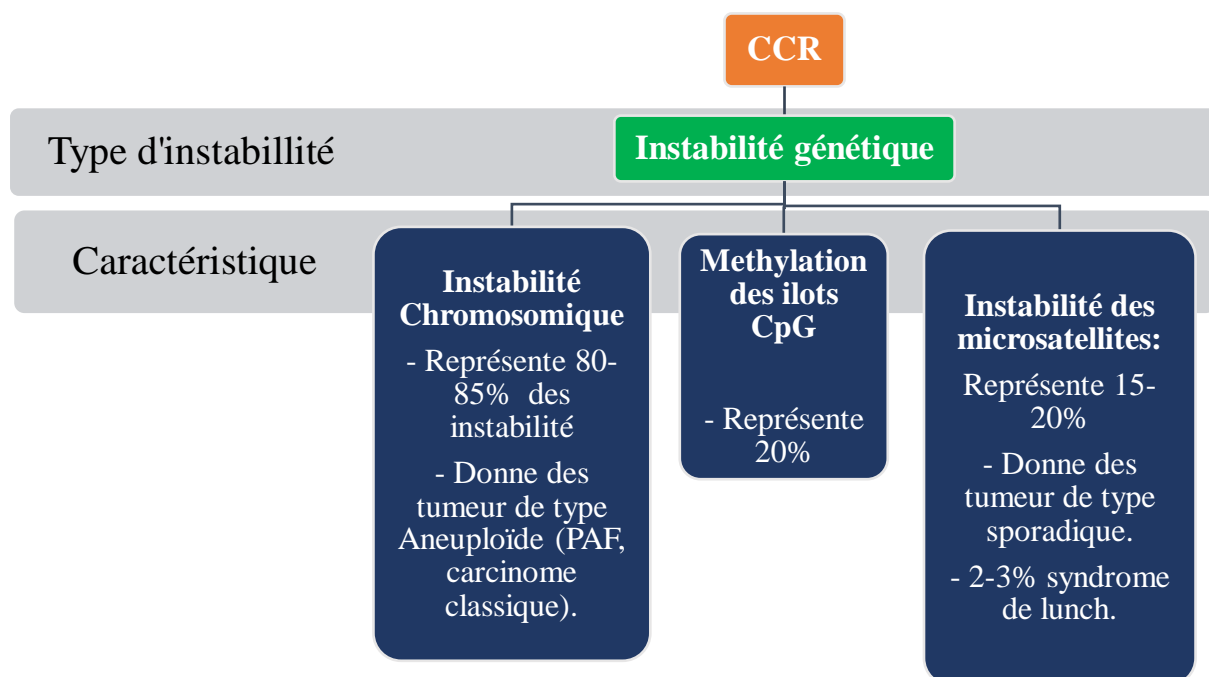


Diagramme I : Classification de CCR selon les instabilités génétiques

Il existe une autre classification selon le taux de mutation on y distingue :

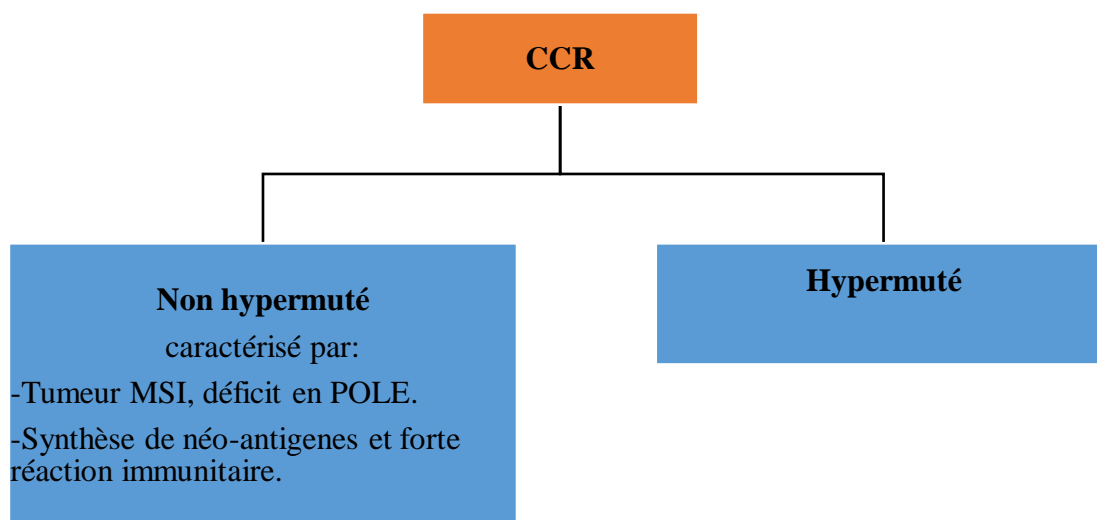


Diagramme II : Classification du CCR selon le taux des mutations

I.2.5 Mécanismes moléculaires de la cancérogénèse :

Le cancer colorectal se développe à travers une série d'événements qui mènent à la transformation de la muqueuse normale en adénome puis au carcinome. L'instabilité génomique fait partie intégrante de ce processus de transformation. Vogelstein et Feron ont démontré que les différentes étapes de l'évolution cellulaire du cancer du côlon chez l'homme, identifiées histologiquement comme une hyperplasie, un adénome précoce, un adénome tardif, etc., pouvaient se distinguer par des modifications génétiques successives.

Trois voies critiques sont impliquées dans la carcinogenèse colique comprennent :

l'instabilité chromosomique (CIN), l'instabilité des microsatellites (MSI) et le phénotype méthylateur des îlots CpG (CIMP) (Vogelstein *et al.*, 1988) (M. Karoui *et al.*, 2007)

- **1.2.5.1 Les instabilités chromosomiques (CIN)**

La majorité des cas de CRC sporadiques (80-85%) impliquent le chemin de CIN, qui résulte de défauts de la ségrégation chromosomique avec une aneuploïdie subséquente, un dysfonctionnement des télomères ou des défauts dans les mécanismes de réponse aux dommages de l'ADN. La conséquence est un déséquilibre du nombre de chromosomes (aneuploïdie), des amplifications génomiques et chromosomiques et une fréquence élevée de LOH (Maria S. Pino Daniel C. Chung 2010)

La CIN implique une perte physique d'une copie de type sauvage d'un gène suppresseur de tumeur, tel qu'APC, P53 et membre de la famille SMAD 4 (SMAD4), dont les activités normales s'opposent au phénotype malin. De plus, des gains ou des pertes focales se retrouvent dans des régions contenant des gènes importants, par ex. VEGF, MYC, MET, LYN, PTEN et autres

- **1.2.5.2 Les instabilité des microsatellites (MSI)**

L'instabilité des microsatellites est une mesure de l'incapacité du système de réparation des mésappariements de l'ADN (DNA mismatch repair system) de corriger les erreurs qui se produisent souvent pendant la réplication de l'ADN, qui est contrôlée par plusieurs gènes (Y compris MLH1, MSH2 et MSH6), et se caractérise par l'accumulation de mutations nucléotidiques au sein d'un seul nucléotide (single nucleotide mutations) et altération de la longueur dans les séquences nucléotidiques micro-satellites répétitives communes dans tout le génome (Peltomaki *et al.* ;2003).

Chapitre I : Rappel bibliographique

Ces tumeurs sont caractérisées par une localisation proximale, histologie mucineuse, faible différenciation et une Infiltration lymphocytaire. Dans les cancers sporadiques, la présence de MSI est liée aux modifications épigénétiques du promoteur du gène *MLH1* (Kane *et al.*,1997)

1.2.5.3 Altération épigénétique:Le phénotype méthylateur des îlots CpG (CIMP)

Les modifications épigénétiques sont un ensemble de phénomènes influençant l'expression d'un gène sans modification de sa séquence d'ADN. Elles sont transmissibles lors de la mitose. L'hyperméthylation des îlots CPG est la modification épigénétique la plus fréquente dans les cancers. Les îlots CPG sont des régions riches en di nucléotides cytosine-guanine localisés au niveau des promoteurs et des premiers exons des gènes. Près de 70% des gènes possèdent un îlot CPG au niveau de leur promoteur ou de leur exon situé en 5'. La méthylation de l'ADN ne s'effectue que sur des cytosines situées en 5' d'une guanine.

Plus de 90% des îlots CPG situés au niveau des promoteurs ne sont pas méthylés dans les cellules normales. L'hyperméthylation des îlots CPG s'observe dans les cancers (Saxonovet *al.*,2006).

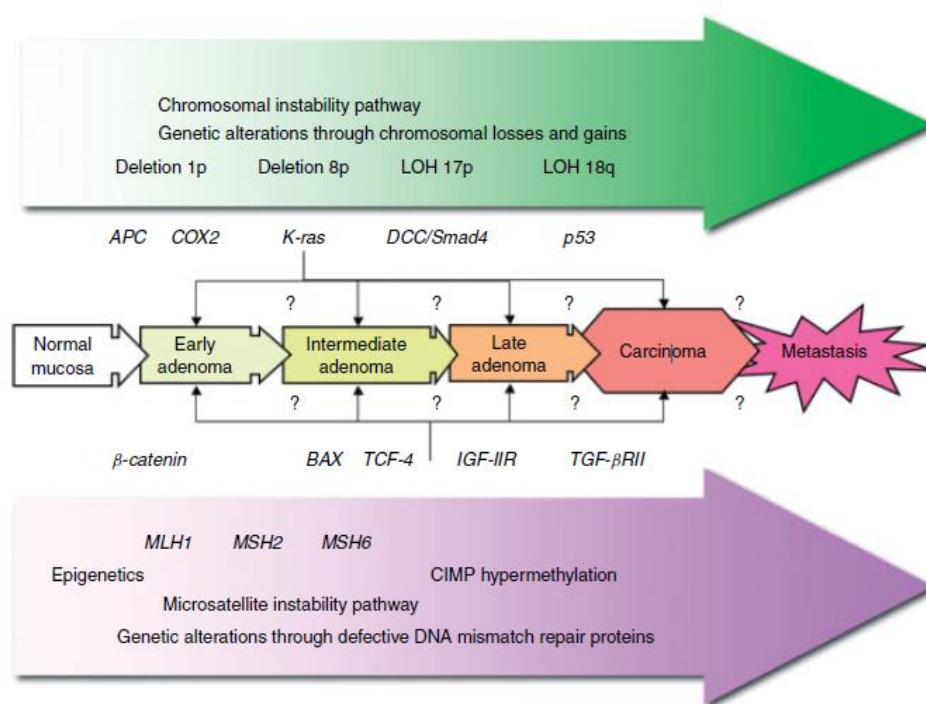


Figure 6 : Mécanismes de carcinogénèse colique (S. Reide *et al.*,2006)

I.2.6 Les voies de signalisation impliquées dans la cancérogène colorectale

Les études les plus récentes, 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 colorectale appartiennent principalement à cinq voies de signalisation. Ce sont les voies du TGF β , Wnt/APC/ β -caténine, RAS/RAF/MAPK et PI3 K/AKT/mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) (**D.Tougeron, 2014**).

I.2.6.1 Voie Wnt/APC/ β -caténine

L'inactivation de la voie Wnt/APC, voie principale de la carcinogénèse colorectale, est altérée dans plus de 90% des CCR (**Sjoblom et al., 2006**) et les mutations constitutionnelles du gène APC sont à l'origine de la PAF, APC, En lien avec l'axine et la glycogènesynthasekinase 3 β (GSK3 β), exerce une régulation négative sur la β -caténine en favorisant sa phosphorylation qui entraîne sa dégradation par le protéasome. La β -caténine est ainsi l'élément essentiel de la voie de signalisation médiée par le récepteur Frizz-led et son ligand Wnt. L'inactivation de APC conduit à un excès de β -caténine qui active le facteur de transcription TCF4 (Transcription Factor4). Celui-ci stimule alors de façon inappropriée la transcription de nombreux gènes cibles, dont les proto-oncogènes c-myc et c-jun intervenant dans la prolifération cellulaire. Dans les CCR CIN, il existe essentiellement des mutations inactivatrices du gène APC (mutations non-sens, délétions ou insertions conduisant à une protéine tronquée) et/ou des délétions génomique emportant le locus APC (inactivation biallélique). Des hyperméthylation de APC ont également été mises en évidence (**Esteller et al., 2000**). Dans les tumeurs MSI-H, il existe fréquemment une mutation activatrice de la β -caténine empêchant sa dégradation par le protéasome (**Sparks et al., 1998**). Des mutations de l'axine et de TCF4 ont aussi été décrites dans les tumeurs MSI-H (**Liu et al., 2000, Duval et al., 1999**).

1.2.6.2 Voie du TGF- β

La voie TGF- β joue un rôle de régulation négative de la croissance de l'épithélium colique (inhibition de la prolifération cellulaire et induction de l'apoptose), mais elle a également un rôle dans la réponse immunitaire et dans la synthèse de la matrice extracellulaire (transition épithéliomésenchymateuse) (**Yang et al., 2008**). Les protéines SMAD2,3 et SMAD4 participent à la transduction du signal de la voie du TGF- β et activent la transcription de gènes régulateurs

Chapitre I : Rappel bibliographique

du cycle cellulaire, notamment celles des inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines (cdk), p15 et p21 qui bloquent la cellule en phase G1 (Heldinet *al.*, 1997). Les SMAD favorisent également l'apoptose (inactivation d'AKT notamment) et la transition épithélio-mésenchymateuse (expression de *Sail* qui inhibe l'E-cadhérine). L'inactivation de la voie TGF- β est liée à des mutations du TGF- β RII dans les tumeurs MSI-H, ou à des délétions de la région 18q observées dans plus de 50% des CCR CIN (délétions emportant les loci SMAD2 et SMAD4), ou à des mutations de SMAD2 et SMAD4 (environ 5-10% des CCR).

L'excès de TGF- β ne pouvant se fixer à son récepteur favorise la réponse T régulatrice, supprime l'activité anti tumorale de certaines populations de la réponse immunitaire et favorise ainsi le potentiel métastatique des tumeurs. (Chaput *et al.*, 2009) .

1.2.6.3 Voie RAS/RAF/MAPK

Le récepteur de l'EGF ou EGFR (Epidermal Growth Factor Recepteur) appartient à la famille des récepteurs aux facteurs de croissance à activité tyrosine kinase. Il existe de nombreux ligands de l'EGFR, dont l'EGF, le TGF- α , l'amphireguline et l'epireguline qui induisent l'homo-ou l'hétérodimerisation de l'EGFR, puis l'activation de protéines avec un domaine SH2 (SRC homology-2). Parmi ces protéines, grb2 active les voies RAS et PI3K.

Ces voies ont de multiples fonctions cellulaires, notamment dans la prolifération, la migration et l'apoptose. L'EGFR est surexprimé dans la plupart des CCR et un anticorps anti-EGFR est utilisé dans le traitement des CCR métastatiques.

Les protéines RAS jouent un rôle majeur dans la transmission des signaux extracellulaires vers le milieu intracellulaire, en liant différents récepteurs membranaires des facteurs de croissance. La famille RAS comprend trois principaux membres : KRAS, NRAS, HRAS.

BRAF est une sérine thréonine kinase en aval de KRAS. L'activation de BRAF entraîne l'activation de MAPK-Kinase ou MEK (Mitogen-Activated Protéine Kinase Kinase), puis de MAPK ou ERK (Extracellulaire signal- Regulated Kinase), et l'expression de facteurs de transcription (c-fos, c-myc, c-jun, E1k1) intervenant dans le cycle cellulaire (cycline D1 et cdk6). Les mutations somatiques activatrices du proto-oncogène KRAS (mutation faux-sens essentiellement des codons 12 et 13) sont retrouvées dans environ 45% des CCR, alors que les mutations de BRAF (codon 600) sont plus rares (10%) (Sjoblomet *al.*, 2006). Ces deux mutations sont exclusives (Davies *et al.*, 2002). Les mutations de KRAS et de BRAF sont des mutations activatrices verrouillant la protéine en configuration active et conduisent donc à la transduction d'un signal de façon permanente. Elles ont des capacités oncogéniques en

Chapitre I : Rappel bibliographique

favorisant la prolifération cellulaire et en inhibant l'apoptose. Les mutations de KRAS sont plutôt retrouvées dans les tumeurs CIN, alors que les mutations de BRAF sont plutôt présentes dans les tumeurs MSI-H. Elles semblent conférer toutes les deux une valeur pronostique péjorative dans les CCR après chirurgie curative. De plus, les mutations des gènes RAS confèrent une résistance aux anti-EGFR utilisés dans le traitement des CCR métastatiques (Roth *et al.*,2010).

1.2.6.4 Voie PI3K/AKT/mTOR

La voie PI3K/AKT/mTOR intervient dans la prolifération et la survie cellulaires. AKT, via mTOR, inhibe 4EBP1 et active le facteur de transduction eIF-4E, favorisant la transcription de nombreux gènes intervenant dans la prolifération (myc, cdK2), l'inhibition de l'apoptose (Bcl2) et l'angiogenèse (Vascular Endothélial Growth Factor(VEGF)(Von Manteuffel *et al.*,1997). AKT intervient également dans l'accumulation de la cycline D1 (induction du cycle cellulaire) et l'inactivation de facteurs pro-apoptotiques (BAD, Forkhead et caspase9)(Diehl *et al.*,1998, Cardone *et al.*,1998). La voie PI3K/AKT est régulée négativement par le gène suppresseur de tumeur PTEN. Dans le CCR, il existe des mutations activatrices de PI3KCA (environ 12%) et des altérations inactivatrices de PTEN (mutation, perte allélique ou hyperméthylation, environ 20%) qui semblent être un peu plus fréquentes dans les tumeurs MSI-H (Ikenoue *et al.*,2005, Goel *et al.*, 2004).

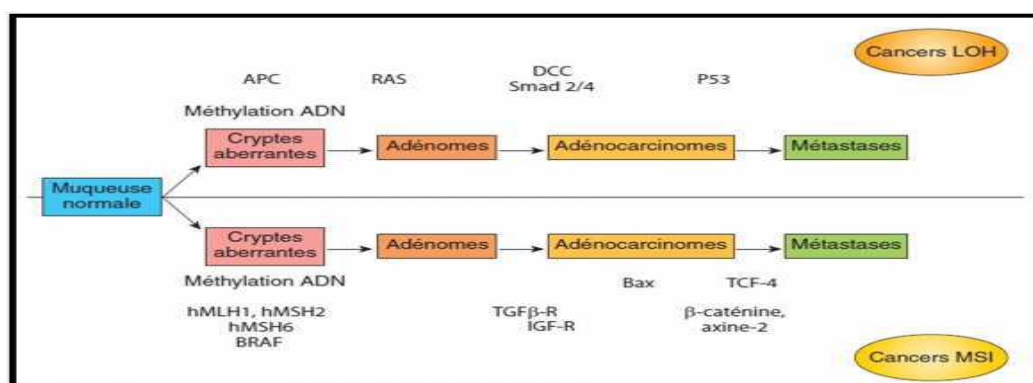


Figure7 : Schéma montrant les mécanismes de la carcinogénèse colorectale(D.Tougeron ,2014).

1.2.7 Diagnostic des cancers colorectaux :

Le diagnostic de cancer colorectal doit être évoqué devant des rectorragies des troubles du transit, des douleurs abdominales ou une anémie ferriprive d'étiologie indéterminée, en particulier chez les patients de plus de 50ans.

1.2.7.1. Signes des cancers coliques

Les signes de découverte sont :

-Troubles du transit intestinal sont un signe d'appel fréquent et peuvent se traduire par une constipation d'apparition récente, une diarrhée ou alternance diarrhée-constipation.

-Hémorragies intestinales : présence de sang rouge ou noirâtre selon la localisation, accompagnant les selles. La fréquence de l'hémorragie extériorisée est beaucoup plus dominée gauche qu'à droite (88% contre 7%) (**Seitzet al.,2005**)

-Douleurs abdominales : font le long du côlon constituent aussi une alerte. Ces troubles du transit sont parfois accompagnés d'un ballonnement(**Seitzet al.,2005**).

1.2.7.2 Signes des cancers rectaux

. Signes de découverte

Les signes révélateurs sont variés, trop souvent banalisés. Il s'agit de rectorragies, troubles du transit (diarrhée et/ou constipation), l'atteinte de l'état général, et le syndrome rectal (faux besoins, émission ganglionnaire, épreintes, ténésmes) constitué la séméiologie la plus évocatrice. Il est plus marqué pour les tumeurs hautes qui se révèlent par des alternances diarrhée-constipation. Les autres circonstances peuvent montrer une anémie (**Seitzet al.,2005**).

Méthodes de diagnostic :

La palpation abdominale montre une tumeur palpable, éventualité fréquente en particulier au niveau du côlon droit, un gros foie métastatique ou une ascite.

Les touchers pelviens

C'est le temps capital de l'examen clinique dans le diagnostic de cancer du rectum ; une exécution correcte permet d'avoir accès aux tumeurs du bas et du moyen rectum. Il évalue la distance qui sépare le pôle inférieur de la tumeur de la marge anale, mais aussi du bord supérieur du sphincter anal pour un examinateur entraîné en faisant contracter le sphincter de l'anus (**Seitzet al.,2005**).

Tests de sang occultes fécaux (Tests au gaïac Hemocult)

Les tests de sang occulte fécal sont les tests de dépistage les plus étudiés du cancer colorectal. Ces tests détectent l'hématine provenant de sang partiellement digéré dans les selles. Leur sensibilité globale pour le néoplasie colorectal n'est que de 50 à 60% bien que leur spécificité soit élevée

Tests immunologiques Le principe des tests immunochimiques repose sur la révélation spécifique de la présence d'hémoglobine humaine grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux reconnaissant la partie globine de l'hémoglobine. Ces tests sont plus spécifiques que les tests basés sur la mise en évidence de l'activité pseudoperoxydasique. La globine étant rapidement digérée dans l'estomac et l'intestin grêle, les tests immunologiques sont dans leur principe plus spécifique d'un saignement colorectal (**Launoy, 2008**).

Colonoscopie : Un colonoscope est capable d'examiner tout le côlon, permettant une analyse plus précise par rapport à la sigmoïdoscopie. Il a été rapporté que cette technique peut détecter CRC avec > 95% de sensibilité et près de 100% de spécificité (**Winawer et al, 2003**) et aussi elle a une bonne sensibilité pour identifier les adénomes si un gros polype ou une autre anomalie est détectée, une biopsie est prise et dans certains cas une éradication complète de la maladie peut être réalisée pendant le test. Bien que la coloscopie est généralement une procédure sûre, son déroulement peut parfois occasionner une perforation de l'intestin, causant de sérieuses complications qui nécessitent parfois une réparation chirurgicale. Le besoin pour la préparation intestinale et des opérateurs hautement qualifiés représentent les principaux obstacles à l'adoption de la technique en première ligne modalité de dépistage (**Davies et al., 2005**) (**Livre : Methods of Cancer Diagnosis, Therapy, and Prognosis**)

1.2.8 Le Traitement du cancer du côlon

Les modalités du traitement chirurgical et les traitements adjuvants sont fonction de l'extension tumorale et de l'existence éventuelle d'une complication révélatrice (**Mircea et al., 2012**).

Les traitements adjuvants du CCR ont pour objectifs de ralentir la tumeur primaire et ses métastases, et de réduire les récurrences. Les stratégies thérapeutiques des CCR sont définies pour chaque patient en fonction de la localisation et du stade TNM de la tumeur (**Guillemot, 2013**).

La chirurgie : C'est le principal traitement, dans le cancer du côlon, consiste à retirer la partie de côlon où se manifeste le cancer. Dans certains cas, où il existe des métastases, hépatiques ou

Chapitre I : Rappel bibliographique

pulmonaires, une chirurgie d'exérèse pourra être proposée, si leur nombre ou leur taille sont limités, soit secondairement après réduction sous chimiothérapie (**Cady et Stone, 1991**)

La chimiothérapie : Généralement après la chirurgie, la chimiothérapie est utilisée afin d'éliminer d'éventuelles cellules cancéreuses que les examens n'auraient pas pu détecter. La chimiothérapie de base pour le cancer colorectal utilise des médicaments appelés fluoropyrimidines, administrés comme traitement unique (monothérapie) ou en association avec d'autres médicaments (thérapie associée) (**Livre ABC of colorectal cancer**)

La radiothérapie : La radiothérapie consiste à détruire la tumeur ou des cellules cancéreuses à l'aide de rayons X ou de particules de haute énergie. Dans le cancer du rectum, la radiothérapie ou la radio chimiothérapie sont recommandées avant l'opération, chaque fois que possible. L'avantage principal de la radiothérapie est de réduire le risque de récurrence locale du cancer : elle diminue le risque que le cancer réapparaisse au même endroit (**Dem A et al., 2000**).

Chapitre I : Rappel bibliographique

ANNEXES :

Tableau II :Signification de chaque stade du CCR(**Livre memento de phatologie**)

<p>Stade 0 : pTisN0M0</p>	<p>Stade 0 : la tumeur est in situ, ce qui signifie qu'elle est très superficielle et qu'elle n'envahit pas la sous-muqueuse, que les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints et qu'il n'y a pas de métastase à distance.</p>
<p>Stade I : pT1-T2N0M0</p>	<p>Stade I : la tumeur envahit la deuxième couche (sous-muqueuse) ou la couche musculaire (muscleuse) de la paroi du côlon ou du rectum, les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints et il n'y a pas de métastase à distance.</p>
<p>Stade IIA : pT3N0M0</p> <p>Stade IIB : pT4aN0M0</p> <p>Stade IIC : pT4bN0M0</p>	<p>Stade II : les cellules cancéreuses ont traversé plusieurs couches de la paroi du côlon ou du rectum, mais aucun ganglion n'est atteint et il n'y a pas de métastase.</p>
<p>Stade IIIA: pT1-T2N0M0 et pT2aN0M0</p> <p>Stade IIIB: pT3-T4aN1M0 pT2-T3N2aM0 et pT1-T2N2bM0</p> <p>Stade IIIC : pT4aN2aM0 pT3-T4aN2bM0 et pT4bN1-N2M0</p>	<p>Stade III: les cellules cancéreuses ont envahi les ganglions lymphatiques proches de la tumeur.</p>
<p>Stade IVA : Tout T, tout N, M1a</p> <p>Stade IVB : Tout T, tout N, M1b</p>	<p>Stade IV : le cancer s'est propagé au-delà du côlon ou du rectum, vers des emplacements ou des organes éloignés, généralement le foie ou les poumons.</p>

Tableau III :La classification moléculaire des CCR

Chapitre I : Rappel bibliographique

Caracteristiques	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	Groupe 5
Sex	F>M	F>M	M>F	M>F	M>F
Localisation	D>G	D>G	G>D	G>D	D>G
Précurseur	Festonné	Festonné	Fest/Adé	Adénome	Adénome
Circonscription	+++	+		+++	+
Mucineux	+++	+++	+	+	++
Lymphoytose	+++	+		+	+++
Statut MSI	instable	stable	stable	stable	instable
Méthylation	+++	+++	++	+/-	+/-
Ploidie	Diploïde	Diploïde	Aneuploïde	Aneuploïde	Aneuploïde
APC	+/-	+/-	+	+++	++
P53	-	+	++	+++	+
BRAF	+++	++	-	-	-
KRAS	-	+	+++	++	++

Chapitre I : Rappel bibliographique

Tableau V : MODALITES DE DEPISTAGE :

Risque moyen=pop générale	Risque élevé	Risque très élevé
<p>❖ DEPISTAGE ORGANISE :</p> <p>-Par un test immunologique , le test OC Sensor qui remplace depuis 2015 le test HEMMOCULT II (recherche de sang occulte dans les selles)</p> <p>° S'adresse :</p> <p>- Aux sujets de 50 a 74 ans</p> <p>- Tous les 2 ans</p> <p>- Sans facteur de risque identifié , sans point d'appel clinique évocateur Et n'ayant pas de coloscopie normale depuis moins de 5ans</p> <p>° Si test + coloscopie totale</p> <p>° Car bonne Se du test (=60%), mais faible spécificité</p> <p>° Le test OC Sensor® est plus simple a réaliser, il ne nécessite qu'un seul prélèvement de selles, ce qui peut permettre d'améliorer la participation des patients , il est pris en charge par l'assurance maladie a 100%, sans avance de frais</p>	<p>❖ PAS DE TEST DE DEPISTAGE MAIS UN TEST DIAGNOSTIQUE : LA COLOSCOPIE TOTALE</p> <p>° S 'adresse</p> <p>- Antécédent personnel de cancer colorectal ou adénome suspect (>1 cm, avec contingent villeux) → coloscopie a 3 ans puis tous les 5 ans</p> <p>- Antécédents familiaux au premier degré < 60 ans chez un apparenté ou chez 2 apparentés quel que soit l'âge coloscopie a partir de 45 ans ou 5 ans avant l'âge du diagnostic du index</p> <p>- MICI rythme déterminé par la spécialité , souvent tous les 2 ans après 10 ans d'évolution</p>	<p>❖ PAS DE TEST DE DEPISTAGE MAIS UN TEST DIAGNOSTIQUE : LA COLOSCOPIE TOTALE</p> <p>- Syndrome de LYNCH :</p> <p>- Chez les membres de la famille d'un patient atteint</p> <p>- coloscopie totale</p> <p>° A partir de 20 – 25 ans et tout les 2 ans examen gynécologique annuel a partir de 30 ans avec échographie endovaginale , hysteroscopie et biopsie endometriale</p> <p>- polypose adenomateuse familiale (PAF) :</p> <p>° Chez les membres de la famille</p> <p>° Dépistage dès la puberté (12 ans)</p> <p>° Par coloscopie totale annuelle + gastroscopie/ duodénoscopie régulières</p>

II .1. Matériel

II .1.1patient:

Le but du présent travail est d'avoir une répartition épidémiologique des CCR dans un village de la Wilaya de Tipaza (Sidi Ghiles), mais aussi d'estimer le pourcentage des CCR héréditaires dans cette région. Au niveau du service d'Oncologie de l'hôpital de Sidi Ghiles une étude épidémiologique et génétique a été réalisée. Cela a débuté par une étude rétrospective des dossiers médicaux et des fiches des tumeurs de 2014 à 2016. Par la suite l'étude anatomopathologique a été faite au laboratoire d'Anatomie Pathologique du CHU de Douira.

Matériel biologique

Les Patients

Le recrutement des patients et leurs parents de premier degré atteints de LS et de FAP a été déterminé à partir de l'étude rétrospective de leurs dossiers médicaux, ainsi qu'un interrogatoire précis qui a permis d'évaluer l'normativité des familles. La sélection des familles c'est articulé autour de trois critères principaux :

- L'âge du diagnostic doit être inférieur à 50 ans.
- Présence d'une histoire familiale ou personnelle de CCR.
- Localisation de la tumeur.

Les pièces tumorales

Le matériel biologique utilisé pour réaliser l'IHC est des blocs de paraffine qui contiennent des échantillons tumoraux fixés au formol. Les échantillons proviennent de patients opérés d'un cancer du côlon ou de biopsies.

Matériel non biologique

L'étude épidémiologique a été effectuée sur 16 communes de la wilaya de Tipaza qui sont : Sidi ghiles ,Cherchell ,Messelmoun ,Damous , Gouraya , Larhat ,Tipaza , Koléa , Fouka , Bousmail , Hadjout , Hmerl'ain , Sidi rached ,Bourkika , Mered , Htatba .L'étude a débuté par l'analyse des dossiers au sein des archives de l'hôpital de Sidi Ghiles. Les résultats des comptes rendu des pièces tumorales, nous ont permis de compléter les paramètres de cette étude. Nous Avons établie des critères d'inclusion et d'exclusion :

➤ **Critères d'inclusion :**

- les patients atteints d'un cancer primitif du colon et/ou rectum
- les patients présentant un cancer colique et un cancer du rectum
- les patients ayant un cancer colorectal de type ADK, liberkunien, colloïde.

➤ **Critères d'exclusion :**

- les patients ayant une localisation métastatique colorectale d'un autre type de cancer
- les patients atteints de rectocolites ulcéreuses et de colites infectieuses.

II.2.Méthodes :

Trois techniques ont été réalisées

II .2.1 Technique anatomo-pathologique :

Des pièces opératoires coliques et rectales du service de chirurgie ont été réceptionnées au niveau du laboratoire d'anatomie pathologique du CHU de Douira, accompagnées d'une fiche de renseignements comprenant les caractéristiques suivantes : l'âge des patients, le sexe, le site tumoral, et un numéro d'enregistrement.

II .2.1.1 Examens macroscopique :

L'étude macroscopique consiste à mesurer la taille de la tumeur et à rechercher les ganglions atteints. Les prélèvements effectués sont déposés dans des cassettes en plastique sur les quelles est inscrit le numéro d'enregistrement accompagné d'un chiffre romain pour chaque parité prélevée.

➤ **Les étapes de l'étude macroscopique :**

a) Fixation :

Les prélèvements sont déposés dans un liquide fixateur (solution de formaldéhyde à 10%).

La fixation a pour but la conservation des structures tissulaires et des déterminants antigéniques, une bonne fixation empêche l'autolyse et la putréfaction des tissus.

b) Circulation :

Elle est réalisée à l'aide d'un automate en trois étapes et dure 24 heures.

b.1) Déshydratation :

Le fixateur contenant de l'eau rend l'organe mou après fixation. Ce dernier doit donc être entièrement déshydraté pour une bonne inclusion dans la paraffine et l'obtention des coupes. L'eau est remplacée par l'alcool à raison de trois bains successifs :

Chapitre II : Matériels et méthodes

- Un bain d'alcool 70° (2heure)
- Deux bains d'alcool 95° (2heure chacun)
- Trois bains d'alcool 100° (2heurechacun)

b.2) Eclaircissement : Remplacement de l'éthanol par un solvant miscible à la paraffine dans trois bains de xylène (2heure chacun) pour l'obtention d'un tissu plus transparent.

c.3) Imprégnation à la paraffine :

Pénétration de la paraffine dans les tissus dans 3 bains chaque bain dure 2 heure de temps pour l'obtention des tissus plus rigides.

C) Enrobage et inclusion :

L'étape de l'enrobage suit celle de la circulation, elle consiste à inclure le tissu imprégné dans un bloc fait de milieu d'inclusion

- Les prélèvements ayant séjourné dans la paraffine liquide sont inclus dans un bloc de paraffine comme suit
- Le moule préchauffé dans une console thermique (60°)
- Les fragments tissulaires places et orientés dans les moules à moitié empli de paraffine
- Les parties des cassettes numérotées sont plaqués sur les fragments tissulaires suivies par le remplissage des moules sur une plaque froide. Les blocs sont décollés facilement, conservés au congélateur au paillasse a réfrigéré de 4°C, sont prêts à être débités en coupes minces.

Confection des coupes :

Le bloc solide de paraffine contenant le tissu est coupé grâce à un microtome, les coupes de 3 à 5 microns d'épaisseur mis dans un bain Marie à 37C° puis étalés sur lames.

Les lames sont mises dans l'étuve à 65°C dont le but d'éliminer la paraffine du prélèvement et d'augmenter l'adhérence des coupes.

2.Étude microscopique

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

De manière générale, un examen anatomopathologique est réalisé à deux moments clés de la prise en charge d'un cancer :

Chapitre II : Matériels et méthodes

- Au moment du diagnostic, lorsque l'on réalise un examen anatomopathologique de la biopsie ;
- Après la chirurgie, lorsqu'un examen anatomopathologique de la pièce opératoire est demandé.

Coloration à l'hématoxyline – Eosine (HE) :

- **Principe :**

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

- **Mode opératoire :**

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

- **Déparaffinage** se fait dans trois bains de xylène (5 minutes chaque bac), pour déparaffiner.
- **Réhydratation** dans 4 bains d'éthanol de concentration décroissante (1 min par bac) pour réhydrater.
- **Coloration à l'hématoxyline de Harris** dans 1 bain de 3 min puis rinçage à l'eau courante, pour colorer les noyaux en bleu.
- **Coloration à l'éosine** 1 bain pour 1 min, rincer à l'eau courante, pour colorer le cytoplasme en rose.
- **Déshydratation** un bain de éthanol de concentration croissante pour déshydrater.
- **Eclaircissement** se fait dans un bain xylène pour éclaircir les tissus.
- **Montage des lames** dépôt d'une goutte du milieu de montage Eukitt , recouvrir à l'aide d'une lamelle .

Observation :

La lecture des lames se fait avec un microscope optique lié à un ordinateur qui permet de voir et d'enregistrer l'image observée sous le microscope.

L'observation au microscope de tissus prélevés du colon ou du rectum a pour but de :

Cas de biopsie :

Chapitre II : Matériels et méthodes

- Déterminer jusqu'où les cellules cancéreuses se sont développées. Cela donne une première indication sur l'étendue de la maladie et contribue à définir le stade du cancer. Le type et le stade du cancer constituent des critères pronostics du cancer

Cas de pièce opératoire :

- déterminer jusqu'où les cellules cancéreuses se sont développées. Cela permet de confirmer le stade du cancer. Le type et le stade du cancer constituent des critères pronostics du cancer
- déterminer le grade du cancer
- renseigner sur l'extension locale de la tumeur en précisant notamment si les marges d'exérèse sont envahies ou non et s'il existe des métastases au niveau des ganglions et en préciser leur nombre et leur taille ;
- préciser si les ganglions ont été envahis et leur nombre s'il y a lieu ;
- donner les caractéristiques des cellules

Immunohistochimie :

Principe :

L'immunohistochimie consiste à mettre en évidence divers antigènes (Ag) cellulaires, ou extracellulaires, grâce à des anticorps (Ac) spécifiquement dirigés contre eux, sur des coupes de tissus fixés, et inclus en paraffine.

Dans notre travail l'application de la technique d'immunohistochimie nous permet de détecter la perte d'expression dans la tumeur des protéines MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2, qui correspond au gène muté. Elle oriente ainsi l'analyse constitutionnelle, sauf dans le cas de la protéine MLH1 dont l'extinction peut correspondre à une mutation germinale du gène MLH1 ou à une inactivation par méthylation de son promoteur.

L'IHC était réalisé sur des sections de tissus fixés au formol et inclus dans la paraffine. Ces sections ont subi :

- **Coupes tissulaires** : des coupes de 1 à 2 μm sont réalisées, à partir des tumeurs rectales ou coliques à l'aide d'un microtome et sont étalées sur lames silanisées pour éviter le décollement des tissus lors de la manipulation.

Chapitre II : Matériels et méthodes

- **Incubation :** L'incubation est effectuée à 37°C pendant 24h pour une meilleure adhésion des tissus sur lame.

- **Déparaffinage et réhydratation :**

- Les lames sont plongées dans 3 bains (5 min chacun) de xylène pour déparaffiner, puis dans 3 bains d'éthanol de concentration décroissante (5 min chacun) pour réhydrater.
- Les lames sont rincées par l'eau distillée.

- **Démasquage antigénique :**

- Les lames sont plongées dans la solution TRS pH =9préchauffée dans un bain marie entre 97 et 99°C pendant 40 minutes.
- Puis elles sont laissées refroidies sur la paillasse à température ambiante pendant 20 minutes pour le démasquage des antigènes. Après sont rincées à l'eau distillée.

- **Blocage de la peroxydase endogène**

- La zone étudiée est délimitée à l'aide du DAKO Pen (hydrophobe et insoluble dans l'acétone et l'alcool).
- Les sites antigéniques non spécifiques sont bloqués par l'action de la peroxydase block (H₂O₂) (5 minutes).
- Les lames sont rincées à l'eau distillée puis au PBS(phosphate buffered saline) 5 minutes chacune.

- **Application de l'anticorps primaire.**

- **Application de l'anticorps secondaire**

- Le système labellé polymère HRP RABBIT/MOUSE En Vision (DAKO) est appliqué suffisamment et incubé pendant 30 minutes.
- Les lames sont rincées au PBS (2 fois 5 minutes).

- **Révélation :**

- Le chromogène-substrat DAB est déposé et incubé pendant 5 minutes. L'enzyme dégrade le substrat DAB, le produit qui en résulte en présence de chromogène donne une coloration marron. Les lames sont rincées à l'eau distillée.

- **Contre coloration**

Chapitre II : Matériels et méthodes

- Les lames sont immergées 2 minutes dans l'hématoxyline de Mayer,
- Elles sont rincées à l'eau courante jusqu'à ce que l'eau devienne limpide,
- L'immersion est effectuée dans un bain d'eau ammoniacée,
- Les lames sont rincées à l'eau distillée.

Cette étape a pour but de colorer les noyaux en bleu.

- **Montage** : Une goutte du milieu de montage (Faramount) est déposée puis recouverte par la lamelle.

Observation : Elle est réalisée à l'aide d'un microscope photonique aux grossissements Gr20x et Gr40x. Les photos sont prises à l'aide d'un logiciel d'imagerie numérique / pour microscopie.

1. Résultats

1.1 Etude épidémiologique

Notre étude a été réalisée sur un isolat géographique appartenant à la région de Tipaza, qui n'a jamais été objet d'une étude sur le CCR, comportant une population berbère plus ou moins influencée par la population romaine. Une étude des dossiers médicaux a été réalisée entre 2014 et 2016 sur 160 patients atteints de cancer colorectal, qui ont été pris en charge au niveau du service d'oncologie de l'établissement public hospitalier (EPH) de Sidi Ghiles.

1.1.1 Répartition des patients atteints d'un CCR en fonction de l'âge

Sur 160 sujets (N=160 patients), nous observons que la survenue du cancer colorectal est plus importante chez les sujets plus de 50 ans avec $n(+50\text{ans}) = 112$ (70%), incidence chez les patients moins de 50 ans $n(-50\text{ans}) = 48$ (30%).

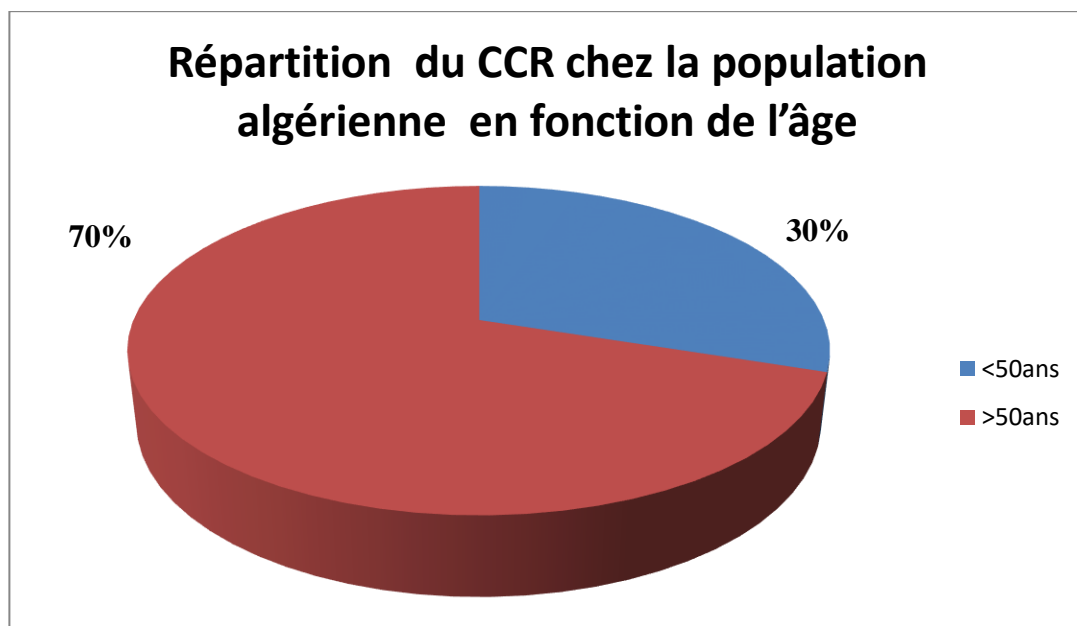


Figure 8: Répartition du CCR chez les patients du service d'oncologie EPH Sidi Ghiles de Tipaza en fonction de l'âge

1.1.2 Répartition des patients atteints d'un CCR en fonction du sexe

Sur N=160 sujets, notre étude dévoile une prédominance masculine de survenue de CCR avec un $n(H) = 88$ cas (55%), et une incidence féminine de $n(F) = 72$ cas (45%).

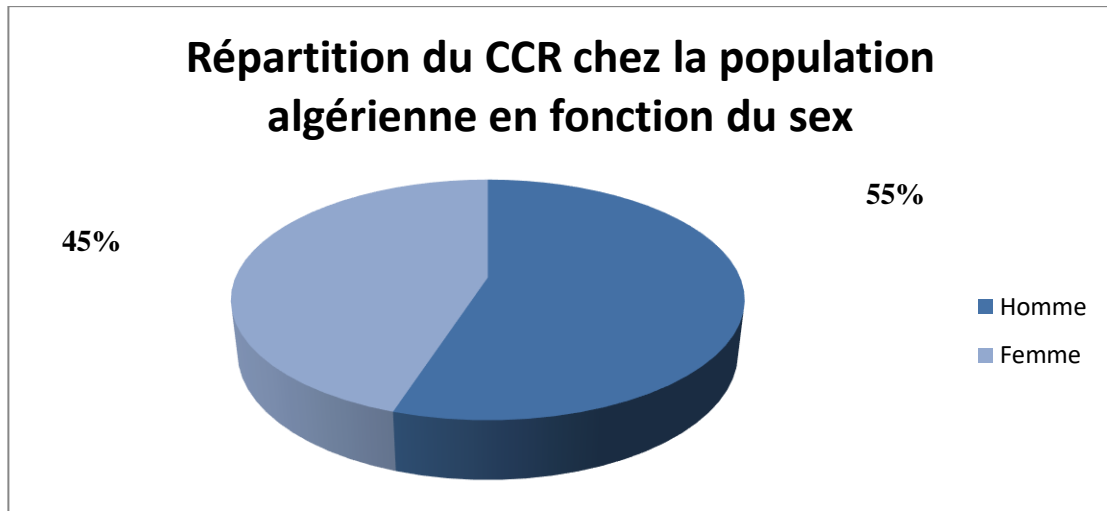


Figure 9 : Répartition du CCR chez les patients du service d'oncologie EPH Sidi Ghiles de Tipaza en fonction du sexe

1.1.3 Répartition des patients atteints d'un CCR entre colon et rectum

Notre étude révèle que l'atteinte du colon est plus importante que celle du rectum

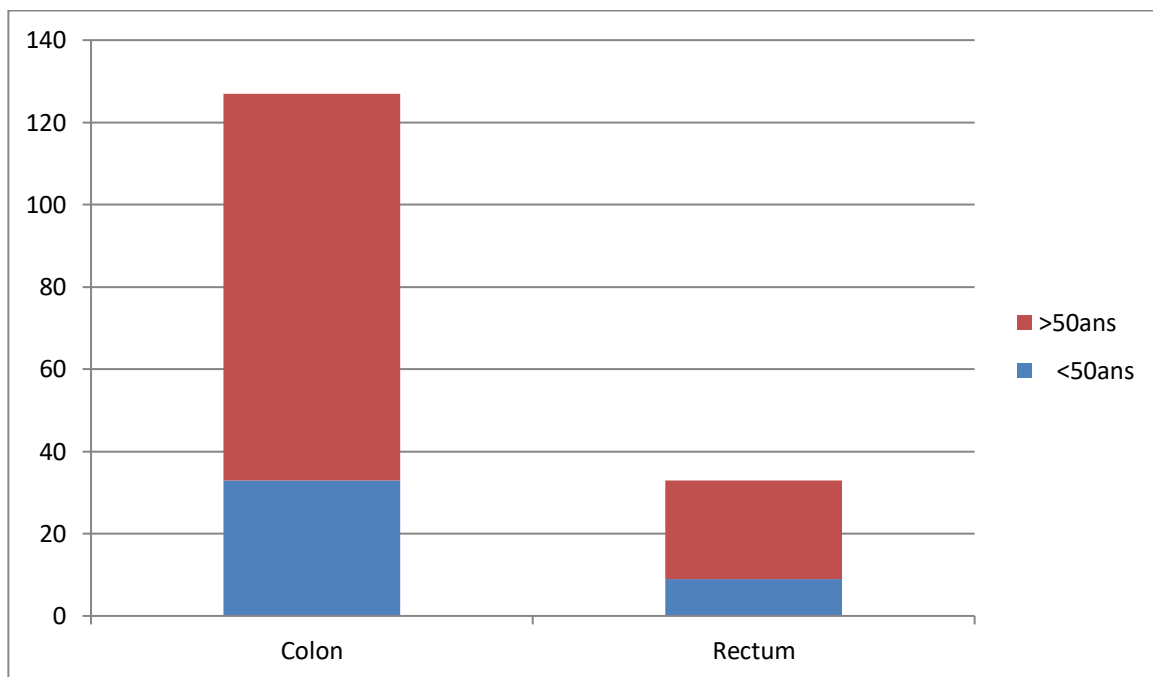


Figure 10: Répartition du CCR chez les patients du service d'oncologie EPH Sidi Ghiles de Tipaza entre colon et rectum

1.1.4 Répartition des patients atteints d'un CCR en fonction de la localisation de la tumeur :

La sélection des cas en fonction de leur âge et la disponibilité de leur dossiers révèle 42 patients âgés moins de 50ans (42/48) ;qui se font pris en charge au niveau de EPH de sidi ghiles entre 2014 et 2016.

Sur 42 cas on a trouvé que les tumeurs se localisent principalement au niveau du colon gauche (sigmoïde et charnière recto sigmoïdienne) avec un n = 22 sujet suivie par le colon droit y compris le colon transverse qui comprennent n=11 cas .Pour le rectum (le haut moyen et bas rectum) on a identifié 9 cas n= 9 cas.

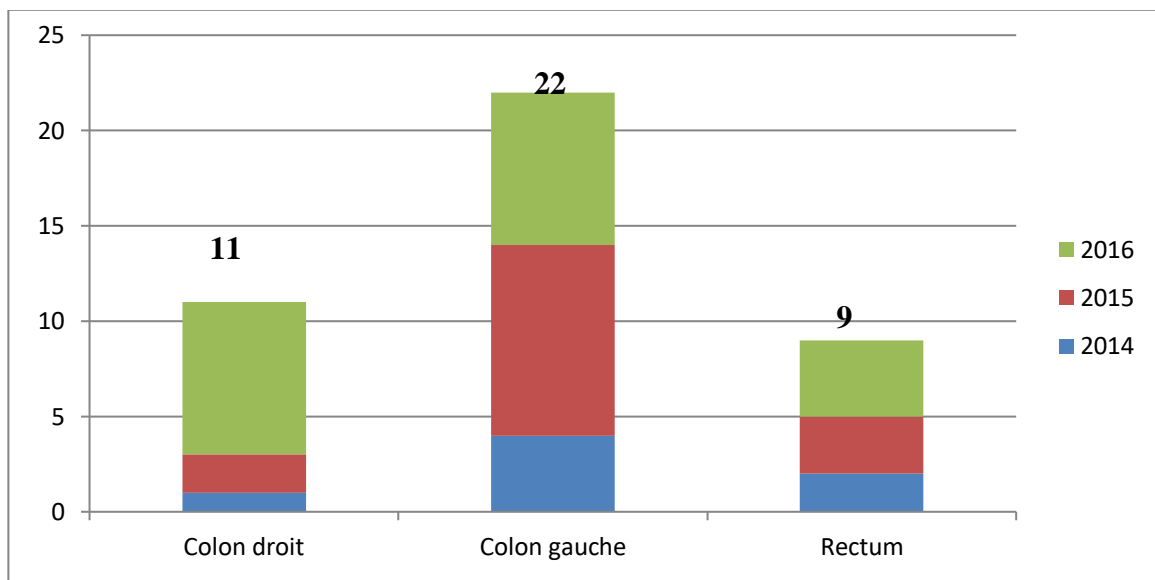


Figure 11 :Répartition du CCR des patients moins de 50ans du service d'oncologie EPH Sidi Ghiles de Tipaza en fonction de la localisation tumorale

1.1.5 Répartition des patients atteints d'un CCR en fonction du stade de la tumeur:

Sur les trois années, parmi les 42 cas on a noté une prédominance des cas dont la tumeur est classé en stade VI avec un n(StadeIV) =26 cas , puis en 2em vient le stade III avec un n(stade III)= 8cas ,en 3em vient le stade II dont on a identifié 5 cas , n(stadeII)=5 et en 4em vient le stade I avec un n(stade I)=3cas . Cependant on a pas trouvé aucun sujet diagnostiqué en stade 0 n(stade 0)=0 .

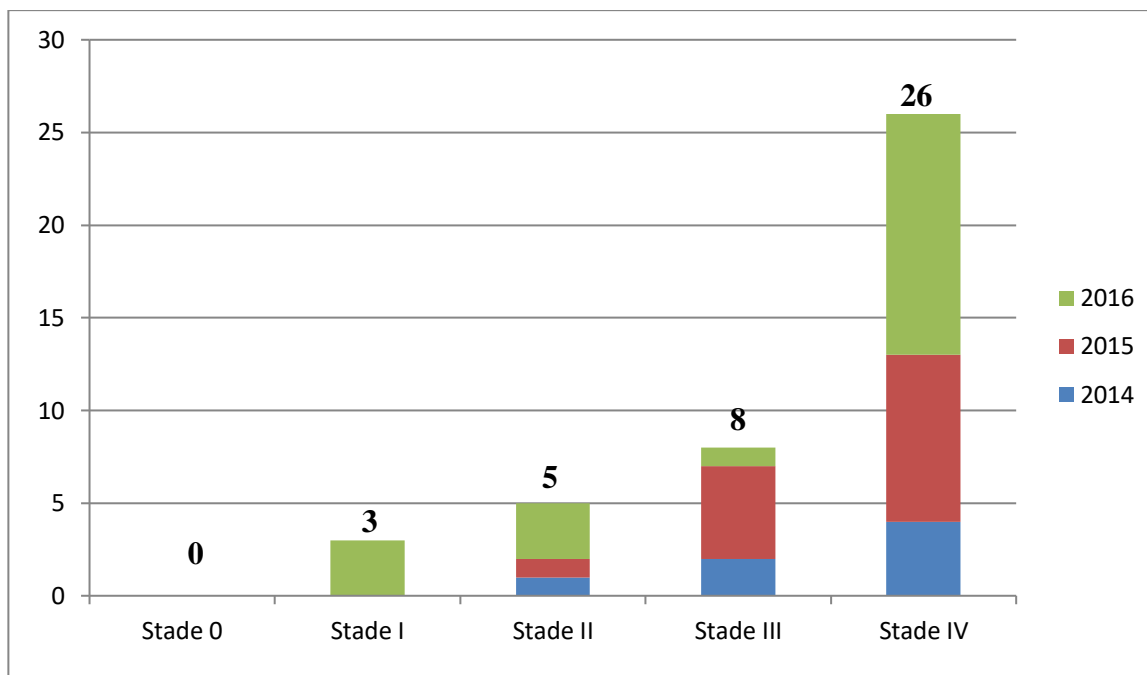


Figure 12 : Répartition du CCR chez les patients du service d'oncologie EPH Sidi Ghiles de Tipaza en fonction de la classification TNM

Chapitre III : Résultats et discussion

1.2 Etude génétique : Patients

L'étude des dossier au niveau du service d'oncologie de l'EPH de Sidi Ghiles a permis de sélectionner 4 cas ayant des antécédents familiaux et appartenant à la région de Tipaza. Ceci dans le but de mettre en évidence l'existence des CCR héréditaire dans cette région géographique. Ces patients sont caractérisés par des critères cliniques et anatomopathologiques que l'on a regroupé dans le tableau suivant :

Tableau IV : Caractéristiques cliniques et anatomo-pathologiques des patients atteint de LS et de FAP.







ID	Sexe	Age	Localisation tumorale	Grade	Stade TNM	Antécédents familiaux	Syndrome
6/16	F	49	transverse	ADK peu à moyennement différencié partiellement nécrosé dont les limites d'exérèse sont indemnes.	PT4aPN2Mx	3 cousins décédés//père et frère: néoplasie du colon	LS
166/16	F	49	sigmoïde	Aspect ADK bien différencié du sigmoïde infiltrant la paroi vésicale	PT4bNxMx	tumeur muté gène KRAS(c,35G>A;pG 12D)2frere décédé par néoplasie du colon et 1 frère :néoplasie du colon	LS
236/16	F	26	Colon transverse	ADK bien différencié (grade II) associé à une péritonite réactionnelle	PT3N0Mx (14N-/14N)	(notion d'hérédité)mère décédé par néoplasie du colon à l'âge de 26ans (fille unique)	LS
160/16	H	43	Sigmoïde	ADK bien différencier	PT3N0Mx	Le père décédé à cause du CCR ,frère atteint de CCR .	FAP

Chapitre III : Résultats et discussion

Pédigrées:

Après avoir consulté les dossiers médicaux des patients et leur présence à notre niveau, une anamnèse familiale nous a permis d'établir des pédigrées complets et informatifs sur les patients et leur antécédents familiaux.

Légende

	Homme		Homme décédé
	Femme		Femme décédée
	Proband	<u>I, II, III, IV, ...</u> Nombre de génération	
	Jumeaux		
	Y âge actuel		
	<u>dx</u> âge de diagnostic		
	<u>dd</u> âge de décès		

Sites de cancer



Figure 13 : Légende de tous les pedigres

Pédigrée 1 : 6/16

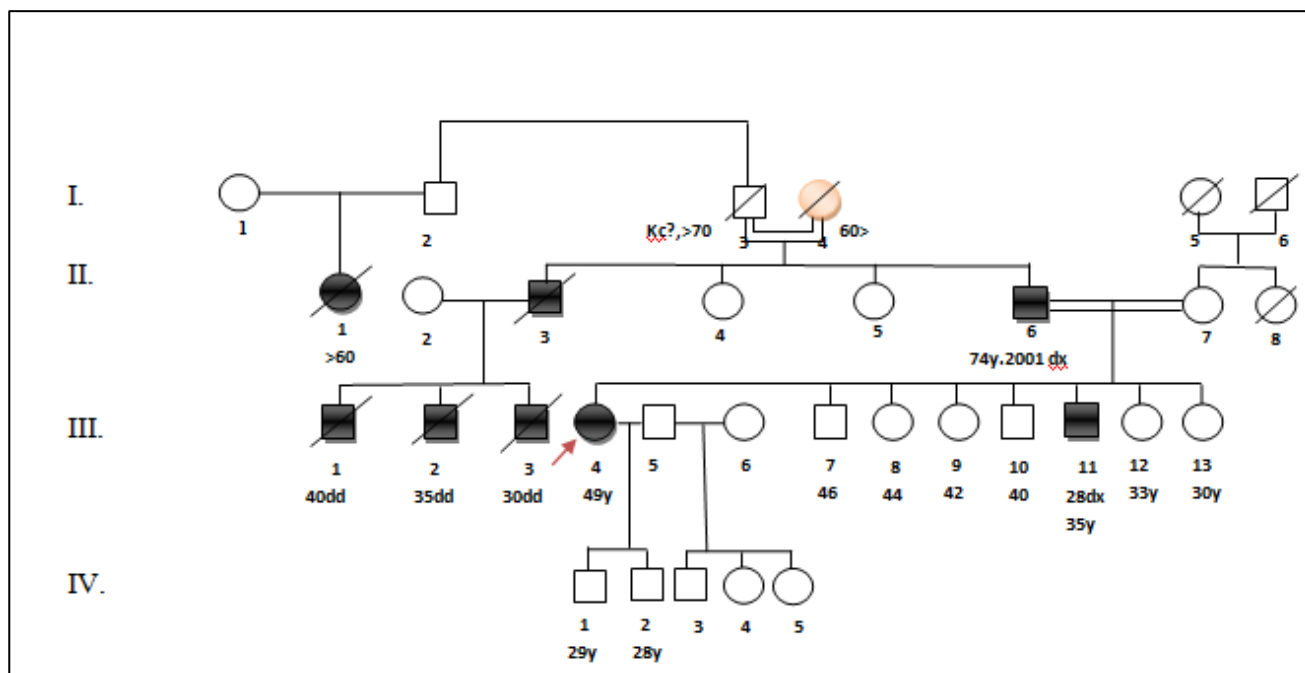


Figure 14 : Pédigrée représentatif de la famille du patient 6/16

La généalogie représentée dans la figure s'établit sur quatre générations. Le cas index ((III-4) a développé un cancer du colon à l'âge de 49ans, elle présente 1 frère âgé de 35ans (III-11) atteint de cancer de colon lui même diagnostiqué à l'âge de 28ans.

La mère (II-7) âgée de 60ans est saine, la cause du décès de son frère (II-8) qui est l'oncle maternel du cas index et de ses parents (I-5 et I-6) qui représentent les grands parents maternel du cas index est inconnue.

Le père (II-6) âgé de 74ans est également atteint de cancer de colon et fut diagnostiqué à l'âge de 58ans et son frère qui représente l'oncle paternel du cas index est décédé à cause du même cancer (CCR), et a trois (3) fils (III-1; III-2; III-3) décédé du même cancer à un âge moins de 40ans.

On note le décès de la grand mère paternel(I-4) du cas index à cause d'un cancer de l'endomètre après avoir dépasser les 60ans. La mort du grand père paternel(I-3) est inconnu cependant le cousin (II-1) est décédé par un CCR avant ses 60ans.

Cette famille répond aux critères d'Amsterdam II, qui prédispose au syndrome de Lynch. Ce qui explique l'agrégation de cancers dans cette famille. D'après l'analyse du pedigree, le locus pathogène serait transmis du côté paternel vu la présence de plusieurs cas de cancer.

Pédigrée 2: 166/16

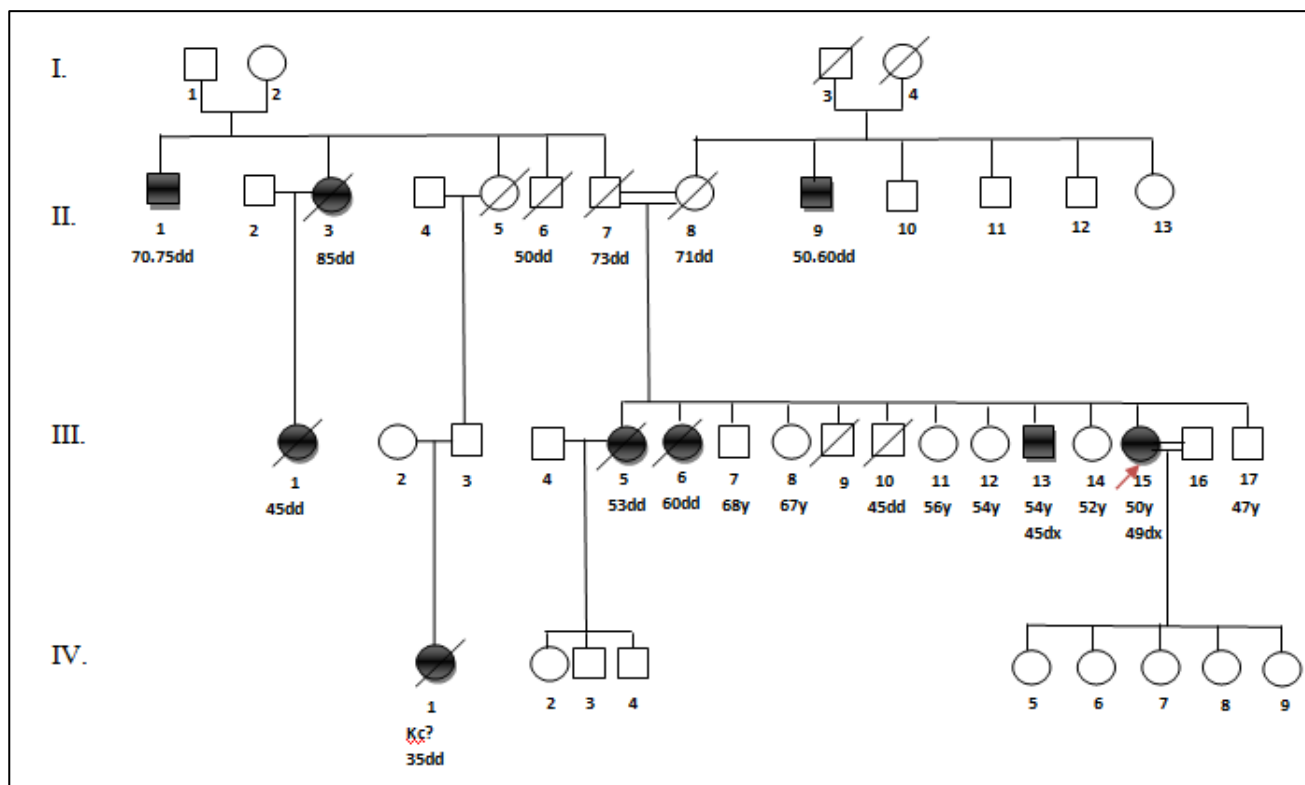


Figure 15 : Pédigrée représentatif de la famille du patient 166/16

Cet arbre généalogique est établie sur quatre générations .Le cas index (III-15) âgé actuellement de 50 ans est atteint d'un cancer du colon qui a été diagnostiqué à l'âge de 49ans. Le frère (III-13) âgé de 54ans est atteint du même cancer diagnostiqué à l'âge de 45ans, et 2 sœurs(III-5 ; III-6) décédées à cause d'un CCR à un âge moins de 60ans.

La mère (II-8) est décédée d'une cause indéterminée à l'âge de 71ans, , l'anamnèse à révélé qu'elle avait un problème de vésicule hépatique, . L'oncle maternel (II-9) du cas index a été diagnostiqué entre 50 et 60ans.

Le père (II-7) est décédé d'une cause inconnue à l'âge de 73ans . L'oncle paternel du cas index (II-1) est atteint d'un CCR. La tante paternelle (II-3) décédé à cause de ce cancer à l'âge de 85ans .celle ci a un fils (III-1) décédé à cause du même cancer à l'âge de 45ans.

Cette famille répond aux critères d'Amsterdam II, qui prédispose au syndrome de Lynch. Ce qui explique l'agrégation de cancers dans cette famille. D'après l'analyse du pedigree, le locus pathogène serait transmis du côté paternel vu la présence de plusieurs cas de cancer.

Pédigrée 3 :236/16

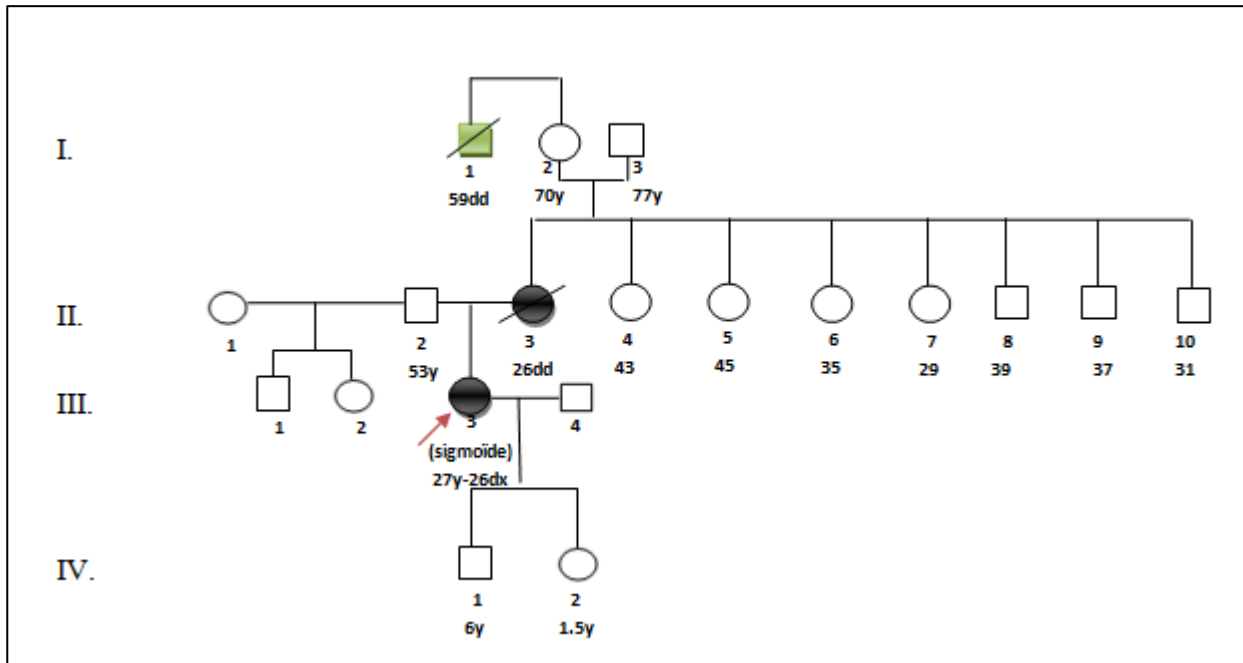


Figure 16 : Pédigrée représentatif de la famille du patient 236/16

Cette généalogie s'établit sur quatre générations, Le cas index (III-3) est atteint de cancer du colon diagnostiqué à l'âge de 26ans (le cas index n'a pas de frères et sœurs).

La mère est décédée par le même cancer à l'âge de 26ans, ses frères et sœurs qui sont tous sains. Les grands parents maternels du cas index (I-2) et (I-3) sont sains, mais l'analyse révèle le décès du frère de la grande mère maternelle (I-1) par un cancer cérébrale à l'âge de 59ans.

L'âge jeune de la patiente et la localisation tumorale au niveau du colon droit, nous avons laissé suspecter l'atteinte par un syndrome de Lynch. Mais aussi, l'atteinte de la mère d'un CCR à un âge jeune pourrait expliquer la transmission du locus pathogène.

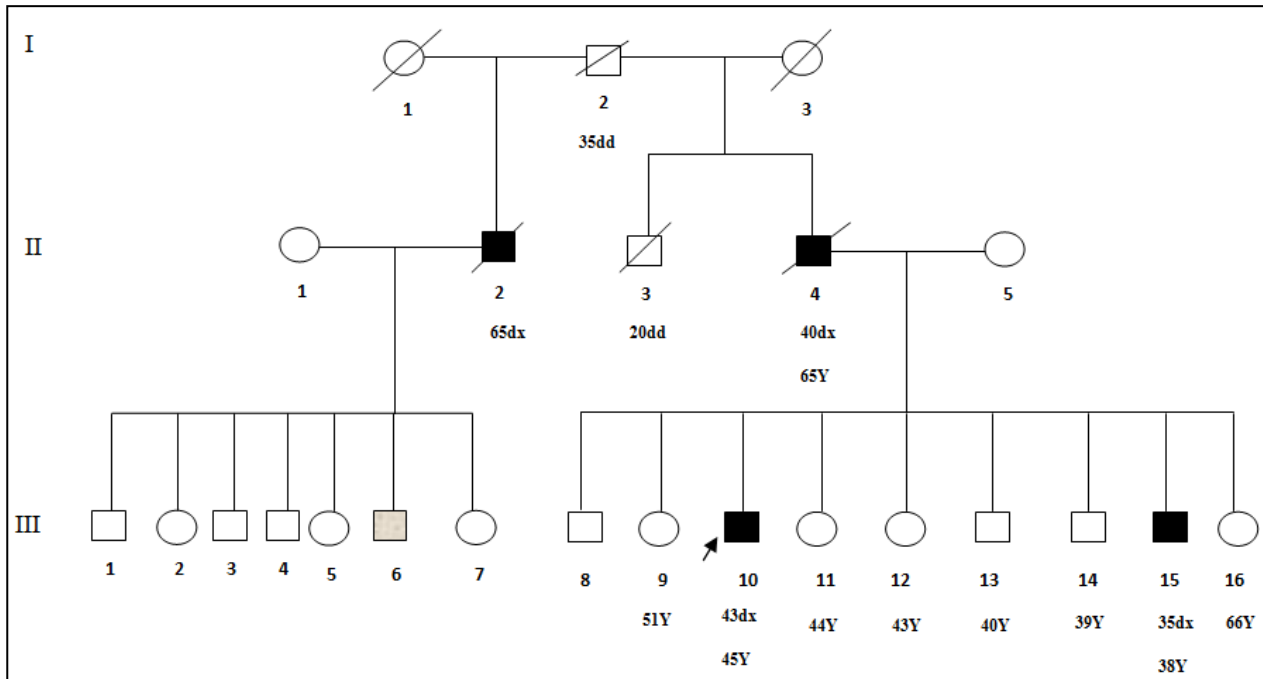


Figure 17 : Pédigrée représentatif de la famille du patient 160/16

La généalogie représenté dans la figure s'établie sur trois générations. Le cas index (III-10) âgé actuellement de 45ans est atteint de cancer du colon sur polypose diagnostiqué à l'âge de 43ans .Le frère (III-15) âgé actuellement de 38ans est atteint du même cancer diagnostiqué à l'âge de 35ans.

Le père (II-4) qui était atteint d'un CCR diagnostiqué à l'âge 40ans, est décédé à l'âge de 65ans, et a un cousin qui est décédé à cause du même cancer diagnostiqué à l'âge de 65ans.

D'après l'analyse du pedigree et la présence du phénotype de la FAP (plusieurs polypes au niveau du colon), le locus pathogène responsable de la FAP serait transmis du côté paterne.

1.3 Etude histopathologique :

1.3.1 Aspect macroscopique :

Chapitre III : Résultats et discussion

L'aspect macroscopique des résections des pièces coliques ou rectales montre une masse tumorale bourgeonnante, arrondie et consistante, avec un centre ulcéré par rapport à la muqueuse saine qui est plane. Les masses tumorales sont dotées d'une coloration légèrement plus foncée que le tissu sain avoisinant.

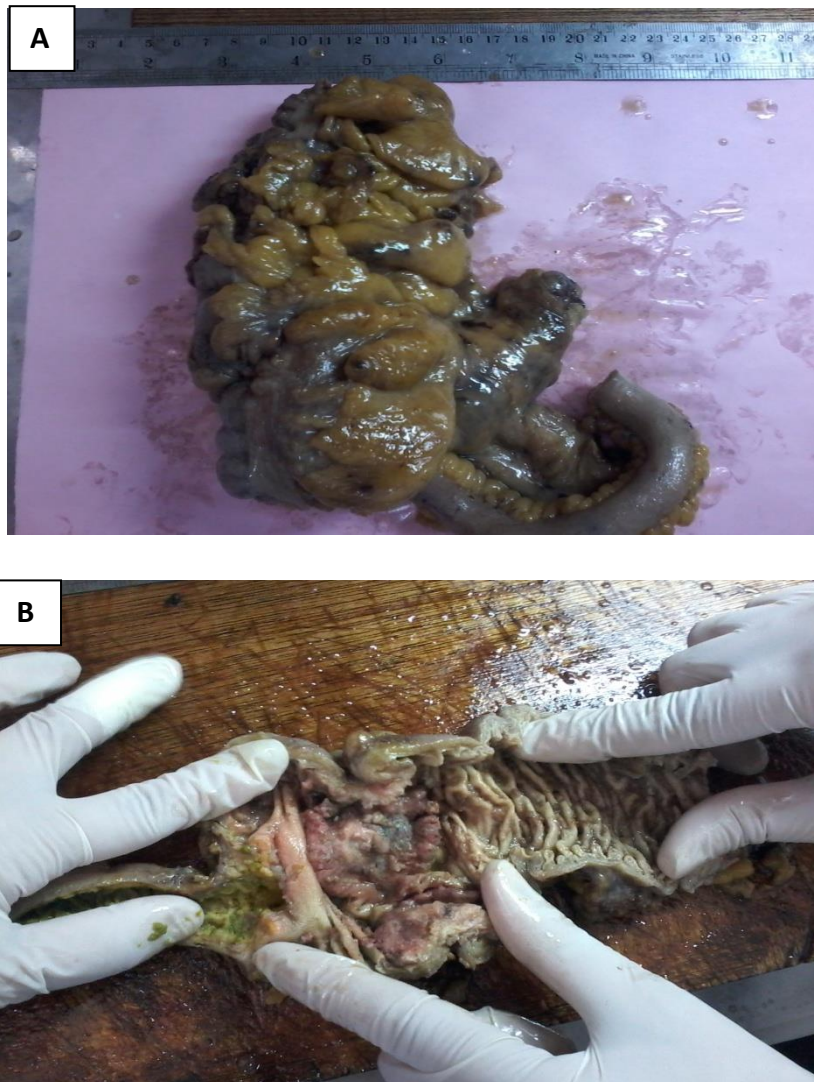


Figure 18 : Aspect macroscopique d'une tumeur du colon. (A) : pièce fermée (B) : à l'ouverture présence d'un foyer tumoral.

1.3.2 Aspect microscopique :

Chapitre III : Résultats et discussion

Elle se fait par comparaison avec le tissu sain coloré à l'Hématoxyline – Eosine (HE) et qui présente quatre couches de la lumière vers l'extérieur :

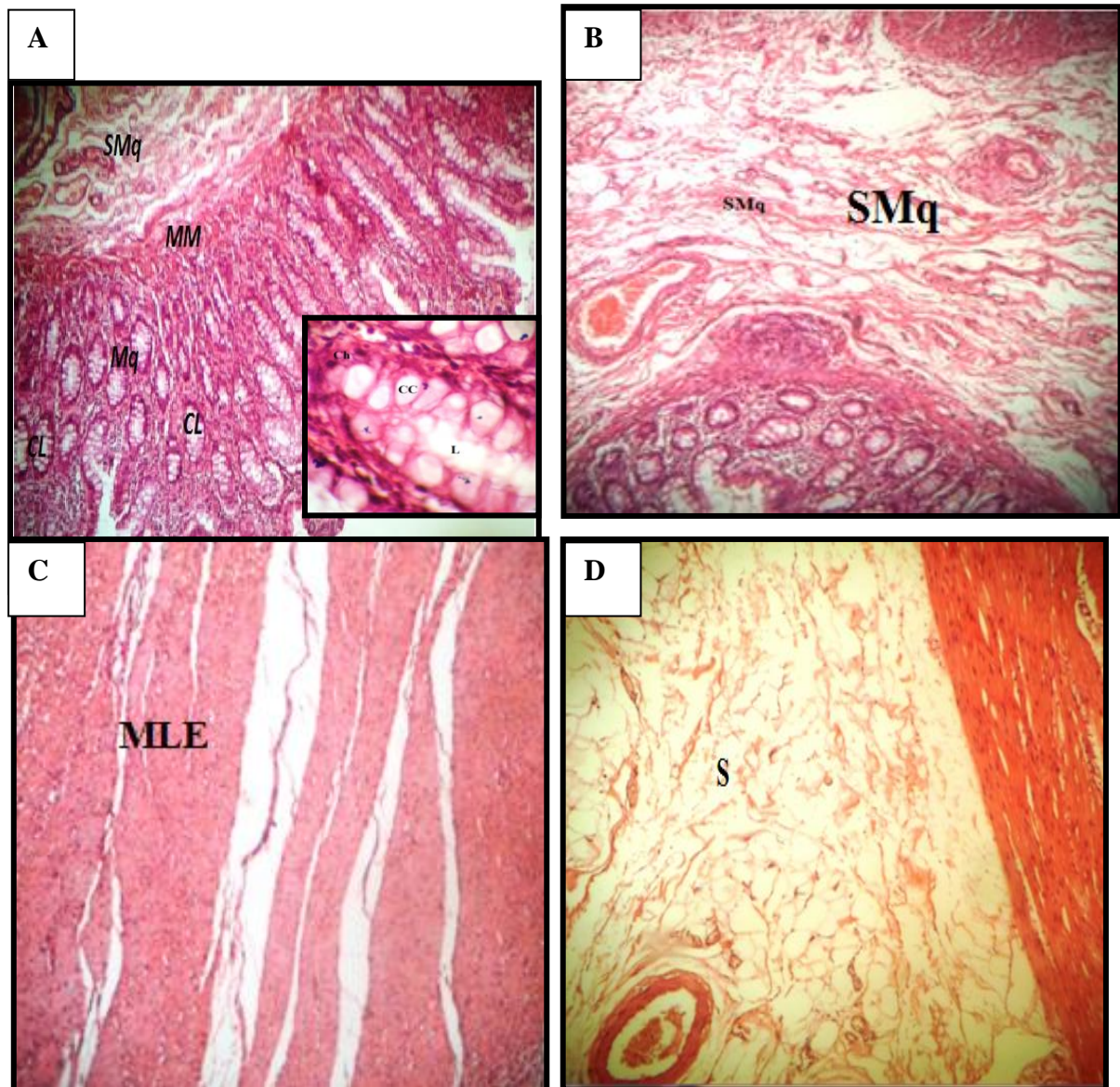


Figure 19 : Aspect microscopique de la muqueuse colique saine après coloration HE (Gr 20X).

Mq : Muqueuse, **CL** : Crypte de Lieberkühn, **MM** : Musculaire muqueuse, **Ch** : Chorion

(B) SMq : Sous muqueuse, **GC** : cellule caliciforme, **L** : Lumière, **MLE** : Musculeuse Longitudinale Externe, **S** : Séreuse

- **La muqueuse(Mq)** : Elle présente des glandes tubuleuses droites serrées (cryptes de lieberkühn (**CL**)) qui comprennent de nombreuses cellules caliciformes sécrétrices de mucus

Chapitre III : Résultats et discussion

dont la base repose sur une couche fine de cellules musculaires lisses ou **musculaire muqueuse (MM)**. Des entérocytes sont également présents. Elles sont soutenues par un chorion (**Ch**) parsemé de leucocytes (**Figure A**).

- **La sous muqueuse (SM)** : C'est un tissu conjonctif lâche qui renferme des vaisseaux sanguins (VS) et lymphatiques, des follicules lymphatique et des neurofibres. (**Figure B**).
- **La musculuse (M)** : Elle est composée d'une couche de muscle lisses circulaire interne (**MCI**) et d'une couche longitudinale externe (**MLE**) discontinue (**Figure C**).
- **La séreuse (s)** : C'est la couche la plus externe, elle a un rôle protecteur et est formée par le péritoine viscéral. Elle se compose de tissu conjonctif lâche aréolaire recouvert de mésothélium(**Figure D**).

1.3.3 Aspect histologiques du CCR :

Dans notre série, la majorité des tumeurs sont des adénocarcinomes biens différenciés ou la prolifération est faite de structures tubuleuses reproduisant le tissu d'origine et rappelant les glandes de lieberkühn. Les autres adénocarcinomes sont bien à moyennement différenciés, moyennement différenciés et peu différencie .

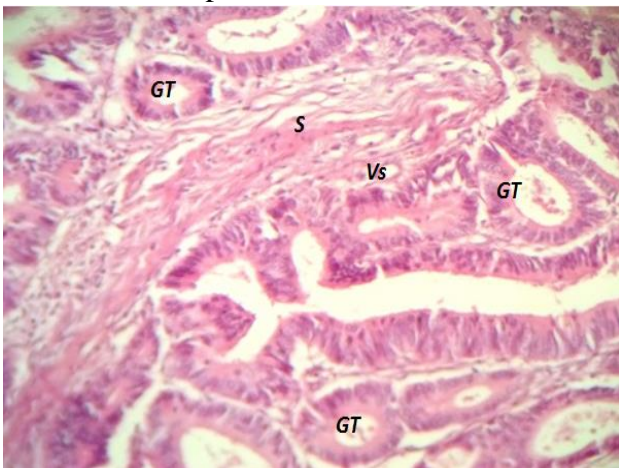


Figure 20 : Aspect d'un adénocarcinome bien différencié, coloration HE, Gr X 20

S: stroma, **GT**: glande tumoral, **Vs**: vaisseau

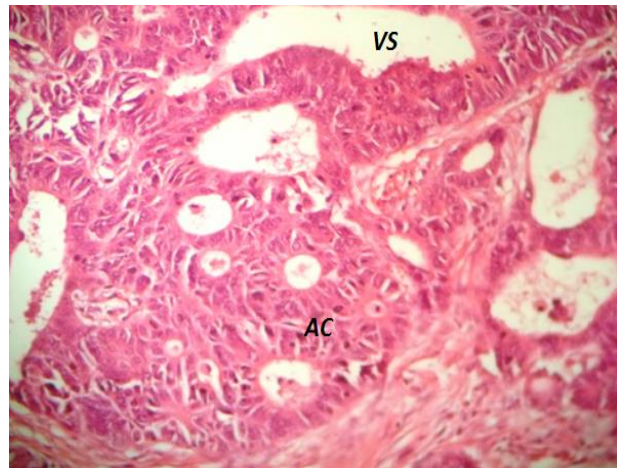


Figure 21 : Aspect d'un adénocarcinome moyennement différencié, coloration HE, Gr X 20

AC : Amas creusés de multiples cavités,

Vs : vaisseau

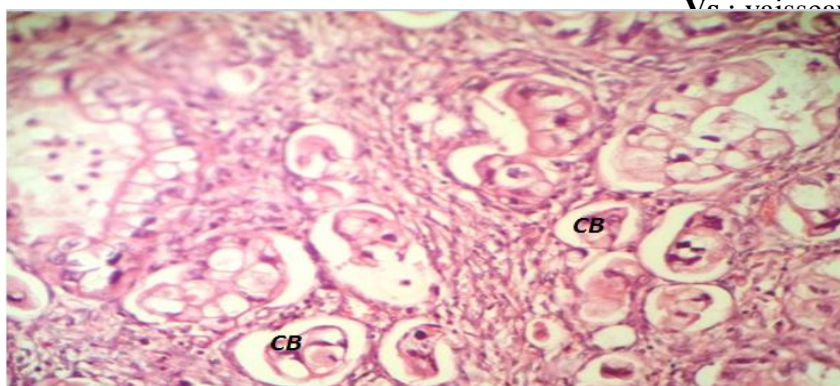


Figure 22 : Aspect d'un adénocarcinome peu différencié,
coloration HE, Gr X 20

CB : cellule en bague à chaton.

- **Figure 20 : Adénocarcinome bien différencié.**
- L'aspect microscopique des adénocarcinomes bien différencié montre que les glandes tumorales se disposent en tube glandulaire. Les cryptes de Lieberkuhn perdent leur organisation normale elles deviennent irrégulières avec des cellules cylindriques. les cellules caliciformes avec pole muqueux ne sont pas présentes.
- **Figure 21 : Adénocarcinome moyennement différenciés.**
- L'aspect microscopique des adénocarcinomes moyennement différencié montre une diminution de la fréquence de l'aspect glanduliforme de la muqueuse par rapport à l'aspect normal .Une prolifération tumorale est présente au niveau de cette dernière les cellules sont groupées en lobules creusés de multiples cavités.
- **Figure 22 : Adénocarcinome peu différenciés.**
- L'aspect microscopique des adénocarcinomes peu différencié montre une prolifération tumorale très importante est présenté riche en cellules en bague à chaton (cellule à noyau reflété au périphérique et un cytoplasme mucineux) ces cellules sont isolées ou groupées en lobules pleins ou en travées.

1.3.4 Etude immunohistochimique :

En raison de l'indisponibilité d'un service d'anatomopathologie à l'EPH de Sidi Ghiles , la technique de l'immunohistochimie à été réalisé au niveau du service d'anatomopathologie de Douira.

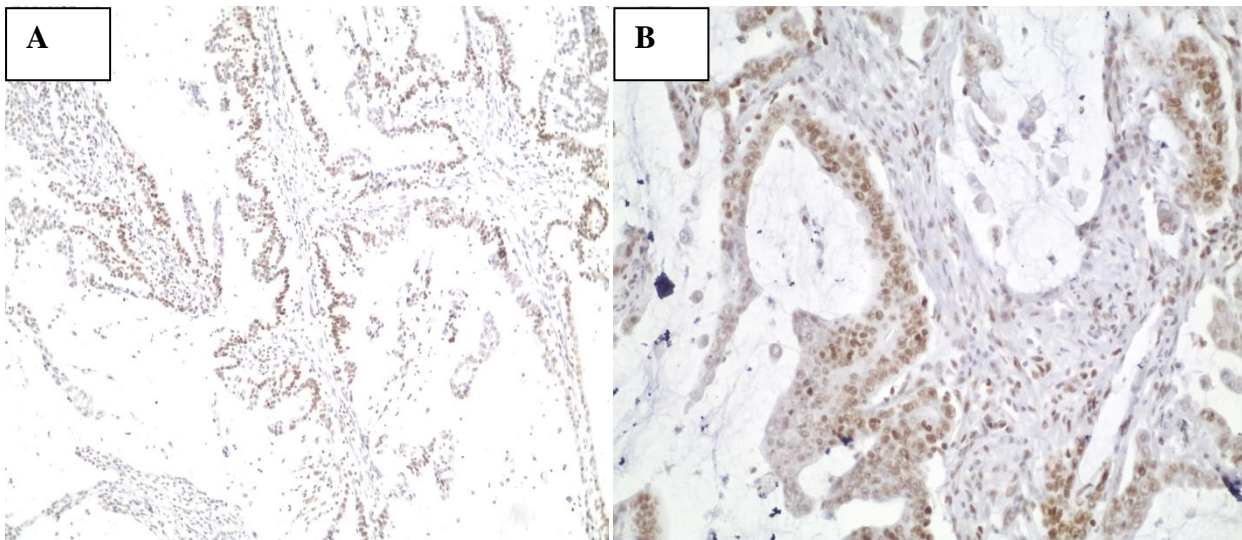
La consultation des fiches et des comptes rendu anatomopathologique a permis d'identifier deux cas qui nécessitent une étude immunohistochimique

Nous avons effectué une IHC sur des tissus fixés au formol et inclus dans la paraffine pour les trois protéines :MLH1 , MSH2 et MSH6.

Chapitre III : Résultats et discussion

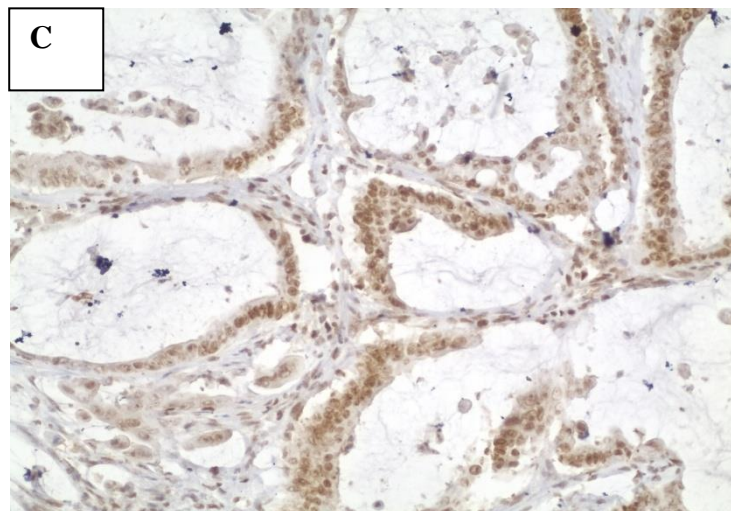
Nous avons reçu en premier une résection tumorale rectosigmoïdienne d'un patient âgée de 46ans. Cette patiente à bénéficié d'une radio-chimio-thérapie néo adjuvante. Après application de la méthode himmunohistochimique et observation, les cellules tumorales expriment les protéines MSH2, MSH6, MLH1.

La seconde pièce démontre une perte du complexe MS2/MSH6. Le patient âgé de 35 ans atteint d'un cancer du coecum.



A : Expression nucléaire du MLH1

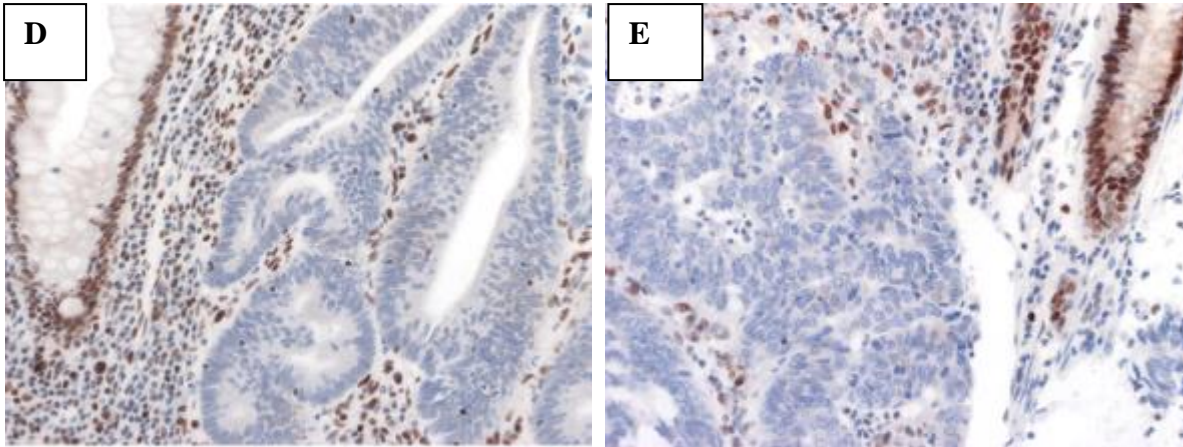
B : Expression nucléaire du MSH2



C : Expression nucléaire du MSH6

Figure 23 : Résultats d'immunohistochimie du 1er cas qui montre l'expression normal des protéines MMR dans les noyaux de cellules du cancer du colon .

Chapitre III : Résultats et discussion



D: Absence de l'expression de MSH2

E: Absence de l'expression de MSH6

Figure 24 : Résultats d'immunohistochimie du 2em cas qui montre l'absence de l'expression des protéine MSH2 et MSH6 dans les noyaux de cellules du cancer du colon

Les résultats sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau IV :Caractéristiques cliniques des patients choisis pour la technique d'immunohistochimie

	Code	Sexe	Age	Localisation tumorale	Expression des protéines MMR			Conclusion
					MLH1	MSH2	MSH6	
1	D/1183/17	F	64ans	Colon gauche: charnière rectosigmoïdienne	+	+	+	absence du phénotype MSI
2	D/1173/17	H	35ans	Coecum	+	-	-	Absence du complexe MS2/MSH6

Discussion

Le cancer du côlon occupe la première localisation tumorale digestive chez l'homme et la femme (**Larbaouiet al;2007**).Le cancer est actuellement un des problèmes majeurs de santé en Algérie.

Malgré les progrès thérapeutiques réalisés ces dernières années, la mortalité par cancer reste toujours élevée, car le diagnostic est souvent tardif et la prise en charge est difficile et coûteuse (**Hamdi-Cherif M et al ;2001**).

Notre étude rétrospective a été réalisée sur trois années : 2014 , 2015, 2016 dans un isolat géographique qui inclut une population berbère plus ou moins influencée par les romains et qui n'a jamais fait objet d'une étude sur le cancer colorectal. L'étude comprend 160 patients qui ont été diagnostiqués et sont en cour de traitement au niveau du service d'oncologie de l'EPH de Sidi Ghiles.

Parmi les facteurs pronostiques largement étudiés dans la littérature on trouve : l'âge, le sexe, la localisation et le stade.

Les patients sont issue de 16 communes de la wilaya de Tipaza : de la wilaya de Tipaza qui sont : Sidi Ghiles ,Cherchell ,Messelmoun ,Damous , Gouraya , Larhat ,Tipaza , Koléa , Fouka , Bousmail , Hadjout , Hmer l'ain , Sidi rached ,Bourkika , Mered , Htatba .

Le mauvais pronostic du cancer colorectal chez le sujet âgé peut être expliqué par sa découverte à un stade tardif à l'intervention. Dans notre étude on a constaté une survenue plus importante chez les cas plus de 50ans que celle chez les moins de 50ans ce qui concorde avec les études faites en Asie (**Wai K et al ;2006**).

De même, une étude faite en Australie et qui montre l'augmentation des cas de cancer du côlon chez les femmes âgées pourrait être expliqué par la diminution du taux d'oestrogène chez les femmes ménopausées (**Liang W et al 2007**).

La répartition de notre série de patients en fonction du sexe réalisée dans notre étude montre une atteinte du CCR plus importante chez les hommes plutôt que les femmes. Ce qui est en concordance avec la littérature internationale, on remarque une prédominance masculine de survenue de CCR avec un n(H)= 88 cas (55%), et une incidence féminine de n(F)= 72 cas (45%).Ces données se rapprochent de l'étude rétrospective (**Tebibel et al ;2014**) qui rapporte une majorité masculine avec un taux de 66.36% et de sex-ratio de1.99 ainsi que d'autres publications (**Benelkhaïat et al (2010)** , (**Sedkaoui et al 2015**), d'(**Amegbor et al**

Discussion

2008)., (Letonturier et al 2008) et (Siby et al 2010). indiquant une légère prédominance masculine et notent des sex-ratios de 1,36 ; 1,8 ; 1,2 ; 1,5 et 1,7 respectivement.

Pour les 160 patients on constate une atteinte plus importante du colon que du rectum pour les plus 50ans aussi bien que les patients moins 50ans, ceci converge avec les études de (Traore et al;2007) et (Tebibel et al 2014) constatent que le cancer colique (sans préciser la répartition topographique) représente un taux plus élevé par rapport au cancer rectal.

Pour les trois années , la répartition des patients en fonction de la localisation tumorale a inclut seulement les patients moins de 50ans (n=42patient) , La sélection des cas en fonction de leur âge et la disponibilité de leur dossiers révèle 42 patients âgé moins de 50ans (42/48) ;qui se font prendre en charge au niveau de EPH de Sidi Ghiles entre 2014 et 2016.Dans notre étude on a noté que sur 42 cas , les tumeurs se localisent principalement au niveau du colon gauche (sigmoïde et charnière recto sigmoïdienne) avec un n = 22 sujet suivie par le colon droit y compris le colon transverse qui comprennent n=11 cas .Pour le rectum (le haut moyen et bas rectum) on a identifié 9 cas n= 9 cas. Ce qui concorde avec les résultat d'une étude épidémiologique du cancer du colon en 2009 chez des patients de l'Ouest algérien (D. Meddah et al ;2009), Il ont trouvé que l'atteinte maligne du côlon gauche montre une prédominance dans notre étude, avec une fréquence de 61,8 % par rapport à l'atteinte maligne du côlon droit qui est de l'ordre de 38,2 % chez les deux sexes confondus. Ces résultats vont dans le même sens que les données du Registre des tumeurs d'Alger (Oukkal M et al 2006).

Pour la répartition en fonction de la classification pTNM , on a réalisé notre étude a partir de dossiers des patients mois de 50ans du service d'oncologie de l'EPH de Sidi Ghiles ; ou la classification est rarement réalisée à cause de l'indisponibilité des renseignements complets concernant la présence ou non des métastases.

Dans notre série sur les trois années, parmi les 42 cas on a noté une prédominance des cas dont la tumeur est classé en stade VI avec un n(StadeIV) =26 cas , puis en 2em vient le stade III avec un n(stade III)= 8cas ,en 3em vient le stade II dont on a identifié 5 cas , n(stadeII)=5 et en 4em vient le stade I avec un n(stade I)=3cas . Cependant on a pas trouvé aucun sujet diagnostiqué en stade 0 n(stade 0)=0 . Ces constatations divergent avec celles de (Tebibel et al;2014) où les patients présentent des tumeurs au stade IIA (pT3NXMX), suivis de 12 individus soit 17,64% au stade IIIC (pT3N2MX).

Discussion

Pour l'aspect génétique de l'étude la consultation des dossiers médicaux des patients a permis la sélection de 4 patients ayant des antécédents familiaux, par la suite, une anamnèse familiale nous a permis d'établir des pédigrées complets et informatifs sur les patients et leurs antécédents familiaux. Cela nous a permis d'identifier 3 cas qui sont atteints d'un syndrome de Lynch et 1 seul cas atteint de polypose adénomateuse familiale.

L'aspect anatomopathologique de notre étude n'a pas été réalisé dans le même établissement public hospitalier (EPH Sidi Ghiles) mais plutôt au sein du service d'anatomopathologie du CHU de Douira.

Pour l'aspect histologique on a trouvé que la majorité des tumeurs sont des adénocarcinomes bien différenciés ou la prolifération est faite de structures tubuleuses reproduisant le tissu d'origine et rappelant les glandes de lieberkühn. Les autres adénocarcinomes sont bien à moyennement différenciés, moyennement différenciés et peu différencié ce qui concorde avec l'étude de **(Tebibel et al. 2014)** qui a constaté une prédominance d'adénocarcinomes bien différenciés 85.07% suivie des formes moyennement et peu différenciée.

L'étude immunohistochimique a été réalisée au niveau du service d'anatomopathologie de Douira. La consultation des fiches et des comptes rendu anatomopathologique a permis d'identifier deux cas qui nécessitent une étude immunohistochimique.

On a effectué la technique sur deux cas dont l'âge du 1er est plus de 50ans, et du 2em moins de 50ans, chez le premier cas aucune perte des protéines MMR. Chez le deuxième cas on a noté une expression de la protéine MLH1 avec l'absence de l'expression des protéines MSH2 et MSH6. La perte du complexe MSH2 et MSH6 devrait être complété par une analyse MSI par PCR directe. Par ces deux tests l'analyse génomique mettrait en évidence le défaut moléculaire responsable du syndrome de Lynch.

Conclusion

En Algérie, selon des statistiques de l'institut national de santé publique (2015), environ 2249 cas sont déclarés chaque année et un millier de malades sont recensés dans les grandes villes.

Plusieurs facteurs influencent la survenue du CCR : on a des facteurs clinique anatomopathologique, génétique, et environnementaux.

Nous avons réalisé une étude rétrospective dans l'isolat géographique issu de Tipaza afin d'évaluer la situation de l'atteinte du cancer du côlon chez des patients issus de 16 communes appartenant à cette région sur trois années (2014-2016).

Il ressort de notre travail :

*Les CCR sont sporadiques dans 80% des cas, surviennent dans 15% des cas dans un contexte d'agrégation familiale sans que l'on puisse véritablement identifier la part des facteurs génétiques, et dans 5% des cas surviennent sur un terrain de prédisposition génétique.

*On a constaté que la survenue du cancer colorectal est plus importante chez les sujets plus de 50 ans.

*On a une prédominance masculine de survenue de CCR avec une atteinte plus importante du colon que du rectum.

*La plupart des tumeurs se localisent principalement au niveau du colon gauche (sigmoïde et charnière recto sigmoïdienne).

*Sur les trois années, on a noté une prédominance des cas dont la tumeur est classée en stade VI.

*L'étude génétique a mis en évidence l'existence des CCR héréditaires dans la région étudiée.

*L'immunohistochimie permet d'identifier le type de CCR héréditaire chez les cas suspects.

La meilleure prise en charge est a priori un dépistage et un diagnostic au stade précoce.

Cependant, un traitement chirurgical et une chimiothérapie adjuvante s'avèrent efficaces. Ces traitements dépendent du stade anatomopathologique qui doit être basé sur la classification TNM et qui a montré une certaine précision dans la majorité des interprétations.

Conclusion

Perspectives

Il faut se pencher sur ce problème en préconisant :

- un dépistage basé sur une enquête épidémiologique préalable, pour évaluer les facteurs de risques chez une population cible notamment.

Il faut avoir :

-une bonne hygiène de vie,

- une alimentation saine,

- éviter la sédentarité,

- exercer une activité physique,

- consulter son médecin en cas de malaises abdominaux ou de présence de sang dans les selles.

Tous ces facteurs constituent des facteurs de prévention contre le cancer colorectal.

Les articles :

- **Aizer AA., Ancukiewicz M., Nguyen PL., MacDonald SM., Yock TI., Tarbell NJ., Shih HA., Loeffler JS., Oh KS.** (2013). Natural history and role of radiation in patients with supratentorial and infratentorial WHO grade II ependymomas: results from a population-based study. *Journal of neuro-oncology*, 115: 411-419.
- **Alami Z., Bouhafa T., Farhane F., Elmazghi A., Hassouni K.** (2015). Gliosarcome: tumeur rare du système nerveux central - présentation de deux cas. *The Pan African Medical Journal*, 22: 305.
- **Altaba AR., Jessell T., Roelink H.** (1995). Restrictions to floor plate induction by hedgehog and winged-helix genes in the neural tube of frog embryos. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 6: 106.
- **Amegbor K, Napo-Koura G A, Songne - Gnamkoulamba B, Redah D, Tekou A.** (2008) .Aspects épidémiologiques et anatomopathologiques des tumeurs du tube digestif au Togo. *Gastroentero Clin et Biol*, 32 : 430-434.
- **Amirian ES., Armstrong TS., Aldape KD., Gilbert MR., Scheurer ME.** (2012). Predictors of survival among pediatric and adult ependymoma cases: a study using surveillance, epidemiology, and end results data from 1973 to 2007. *Neuroepidemiology*, 39: 116-124.
- **Andreiuolo F.** (2012). Target in context: molecular pathology of pediatric ependymoma and high grade glioma. Université Paris Sud - Paris XI, <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00913042>.
- **Arends MJ.** (2013). Pathways of colorectal carcinogenesis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 21:97–102.
- **Arfa N, Hamdani I, Gharbi L, et al.** (2006). Survie et facteurs pronostiques des adénocarcinomes colorectaux : étude analytique uni- et multifactorielle de 150 cas. *Ann Chir*, 131:104–108./
- **Armstrong TS., Vera-Bolanos E., Bekele BN., Aldape K., Gilbert MR.** (2010). Adult ependymal tumors: prognosis and the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Neuro-Oncology*, 12: 862-870.
- **Barbara F., Damien G., Catherine V.** (2012). Précis de neurochirurgie stéréotaxique appliquée aux rongeurs de laboratoire: La voisier.

- **Benelkhaiat R, Rabbani K ,Nasrollah N , Finech B , Louzi A , El IdrissiDafali A.**
Les
- **Benhamiche AM .** (1998).Cancer du côlon : épidémiologie descriptive et groupes à risque élevé. *Gastroenterol Clin Biol*, 22 :3 – 11.
- **Bennetto L., Foreman N., Harding B., Hayward R., Ironside J., Love S., Ellison D.,** (1998). Ki-67 immunolabelling index is a prognostic indicator in childhood posterior fossa ependymomas. *Neuropathology and applied neurobiology*, 24: 434-440.
- **BergsagelDJ.,Finegold MJ., Butel JS., Kupsky WJ., Garcea RL.** (1992). DNA sequences similar to those of simian virus 40 in ependymomas and choroid plexus tumors of childhood. *New England Journal of Medicine*, 326: 988-993.
- **Birkbak NJ., Eklund AC., Li Q., McClelland SE., Endesfelder D., Tan P., Tan IB., Richardson AL., Szallasi Z., Swanton C.** (2011). Paradoxical relationship between chromosomal instability and survival outcome in cancer. *Cancer research*, 71: 3447-3452.
- **Blaney S., Haas-Kogan D., Poussaint TY., Santi M., Gilbertson R., Parsons D., Pollack I.** (2011). Gliomas, ependymomas, and other nonembryonal tumors of the central nervous system. *Principles and practice of pediatric oncology*, 26: 717-771.
- **Bouaita K., Hamrouche R., Ioualalen O.** (2014). Les épendymomes intracrâniens. *Neurochirurgie*, 60: 357.
- **Bouzayen F MN., Gaha M., Ladib M., CHabaane K., Daadoucha A., Gamaoun W., Mrad Dali K., Tlili K.**(2011).IMAGERIE DES ÉPENDYMOMES INTRACRÂNIENS : À PROPOS D'UNE SÉRIE DE 28 PATIENTS. Report no.
- **Bouزيد K .** (2013). Cancer des chiffres record pour l'Algérie. *Santé-MAG*, 15 :37.
- **Brooker C., Langlois-Wils I., Lepresle É.** (2000). Le corps humain: Étude, structure et fonction: De Boeck Supérieur.
- **Bunin GR., KuijtenRR., Buckley JD., Rorke LB., Meadows AT.** (1993). Relation between maternal diet and subsequent primitive neuroectodermal brain tumors in young children. *New England Journal of Medicine*, 329: 536-541.
- **Cady B, Stone M.** (1991). The role of surgical resection of liver metastases in colorectal carcinoma. *SeminOncol*, 18:399-406.)LIVRE :ABC of colorectal cancer page 26(chapitre :treatment of advanced disease).
- cancers digestifs dans la région de Marrakech .J. Afr. Cancer 2010 ; 2:160-165

- **Casey G, Conti D, Haile R, Duggan D** .(2013) .Next generation sequencing and a new era of medicine. *Gut* ,62:920–932.
- **Cattoretti G., Becker MH., Key G., Duchrow M., Schlüuter C., Galle J., Gerdes J.** (1992). Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB 1 and MIB 3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections. *The Journal of pathology*, 168: 357-363.
- **Chaput N, Louafi S, Bardier A, Charlotte S, Vaillant JC, Menegaux F and al.** (2009). Identification of CD8+CD25+FOXP3+suppressive T cells in colorectal cancer tissue, *Gut* ,58:520-9. .
- **Chin I.D, PaunB.C .KelsenD.P.,Daly J.M., Kern S.E., Levin B., Tepper J.E.,& Van Cutsem E.(eds.)**. (2008). Colorectal cancer: Anatomy and Staging. *Principles and Practice of Gastrointestinal Oncology*, 42:567-579.
- **Coleman WB.,Tsongalis., Gregory J. (Eds.)**. (2017). The Molecular Basis of Human Cancer: Humana Press.
- **D. Meddah · B. Meddah · A. TirTouil · M. Ghalek · T. Sahraoui** . (2009). Étude épidémiologique du cancer du côlon chez des patients de l’Ouest algérien .*J. Afr. Cancer*,1:31-35.
- **Davis D M, Marcer J E, Frattini J C, Prather A D, Mateka JJ, Nfonsam VN**. (2011). Is it time to lower the recommended screening age for colorectal cancer? *J Am CollSurg*, 213:352-61.
- **De Gramont A, Andre T, Housset M, Nordlinger B, Rougier P**. (2015). Le cancer colorectal en questions. *Fondation ARCAD 3ème Ed*: 8-10
- **Dem A, Kasse AA, Diop M, Gaye-Fall MC, Doui A, Diop PS, Toure P**. (2000). Epidemiological and therapeutic aspects of rectal cancer in Senegal:74 cases at the Cancer Institute of Dakar. *Dakar Med*;45:66-69
- **Depierre A**. (2006). Cancers broncho-pulmonaires : mise au point: John LibbeyEurotext.
- **Di Fiore F, Oden-Gangloff A, Michel P**. (2009). Cancer colorectal métastatique et thérapies ciblées. *Colon Rectum*; 3:230-238)
- **Diehl J A, Cheng M, Roussel M F, Sherr CJ**. (1998). Glycogen synthase kinase-3beta regulates cyclin D1 proteolysis and subcellular localization. *GenesDev* , 12: 3499-511

- **DohrmannGJ., Farwell JR.** (1976). Ependymal neoplasms in children. *Trans Am Neurol Assoc*, 101: 125-129.
- **Duffner PK., KrischerJP., Sanford RA., Horowitz ME., Burger PC., Cohen ME., Friedman HS., Kun LE.** (1998). Prognostic factors in infants and very young children with intracranial ependymomas. *Pediatric neurosurgery* 28: 215-222.
- **Echelard Y., Epstein DJ., St-Jacques B., Shen L., Mohler J., McMahon JA., McMahon AP.** (1993). Sonic hedgehog, a member of a family of putative signaling molecules, is implicated in the regulation of CNS polarity. *Cell*,75: 1417-1430.
- **Engels EA., Katki HA., Nielsen NM., Winther JF., Hjalgrim H., Gjerris F., Rosenberg PS., Frisch M.** (2003). Cancer incidence in Denmark following exposure to poliovirus vaccine contaminated with simian virus 40. *Journal of the National Cancer Institute*, 95: 532-539.
- **ErnestusRS., H. Stützer., N. Klug., R-I.** (1997). The clinical and prognostic relevance of grading in intracranial ependymomas. *British journal of neurosurgery*, 11: 421-428.
- **Esteller M, Sparks A, Toyota M, Sanchez- Céspedes M, Capella G, Peinado MA, et al.** (2000). Analysis of adenomatous polyposis Coli promoter hypermethylation in human cancer. *Cancer Res* ,60: 4366 - 4371.
- **Ewing I, Hurley JJ, Josephides E, Millar A.**(2014). The molecular genetics of colorectal cancer. *Frontline Gastroenterol*, 5:26–30.
- **Faivre J, Lepagea C, Viguier, G.** (2009). Cancer colorectal : du diagnostic au dépistage. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*; 33, 660-671.
- **Figarella-Branger D., Civatte M., Bouvier-Labit C., Gouvernet J., Gambarelli D., Gentet J-C., Lena G., Choux M., Pellissier J.** (2000). Prognostic factors in intracranial ependymomas in children. *Journal of neurosurgery*, 93: 605-613.
- **Figarella-Branger D., Gambarelli D., Dollo C., Devictor B., Perez-Castillo AM., Genitori L., Lena G., Choux M., Pellissier JF.** 1991. Infratentorial ependymomas of childhood. Correlation between histological features, immunohistological phenotype, silver nucleolar organizer region staining values and post-operative survival in 16 cases. *Acta Neuropathol*, 82: 208-216.
- **Figueiredo RF., Sergio Castelo.** (2016). Intramedullary and myxopapillary ependymomas: an evidence-based approach. *Nova science publishers isbn*, 978-1-63484-420-8.

- **Fink KL., Rushing EJ., Schold SC., Jr., Nisen PD.** (1996). Infrequency of p53 gene mutations in ependymomas. *J Neurooncol*, 27: 111-115.
- **Frappaz D., Vasiljevic A., Beuriat PA., Alapetite C., Grill J., Szathmari A., Faure-Conte C.** (2016). Pediatric ependymomas: Current diagnosis and therapy. *Bull Cancer*, 103: 869-879.
- **Garrett PG., Simpson W.** (1983). Ependymomas: results of radiation treatment. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 9: 1121-1124.
- **Gaye N.** (2011). Identifier les obstacles au dépistage du cancer colorectal en médecine générale et envisager les moyens de les contourner. *Thèse doctorat en médecine. Université paris diderot paris 7 faculté de Médecine*; 99
- **Gerdes J., Lemke H., Baisch H., Wacker H-H., Schwab U., Stein H.** (1984). Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *The Journal of Immunology*, 133: 1710-1715.
- **Gilbert MR., Ruda R., Soffiatti R.** (2010). Ependymomas in adults. *Current neurology and neuroscience reports*, 10: 240-247.
- **Godfraind C.** (2009). Classification and controversies in pathology of ependymomas. *Childs Nerv Syst*, 25: 1185-1193.
- **Grill J., et al.** (2001). Postoperative chemotherapy without irradiation for ependymoma in children under 5 years of age: a multicenter trial of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol*, 19: 1288-1296.
- **Guillemot E.** (2013). Étude des couples Chimiokines/Récepteurs comme nouvelles cibles thérapeutiques des cancers colorectaux métastasés : études précliniques. *Thèse doctorat. Université de Nice Sophia –Antipolis, UFR SCIENCES. École Doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé (ED85)*; 150.
- **Gupta RK., Sharma MC., Suri V., Kakkar A., Singh M., Sarkar C.** (2014). Study of chromosome 9q gain, Notch pathway regulators and Tenascin-C in ependymomas. *J Neurooncol*, 116: 267-274.
- **Hagland HR, Søreide K.** (2015). Cellular metabolism in colorectal carcinogenesis: influence of lifestyle, gut microbiome and metabolic pathways. *Cancer Lett*, 356:273–280
- **Hamdi-Cherif M, Sekfali N, Benlatreche K, et al.** (2001). Données d'incidence et de survie du registre du cancer de Setif. *Epidemiol Cancer Solide Alger*, 7–25.

- **Hamilton RL., Pollack IF.** (1997). The molecular biology of ependymomas. *Brain pathology*, 7: 807-822.
- **Hasselblatt M.** (2009). Ependymal Tumors. in von Deimling A, ed. Gliomas. Berlin, Heidelberg. *Berlin Heidelberg*, 51-66.
- **Heldin CH, Miyazono K, Dijke P.** (1997) .TGF-beta signaling from cell membrane to nucleus through SMAD protein. *Nature*, 390: 465 - 71. .
- **Hemminki K, Li X.** (2001). Familial colorectal adenocarcinoma from the Swedish Family -Cancer Database. *Int J Cancer*; 94:743-8.
- **Katballe N, Christensen M, Wikman FP, Orntoft TF, Laurberg S.** (2002). Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer in Danish colorectal cancer patients. *Gut*; 50:43-51.
- **Ponz de Leon M, Sassatelli R, Benatti P, Roncucci L.**(1993). Identification of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in the general population. The 6-year experience of a population-based registry. *Cancer*; 71:3493-501
- **Hirose Y., Aldape K., Bollen A., James CD., Brat D., Lamborn K., Berger M., Feuerstein BG.** (2001). Chromosomal abnormalities subdivide ependymal tumors into clinically relevant groups. *The American journal of pathology*, 158: 1137-1143.
- **Horn B., Heideman R., Geyer R., Pollack I., Packer R., Goldwein J., Tomita T., Schomberg P., Ater J., Luchtman-Jones L.** (1999). A multi-institutional retrospective study of intracranial ependymoma in children: identification of risk factors. *Journal of pediatric hematology/oncology* ,21: 203-211.
- **Ikenoue T, Kanai F, Hikiba Y, Obata T, Tanaka Y, Imamuna J, et al.** (2005). Functional analysis of PIK3CA gene mutations in human colorectal cancer. *Cancer Res*65:4562-7..
- **Ikezaki K., Matsushima T., Inoue T., Yokoyama N., Kaneko Y., Fukui M.** (1993). Correlation of microanatomical localization with postoperative survival in posterior fossa ependymomas. *Neurosurgery*, 32: 38-44.
- **Isola JJ., Kallioniemi O-P., Chu LW., Fuqua S., Hilsenbeck SG., Osborne CK., Waldman FM.**(1995). Genetic aberrations detected by comparative genomic hybridization predict outcome in node-negative breast cancer. *The American journal of pathology*, 147: 905.
- **Jaiswal S.** (2016). Role of immunohistochemistry in the diagnosis of central nervous system tumors. *Neurology India*, 64: 502-512.

- **John F, John G, Stijnen T.** (2000). Incidence trends for colorectal cancer in California: implications for current screening practices. *Am J Med* ,109:277–281.
- **K. Soˆ reide .E. A. M. Janssen , H. Soˆ iland , H. Koˆ rner and J. P. A. Baak.** (2006). Microsatellite instability in colorectal cancer. *British Journal of Surgery*, 93: 395–406.
- **Kane MF, Loda M, Gaida GM, et al.** (1997). Methylation of the hMLH1 promoter correlates with lack of expression of hMLH1 in sporadic colon tumors and mismatch repair-defective human tumor cell lines. *Cancer Res*; 57: 808–11./12
- **Kawabata Y., Takahashi JA., Arakawa Y., Hashimoto N.** (2005). Long-term outcome in patients harboring intracranial ependymoma. *Journal of neurosurgery*, 103: 31-37.
- **Kierszenbaum AL., Validire-Charpy P., Validire P.** (2006). Histologie et biologie cellulaire: Une introduction à l'anatomie pathologique De Boeck Supérieur.
- **Kilday JP., Rahman R., Dyer S., Ridley L., Lowe J., Coyle B., Grundy R.** (2009). Pediatric ependymoma: biological perspectives. *Mol Cancer Res*, 7: 765-786.
- **Kleihues P., Louis DN., Scheithauer BW., Rorke LB., Reifenberger G., Burger PC., Cavenee WK.** (2002). The WHO classification of tumors of the nervous system. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 61: 215-225.
- **Kopan R., Ilagan MXG.** (2009). The canonical Notch signaling pathway: unfolding the activation mechanism. *Cell*, 137: 216-233.
- **Korshunov A., Golanov A., Sycheva R., Timirgaz V.** (2004). The histologic grade is a main prognostic factor for patients with intracranial ependymomas treated in the microneurosurgical era. *Cancer*,100: 1230-1237.
- **Korshunov A., Witt H., Hielscher T., Benner A., Remke M., Ryzhova M., Milde T., Bender S., Wittmann A., Schöttler A.** (2010). Molecular staging of intracranial ependymoma in children and adults. *Journal of Clinical Oncology* ,28: 3182-3190.
- **Korshunov, A., Golanov, A., and Timirgaz, V.** (2000) Immunohistochemical markers for intracranial ependymoma recurrence: An analysis of 88 cases. *Journal of the neurological sciences*, 177, 72-82.
- **KovalicJJ.,Flaris N., Grigsby PW., Pirkowski M., Simpson JR., Roth KA.** (1993). Intracranial ependymomalong term outcome, patterns of failure. *Journal of neuro-oncology*, 15: 125-131.
- **Lamorila,b,, J.-C. Deybacha,b, P. Bouizegarène a ;** Revues générales et analyses prospectives. L'instabilité des microsatellites dans les cancers du côlon.

- **Larbaoui B, Djillali L.** (2007). Données épidémiologiques des cancers colorectaux en Algérie. *Registre du cancer dans l'Ouest algérien*, 11:1–109.
- **Lasky JL., Wu H.** (2005). Notch signaling, brain development, and human disease. *Pediatric research*, 57: 104.
- **Launoy G.** (2008). Les progrès du dépistage du cancer colorectal liés à l'utilisation des nouveaux tests immunologiques de recherche de sang dans les selles. *Pathologie Biologie*; 488–492.
- **Lednicky JA., Garcea RL., Bergsagel DJ., Butel JS.** (1995). Natural simian virus 40 strains are present in human choroid plexus and ependymoma tumors. *Virology*, 212: 710-717.
- **Lehman NL.** (2008). Patterns of Brain Infiltration And Secondary Structure Formation in Supratentorial Ependymal Tumors. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 67: 900-910.
- **Letonturier P.** (2008). Colorectal cancer, from detection to treatment. *La Presse Médicale*.
- **Leung C., Lingbeek M., Shakhova O., Liu J.** (2004). Bmi1 is essential for cerebellar development and is overexpressed in human medulloblastomas. *Nature*, 428: 337.
- **Lezar NM., Hassen., W. Zamiaty., R. Kadiri.** (2006). Apport de l'imagerie dans les épendymomes.
- **Liang W.** (2007). Age, sex and the risk of grade-specific second primary colorectal cancer: evidence for the protective effect of female hormone. *Eur J Cancer*, 43:1856–1861.
- **Little J.** (1999). Epidemiology of childhood cancer. *IARC scientific publications*.
- **Liu Q., Huang J., Liu H., Wan P., Ye X., Xu Y.** (2009). Analyses of domains and domain fusions in human proto-oncogenes. *BMC bioinformatics*, 10: 88.
- **Liu W, Dong X, Mai M, Seelan RS, Taniguchi K, Krishnadath K, et al .** (2000). Mutations in AXIN2 cause colorectal cancer With defective mis-match repair by activating beta-catenin/TCE signaling. *Nat Genet*, 26: 146-7..
- **Louis DN., Ohgaki H., Wiestler OD., Cavenee WK., Burger PC., Jouvet A., Scheithauer BW., Kleihues P.** (2007). The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*, 114: 97-109.
- **Louis DN., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee WK., Ohgaki H., Wiestler OD., Kleihues P., Ellison DW.** (2016). The 2016

World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* ,131: 803-820.

- **Louvi A., Artavanis-Tsakonas S.** (2006). Notch signalling in vertebrate neural development. *Nat Rev Neurosci* ,7: 93-102.
- **Lundar T., Due-TønnessenBJ.,Scheie D., Brandal P.** (2014). Pediatric spinal ependymomas: an unpredictable and puzzling disease. Long-term follow-up of a single consecutive institutional series of ten patients. *Child's Nervous System*, 30: 2083-2088.
- **M. Karoui ., C. Tresallet ., A. Brouquet ., H. Radvanyi ., C. Penna .** (2007). Carcinogénèse colorectale 2. Mécanismes génétiques et épigénétiques de la progression tumorale et classification moléculaire des cancers colorectaux.
- **M.Lonjon FV., D.VonLangsdorff S.,Litrico,M.Chatel.** (2005). tumeurs épendymairesintracrâniennes. *neurologie Elsevier* .
- **Mack SC.** (2014). The Genetic and Epigenetic Basis of Posterior Fossa Ependymoma.
- **Maria S. Pino Daniel C. Chung.** (2010). *GASTROENTEROLOGY* ;138:2059–2072,
- **Marieb E., Hoehn K., Lachaine R., Moussakova L.** (2014). Anatomie et physiologie humaines: Livre + eText + plateforme numérique MonLab - Licence étudiant 60 mois: ERPI.
- Massimino M. 2004. Ependymoma. Orphanet.
- **Mccarthy B., Dolecek T., Danciu O., Villano J.** (2010). Descriptive epidemiology of ependymal tumors in the United States. *Journal of Clinical Oncology*, 28: e12524-e12524.
- **Mcguire CS., SainaniKL., Fisher PG.** (2009). Incidence patterns for ependymoma: a surveillance, epidemiology, and end results study. *Journal of neurosurgery*, 110: 725-729.
- **Mclaughlin M.D MP., Marcus Jr MDRB., Buatti M.D JM., Mccollough M.D WM., Mickle M.D JP., Kedar M.D A., Maria M.D BL., Million M.D RR.** (1998). Ependymoma: Results, Prognostic Factors and Treatment Recommendations. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*,40: 845-850.
- **Medina P J, Davis LE .** (2005). Colorectal cancer .Dans: Dipiro JT, rédacteurs . Pharmacotherapy : a pathomorphologic approach. 6e Ed. New York :McGraw-Hill:2383 - 2419.
- **Menager., Gayffon., Garniner.**(2009). Toxicologie nucléaire environnementale et humaine: La voisier.

- **Metellus P., Barrie M., Figarella-Branger D., Chinot O., Giorgi R., Jouvet A., Guyotat J.** (2007). Épendymomes intracrâniens de l'adulte. Analyse rétrospective de 121 cas provenant de l'étude multicentrique française. *Neurochirurgie*,53: 66-75.
- **Mircea et al.**,(2012) Mircea C H, Mahaut L, Olivier O, Bertrand D. Cancers colorectaux : traitement chirurgical des métastases hépatiques. *Presse Med.* 41 : 58 - 67..
- **Modena P., et al.** (2006). Identification of tumor-specific molecular signatures in intracranial ependymoma and association with clinical characteristics. *J Clin Oncol*, 24: 5223-5233.
- *Mol Cell Biol* (1997) 17: 5426 - 36.
- **Morère J.F., Mornex f. et Demis Soulières.** (2011).Thérapeutique du cancer. 2eme édition Springer-verlag ; France
- **Moussard C., Mouglin C.** (2005). Biologie moléculaire. Biochimie des communications cellulaires: De Boeck Supérieur.
- **Moynihan TJ.** (2003). Ependymal tumors. *Curr Treat Options Oncol*, 4: 517-523.
- **Neuville A.** (2010).Carcinogénèse colique : sous typage moléculaire des étapes précoces du cancer du côlon de phénotype non-MIN, *Thèse doctorat en science de la vie et de sante.* Université de Strasbourg ; 97
- **Nizamutdinov D., Dandashi J., Stock E., Kirmani B., Stroberg E., Wu E.** (2016). Prognostic Factors for Ependymoma Survival: A Retrospective Study. *ClinOncol*, 1: 1063.
- **Nozaki M., Tada M., Matsumoto R., Sawamura Y., Abe H., Iggo RD.** (1998). Rare occurrence of inactivating p53 gene mutations in primary non-astrocytic tumors of the central nervous system: reappraisal by yeast functional assay. *Acta Neuropatho*, 195: 291-296.
- **Orsini JC., Pellet J.** (2005). Introduction biologique à la psychologie: Bréal.
- **Ostrom QT., Gittleman H., Liao P., Rouse C., Chen Y., Dowling J., Wolinsky Y., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.** (2014). CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro-oncology*, 16: iv1-iv63.
- **Oukkal M., Bouzid K** (2006). Études épidémiologiques des cancers colorectaux au service d'oncologie médicale du CPMC d'Alger. *Registre Tumor Alger*, 3–64.

- **Oya N., Shibamoto Y., Nagata Y., Negoro Y., Hiraoka M.** (2002). Postoperative radiotherapy for intracranial ependymoma: analysis of prognostic factors and patterns of failure. *Journal of neuro-oncology* ,56: 87-94.
- **Pajtler KW., Pfister SM., Kool M.** (2015). Molecular dissection of ependymomas. *Oncoscience*, 2: 827-828.
- **Palm T., Figarella-Branger D., Chapon F., Lacroix C., Gray F., Scaravilli F., Ellison DW., Salmon I., Vikkula M., Godfraind C.** (2009). Expression profiling of ependymomas unravels localization and tumor grade-specific tumorigenesis. *Cancer*, 115: 3955-3968.
- **Parente S.** (2010). Diagnostic moléculaire des cancers colorectaux métastatiques : Facteurs prédictifs de réponse aux thérapies ciblées anti-EGFR et organisation du génotypage KRAS en Lorraine. *Thèse doctorat en Pharmacie*. Université Henripoincare - Nancy 1 faculté de Pharmacie 2010 ; 128).
- **Pariente A.** (2001). Dépistage du cancer colorectale en 2001. *AKOS Encydopédi Pratique de Médecine*; 4-0522
- patients of EasternAlgeria2014; 26 (2): 13-18.)
- **Peltier J., Lejeune JP., Nicot B., Capel C., Baroncini M., Fichten A., Toussaint P., Desenclos C., Lefranc M., Legars D.** (2011). Subependymomas of lateral ventricle. Analysis of our series and review of literature. *Neurochirurgie*, 57: 210-214.
- **Peltomaki P.** (2003). Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer. *J ClinOncol*; 21: 1174–79..
- **Perrière N.** (2010). Franchissement de la Barrière Hémato-Encéphalique: Editions universitaires europeennes EUE.
- **Pierre-Kahn A., Hirsch JF., Roux FX., Renier D., Sainte-Rose C.** (1983). Intracranial Ependymomas in Childhood Survival and Functional Results of 47 Cases. *Pediatric Neurosurgery*, 10: 145-156.
- **Popov Z., Hoznek A., Colombel M., Bastuji-Garin S., Lefrere-Belda MA., Bellot J., Abbou CC., Mazerolles C., Chopin DK.** (1997). The prognostic value of p53 nuclear overexpression and MIB-1 as a proliferative marker in transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer*, 80: 1472-1481.
- **Prayson RA.** (1998). Cyclin D1 and MIB-1 immunohistochemistry in ependymomas: a study of 41 cases. *American journal of clinical pathology*, 110: 629-634.

- **Pretlow TP, Barrow J B, et al.** (1991). Aberrant Gryptsrypte: putative preneoplastic foci in human colonic mucosa .*Cancer Res*; 51:1564-7.
- **Puget S., Grill J., Valent A., Bieche I., Dantas-Barbosa C., Kauffmann A., Dessen P., Lacroix L., Georger B., Job B.** (2009). Candidate genes on chromosome 9q33-34 involved in the progression of childhood ependymomas. *Journal of ClinicalOncology*, 27: 1884-1892.
- **RémondJ TR., Fischer G.** (2008). Les épendymomesintra-crâniens, Campus de Neurochirurgie.
- **Reni M, Brandes AA.** (2002). Current management and prognostic factors for adult ependymoma. *Expert review of anticancer therapy*, 2: 537-545.
- **Reni M., Gatta G., Mazza E., Vecht C.** (2007). Ependymoma. *Crit Rev OncolHematol*, 63: 81-89.
- **Rezai AR., Woo HH., Lee M., Cohen H., Zagzag D., Epstein FJ.** (1996). Disseminated ependymomas of the central nervous system. *Journal of neurosurgery*, 85: 618-624.
- **Roberta RudàMRG., and Riccardo Soffietti1.** (2017). Ependymomas. Textbook of Uncommon Cancer, Fifth Edition. Edited by Derek Raghavan, Manmeet S. Ahluwalia,Charles D. Blanke, Jubilee Brown, Edward S. Kim, Gregory H. Reaman, and Mikkael A. Sekeres.
- **Robertson PL., Zeltzer PM., Boyett JM., Rorke LB., Allen JC., Geyer JR., Stanley P., Li H., Albright AL., Mcguire-Cullen P.** (1998). Survival and prognostic factors following radiation therapy and chemotherapy for ependymomas in children: a report of the Children's Cancer Group. *Journal of neurosurgery*, 88: 695-703.
- **Rodríguez D., Cheung MC., Housri N., Quinones-Hinojosa A., Camphausen K., Koniaris LG.** (2009). Outcomes of malignant CNS ependymomas: an examination of 2408 cases through the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database (1973–2005). *Journal of Surgical Research*, 156: 340-351.
- **Rodriguez-Bigas MA, Lin EH, Crane CH.** (2003). Adenocarcinoma of the colon and rectum. Dans : KufeDW,PollockRE,WeichselbaumRR,BastRC,Gansler TS ,Holland JF,Frei III E, rédacteurs.Holland-Frei . *Cancer Medicine*. 6e Ed . Hamilton: BC Decker:1635-66
- **Roelink H., Augsburg A., Heemskerk J., Korzh V., Norlin S., iAltaba AR., Tanabe Y., Placzek M., Edlund T., Jessell TM.** (1994). Floor plate and motor neuron

induction by vhh-1, a vertebrate homolog of hedgehog expressed by the notochord. *Cell*, 76: 761-775.

- **Rooney P., Boonsong A., McKay J., Marsh S., Stevenson D., Murray G., Curran S., Haites N., Cassidy J., McLeod H.** (2001). Colorectal cancer genomics: evidence for multiple genotypes which influence survival. *British journal of cancer*, 85: 1492-1498.
- **Roper J, Hung KE.** (2013). Molecular mechanisms of colorectal carcinogenesis. *Mol Pathogen Colorect Cancer*, 8:25–63.
- **Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, Yan P,Fiocca R, Klingbiel D, et al.** (2010). Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clinoncol*, 28: 476-74.
- **Rougier P., Mitry E. et Dominguez S.** (2006). les cancers digestifs, page 381.
- **Rousseau P., Habrand J-L., Sarrazin D., Kalifa C., Terrier-Lacombe M-J., Rekacewicz C, Rey A.** (1994). Treatment of intracranial ependymomas of children: review of a 15-year experience. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 28: 381-386.
- **Ruda R., Gilbert M., Soffietti R.** (2008). Ependymomas of the adult: molecular biology and treatment. *Current opinion in neurology*, 21: 754-761.
- **Rushing EJ., Brown DF., Hladik CL., Risser RC., Mickey BE., White 3rd C.** (1998). Correlation of bcl-2, p53, and MIB-1 expression with ependymoma grade and subtype. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 11: 464-470.
- **Sanford D. Markowitz, , and Monica M. Bertagnolli.** (2009).Molecular Basis of Colorectal Cancer. *The new england journal o f medicine*, 361:2449-60.
- **Saoudi H., Ghannane H., BENALI S.** (2012). Prise en charge Neurochirurgicale des tumeurs ventriculaires Expérience du service de neurochirurgie du CHU Med VI, Marrakech période allant de l’an 2006 à l’an 2010.
- **Saxonov S, Berg P, Brutlag D L.** (2006).A genome- Wide analysis of CpGdinucleotides in the human genome distinguishes two distinct classes of promoters. *ProcNatlAcadSci USA* ,103:1412-1417.
- **Schäffler A, Menche N.** (2004). Système digestif, nutrition et métabolisme. *Anatomie Physiologie . Ed Maloine*, 18 :322-361.

- **Scheil S., Brüderlein S., Eicker M., Herms J., Herold-Mende C., Steiner HH., Barth TF., Möller P.** (2001). Low frequency of chromosomal imbalances in anaplastic ependymomas as detected by comparative genomic hybridization. *Brain Pathology*, 11: 133-143.
- **Schettini LPCMZ.** (2000). The importance of surgery in supratentorialependymomas Long-term survival in a series of 23 cases. *Child's NervSyst*, 16: 16: 170.
- **Schild SE., Nisi K., ScheithauerBW., Wong WW., Lyons MK., Schomberg PJ., Shaw EG.** (1998). The results of radiotherapy for ependymomas: the Mayo Clinic experience. *Int J RadiatOncolBiolPhys* ,42: 953-958.
- **Scholzen T., Gerdes J.** (2000). The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol*, 182: 311-322.
- **Schottenfeld D., FraumeniJr JF.** (2006). Cancer epidemiology and prevention: Oxford University Press.
- **Schulte E., Schumacher U., Schünke M., Vitte E.** (2016). Atlas d'anatomie Prométhée: Tête, cou et neuroanatomie: De Boeck Supérieur.
- **Schüz J., Kaletsch U., Kaatsch P., Meinert R., Michaelis J.** (2001). Risk factors for pediatric tumors of the central nervous system: Results from a German population-based case-control study. *Pediatric Blood & Cancer*, 36: 274-282.
- **Schwartz TH., Kim S., Glick RS., Bagiella E., Balmaceda C., Fetell MR., Stein BM., Sisti MB., Bruce JN.** (1999). Supratentorialependymomas in adult patients. *Neurosurgery*, 44: 721-731.
- **Sedkaoui C.** (2015). Chimiothérapie et thérapie ciblée dans le cancer colorectal métastatique. Thèse de doctorat, Université Mouloud Mammeride Tizi-Ouzou. Faculté de Médecine ; 203
- **Seitz J.F., Houvenaeghel G, Dahan L.** (2005). Tumeurs du côlon et du rectum (48) DCEM2-Module Cancérologie:1-32.
- **Shaw EG., Evans RG., Scheithauer BW., Ilstrup DM., Earle JD.** (1987). Postoperative radiotherapy of intracranial ependymoma in pediatric and adult patients. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 13: 1457-1462.
- **Sherwood L., Klandorf H., Yancey P., Cornec JP.** 2016. Physiologie animale: De Boeck supérieur.

- **Siby A.** (2010) Evaluation de la prise en charge des cancers colorectaux à la poly clinique internationale sainte Anne Marie (Pisam) d'Abidjan, Thèse Doctorat en médecine, faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie, Abidjan
- **Silvéra L** (2006) Cancer du côlon en le-de-France : description et évaluation du respect des recommandations médicales en (2002). *GastroenterolClinBiol* 30:852–851
- **Sjoblom T, Jones S, Wood LD. Parsons DW, Lin J, Barber TD, et al.** (2006) The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science* 314; 268-74
- **Spagnoli D., Tomei G., Ceccarelli G., Grimoldi N., Lanterna A., Bello L., Sinisi MM., De Santis A., Villani RM.** (2000). Combined treatment of fourth ventricle ependymomas: report of 26 cases. *Surgical neurology* 54: 19-26.
- **Sparks AB, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW.** (1998) Mutational analysis of the APC/betacatenin/ Tcf pathway in colorectal cancer. *Cancer Res* 58:1130
- **Strickler HD., Rosenberg PS., Devesa SS., Hertel J., Fraumeni Jr JF., Goedert JJ.** (1998). Contamination of poliovirus vaccines with simian virus 40 (1955-1963) and subsequent cancer rates. *Jama* 279: 292-295.
- **Strother D., Pollack I., Fisher P., Hunter J., Woo S., Pomeroy S., Rorke L.** (2002). Tumors of the central nervous system. *Principles and practice of pediatric oncology* 42003: 778-785.
- **Sun T., Plutynski A., Ward S., Rubin JB.** (2015). An integrative view on sex differences in brain tumors. *Cellular and molecular life sciences* 72: 3323-3342.
- **Suri VS., Tatke M., Singh D., Sharma A.** (2004). Histological spectrum of ependymomas and correlation of p53 and Ki-67 expression with ependymoma grade and subtype. *Indian journal of cancer* 41: 66.
- **Svrck M, Cervera P, Hamelinb R.** (2011) Cancer colorectal : les nouveaux rôles du pathologiste à l'ère de la biologie moléculaire et des thérapies « ciblées ». *Revue francophone des laboratoires* 428 :29-41.).
- **Taylor MD., Poppleton H., Fuller C., Su X., Liu Y., Jensen P., Magdaleno S., Dalton J., Calabrese C., Board J.** (2005). Radial glia cells are candidate stem cells of ependymoma. *Cancer cell* 8: 323-335.
- **Tebibel S. Zouaghi Y, Atallah S, Mechaty C and al.** *Int.J. Pharm.Sci.Rev.* Colorectal cancer:

- **Thamburaj VA.** (2012). Textbook of Contemporary Neurosurgery (Volumes 1 & 2): JaypeeBrothers,Medical Publishers Pvt. Limited.
- **Dakar, Dakar Med** (2000) therapeutic aspects of rectal cancer in Senegal:74 cases at the Cancer Institute of 2000 ;45:66-69)
- **Timmermann B., Kortmann R-D., Kühl J., Meisner C., Slavic I., Pietsch T., Bamberg M.** (2000). Combined postoperative irradiation and chemotherapy for anaplastic ependymomas in childhood: results of the German prospective trials HIT 88/89 and HIT 91. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics 46: 287-295.
- **Tortora GJ., Derrickson B.** (2017). Manuel d'anatomie et de physiologie humaines: De Boeck supérieur.
- **Tougeron D.** (2014) Carcinogénèse colorectale, données fondamentales. EMC. Gastro-entérologie 9 (3) : 1 - 5.
- **Traore MC** (2007). Aspects cliniques et thérapeutiques du cancer colorectal dans le service de chirurgie « A » du CHU du point « G. Thèse de doctorat médecine, Bamako.
- **Vaidya K., Smee R., Williams JR.** (2012). Prognostic factors and treatment options for paediatric ependymomas. Journal of Clinical Neuroscience 19: 1228-1235.
- **Vanessa S.** (2007). Rôle des métaux et des membranes sur la structure et la réactivité des peptides β -amyloïdes liés à la maladie d'Alzheimer.
- **Vasen H, Mecklin JP, Meera-Khan PM, Lynch HT.**(1991) The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). Dis Colon Rectum; 34:424–5..
- **Verstegen M., Troost D., Leenstra S., IJlst-Keizers H., Bosch D.** (2002). Proliferation-and apoptosis-related proteins in intracranial ependymomas: an immunohistochemical analysis. Journal of neuro-oncology 56: 21-28.
- **Viguié J, Bourlière P, Karsenti D, de Calan L, Danquechin Dorval E.** (2003) Cancer du côlon Encyclopédie Médico-chirurgicale 34: 9 – 15
- **Villano J., Parker C., Dolecek T.** (2013). Descriptive epidemiology of ependymal tumours in the United States. British journal of cancer 108: 2367.
- **Villavicencio EH.,Walterhouse DO., Iannaccone PM.** (2000). The sonic hedgehog–patched–gli pathway in human development and disease. The American Journal of Human Genetics 67: 1047-1054.

- **Vinchon M., Soto-Ares G., Riffaud L., Ruchoux M-M., Dhellemmes P.**(2001). Supratentorial ependymoma in children. *Pediatric neurosurgery* 34: 77-87.
- **Von Manteuffel SR, Dennis PB, Pullen N, Gingras AC, Sonenberg N, Thomas G.** The insulin induced signalling pathway leading to S6 and initiation factor 4E binding protein 1 phosphorylation bifurcates at a rapamycin-sensitive point immediately upstream of p70s6k.
- **Wai K, Ho KY, Kim WH, et al** (2006) Colorectal neoplasia in Asia: a multicenter colonoscopy survey in symptomatic patients. *Gastrointest Endosc* 5:751–753
- Wang X., Venugopal C., Manoranjan B., McFarlane N., O'farrell E., Nolte S., Gunnarsson T., Hollenberg R., Kwiecien J., Northcott P. 2012. Sonic hedgehog regulates Bmi1 in human medulloblastoma brain tumor-initiating cells. *Oncogene* 31: 187.
- **Warthin AS.** Hereditary with reference to carcinoma. *Arch Intern Med* 1913; 12:546–55
- **Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, Larsen AL, Krush AJ.** Hereditary factors in cancer. Study of two large Midwestern kindreds. *Arch Intern Med* 1966; 117:206–12.
- **Wilne S., Dineen R., Dommett R., Chu T., Walker D.** (2013). Identifying brain tumours in children and young adults. *Bmj* 347: f5844.
- **Wolfsberger S., Fischer I., Höftberger R., Birner P., Slavc I., Dieckmann K., Czech T., Budka H., Hainfellner J.** (2004.) Ki-67 immunolabeling index is an accurate predictor of outcome in patients with intracranial ependymoma. *The American journal of surgical pathology* 28: 914-920.
- **Chen L.** (2012.) Eph receptors and ephrins as targets for cancer therapy. *J Cell Mol Med* 16: 2894-2909.
- **Yang L, Moses HL.** (2008) Transforming growth factor beta : tumor suppressor or promoter? Are host immune cells the answer, *Cancer Res* 68: 9107- 9111.
- **Yuan Y CS., Michael D.** (2011). Molecular genetics of ependymoma. 10:669-679.

Les livres:

- ABC OF COLORECTAL CANCER ABC of colorectal cancer chapitre screening of colorectal cancer chapitre4 page 13 .14.15 .16

- ABC of colorectal cancer page 26 Chapter : treatment of advanced disease) L'essentiel en cancérologie ITEM298-Tumeurs du colon et du rectum page 118)
- Le dépistage du cancer colorectal
- Tortora anatomie et physiologie humaine. Tortora.GrabowskiJean-Claude parent consultant scientifique page 857.
- L'essentiel en cancérologie (Anthony TURPIN , Tiphaine LEBLON éditions Vernazobres-Gergo 2016 Decembre 2015 ISBN:978-2-8183-14630

Les sites :

- <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Chimiotherapie>
- <http://genome.ucsc.edu/>.
- <http://igennus.com/wp-content/uploads/2014/08/bigstock-colon-cancer-61574975.j>
- <http://slideplayer.fr/slide/514330/>.
- <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Les-tumeurs-du-colon>
- <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Chimiotherapie>
- <http://www2.le.ac.uk/projects/vgec/schoolsandcolleges/topics/genetics-mutation-and-cancer/cancer-genetics/>.
- www.cancer.org
-