

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى جيجل

Université de Mohammed Seddik Ben Yahia – Jijel

Faculté des Sciences de la Nature et de la
Vie

Département de Biologie Moléculaire et
Cellulaire



كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم البيولوجيا الجزيئية والخلوية

Mémoire de Master

En vue de l'obtention du diplôme : Master Académique en Biologie

Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Thème

**Étude rétrospective et descriptive des CCR dans la
wilaya de Jijel entre 2017-2020 : évaluation de l'intérêt
de la Metformine**

Membres de Jury

Président : Pr. RECHRECHE Hocine

Examinatrice : Dr. BENSEGHIR Salima

Encadrante : Dr. ABBES Arbia

Présenté par

FERRACHE Nahla

YKHELFOUNE Linda

Année Universitaire : 2020-2021

Numéro d'ordre (bibliothèque) :

Dédicaces

Avec l'aide de dieu, j'ai pu réaliser ce modeste travail que je le dédie :

A mes parents, Pour m'avoir soutenu et accompagné durant toute ma vie, pour avoir été toujours à mes côtés et avoir répondu toujours à mes besoins, pour toute l'affection et le bonheur que vous m'apportez chaque jour, Et surtout pour la patience que vous avez eu durant ces longues années d'études, Avec tout mon amour.

A ma grande mère, la forte femme qu'on est tous la grâce à elle.

A mes sœurs, mon frère unique, ma nièce et mes deux beaux-frères pour leur soutien, leur gentillesse et leur amour.

A mes amis, plus précisément Racha, Dounya, Mouna et Imen pour tous les bons moments passés ensemble.

*A ma collègue et amie **Linda**, avec laquelle j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler. Nous avons formé une belle équipe.*

A ma chère amie Rihab pour son aide précieuse.

A toute la promo de Master 2 Biologie Moléculaire et Cellulaire, Pour tous les moments de joie et de rires passés ensemble.

Un grand MERCI à toute personne importante à mon cœur.

Nahla

Dédicaces

Je dédie ce travail de fin d'études à :

La première femme dans ma vie ma mère, à celle qui me soutient et qui m'encourage d'aller vers l'avant, tous les mots de monde ne sauraient exprimer l'amour dans mon cœur.

A mon cher père, puisse Allah, vous préserve et vous accorde santé, longue vie et bonheur.

A mes frères : Mouloud, Samir, et sa femme Hakima

A mes sœurs : Yousra et Amel et son mari

A ma cousine : Romaiassa.

A mes amis : Bassma, Amira, Selma et Halima.

A mes deux nièces ainsi mon petit prince Abderrahmane.

Et particulièrement à ma collègue "Nahla" qui m'accompagne durant la réalisation de ce mémoire.

A tous les étudiants de Master II biologie moléculaire et Cellulaire 2021

Enfin, je dédie ce mémoire à ceux qui m'aiment et surtout ceux que j'aime.

Linda

Remerciements

D'abord nous remercions « Allah », le tout puissant, pour avoir donné le courage et la santé pour réaliser ce travail.

*Nous voudrions dans un premier temps remercier, notre directeur de mémoire **Madame ABBES Arbia**, pour le temps qu'elle a consacré à nous apporter les outils méthodologiques indispensables à la conduite de cette recherche, sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter nos réflexions.*

*Nous remercions également les membres du jury : **Monsieur le Professeur RECHRECHE Hocine** et **Madame BENSEGHIER Salima** pour le grand honneur qu'ils nous font en acceptant de juger ce travail.*

Nous tenons à remercier toute personne qui a contribué à la réussite de notre stage ainsi la rédaction de ce manuscrit.

Enfin, nous remercions toute l'équipe pédagogique de l'université Mohamed Seddik Ben Yahia – Jijel.

Sommaire

Liste des Abréviations

Liste des Tableaux

Liste des Figures

Introduction	1
Revue bibliographique	
I. Cancer colorectal	2
I.1 Généralités sur le CCR	2
I.1.2 Origine des CCR	3
I.1.3 Facteurs de risque.....	4
I.2 Rappels anatomophysiologiques	4
I.2.1 Anatomie colorectale.....	4
I.2.2 Histologie	5
I.2.3 Anatomie pathologique	6
I.3 Classification clinique	7
I.3.1 Classification TNM	7
I.3.2 Stades du CCR	8
I.4 Diagnostic.....	8
I.4.1 Examen complémentaire	9
I.5 Traitement.....	9
I.6 Carcinogénèse colorectale	10
I.6.1 Étapes de la carcinogénèse	11
I.6.2 Voies de signalisation.....	12
II. Metformine	13
II.1 Généralités sur la metformine.....	13
II.2 Effets de la metformine	14
II.3 Metformine et cancérologie.....	15
II.3.1 Relation cancer-diabète	15
II.3.2 Mode d'action antitumorale de la metformine	15
II.3.3 Metformine et CCR.....	16
II.3.4 Metformine et autres types du cancer	17
III. Matériel et méthodes	Erreur ! Signet non défini.
III.1 Population et type d'étude	19
III.2 Recueil, saisie et analyse des données.....	20

IV. Résultats et discussion	Erreur ! Signet non défini.
IV.1 Données épidémiologiques.....	21
IV.2 Données cliniques.....	27
IV.3 Bilan paraclinique.....	27
IV.4 Données anatomopathologiques	28
Conclusion	35
Références bibliographiques	36

Liste des Abréviations

ADK	Adénocarcinome
AMPK	AMP Activated Kinase
APC	Adenomatous Polyposis Coli
Bcl2	B-cell Leukemia/lymphoma 2
CCR	Cancer Colorectal
cdK2	Cyclin-Dependant Kinase 2
CIN	Chromosomal Instability
DT2	Diabète de Type 2
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
eIf-4E	Eukaryotic Translation Initiation factor 4E
EPCAM	Epithelial Cell Adhesion Molecule
HE	Hématoxyline Eosine
HNPCC	Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer
IGF1	Insulin-like Growth Factor 1
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma
LKB1	Liver Kinase B1
MLH1	MutL Homolog 1
MMR	Mismatch Repair
MSH2	MutS Protein Homolog 2
mTOR	Mammalian Target Of Rapamycin
mTORC1	Mammalian Target of Rapamycin Complex 1
PAF	Polypose Adénomateuse Familial
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PI3KCA	Phosphatidylinositol- 4,5-bisphosphate 3-Kinase, catalytic subunit alpha
PSI2	Postmeiotic Segregation Increased 2
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog
RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
Rag-GTPases	Rag Guanosine Triphosphatases
RAS	Rat Sarcoma

REDD1	Regulated in Development and DNA Damage Responses 1
RTK	Récepteur à activité Tyrosine Kinase
TGFβ	Transforming Growth Factor beta
TNM	Tumor (tumeur), Node (ganglion), Metastasis (métastase)
TP53	Tumor Protein 53
TSC2	Tuberous Sclerosis Complex 2
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
Wnt	Wingless iNT

Liste des Tableaux

Tableau I	Répartition des patients atteints du CCR en fonction des antécédents personnels et familiaux.	25
Tableau II	Répartition des patients atteints du CCR en fonction des signes cliniques.	27
Tableau III	Répartition des patients atteints du CCR en fonction du siège de la tumeur et du sexe.	28
Tableau IV	Répartition des patients atteints du CCR en fonction des données anatomopathologiques.	29
Tableau V	Répartition des patients atteints du CCR en fonction de la classification TNM.	30
Tableau VI	Données cliniques des deux patients ; patient 01 non diabétique atteint de CCR et le patient 02 diabétique atteint de CCR traité par la metformine.	31

Liste des Figures

Fig. 01	Séquences d'évolution d'un adénome en cancer.	2
Fig. 02	Répartition des nouveaux cas et des décès pour les cancers les plus répandus en 2020 chez les deux sexes.	2
Fig. 03	Taux d'incidence selon l'âge par région et par sexe pour les cancers du côlon.	3
Fig. 04	Anatomie du côlon.	5
Fig. 05	Paroi intestinale.	5
Fig. 06	Coupes histologiques de différents types d'ADK coloration HE (hématoxyline-éosine).	7
Fig. 07	Classification du CCR selon la classification TNM.	8
Fig. 08	Mécanismes de la carcinogénèse colorectale.	10
Fig. 09	Mécanisme moléculaire du cancer colorectal.	11
Fig. 10	Développement Séquence côlon normal – adénome – adénocarcinome.	12
Fig. 11	Metformine.	14
Fig. 12	Metformine dans les différentes maladies et les principaux mécanismes sous-jacents.	14
Fig. 13	Principaux mécanismes d'action pour l'inhibition de la croissance tumorale par la metformine.	16
Fig. 14	Schéma présente le mécanisme des effets de la metformine.	17
Fig. 15	Mécanisme anticancéreux sur les cellules cancéreuses souches.	18
Fig. 16	Incidence du diabète de types 1 et 2 dans la population de Jijel.	21
Fig. 17	Fréquence du CCR entre 2017-2020 dans la wilaya de Jijel.	23
Fig. 18	Répartition des CCR selon le sexe.	23
Fig. 19	Répartition des CCR selon la tranche d'Age.	24
Fig. 20	Distribution des patients atteint le CCR sur 9 régions.	26
Fig. 21	Répartition des CCR selon la mortalité.	26
Fig. 22	Caractéristiques histologiques du carcinome colorectal des deux cas étudiés.	32

Introduction

Le cancer colorectal (CCR) est une tumeur maligne à prédominance métastatique, constitue un problème de santé publique majeur (Vassos et Piso, 2018). Cette pathologie est classée au troisième rang des cancers le plus fréquemment diagnostiqué en termes d'incidence mondiale et au quatrième rang en termes de mortalité dans le monde (Zhu et al., 2017).

En Algérie, selon GLOBOCAN (2020), le CCR occupe la troisième place en termes d'incidence, mais le deuxième en termes de mortalité chez les deux sexes (GLOBOCAN, 2020).

Une relation entre le diabète et le cancer n'est pas exclue : le cancer est la deuxième cause de décès chez les patients atteints de diabète de type 2 (DT2) après les maladies cardiovasculaires (Racine, 2015). Une littérature basée sur de nombreuses études épidémiologiques a mis l'accent sur un risque plus élevé de cancers dans les populations DT2 par rapport à la population générale (Giovannucci et al., 2010). Le diabète est associé à un risque accru de différents cancers : cancer du sein, CCR, cancer de l'utérus, du foie et du pancréas. Plusieurs études observationnelles ont indiqué que certains médicaments utilisés pour le traitement de l'hyperglycémie sont associés à une augmentation ou une diminution du risque de cancer (Giovannucci et al., 2010). Et il paraît acquis que la metformine est associée à un risque de cancer plus faible ; effet antitumoral de la metformine (Lv et Guo, 2020).

Notre étude s'est intéressée à décrire l'aspect anatomopathologique des patients atteints de CCR pris en charge au niveau de l'Hôpital Mohamed Seddik Ben Yahia de la Wilaya de Jijel tout en essayant de voir l'effet protecteur de la metformine dans le CCR. Ce travail a été réalisé sur des données épidémiologiques, cliniques, paracliniques et anatomohistopathologiques grâce à la collaboration avec le personnel du laboratoire d'anatomopathologie de ce même Hôpital. Ce rapport comporte trois parties, la première est une synthèse bibliographique présentant les notions générales du DT2 (Symptômes, caractéristiques de DT2 et traitement antidiabétique), l'effet de la metformine et la relation entre cette dernière et le CCR. La deuxième décrit le matériel et méthodes puis la présentation et la discussion des résultats obtenus. Enfin, une conclusion générale est présentée.

*Revue
bibliographique*

Cancer colorectal

I.1 Généralités sur le CCR

Le cancer est une prolifération rapide, anarchique et incontrôlée de cellules indifférenciées, qui se multiplie indéfiniment dans l'organisme. Le CCR est une tumeur maligne qui se développe aux dépens de la muqueuse du côlon ou du rectum et représente 20 % des cancers et est la tumeur digestive la plus fréquente (Fig. 04) (Bert et al., 2020). Ce dernier fait partie des types de cancer les plus courants dans le monde, C'est le troisième cancer le plus fréquent après la prostate et celui du sein (Maida et al., 2017).



Fig. 01. Séquences d'évolution d'un adénome en cancer (De Gramont et al., 2012).

I.1.1.1 Epidémiologie du CCR

Selon les données du GLOBOCAN en 2020, environ 19 292 789 de nouveaux cas et 9 958 133 à cause des différents types de cancer dans le monde entier, dont 1 931 590 sont les nouveaux cas du CCR avec 935 173 décès, généralement, le CCR occupe la troisième place en termes d'incidence, mais le deuxième en termes de mortalité chez les deux sexes (Fig. 05).

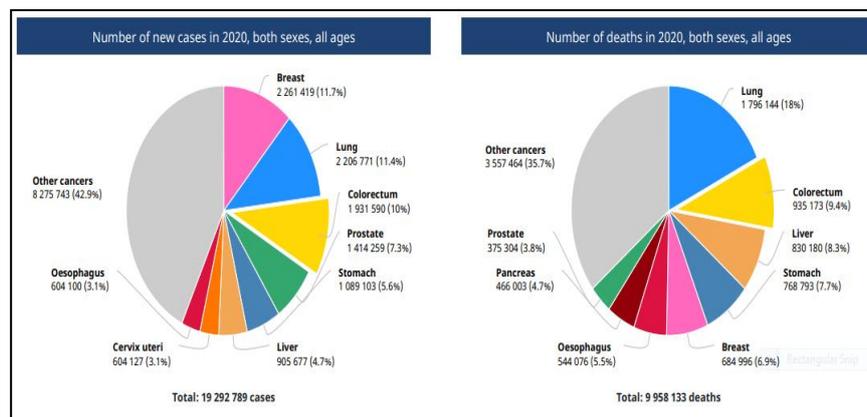


Fig. 02. Répartition des nouveaux cas et des décès pour les cancers les plus répandus en 2020 chez les deux sexes (GLOBOCAN, 2020).

Il existe une variation d'environ 9 fois des taux d'incidence du cancer du côlon selon les régions du monde (Sung et al., 2021).

Avec les taux les plus élevés dans les régions européennes, l'Australie/Nouvelle-Zélande et l'Amérique du Nord, la Hongrie et la Norvège se classant respectivement au premier rang chez les hommes et les femmes (Fig. 06). Les taux d'incidence du cancer du rectum ont une distribution régionale similaire, bien que les taux en Asie de l'Est se classent parmi les plus élevés. Les taux d'incidence du cancer du côlon et du rectum ont tendance à être faibles dans la plupart des régions d'Afrique et en Asie centrale du Sud (Sung et al., 2021).

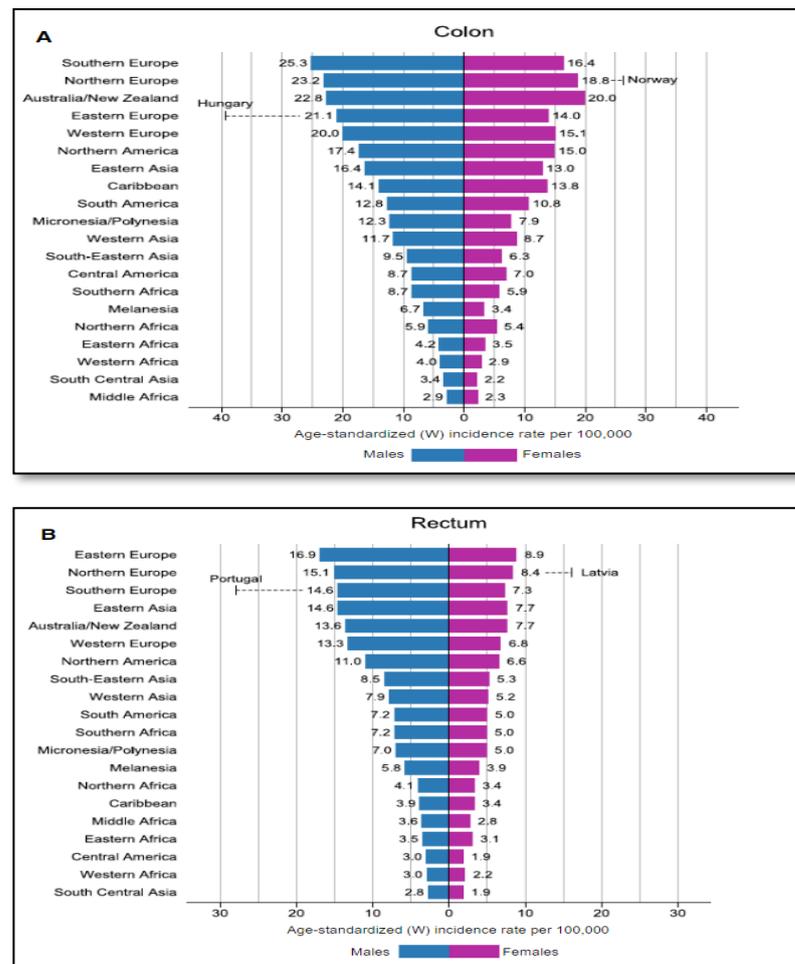


Fig. 03. Taux d'incidence selon l'âge par région et par sexe pour les cancers du côlon(A) et du rectum (B), (y compris l'anus) en 2020 (Sung et al., 2021).

I.1.2 Origine des CCR

Le CCR se développe sur plusieurs années suivant une accumulation progressive de changements génétiques et épigénétiques qui conduit à la transformation de la membrane muqueuse normale du côlon à un carcinome invasif (De Gramont et al., 2012).

Dans la grande majorité des cas les cancers colorectaux se développent à partir d'un polype adénomateux (tumeurs bénignes) sur la paroi interne du côlon et du rectum. Dans 80 % des cas le CCR est un adénocarcinome (Binefa et al., 2014).

La plupart des CCR sont d'origine sporadique (80 %) Mais dans environ (15%) des cas, sont d'origine héréditaire (altérations génétiques germinale). Les deux formes familiales les mieux définies sont le syndrome de Lynch ou syndrome HNPCC (hereditary non polyposis colorectal cancer) et la polypose adénomateuse familiale (Belhamidi et al., 2018).

I.1.3 Facteurs de risque

Le risque commence à augmenter à partir de 50 ans ainsi l'âge moyen au diagnostic est de 70 ans (Santarelli et al., 2008).

La consommation d'alcool (Poynter et al., 2009), Tabagisme chronique (Liang et al., 2009), l'obésité (De Pergola et Silvestris, 2013) et la consommation de viande et de charcuterie (Pierre et Jan, 2019) sont des facteurs de risque important du CCR reliés au mode de vie de la personne du CCR.

Certains maladies inflammatoires son responsable de CCR (risque de cancer colorectal : 7 à 10 ans d'évolution), tel que la maladie de Crohn (Freeman, 2008) et la rectocolite ulcéro-hémorragique (Eaden et al., 2001).

Le risque de cancer dépend : Le nombre de parents touchés, l'âge du ou des cas index, le degré de parenté (Santarelli et al., 2008).

Le syndrome de Lynch (HNPCC) : Syndrome du cancer colorectal héréditaire sans polypose et polype adénomateuse familiale sont les facteurs génétiques les plus importants du CCR (Olschwang et Philip, 2004).

I.2 Rappels anatomophysiologiques

I.2.1 Anatomie colorectale

La partie du gros intestin qui comprend le côlon et le rectum, est une structure tubulaire localisée dans l'abdomen qui est d'environ 150 cm de long. L'absorption des fluides et des nutriments ainsi la formation de selles pour l'élimination sont les principales fonctions du gros intestin, il absorbe généralement ~90% des fluides qui y entrent (Waters et al., 2019).

Le côlon est composé du caecum, du côlon ascendant, de la flexion hépatique, le côlon transverse, la flexion splénique, le côlon descendant et le côlon sigmoïde (Fig. 08) (Feng et al., 2020).

Le rectum se localise après le côlon sigmoïde et mesure généralement environ 15, il débute en projection de la troisième vertèbre sacrée pour donner l'ampoule rectale. Il est compris de deux parties, la première est le rectum périnéal s'appelle aussi le canal anal et la deuxième est le rectum pelvien s'appelle aussi l'ampoule rectale, ce dernier est constitué de deux limites : une limite basse, c'est la jonction anorectale et une limite haute qui est la charnière recto-sigmoïdienne (Mahadevan, 2020).

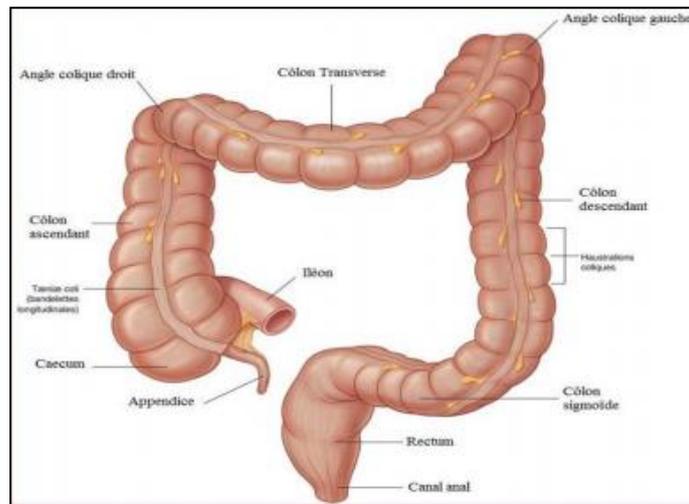


Fig. 04. Anatomie du côlon (D'après Erdogan et Lee, 2020).

I.2.2 Histologie

La paroi intestinale se forme par l'assemblage de quatre feuillets successifs dont la disposition est conservée sur l'axe proximo-distal : la muqueuse, la sous muqueuse, la musculuse et l'adventice (Fig. 09) (Brooker, 2000).

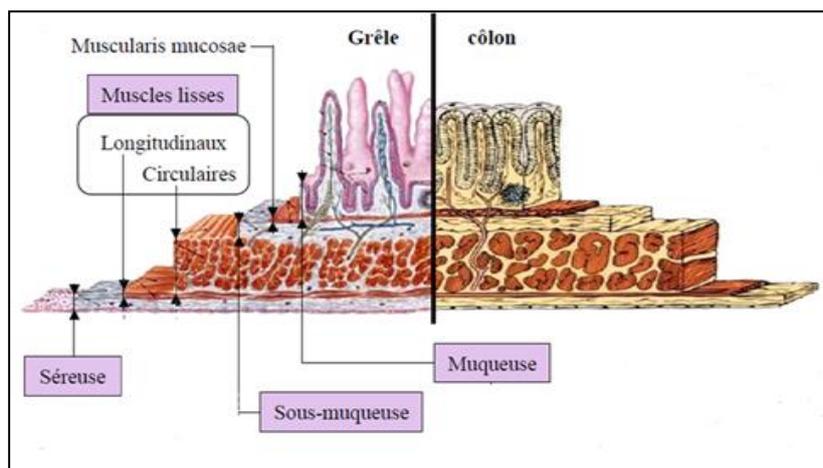


Fig. 05. Paroi intestinale (Brooker, 2000).

La muqueuse c'est la partie la plus interne de l'intestin. Plus précisément, dans le colon, cette structure est dépourvue de villosités, mais l'augmentation de surface nécessaire aux fonctions de résorption et de sécrétion est réalisée par la multitude de cryptes profondes serrées les unes contre les autres. L'épithélium contient les entérocytes à bordure en brosse et il est très riche en cellules caliciformes sécrétrices du mucus de lubrification (Kühnel, 2009).

La sous la muqueuse, le chorion ou lamina propria (Kühnel, 2009), elle est composée d'un tissu conjonctif aréolaire qui contient de nombreux vaisseaux sanguins et un réseau de nerfs sympathiques, le plexus de Meissner afin de contrôler la motilité du tube digestif. Dans cette couche aussi on trouve les follicules lymphoïdes des organes lymphoïdes annexés au tube digestif (plaques de Peyer de l'iléon et appendice) et les glandes du duodénum (Brooker, 2000).

La musculuse est constituée d'une couche longitudinale et d'une autre circulaire de fibres musculaires lisses pour la contraction de l'organe ainsi le mélange et la migration des aliments sur le long du tube digestif. Cette couche musculaire est épaissie dans le côlon (Pocock et al., 2004).

La séreuse ou l'adventice est la couche de couverture du tube digestif (Pocock et Richards, 2004). Elle est constituée de tissu conjonctif dense vascularisé et contient de nombreux adipocytes. Cette couche se termine par un mésothélium, qui est le feuillet viscéral du péritoine (Brooker, 2000).

I.2.3 Anatomie pathologique

La localisation de la tumeur se diffère selon les parties du côlon (caecum, côlon droit, côlon transverse, côlon gauche et sigmoïde) et du rectum (bas rectum et haut rectum).

Trois formes anatomiques sont généralement décrites : les formes bourgeonnantes ou végétantes, les formes ulcéreuses et ainsi les formes infiltrantes. Il existe aussi des formes mixtes : ulcéro-bourgeonnantes et ulcéro-infiltrantes.

L'analyse histologique permet de mettre en évidence un ADK dans 94% des cas (Camilo et Thomas, 2016) :

Adénocarcinome lieberkhunien : présente une prolifération tumorale de glandes de lieberküniens, il est gradé en trois, grade 1 bien différencié et contient $\geq 95\%$ de structures glanduliforme, grade 2 moyennement différencié et contient entre 50 à 95% de structures glanduliformes et grade 3 peu différencié et contient $< 50\%$ de structures glanduliformes (Fig. 10).

Adénocarcinome colloïde ou mucineux (17%) : présence de proliférations glandulaires tumorales baignant dans des plages de mucine (la composante mucineuse doit dépasser 50% de la tumeur).

Adénocarcinome avec un contingent de cellules en bague à chatons associé (4%) : représente une prolifération de cellules indépendantes à cytoplasme vacuolaire et à noyau poussé en périphérie.

Aussi il existe autres types histologiques possibles tel que, les lymphomes malins non hodgkiniens (2%), les carcinomes épidermoïdes (0.1%), les Leiomyosarcome, les tumeurs endocrines...

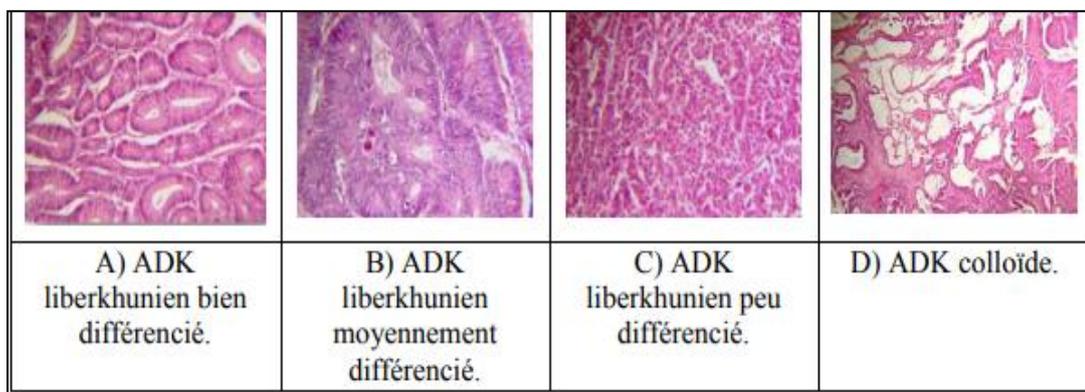


Fig. 06. Coupes histologiques de différents types d'ADK coloration HE (hématoxyline-éosine) (Bouchouk et al., 2017).

I.3 Classification clinique

I.3.1 Classification TNM

La classification TNM est un système de classification généralement utilisé dans les tumeurs solides et peut être utilisé aussi pour aider à la stadification pronostique du cancer. Ce système peut améliorer la communication entre les prestataires et permet un meilleur partage d'informations et une meilleure recherche entre les populations. Il repose sur trois critères essentiels : l'évaluation de la tumeur, des ganglions lymphatiques régionaux et des métastases à distance (Rosen et Sapro, 2020).

Les classifications de CCR sont liées à des observations anatomopathologiques pour le but de définir une stratégie thérapeutique efficace et moins invasive pour le malade. Parmi ces classifications, la classification TNM est la plus utilisée « Tumor, Nodes, Metastasis » (Fig. 11), chacun de ces derniers est accordé par des chiffres qui reflètent l'importance de l'invasion tumorale dans la paroi intestinale. Le critère « Tumor » a des valeurs entre 1 à 4, pour « Nodes »

ces valeurs sont comprises entre 0 et 2 et enfin pour le critère « Metastasis » elles sont comprises entre 0 et 1 en fonction de l'importance de l'envahissement, du nombre de ganglions touchés et de la présence ou non de métastases à distance (Besson, 2013).

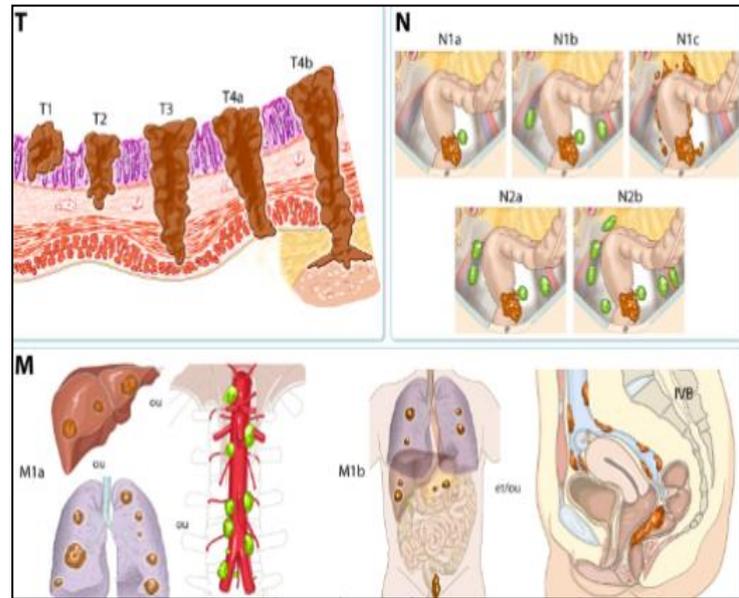


Fig. 07. Classification du CCR selon la classification TNM (Verret, 2014).

I.3.2 Stades du CCR

C'est la classification la plus simple, elle est représentée par des grades cliniques proposés par l'American Joint Comite for Cancer Classification afin d'adapter plus facilement la prise en charge des cancéreux. Généralement, les stades 1 et 2 correspondent à des tumeurs qui ne présentent pas d'invasion des ganglions périphériques. Les tumeurs de stade 3 présentent une invasion des ganglions périphériques et nécessitent l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante pour augmenter les chances de réussite du traitement. Enfin, les tumeurs de stade 4 présentent des métastases à distance avec une prise en charge cumulant généralement chirurgie, chimiothérapie et thérapie ciblée (Besson, 2013).

I.4 Diagnostic

Le diagnostic du CCR dans la majorité des cas est porté devant des différents signes et symptômes et par plusieurs méthodes :

Interrogatoire précise les antécédents carcinologiques et familiaux et personnels pendant la recherche d'une maladie héréditaire, et permet de réaliser un arbre généalogique (Viguiet et al., 2003).

L'examen clinique consiste à un examen de l'abdomen, toucher pelvien, palpation, des aires ganglionnaires et évaluation de l'état général du patient (Viguier et al., 2003).

I.4.1 Examen complémentaire

I.4.1.1 Coloscopie totale

Un examen essentiel pour le diagnostic du cancer colorectal, Des prélèvements biopsiques sont réalisées pour un examen anatomopathologique afin d'établir le diagnostic. Un cancer est découvert dans 10% des cas (Kim et al., 2017 ; Mazri et al., 2020).

I.4.1.2 Biologie

a. Bilan standard

Dans le bilan standard, on trouve les examens systématiques : l'évaluation de la fonction rénale (clairance à la créatinine), hépatique, le dosage des plaquettes, NFS (numération formule sanguine) et bilan lipidique (LDH, lactate déshydrogénase).

Ainsi, les examens optionnels peuvent être demandés selon les besoins pour bilan pré thérapeutique en fonction de l'âge et de l'état clinique du patient (Mazri et al., 2020).

b. Marqueurs tumoraux

Il consiste en un dosage des ACE (Antigène Carcino-embryonnaire) et le CA 19-9 ou GICA (Gastro-intestinal Carbohydre Antigen). Fait systématiquement lors du bilan initial d'un cancer colorectal (Song et Li, 2016 ; Mazri et al., 2020).

I.4.1.3 Imagerie

Le premier bilan prévoit une échographie hépatique et une radiographie pulmonaire ou un scanner thoraco-abdo- pelvien. L'imagerie va autoriser de localiser les métastases. En cas de cancer du rectum, peuvent être recommandées pour une évaluation locorégionale : une échoendoscopie rectale et/ou, une IRM rectale (Mazri et al., 2020).

I.5 Traitement

Le traitement du cancer colorectal doit être multidisciplinaires, et à côté de la chirurgie qui considère comme le principal traitement (Aparicio, 2018), la chimiothérapie à maintenant de plus en plus important, elle est utilisée afin de réduire la taille du CCR avant une chirurgie, en complément à la chirurgie pour éliminer les cellules cancéreuses restantes, égalent utiliser afin d'augmenter la survie et d'assurer le confort du patient. (Correard et Estéve, 2020).

La radiothérapie également un traitement essentiel pour guérir les patient, elle consiste à détruire la détruire la totalité des cellules cancéreuses à l'aide de rayons X ou de particules de haute énergie. (Chatignoux et al., 2019).

Les thérapies ciblées sont aujourd'hui des molécules de base dans le traitement du CCR métastatique (CCRm) avec le ciblage de la voie du récepteur de l'EGF par des anticorps monoclonaux anti-récepteurs de l'EGF (EGFR). La liaison de l'EGF à son récepteur active des voies de signalisation intracellulaires conduisant à la prolifération des cellules tumorales. Le blocage de voies bévacizumab (VEGF) (Piawah et Venook, 2019).

I.6 Carcinogène colorectale

La carcinogène colique est une transformation des cellules normales à des cellules anormales suite à des altérations génétiques caractérisées par trois mécanismes principaux : l'instabilité chromosomique (75 % des CCR), l'instabilité microsatellitaire (15 % des CCR) et l'hyperméthylation des îlots CpG (25 % des CCR) (Fig. 12) (Jass, 2007 ; Karoui et al., 2007).

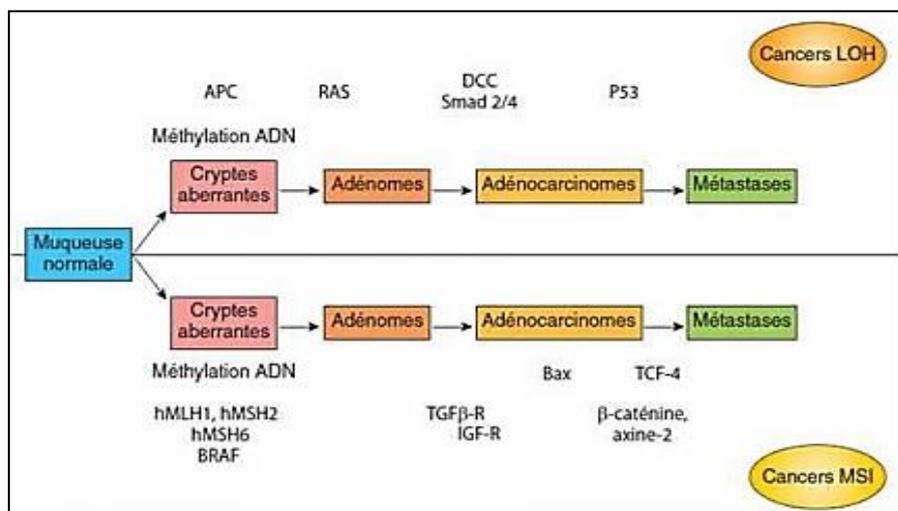


Fig. 08. Mécanismes de la carcinogène colorectale (Tougeron, 2014).

La carcinogène colorectale est un processus complexe associé à des altérations génétiques successives. La perte de l'intégrité génomique facilite l'accumulation de mutations multiples lors du développement des cancers colorectaux (CCR) (Dienstmann et Tabernero, 2016).

L'instabilité chromosomique c'est la voie classique de la carcinogène colorectale (Fearon et Vogelstein, 1990). Cette instabilité chromosomique se traduit par une perte du nombre de copies de gènes ou d'un fragment de chromosome (Cahill et al., 1998 ; Rao et al., 2009). Les gènes principalement touchés sont APC, K-Ras et TP53. L'instabilité microsatellitaire correspondant à une modification de gènes présente dans les zones microsatellites.

La séquence de mutations des oncogènes et suppresseurs de tumeur qui altèrent des voies de signalisation spécifiques détermine le développement du CCR : c'est la séquence de Fearon et Vogelstein (Olivier et al., 2011), Les voies qui activent la prolifération cellulaire (Wnt et RTK [récepteur à activité tyrosine kinase]) sont stimulées et la réparation de l'ADN, l'arrêt du cycle cellulaire et les voies apoptotiques sont inactivées (TGF β , p.53) (Fig. 07).

Plusieurs voies de signalisation moléculaires altérées sont incluses dans l'apparition de CRC tels que Wnt / APC / β -caténine, phosphoinositide 3-kinase (PI3K) /AKT / P53, RAS/RAF/PTEN (Dreyer et al., 2016).

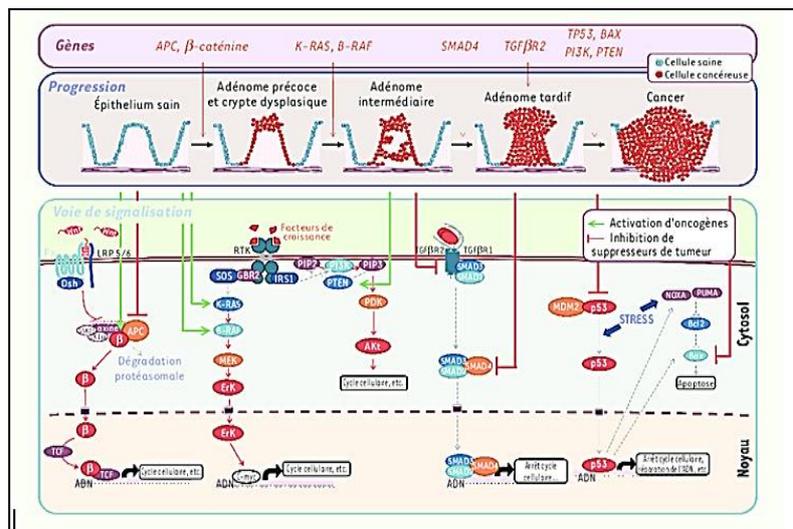


Fig. 09. Mécanisme moléculaire du cancer colorectal (Walther et al., 2009).

I.6.1 Étapes de la carcinogénèse

D'une vue générale, la carcinogénèse est un processus très complexe, pouvant être simplifié en trois grandes étapes :

I.6.1.1 Initiation : c'est la première phase, correspond à une altération rapide et irréversible d'ADN après exposition à un carcinogène soit physique, chimique, viral, ou d'autre.

I.6.1.2 Promotion : c'est la seconde étape, correspond à une exposition prolongée, soit répétée ou continue, à une substance qui entretient et stabilise la lésion initiée.

I.6.1.3 Progression : c'est la phase qui correspond à l'acquisition des propriétés d'une multiplication non contrôlée, l'acquisition de l'indépendance, la perte de la différenciation, l'invasion locale et métastatique (Giusiano et al., 2012).

D'une vue moléculaire, le développement d'un adénome suite d'un CCR correspond à l'accumulation de mutations génétiques au sein du noyau des cellules épithéliales coliques (Fig.

13), l'activation d'oncogène et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs (Morere et Mitry, 2010).

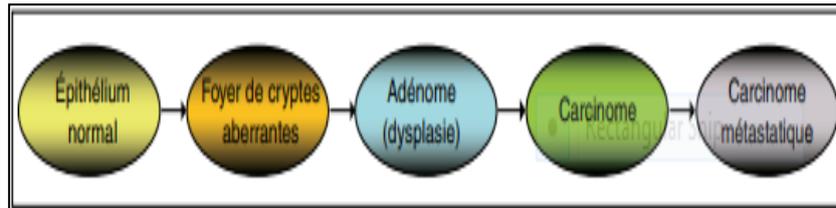


Fig. 10. Développement Séquence côlon normal – adénome – adénocarcinome (Karoui et al., 2007).

I.6.2 Voies de signalisation

Les nouvelles études réalisées soit au niveau du génome complet des cancers, soit au niveau de leur transcriptome, ont certifié que les gènes dont l'altération contribue à l'oncogenèse colorectale appartiennent généralement à cinq voies de signalisation (Laurent-Puig et al., 2010).

I.6.2.1 Voie du TGF β

Cette voie a un rôle dans la régulation de la croissance de l'épithélium colique, mais elle joue aussi un rôle dans la synthèse de la matrice extracellulaire et dans la réponse immunitaire (Yang et Moïse, 2008).

L'excès de TGF β favorise la réponse T régulatrice supprimant ainsi l'activité anti tumorale de certaines populations de la réponse immunitaire et donc favorise le potentiel métastatique des tumeurs (Chaput et al., 2009).

I.6.2.2 Voie du Wnt/APC/ β caténine

La voie Wnt/APC est la voie principale de la carcinogenèse colorectale. L'inactivation de l'APC conduit à un excès de β -caténine afin de stimuler de façon inadaptée la transcription de nombreux gènes cibles intervenant dans la prolifération cellulaire (Fodde et al., 2001).

I.6.2.3 Voie du P53

Le gène TP53 est un gène suppresseur de tumeur participant dans la réponse cellulaire aux altérations de l'ADN. Les gènes cibles TP53 ont un rôle crucial dans la régulation négative du cycle cellulaire, ainsi dans l'apoptose et dans la réparation de l'ADN, La voie p53 est inactivée lorsqu'une perte d'allèle ou une mutation ponctuelle du gène TP53 ont été effectuées au niveau des tumeurs CIN et par une mutation de Bax dans les tumeurs MSI-H (Sjoblom, 2006).

I.6.2.4 Voie du RAS/RAF/MAPK

L'EGFR est un récepteur de facteurs de croissance. Il y'a plusieurs ligands de l'EGFR qui provoquent l'activation de protéines. Parmi ces protéines, il existe la protéine grb2 qui induit l'activation de la voie RAS, qui a de multiples fonctions cellulaires surtout dans la prolifération, la migration et l'apoptose. Elle est dérégulée dans de nombreux cancers dont le CCR, cette dernière peut induite soit par une activation de récepteurs membranaires tels que l'EGFR, ou suite à la survenue des mutations somatiques, notamment au niveau des gènes codant pour la protéine RAS. Connaissant que la présence de telles mutations confèrent aux cellules tumorales une résistance aux anticorps anti-EGFR (Lièvre et Laurent-Puig, 2010).

I.6.2.5 Voie du PI3 K/AKT/mTOR

La voie PI3K/AKT/mTOR participe dans la survie cellulaire et la prolifération. AKT inhibe 4EBP1 et active le facteur de transduction eIF-4E via mTOR, favorisant la transcription de nombreux gènes participant dans la prolifération (myc, cdK2), l'inhibition de l'apoptose (Bcl2) et l'angiogenèse (VEGF), La voie PI3K/AKT est régulée négativement par le gène suppresseur de tumeur PTEN. Dans le CCR, il existe des mutations activatrices de PI3KCA et des altérations inactivatrices de PTEN (Ikenoue et al., 2005).

Metformine

II.1 Généralités sur la metformine

La metformine est le traitement pharmacologique antidiabétique oral de DT2 de première intention et le médicament prescrit pour cette affection dans le monde entier, seul ou en association avec de l'insuline ou autre thérapies hypoglycémiantes (Fig. 01). La metformine est un biguanide, c'est-à-dire une classe de médicaments d'origine végétale la plus utilisée pour traiter le diabète depuis les années 1950 (Rena et al., 2017 ; Inzucchi, 2017).

Deux autres médicaments de classe des biguanides ont été retirés d'usage clinique car ils ont provoqué une acidose lactique (Flory et Lipska, 2019).

La metformine a également été retirée du marché américain en raison de préoccupations concernant l'acidose lactique, mais il a par la suite été prouvé qu'il est efficace pour réduire le taux de glucose et a été réintroduit en 1995, L'utilisation optimale de la metformine nécessite une compréhension claire de ses effets ainsi son dosage (Flory et Lipska, 2019).

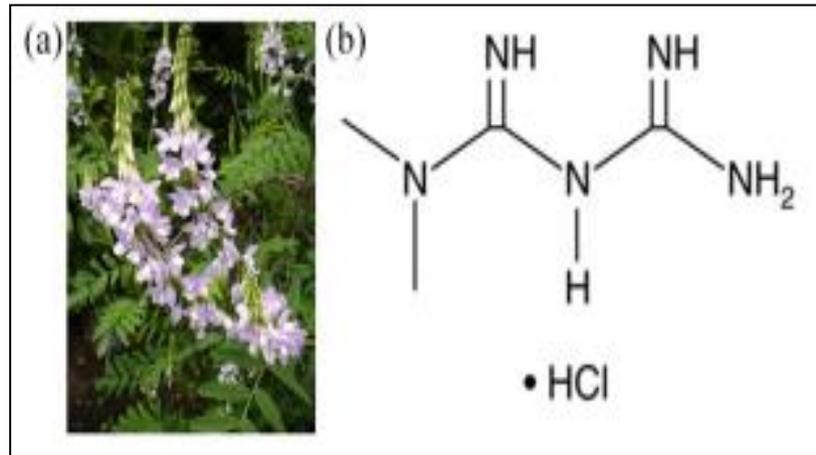


Fig. 11. Metformine. a) Galega officinalis. b) Structure chimique de la metformine (Baker et al., 2021).

II.2 Effets de la metformine

L'effet principal de la metformine est l'effet antidiabétique par l'inhibition de la gluconéogenèse au niveau du foie, ainsi au niveau de l'intestin et du muscle, afin de provoquer une diminution de l'hyperglycémie et des lipides circulants, ainsi qu'à une augmentation de la sensibilité à l'insuline (Foretz et Viollet, 2014).

En outre, la metformine a l'effet pour réduire le risque des maladies cardiovasculaires et rénaux, le vieillissement, l'obésité et ainsi la production d'une action antitumorale directement sur les cellules cancéreuses (Fig. 02). (Lv et Guo, 2020).

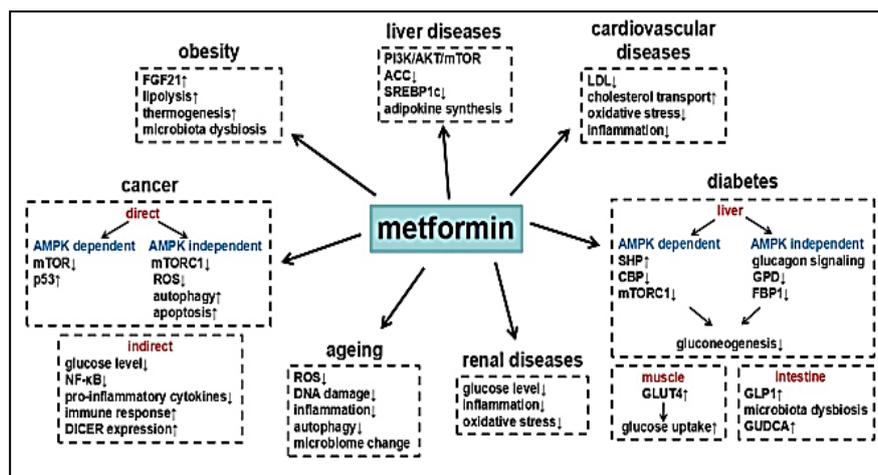


Fig. 12. Metformine dans des différentes maladies et les principaux mécanismes sous-jacents (D'après Lv et Guo, 2020).

II.3 Metformine et cancérologie

Des études épidémiologiques ont révélé que la metformine réduit l'incidence de divers cancers dans la population diabétique de type 2, Plusieurs études *in vivo* et *in vitro* suggèrent un intérêt potentiel de la metformine comme agent thérapeutique en oncologie (Currie et al., 2009 ; Bodmer et al., 2010).

II.3.1 Relation cancer-diabète

Le diabète est une pathologie métabolique chronique, caractérisée par une hyperglycémie associée à une déficience de l'action de l'insuline ou sa sécrétion, ou les deux (Tenenbaum et al., 2018).

Le DT2 est considéré comme l'un des types du diabète les plus fréquents, représentant plus de 90% des cas (Xu et al., 2014) et la plus part d'entre eux étant dus à des causes hétérogènes multigéniques, seul un nombre négligeable est dû à des causes monogéniques (Chellappan et al., 2018).

Plusieurs types de cancer semblent être associés au diabète de type 2. Une littérature basée sur de nombreuses études épidémiologiques a mis l'accent sur un risque plus élevé de cancers dans les populations diabétiques de type 2 par rapport à la population générale. Les cancers concernés sont les cancers du pancréas, du côlon et du sein (Simon et al., 2009 ; Giovannucci et al., 2010).

L'hyperinsulinémie compensatrice et l'hyperglycémie chronique, caractéristiques du DT2, seraient à l'origine de ce lien entre diabète et cancer.

En effet, l'insuline est connue pour favoriser la prolifération cellulaire et augmenter les taux circulants d'IGF1 (insulin-like growth factor 1), qui agit comme un facteur de croissance dans le développement tumoral (Foretz et Viollet, 2014). L'obésité ou le surpoids, souvent présents dans le diabète de type 2, contribuent également à un risque accru de cancer, De plus, l'hyperglycémie peut également favoriser le développement de tumeurs (Giovannucci et al., 2010).

II.3.2 Mode d'action antitumorale de la metformine

La metformine peut inhiber la formation de tumeurs par plusieurs mécanismes, L'inhibition de la prolifération tumorale est liée à la réduction des taux circulants d'insuline et d'IGF1 par la metformine et à celle de l'activité des récepteurs à activité tyrosine kinase (Memmott et al., 2010).

Au niveau moléculaire, la metformine active l'AMPK (AMP activated kinase) dont l'activité est régulée par le suppresseur de tumeur LKB1. L'activation de l'AMPK dans les cellules induites

par la metformine conduit à inhibition la voie de signalisation mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) qui contrôle la prolifération cellulaire (Fig. 03). L'AMPK conduit également à la phosphorylation du suppresseur de tumeur TSC2 (tuberous sclerosis complex 2) et la protéine régulatrice raptor (regulatory associated protein of mTOR) pour induire une suppression rapide de l'activité de la voie mTORC1 (Algire et al., 2011).

La metformine peut également supprimer la signalisation mTORC1 par certains mécanismes indépendants de l'AMPK et impliquant les Rag-GTPases ou la protéine REDD1 (regulated in développement and DNA damage réponse 1). L'activation de l'AMPK par la metformine conduit également à une diminution de l'expression de la cycline D1, Aussi L'AMPK régule l'expression et la phosphorylation de la protéine suppresseur de tumeurs p53. D'une part, l'absence de p53 pourrait faciliter l'action antiproliférative de la metformine et d'autre part, p53 pourrait être nécessaire pour l'action de la metformine sur l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose qui induit un arrêt du cycle cellulaire (Sahra et al., 2011).

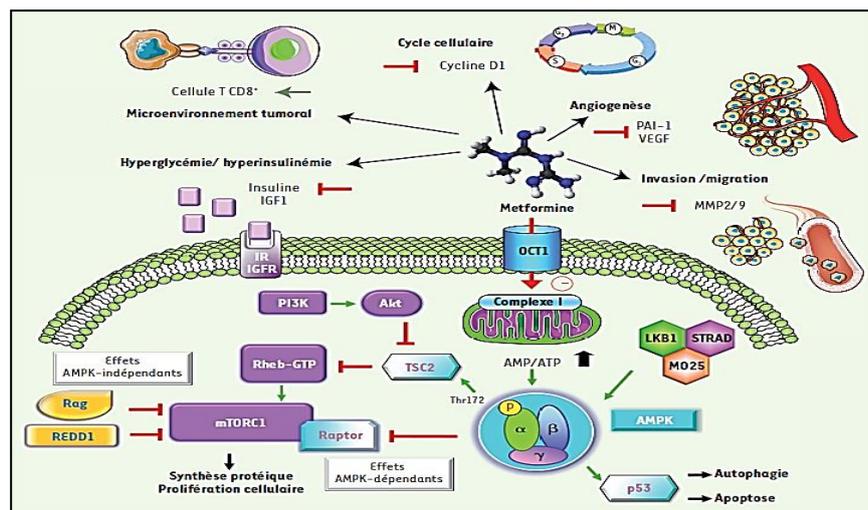


Fig. 13. Principaux mécanismes d'action pour l'inhibition de la croissance tumorale par la metformine (Julien et Roux, 2010).

II.3.3 Metformine et CCR

Plusieurs études ont montré que la metformine a la capacité d'offrir une nouvelle thérapie de chimioprévention pour le CCR. Cependant, pour bien clarifier l'effet chimiopréventif de la metformine sur le CCR, d'autres essais cliniques à grande échelle et à long terme sont nécessaires (Higurashi et Nakajima, 2018).

D'autres études indiquent que l'utilisation de la metformine qui précède le diagnostic de cancer était associée à une diminution du risque de cancer colorectal (OR = 0,754, 0,623-0,912, p

= 0,004). Donc, le diabète est associé au risque de cancer colorectal (OR = 1,204, 1,014-1,431, p = 0,034) (Rennert et al., 2020).

Aussi, la metformine inhibe la prolifération des cellules du CCR par l'arrêt en phase G1 du cycle cellulaire et la réduction de la formation de colonies de cellules cancéreuses (Li et al., 2019). De plus la metformine pousse une forte réduction de MYC niveau de protéines. Grâce à l'utilisation du dosage de la luciférase et de la co-incubation avec la synthèse des protéines ou des inhibiteurs du protéasome, la régulation de MYC par la metformine est indépendante de la régulation médiée par le protéasome et 3' UTR, mais dépend de la synthèse des protéines (Shen et al., 2018).

Les données du profilage des polysomes et des tests de ribopuromycylation ont montré que la metformine induisait une inhibition généralisée de la synthèse des protéines. La répression de la synthèse des protéines par la metformine affecte préférentiellement les protéines associées au cycle cellulaire, en modifiant la signalisation via les axes mTOR -4 EBP - eIF 4E et MNK1- eIF 4G- eIF 4E (Fig. 14). L'inhibition du MYC et la synthèse des protéines peut sous-tendre les effets bénéfiques de la metformine sur le risque et le pronostic du CCR (Shen et al., 2018).

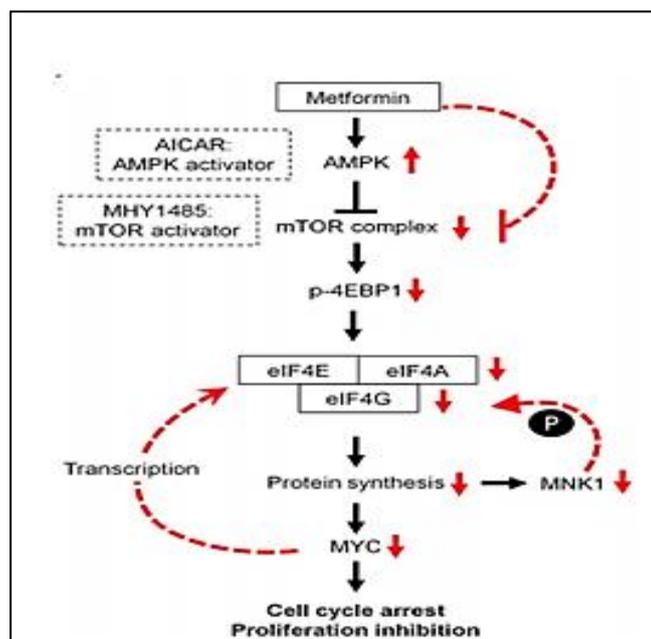


Fig. 14. Schéma présente le mécanisme des effets de la metformine (Shen et al., 2018).

II.3.4 Metformine et autres types de cancer

Des études épidémiologiques indiquent une diminution du risque de cancer avec la prise de metformine (Wang et al., 2017). Suite à ces études, d'autres études *in vitro* ont permis de confirmer l'effet antinéoplasique de la metformine (Sahra et al., 2010), une inhibition de la

prolifération de cellules cancéreuses du sein MCF-7 en présence de 10 mM de metformine a été démontrée, cette dernière est à cause de l'arrêt de la division cellulaire et l'apoptose des cellules (Queiroz et al., 2014). D'autres résultats similaires également rapportés pour le cancer du rein, la seule différence est la dose du metformine (30% d'inhibition à 5 mM de metformine) (Xie et al., 2017), de la prostate (50% d'inhibition à 5 mM)41, de l'endomètre (40% d'inhibition à 5 mM) (Yuan et al., 2020) et du pancréas (40% d'inhibition à 5 mM) (Dominik Kuhlmann et al., 2016).

Certaines de ces études ont aussi souligné un effet de la metformine sur la prolifération des cellules souches cancéreuses (CSC), vus par plusieurs comme étant une cible de choix pour empêcher la tumorigénèse (Yang et al., 2020). Possédant des caractéristiques similaires aux cellules souches saines, les CSC s'auto-régènèrent et prolifèrent en cellules cancéreuses qui contribuent à la croissance de la tumeur. Encore en débat dans la littérature, des études auraient démontré quelles cellules cancéreuses en elles-mêmes ne seraient pas responsables de la croissance des tumeurs et que seules les cellules cancéreuses souches, présentes en très faibles proportions, seraient capables de tumorigénèse (Fig. 15) (Jiang et Liu, 2020).

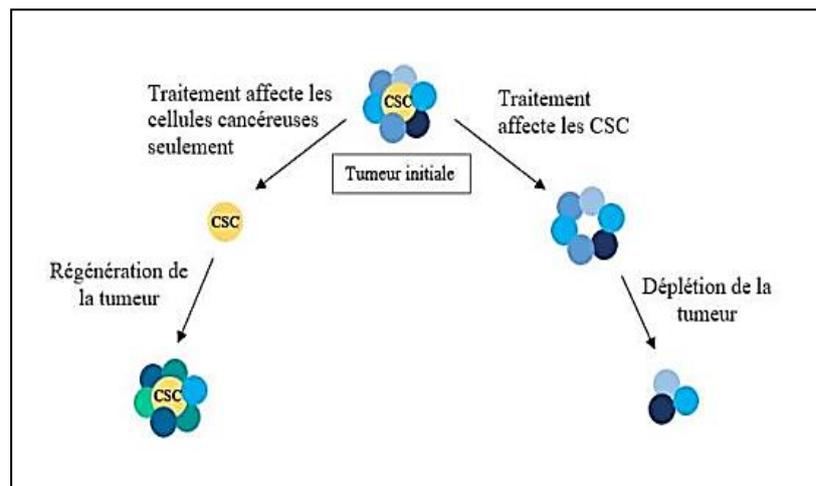


Fig. 15. Mécanisme anticancéreux sur les cellules cancéreuses souches (Jiang et Liu, 2020)

*Matériel et
méthodes*

III.1 Population et type d'étude

Il s'agissait d'une étude descriptive rétrospective de 315 patients atteints de CCR, pris en charge au niveau du service d'oncologie de l'hôpital Mohammed Seddik Benyahya de la wilaya de Jijel. Notre étude a concerné 137 femmes et 178 hommes âgés entre 24 et 88ans, ces patients sont traités et suivis au niveau du service d'oncologie médicale à l'Hôpital de Jijel, entre Janvier 2017 et décembre 2020. Les paramètres épidémiologiques étudiés comprennent le sexe, la tranche d'âges, la distribution géographique, les antécédents personnels et familiaux. Nous avons inclus tous les patients présentant un adénocarcinome du colon, et atteints de DT2 traités par les glucophages résidant à Jijel au moment de l'étude tout on excluant toute autre tumeur et tout patient réside en dehors de la Wilaya de Jijel.

Les données cliniques et paracliniques précisent les circonstances de la découverte de la pathologie et l'évolution des symptômes de chaque patient.

L'étude anatomopathologique consiste à analyser des cellules ou des tissus prélevés sur un organe au niveau microscopique afin d'établir de façon définitive le diagnostic du cancer. Cette étude a été réalisée sur des tumeurs coliques prélevées par exérèse chirurgicale et sur fragments biopsiques conservés sur des lames par la technique standard de réalisation des coupes histologique au niveau du service de chirurgie générale de l'hôpital Mohamed Seddik Benyahia de Jijel, elle permet de déterminer le type histologique, le degré de différenciation, l'architecture et la classification des CCR afin d'apprécier l'état basal des tissus. Ce dernier est le seul examen qui permet d'affirmer si les lésions prélevées sont cancéreuses ou non d'une façon définitive, c'est-à-dire une preuve histologique. Si le cancer est déjà diagnostiqué, l'examen des tissus prélevés et des cellules est réalisé afin de préciser le cancer de quel type s'agit-il, ainsi de déterminer dans quelle couche de la paroi du côlon ou du rectum les cellules cancéreuses se sont propagées. On parle de l'extension en profondeur. Cela permet au médecin de définir le stade du cancer.

La première étape de réalisation des coupes histologiques est le prélèvement tissulaire réalisé par des médecins spécialistes ou des chirurgiens et obtenus par biopsie ou par résection d'une pièce opératoire ou d'organe, en suivant les recommandations de bonne pratique et en respectant les contre-indications, ensuite l'examen macroscopique c'est une partie fondamentale de l'étude d'une pièce opératoire par l'œil nu, cette pièce est examinée, mesurée, pesée, palpée puis disséquée, Les échantillons se préparent dans l'hôte par un médecin et un technicien, après ils

sont placés directement dans une cassette étiquetée et conservé dans le Formol 10% pour garder la morphologie cellulaire; Les petits fragments biopsiques sont mis dans des capsules ou des mousses puis dans des cassettes et les conservés dans le Formol 10%. En outre la déshydratation des tissus ou les tissus fixés sont inclus dans la paraffine (n'est pas miscible à l'eau), il faut déshydrater la pièce anatomique dans un automate de déshydratation contenant 12 cuves métalliques remplies d'alcool de xylène et de la paraffine avant l'inclusion dans la paraffine. Les cassettes sont placées dans un panier qui se déplace d'un bain à l'autre.

L'inclusion consiste à donner une solidité au tissu préparé pour faciliter la coupe et donner une forme à l'échantillon. Cette opération est réalisée dans l'appareil d'enrobage contenant la paraffine chaude à 60°C, la paraffine contenant le tissu est mis sur un microtome semi-automatique, avant la réalisation des coupes, une étape du dégrossissage a été réalisée pour enlever la paraffine afin d'obtenir la totalité de la surface du prélèvement, le ruban résulte est placé délicatement dans un bain marie à 45°C, ensuite les lames sont séchées à l'étuve pendant 20 minutes afin de dissoudre la paraffine et assurer une bonne adhésion à la lame des tissus avant coloration.

La coloration des lames a été réalisée dans un automate de coloration, par l'utilisation des colorants de routine hématoxyline-éosine « HE », après la coloration une étape de montage a été réalisée afin de préserver les colorations, par le collement des lamelles de verre avec une goutte de l'Eukitte dilué par le xylène. Cette opération permet la conservation des préparations pendant plusieurs dizaines ou centaines d'année.

Enfin, la lecture microscopique qui a été réalisée à l'aide d'un microscope optique, afin de rédiger un compte rendu descriptif et de préciser le stade et le grade de la maladie.

L'examen histologique est une analyse tissulaire par microscope optique, il s'agit d'une comparaison des tissus entre deux patients, le premier atteint du cancer colorectal seulement et l'autre atteint du cancer colorectal et le DT2 et traité par la MET, ces patients ont la même durée du traitement chimiothérapeutique (on le même stade avant de débiter ce traitement) ainsi un âge semble similaire, cela pour l'objectif de déterminer l'effet du metformine sur les tissus cancéreux.

III.2 Recueil, saisie et analyse des données

Les données résultantes ont été présentées par des différentes techniques de statistiques descriptives, on parle de la présentation sous forme de diagrammes ou des graphes selon le cas. Puis, ces données ont été traitées avec le Microsoft Office Excel 2007.

*Résultats et
discussion*

IV.1 Données épidémiologiques

Dans le but d'estimer la fréquence du diabète type 1 et 2 dans la wilaya de Jijel, et pour éclairer la relation entre le cancer et le diabète, connaissant que ce dernier a été présenté depuis longtemps comme un facteur de risque pour le cancer (El Brahimi et al., 2019). Les données sur le taux d'incidence du diabète dans les dernières quatre années ont été obtenues au moyen de la direction de la santé et de la population de la wilaya de Jijel.

Les résultats obtenus sont illustrés dans la figure 16, présentant ainsi les disparités importantes entre le DT1 et le DT2 entre les années 2017 jusqu'à 2020. Ces résultats affirment une augmentation considérable de la fréquence du DT2 d'une année à l'autre en atteignant 542 patients en 2020.

En conséquence, cette prévalence du DT2 s'améliore corrélativement par une interaction complexe du génome avec l'environnement (Tremblay, 2020). Malgré cela, la prévalence rapide et élevée dans une courte période, suggère que les facteurs environnementaux ont un rôle beaucoup plus grand que les facteurs génétiques. Particulièrement, la mauvaise alimentation, le mode de vie sédentaire, le tabagisme, l'inactivité physique, la prise de poids et l'obésité en premier lieu (Boitard, 2020).

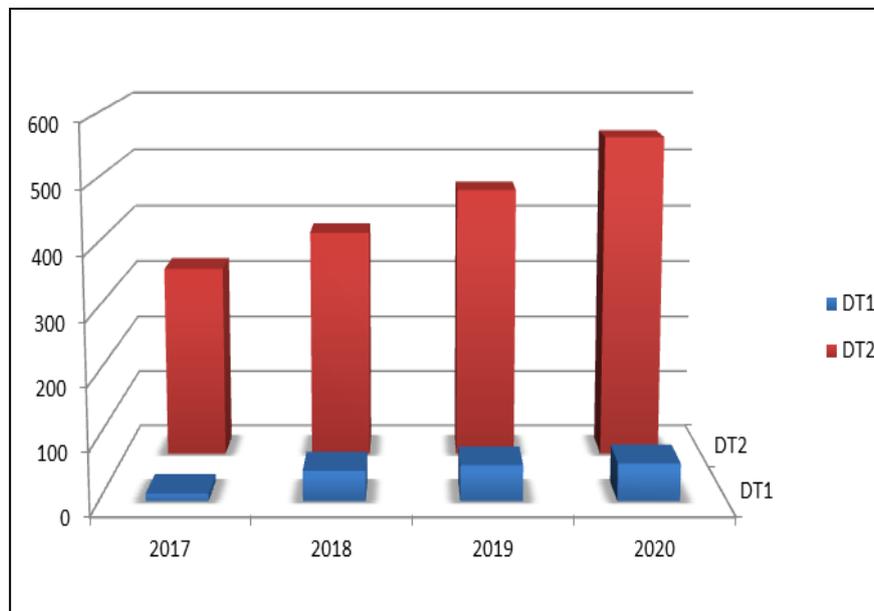


Fig. 16. Incidence du diabète de types 1 et 2 dans la population de Jijel.

Une étude rétrospective des profils cliniques et épidémiologiques des malades atteints de différents types du cancer présentant le diabète comme antécédent personnel entre 2017 – 2020 dans la région de Jijel. Nous avons remarqué que le DT2 est prédominant chez la majorité des patients cancéreux avec un taux d'incidence plus élevée par rapport aux diabétiques de type 1.

Dans la population étudiée des patients diabétiques de type 2, l'incidence des cancers était de 22,02% plus élevée par rapport à celle des diabétiques de type 1 qui ne dépassait pas 1.56%. Malgré ces valeurs, le nombre des incidents par cancers chez les diabétiques de type 1 semblait similaire à celui évalué chez la population des DT2. Ces résultats proposent des mécanismes potentiels communs chez les deux populations, tels que l'obésité, l'utilisation d'insuline ou les défaillances métaboliques spécifiques du diabète telles que l'hyperglycémie, peuvent fournir une explication alternative pour le risque excessif de certains cancers parmi les patients diabétiques, étant donné que ces défaillances sont communs chez les deux types (Bialé et al., 2021).

Malgré le petit nombre des patients atteints du DT2 traités par la metformine (l'antidiabétique le plus utilisé, commercialisé sous le nom du Glucophage), nous avons colligé 12 sujets DT2 (05 femmes et 07 hommes) avec un CCR dans la région, dont seulement deux patients utilisent la metformine comme traitement du DT2 dans cette population. Le traitement des autres patients se diffère entre les sulfonylurées et les thiazolidinediones (glitazones), et de temps en temps en combinaison avec l'insuline.

Premièrement, nous avons déterminé le nombre total des cancéreux habitants dans la Wilaya de Jijel entre Janvier 2017 et décembre 2020, 4013 cas ont été recensés. La répartition de ces malades pendant les quatre années d'étude indique que le taux d'incidence de CCR se varie d'une année à l'autre, l'année 2020 est l'année où le taux des patients atteints de CCR est plus élevé (Figure 17). Le CCR représente 7,86% du total des cancers digestifs au niveau de la Wilaya.

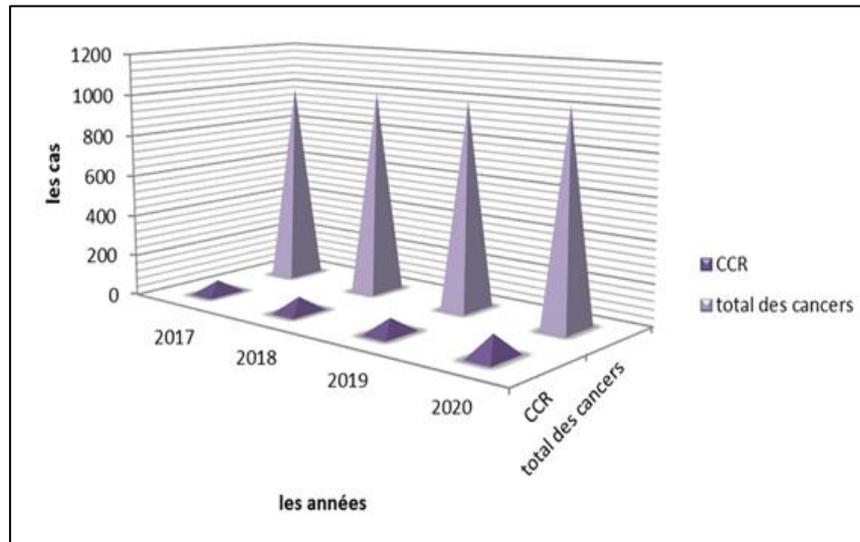


Fig. 17. Fréquence des CCR entre 2017-2020.

Nous avons évalué la répartition des CCR en fonction du sexe et de la tranche d'âges. Concernant le sexe, nous avons remarqué une légère prédominance masculine, avec un taux de 57% face à 43% des femmes (Figure 18). Ces résultats obtenus sont similaires avec l'étude menée par Dr Abbes et al., (2018), ainsi avec d'autres études, la première c'est l'étude épidémiologique sur les CCR à l'Ouest algérien, ou une prédominance masculine a été remarquée, soit 54% chez les hommes contre 46% chez les femmes (Meddah et al., 2009), et la deuxième c'est une étude des cancers de tube digestif au Maroc la région de Marrakech, ou ils ont constaté une nette prédominance masculine dans le CCR (Benelkhaiat et al., 2010).

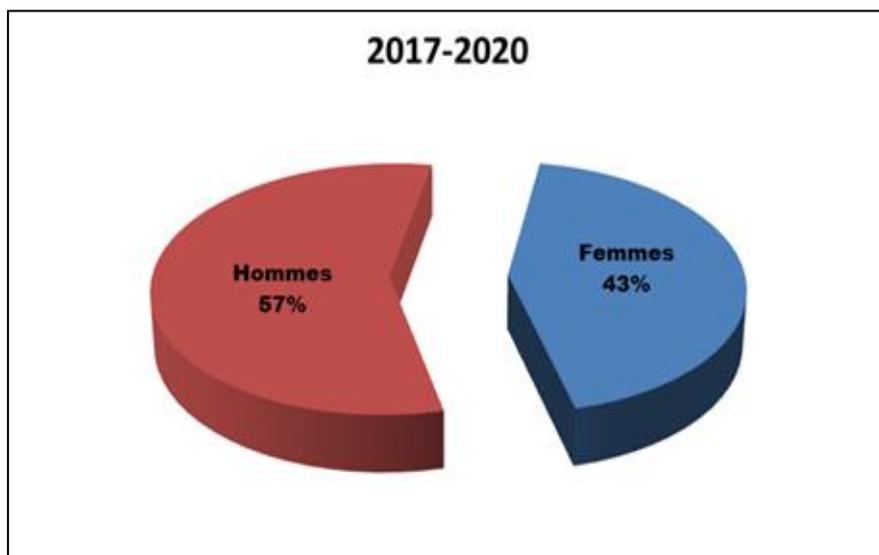


Fig. 18. Répartition des CCR selon le sexe.

Concernant l'âge, la tranche d'âge la plus touchée était la tranche 65-75 ans avec 73 cas (31%), ensuite la tranche 55-65 ans avec 48 cas (20,5%), 64% des cas surviennent à un âge supérieur à 50 ans tandis que 36% des cas survient à un âge inférieur à 50 ans ce qui précise l'âge d'atteinte adulte dans notre population d'étude (Fig. 19).

Ces résultats sont similaires avec l'étude de Sentissi et al. (2009), qui ont proposé un âge moyen de 54 ans ainsi une autre étude de Denis et al, (2017) qui ont proposé où le moyen d'âge du CCR a concerné les hommes et les femmes de 50 à 74 ans.

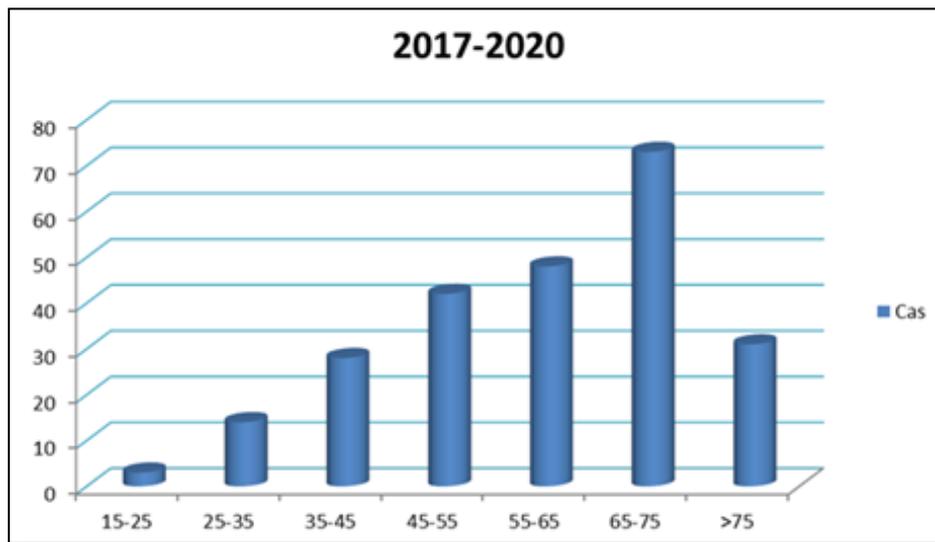


Fig. 19. Répartition des CCR selon la tranche d'Age.

L'étude de Ghalek (2011) a montré que l'âge reste un facteur de mauvais pronostic, ainsi que l'incidence du CCR est lié avec le vieillissement de la population.

Nous avons étudié la répartition des patients atteints du CCR en fonction d'antécédents personnels et familiaux, les principaux antécédents et les états précancéreux qui prédisposaient au développement des CCR sont résumés dans le Tableau I. Concernant les antécédents personnels, il existe 26 cas avec HTA ,19 cas présentant du CCR et 14 cas présentant des polypes adénomateux, nous avons considéré aussi qu'il y'a 12 cas présentant le diabète type 1 et 2, ainsi 09 cas ont des maladies inflammatoires et 06 cas ont d'autres types de cancer.

Concernant les principaux antécédents familiaux qu'on a étudié, il existe 12 cas ont le cancer digestif, 06 cas ont des autres types de cancer, 05 ont des types de cancer non précis et enfin 2 cas ont le syndrome de Lynch.

Tableau I. Répartition des patients atteints du CCR en fonction des antécédents personnels et familiaux.

Type d'antécédents	Cas	Pourcentages
Avec antécédents	72	22,85%
Sans antécédents	148	46,98%
Non précis	95	30,15%
Antécédents personnels		
Polypes adénomateux	14	4,44%
CCR	19	6,03%
Autres types de cancer	6	1,90%
Diabète 1 et 2	12	3,80%
Maladies inflammatoires	09	2,85%
Cholécystectomie	05	1,58%
HTA	26	8,25%
Autre	18	5,71%
Antécédents familiaux		
Syndrome de Lynch	02	0,63%
Cancer digestif	12	3,80%
Autre types de cancer	06	1,90%
Type de cancer non précis	05	1,58%

Nous avons analysé la répartition géographique des CCR à travers les différentes localités de la Wilaya, on a observé que les taux les plus élevés sont notés à la Daïra de Jijel ensuite à la Daïra de Taher. Des taux intermédiaires à El-Ancer, El-Milia et Chekfa, ainsi des taux faibles à Sidi Maarouf et El-Ouanna, et enfin les taux les plus faibles sont marqués à Djimla et Settara (Fig. 20).

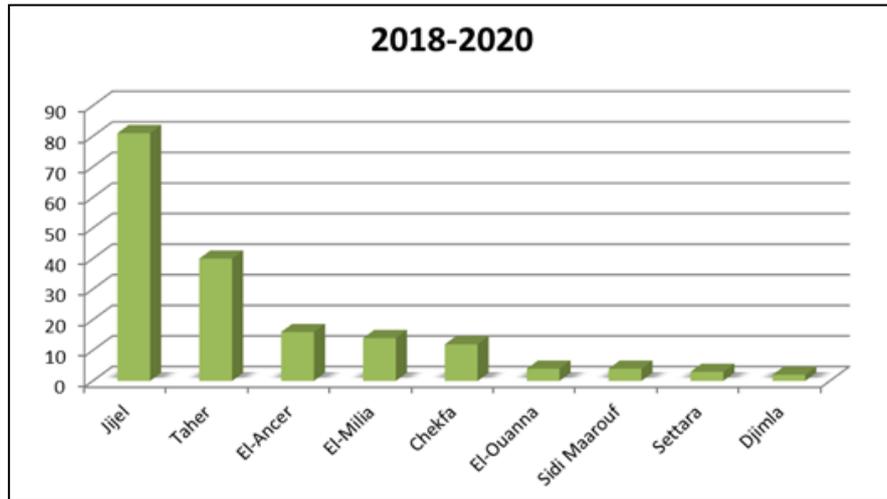


Fig. 20. Distribution géographique de CCR sur 9 régions.

Au cours des dernières années, le taux de mortalité des patients atteints le CCR a été réduit grâce au diagnostic précoce et à l'amélioration thérapeutique (Pietge et al., 2017). Dans cette série, nous avons trouvé que la majorité des patients étaient vivants avec environ 86% et de 14% des cas qui sont décédés. Ces résultats sont similaires avec une étude française qui montre la diminution de taux de mortalité dans le CCR (Barré et al., 2020).

Pour cela, nous avons sélectionné les patients selon la mortalité et la morbidité, et présenté les principaux résultats dans la figure 21.

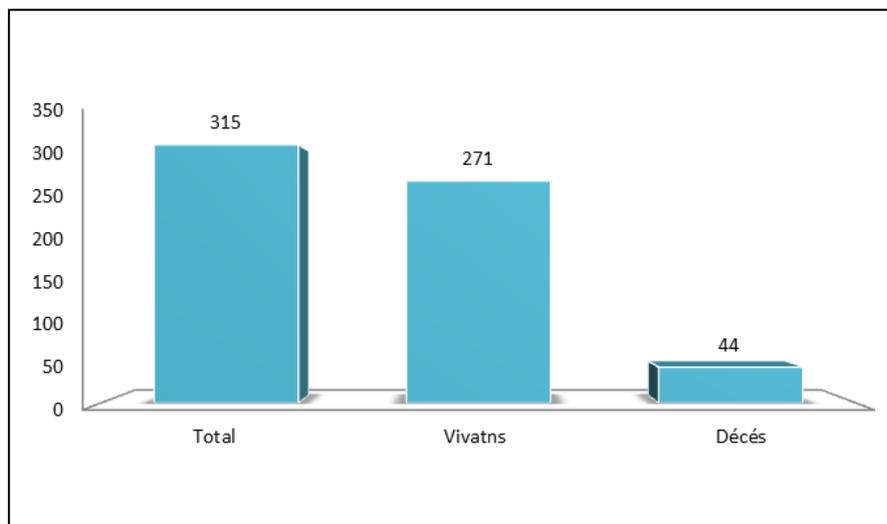


Fig. 21. Répartition des CCR selon la mortalité.

Le CCR représentait 88% des vivants et 12% des décès, par ces valeurs, on peut classer le CCR dans le deuxième rang de mortalité par cancer, après le cancer du poumon. Le taux de

mortalité a réduit depuis 1984, en rapport avec une amélioration de la prise en charge thérapeutique. La survie relative moyenne à 5 ans c'est élevée à 57% (Bous, 2013).

IV.2 Données cliniques

Premièrement, nous avons analysé la répartition des CCR en fonction des signes généraux, fonctionnels et physiques, nous avons remarqué la présence de douleurs abdominales en premier rang, suivie par la présence des hémorragies digestives, la présence d'une masse abdominale, ensuite les altérations de l'état général, les occlusions intestinales, les alternances diarrhée/constipation et enfin la présence d'anémie ferrique, ces résultats sont présentés dans le Tableau II.

Tableau II. Répartition des patients atteints du CCR en fonction des signes cliniques.

Type de signe		Cas	Pourcentage
Signes généraux	Anémie ferrique	18	5,71%
	Alternances diarrhée/constipation	24	7,61%
	Altérations de l'état général	35	11,11%
Signes fonctionnels	Troubles du transit	23	7,30%
	Douleurs abdominales	92	29,26%
	Hémorragie digestif	57	18,09%
Signes physiques	Occlusion intestinale	27	8,57%
	Masse abdominale	39	12,38%

La majorité de nos patients ont consulté un médecin dans les 6 mois qui suivait le début des signes cliniques fonctionnels, Ce retard à la consultation peut être expliqué par l'automédication et l'interprétation socioculturelle chez certains patients comme première issue, ces résultats sont similaires de Pietge et al (2017).

IV.3 Bilan paraclinique

Les examens endoscopiques ont permis la détermination de sièges de la tumeur (Tableau III). En effet, nous avons constaté que le côlon droit était le siège le plus touché (29%), ensuite 27,91% au niveau du côlon gauche et 7.91% au niveau du côlon transverse. Alors que la

localisation rectale est présente chez 19,04% des cas et les 16,09% restant ont une localisation non précise. Ces résultats sont similaires à ceux de Tebibel (Tebibel et al., 2014), où ils ont estimé que les fréquences des cancers coliques et rectaux sont 60,91% et 39,09%, par contre elles s'opposent avec une autre étude mentionnant une prédominance rectale (Darré et al., 2014).

Tableau III. Répartition des patients atteints du CCR en fonction du siège de la tumeur et du sexe.

Localisation	Nombre d'Hommes	Nombre de femmes	Total	Pourcentage(%)
Côlon droit	49	42	91	29%
Côlon gauche	47	41	88	27,91%
Côlon transverse	17	8	25	7,93%
Rectum	33	27	60	19,04%
Non précis	29	22	51	16,19%
Total	175	140	315	100%

IV.4 Données anatomopathologiques

Nous avons également étudié la forme Ulcéro-Bourgeonante qui représentait 69,27%, c'est la forme la plus fréquente, elle est également la forme la plus fréquente dans la littérature de Thiam (Thiam et al., 2014), suivi par la forme Ulcéro-Infiltrant dans le deuxième rang avec 15,13%, suivie par les formes Bourgeonnantes et Sténosantes avec 5,69% et 5,32% respectivement, et enfin 4,59% des cas sont non précis (Tableau IV).

De plus, l'analyse de la différenciation des pièces opératoires et des biopsies étudiés a montré que l'ADK bien différencié et moyennement différencié sont les variantes les plus fréquentes dans notre étude, elles représentaient respectivement 42,24% et 37,76% des cas, cette proportion se rapprochent de celle rapporté par Siad et al. (2018), l'ADK bien à moyennement différencié dans la deuxième position avec 11% des cas.

L'examen de l'architecture des adénocarcinomes a révélé que 7,93% des cas étaient de type tubuleux papillaire 6,98% étaient de type tubuleux villositéux et 13,67% étaient de type tubuleux et 71,42% étaient non précis (Tableau IV).

Tableau IV. Répartition des patients atteints du CCR en fonction des données anatomopathologiques.

Caractéristique	Nombre de cas		Pourcentage (%)
Aspects macroscopiques	Infiltrant	48	15,13%
	Bourgeonnant	18	5,69%
	Ulcérant	218	69,27%
	Sténosant	17	5,32%
	Non précis	14	4,59%
Architecture histologique	Non précis	225	71,42%
	Tubuleux papillaire	25	7,93%
	Tubuleux villosités	22	6,98%
	Tubuleux	43	13,67%
Degré de différenciation	Bien différencié	118	42,24%
	Moyennement différencié	134	37,76%
	Bien à moyennement différencié	34	11%
	Peu différencié	03	1%
	Non précis	25	8%

En outre, la classification TNM permet d'individualiser les stades de la maladie, concernant l'étude de taux d'extension transpariétale, nous avons remarqué que la majorité des patients étaient classés en T3 (79,86%) et que seulement (14,27%) étaient classés en T4. Cependant 2,6% ont été classés entre T1 et T2 et nous n'avons noté aucun patient avec un cancer *in situ* (Tis) (Tableau V).

Ces résultats sont similaires avec ceux réalisées par divers études tel que l'étude de Harrak qui montrait le diagnostic tardif du CCR donnant par conséquence une négligence des premiers symptômes (Harrak, 2015). Le degré d'infiltration de la tumeur dans la paroi intestinale est un facteur pronostique principal des CCR. Il agit fortement sur l'envahissement lymphatique et la survenue de métastases à distance.

Concernant l'étude de taux d'envahissement ganglionnaire, 7% des patients ont un statut ganglionnaire non évaluable, Car l'infiltration tumorale des éventuels ganglions examinés est

absente et le nombre de ganglions examinés sur la pièce opératoire est inférieur à 12, par contre 25% ne dispose pas d’envahissement des ganglions lymphatiques, et les 68% restant présentent au moins un envahissement local régional. Concernant l’étude de taux de métastases à distance, les métastases à distance sont remarquées chez 2 patients seulement (Tableau V).

Tableau V. Répartition des patients atteints du CCR en fonction de la classification TNM.

Classe		Pourcentage
Taux d’extension transpariétale	T1-T2	2,6%
	T3	79,86%
	T4	14,27%
	Non précis	3,27%
Taux d’envahissement ganglionnaire	Nx	7,12%
	N0	24,88%
	N1	33,76%
	N2	34,24%
Taux de métastases à distance	Mx	54,23%
	M1	38,25%
	Non précis	39,52%

Dans cette étude anatomopathologique, effectuée au niveau du service d’anatomopathologie à l’hôpital Mohamed Seddik Ben Yahya à Jijel, nous avons réalisé une comparaison à l’échelle microscopique des aspects anatomopathologiques entre des coupes histologiques des deux patients atteints du CCR, le premier est non diabétique et le deuxième est un DT2 traitant par la metformine. Les données cliniques des cas étudiés sont résumées dans le tableau VI, et les données anatomopathologiques sont illustrées dans la figure 22.

Tableau VI. Données cliniques des deux patients ; patient 01 non diabétique atteint de CCR et le patient 02 diabétique atteint de CCR traité par la metformine.

	Patient 01	Patient 02
Sexe	Homme	Homme
Age	67 ans	62 ans
Maladies associées	\	Diabète
Type histologique	Adénocarcinome Lieberkühnien moyennement différencié.	Adénocarcinome colloïde.
Nature de prélèvement	Pièce de résection digestive.	Pièce de résection recto-colique.
Stade	pT4bN1b Mx	pT3 N0 Mx.

La résection chirurgicale est essentielle pour traiter et obtenir une survie à long terme dans la plupart des cas de CCR (Mohan et al., 2013). La meilleure et la principale estimation du pronostic est déterminée par les constatations faites par l’anatomopathologiste lors de l’examen du tissu tumoral. L’analyse microscopique d’un prélèvement biopsique a une importance élevée dans le diagnostic du CCR qui conditionne le pronostic de la tumeur ce qui permet une prise en charge thérapeutique appropriée (Ghalek, 2011). L’examen anatomopathologique des tissus a révélé des caractéristiques histologiques qui permettent d’évaluer l’état d’avancement de la tumeur. La plupart des carcinomes colorectaux sont des adénocarcinomes Lieberkühnien, il est classé en fonction de sa différenciation c’est à dire de sa ressemblance avec le tissu normal.

Dans le cas du premier patient non diabétique de sexe masculin, il s’agit d’un adénocarcinome Lieberkühnien moyennement différencié correspondant à une paroi sigmoïdienne qui comporte comme un siège de prolifération tumorale carcinomateuse infiltrante, arrangée en amas cellulaires et en structures glandulaires (Fig. 22.A, B). Les cellules tumorales ont une grande taille en présentant des atypies cytonucléaires avec des mitoses.

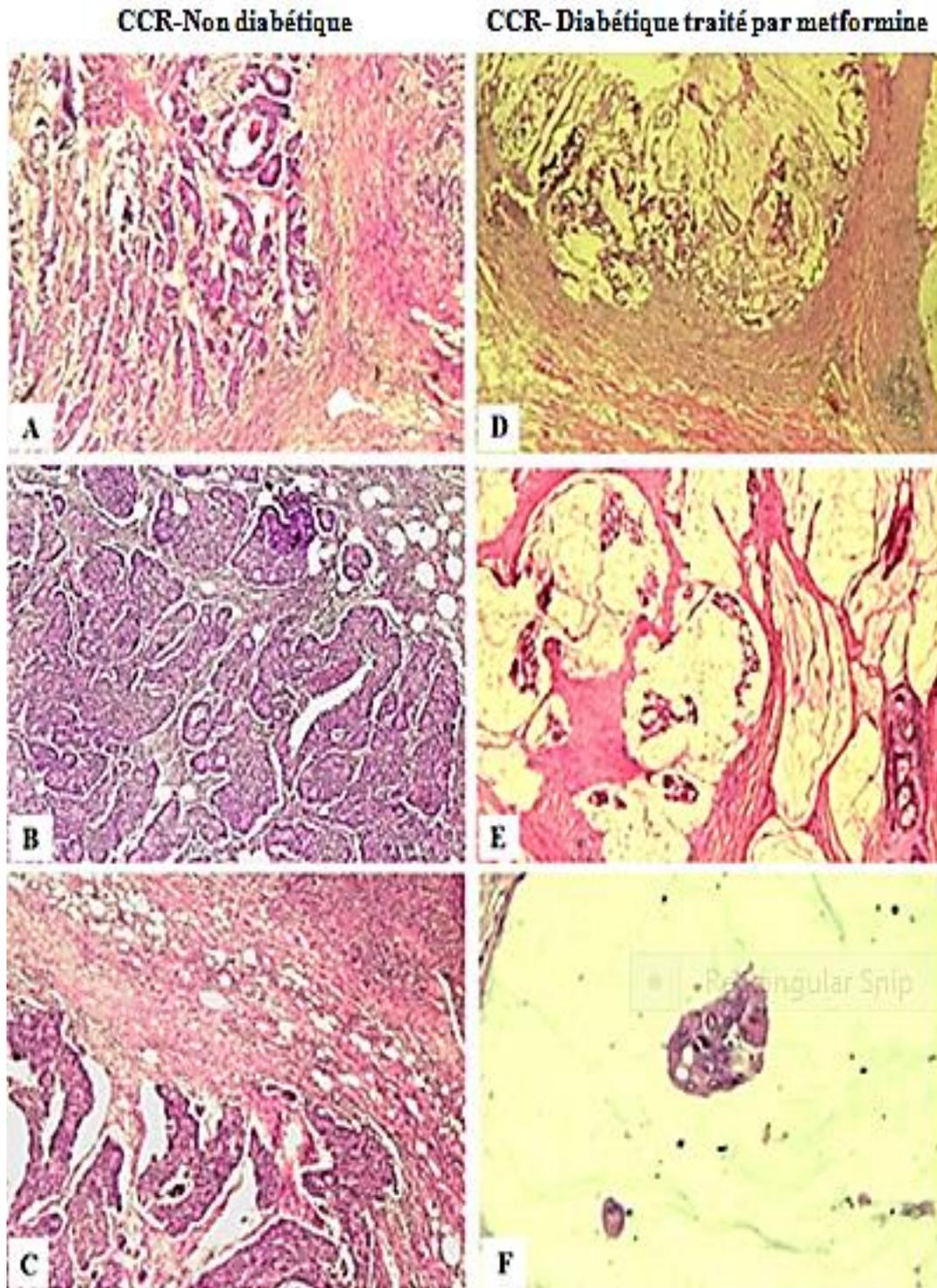


Fig. 22. Caractéristiques histologiques du carcinome colorectal des deux cas étudiés.

(A) Adénocarcinome Lieberkühnien moyennement différencié (Gx4). (B) Plages tumorales (Gx4). (C) Infiltration de la sous séreuse de l'iléon (Gx4). (D) Adénocarcinome colloïde (mucineux) (Gx4). (E) Septas fibreux (Gx10). (F) Cellules tumorales (Gx40).

Bien qu'une infiltration de toute la paroi par l'effraction et l'infiltration de la sous séreuse iléale (Fig. 22.C). Le remaniement du stroma tumoral (fibro vasculaire) par un infiltrat inflammatoire avec une large plage de nécrose et deux ganglions intra pariétaux sont retrouvés chez le patient 01 est infiltré. Ainsi que le deuxième patient diabétique traitant par la metformine, possède un adénocarcinome colloïde, qui représente environ 10% de tous les CCR (Johncilla et Yantiss, 2020). On observe une paroi colique qui est le siège d'une prolifération tumorale carcinomateuse avec architecture villo-glandulaire en surface alors en profondeur on retrouve que des plages de mucus délimitées par des septas fibreux (Fig. 22.D, E) formant ainsi des logettes où baignent les cellules tumorales (Fig. 22.F). Les noyaux ont une forme ronde à ovale et le stroma tumoral est peu abondant fibreux et le curage ganglionnaire retrouve 15 ganglions hyperplasiques réactionnels.

Les schémas histologiques des deux patients, non diabétique et diabétique, ont montré des changements histologiques remarquables dans le côlon indiquant une prolifération tumorale avec inflammation dans le cas du premier patient. Pour le deuxième patient, on observe une diminution dans le degré de la différenciation ainsi qu'une diminution dans la prolifération ganglionnaire et tumorale (Fig. 22).

De nombreuses théories ont expliqué le risque élevé de l'adénome colorectal chez les patients diabétiques. En revanche, de multiples rapports récents ont suggéré que la metformine réduisait le risque de développer une maladie maligne, telle que le CCR et qu'elle peut être un agent chimiopréventif pour le CCR (Berster et Göke, 2008 ; Higurashi et Nakajima, 2018). D'autre part, la metformine est l'un des modulateurs métaboliques les plus largement reconnus avec des propriétés anticancéreuses bien documentées (Peng et al., 2017).

Des résultats obtenus par l'étude réalisée en 2017 de Hou et ses collaborateurs, ont montré que le traitement des patients atteints de DT2 par la metformine a été corrélé vraisemblablement à une diminution significative du risque du CCR et du risque des adénomes avancés. Ils ont également suggéré à travers leur méta analyse que la metformine peut avoir un rôle important dans la chimioprévention du CCR en agissant sur les stades précoces de l'adénome et sur l'avancement dans la séquence d'adénocarcinome (Hou et al., 2017).

Des travaux exécutant l'effet de la metformine et les probiotiques dans la carcinogénèse colique ont été publiés par Al Kattar et ses collaborateurs en 2020. Ils ont constaté un score d'altération histologique significativement plus élevé chez les animaux diabétiques que ceux non diabétiques, mettant en évidence les dommages causés par le diabète seul sur le tissu colique, en

particulier l'augmentation des infiltrats de cellules inflammatoires. En revanche, l'administration de metformine chez les animaux atteints de CCR non diabétiques et diabétiques a permis de réduire significativement la prolifération cellulaire. L'amélioration structurelle entre le traitement par la metformine seule (CCR, diabétique) et la metformine par probiotiques était statistiquement significative (Al Kattar et al., 2020).

De plus, des études basées sur la combinaison de metformine et d'autres traitements médicales, ont constaté que la metformine présente des effets plus bénéfiques sur les profils cliniques des diabétiques atteints du CCR. Les deux patients de cette étude ont reçu le même protocole de chimiothérapie avant et après la résection chirurgicale puisqu'ils étaient de même sexe et même âge. L'étude histopathologique du patient diabétique prenant de la metformine comme médicament antidiabétique a montré un bon résultat ce qui nous permet de tirer la conclusion que la combinaison de la metformine avec la chimiothérapie a diminué le degré de la progression tumorale. En combinant la metformine avec la chimiothérapie, il est possible d'inverser la résistance des cellules tumorales et d'inhiber la prolifération de manière synergique. La metformine permet de cibler les cellules souches cancéreuses et de supprimer l'expression des facteurs induits par l'hypoxie dans certains cancers digestifs (Honjo et al., 2014 ; Tian et al., 2016). De ce fait, les résultats obtenus dans l'étude anatomopathologique nous ont permis de conclure que la metformine peut avoir un effet bénéfique sur les adénocarcinomes colorectaux.

Conclusion

Le CCR constitue un fardeau de santé publique, c'est une pathologie fréquente nécessitant une prise en charge multidisciplinaire. Malgré sa faible incidence en Algérie en comparant avec celle des autres pays du monde, mais ce taux d'incidence a connu une progression remarquable récemment.

Dans notre travail, nous avons réalisé une étude rétrospective basée sur l'analyse des profils épidémiologiques, cliniques, paracliniques et anatomopathologiques des patients atteints du CCR dans la wilaya de Jijel entre 2017 jusqu'à 2020. Nos résultats ont montré que l'incidence du CCR s'augmente d'une année à l'autre avec une moyenne d'environ 30 cas par an, dont l'année 2020 est l'année où le taux des patients atteints de CCR est plus élevé, de plus nous avons constaté que le CCR représentait 7,86% du total des cancers digestifs dans la population Jijelienne. Une prédominance masculine a été constatée ainsi que la tranche d'âge 65-75 est la tranche la plus touchée avec 31% des cas, Nous avons conclu que le taux de morbidité des patients atteints du CCR était supérieur à celui des décès, et cela est grâce au diagnostic précoce et à l'amélioration thérapeutique.

En Parallèle, une étude histologique a été effectuée dans le cadre de déterminer et élucider l'effet protecteur de la metformine chez les patients cancéreux et diabétiques de type 2 par une comparaison histologique de 2 patients, le premier patient atteint le CCR seulement et le deuxième patient est un diabétique atteint de CCR traité par la metformine, ces deux derniers ont subi des traitements chimiothérapeutiques, une durée de traitement et un âge semblent similaires, nous avons noté le même stade avant de débiter ce traitement. Les résultats obtenus nous a permis de constater une diminution de prolifération et de progression ganglionnaires et métastatique chez le patient diabétique utilisant la metformine par rapport au non diabétique, ce résultat préliminaire peut nous a conduire à supposer que la metformine peut réduire la progression tumorale tout améliorant la survie des patients.

La détection précoce et le pronostic efficace du CCR sont reliés avec le programme de dépistage, malheureusement nous avons remarqué une absence de ce programme précoce vu que les patients n'ont pas bénéficié d'une coloscopie qu'après l'apparition des signes révélateurs qui introduisent le doute de la présence d'une tumeur. Cette étude est la première étude in vitro visant à analyser les biopsies tout essayant de voir l'effet protecteur de la metformine et sa contribution dans l'amélioration de la survie des patients atteints du CCR. Ainsi des futures études devront être étendues pour approfondir nos résultats.

Références

bibliographiques

A

Abbes, A., Rechreche, H., Brinet, R., Boulkhiout, S., Souilah, N., & Benali, M. (2018). Retrospective study of epidemiological, clinicopathological and biological profiles of 62 colorectal cancers cases in Jijelprovence (Algeria). *Journal of Fundamental and Applied Sciences*, 10(1), 59-82.

Adam, R., Levi, F., Navaro, F., Brienza, S., Lecouturier, S., & Depres-Brummer, P. (1992). Traitement combiné des métastases hépatiques non résécables de cancer colorecta par chronochimiothérapiesystémiqueethépatectomiesecondaire. *Gastroenterol Clin Biol*, 16, A46-A46.

Al Kattar, S., Jurjus, R., Pinon, A., Leger, D. Y., Jurjus, A., Boukarim, C., Diab-Assaf, M., & Liagre, B. (2020). Metformin and probiotics in the crosstalk between colitis-associated colorectal cancer and diabetes in mice. *Cancers*, 12(7), 1857.

Algire, C., Amrein, L., Bazile, M., David, S., Zakikhani, M., & Pollak, M. (2011). Le régime alimentaire et l'expression tumorale de LKB1 interagissent pour déterminer la sensibilité aux effets antinéoplasiques de la metformine in vivo. *Oncogène*, 30 (10), 1174-1182.

Aparicio, T. (2018). Traitement personnalisé du cancer colorectal. *Côlon& Rectum*, 12(3), 137.

B

Baker, C., Retzik-Stahr, C., Singh, V., Plomondon, R., Anderson, V., & Rasouli, N. (2021). Should metformin remain the first-line therapy for treatment of type 2 diabetes?. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 12, 2042018820980225.

Barré, S., Leleu, H., Vimont, A., Kaufmanis, A., Gendre, I., Taleb, S., & De Bels, F. (2020). Estimation de l'impact du programme actuel de dépistage organisé du cancer colorectal. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 68(3), 171-177

Belhamidi, M. S., Sinaa, M., Kaoukabi, A., Krimou, H., Menfaa, M., Sakit, F., & Choho, A. (2018). Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer colorectal: à propos de 36 caswe. *The Pan African Medical Journal*, 30.

Benelkhaiat, R., Rabbani, K., Nasrollah, N., Finech, B., Louzi, A., & Dafali, A. E. I. (2010). Les cancers digestifs dans la région de Marrakech. *Journal Africain du Cancer/African Journal of Cancer*, 2(3), 160-165.

Berster, J. M., & Göke, B. (2008). Type 2 diabetes mellitus as risk factor for colorectal cancer. *Archives of physiology and biochemistry*, 114 (1), 84-98.

Bert, M., Devilliers, H., Orry, D., Rat, P., Facy, O., & Ortega-Deballon, P. (2020). L'inflammation préopératoire est un facteur indépendant de mauvais pronostic après chirurgie pour cancer colorectal. *Journal de Chirurgie Viscérale*.

Besson, D. (2013). *Étude du protéome de tumeurs colorectales* (Doctoral dissertation, Université d'Angers).

Bialé, L., Glanowski, C., Jamakorzian, C., Lemée, M., Banal, F., & Bordier, L. (2021). Ostéoporose et diabète. *Médecine des Maladies Métaboliques*.

Binefa, G., Rodríguez-Moranta, F., Teule, À., & Medina-Hayas, M. (2014). Colorectal cancer: from prevention to personalized medicine. *World journal of gastroenterology: WJG*, 20(22), 6786.

Bodmer, M., Meier, C., Krähenbühl, S., Jick, S. S., & Meier, C. R. (2010). Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer. *Diabetes care*, 33(6), 1304-1308.

Boitard, C. (2020). Les diabètes: de la génétique à l'environnement. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 204(5), 493-499.

Bouchouk, M., Bougheriou, L., & Djoudad-Kadji, H. E. (2017). Aspects anatomohistopathologiques du cancer colorectal.

Bous, A. (2013). Facteurs de non-participation au dépistage organisé du cancer colorectal : point de vue des patients en Haute-Normandie. *Médecine humaine et pathologie*. Université de Rouen.

Brooker, C. (2000). *Le corps humain: Étude, structure et fonction*. De Boeck Supérieur.

C

Cahill, D. P., Lengauer, C., Yu, J., Riggins, G. J., Willson, J. K., Markowitz, S. D., ... & Vogelstein, B. (1998). Mutations of mitotic checkpoint genes in human cancers. *Nature*, 392(6673), 300-303.

Camilo A et Thomas P. (2016). *Mémento de pathologie*. VG, 111.

Catalano, V., Loupakis, F., Graziano, F., Torresi, U., Bissoni, R., Mari, D., Fornaro, L., Baldelli, A. M., Giordani, P., Rossi, D., Alessandrini, P., Giustini, L., Silva, R. R., Falcone, A., D'Emidio, S. & Fedeli, S. L. (2009). Mucinous histology predicts for poor response

rate and overall survival of patients with colorectal cancer and treated with first-line oxaliplatin-and/or irinotecan-based chemotherapy. *British journal of cancer*, 100(6), 881-887.

Chaput, N., Louafi, S., Bardier, A., Charlotte, F., Vaillant, J. C., Ménégau, F., & Taieb, J. (2009). Identification of CD8+ CD25+ Foxp3+ suppressive T cells in colorectal cancer tissue. *Gut*, 58(4), 520-529.

Chatignoux, E., Remontet, L., Colonna, M., Grosclaude, P., Cariou, M., Billot-Grasset, A., & Uhry, Z. (2019). Estimations régionales et départementales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France, 2007–2016. *Matériel et Méthodes. Saint-Maurice: Santé Publique France*

Chellappan, D. K., Yap, W. S., NA, B. A. S., Gupta, G., & Dua, K. (2018). Current therapies and targets for type 2 diabetes mellitus. *Panminervamedica*, 60(3), 117-131.

Consorti, F., Lorenzotti, A., Midiri, G., & Di Paola, M. (2000). Prognostic significance of mucinous carcinoma of colon and rectum: A prospective case-control study. *Journal of surgical oncology*, 73(2), 70-74.

Correard, F., & Estève, M. A. (2020). Les thérapeutiques du cancer. *Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie*, 36.

Currie, C. J., Poole, C. D., & Gale, E. A. M. (2009). The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 52(9), 1766-1777.

D

Darré, T., Amégbor, K., Napo-Koura, G., Bagny, A., Bouglouga, O., Lawson, A. L., & Allasani, F. (2014). Profil histo-épidémiologique des cancers colorectaux au Togo. *Journal Africain d'Hépatogastroentérologie*, 8(4), 226-229.

De Gramont A., Housset M., Nordlinger B., Rougier P. (2012). *Le cancer colorectal en question*. Foundation ARCAD 2012; 2^{ème} Ed: 1-73.

De Pergola, G., & Silvestris, F. (2013). Obesity as a major risk factor for cancer. *Journal of obesity*, 2013.

Denis, B., Gendre, I., & Perrin, P. (2017). Bilan des 18 premiers mois du programme français de dépistage du cancer colorectal par test immunologique. *Côlon & Rectum*, 11(2), 78-83.

Dienstmann, R., & Tabernero, J. (2016). Spectrum of gene mutations in colorectal cancer: implications for treatment. *The Cancer Journal*, 22(3), 149-155.

DominikKuhlmann, J., Hein, L., Kurth, I., Wimberger, P., &Dubrovska, A. (2016).Targeting cancer stem cells: promises and challenges.*Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 16(1), 38-58.

Dreyer, C., Afchain, P., Trouilloud, I., & André, T. (2016). Nouvelles classifications moléculaires du cancer colorectal, du cancer du pancréas et du cancer de l'estomac: vers un traitement à la carte?. *Bulletin du Cancer*, 103(7-8), 643-650.

E

Eaden, J. A., Abrams, K. R., & Mayberry, J. F. (2001). The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*, 48(4), 526-535.

El Brahimi, S., Smith, ML et Pinheiro, PS (2019). Rôle du diabète de type 2 préexistant dans la survie au cancer colorectal chez les Américains plus âgés: une étude de population SEER-Medicare 2002-2011. *Journal international des maladies colorectales*, 34 (8), 1467-1475.

Erdogan, A., & Lee, YY (2020). Anatomie et physiologie du côlon et du plancher pelvien. In *Clinical and Basic Neurogastroenterology and Motility* (pp. 113-126). Presseacadémique.

F

Fearon, E. R., & Vogelstein, B. (1990).A genetic model for colorectal tumorigenesis.*cell*, 61(5), 759-767.

Feng, K., Wei, YS, Hu, TG, Linhardt, RJ, Zong, MH et Wu, H. (2020). Systèmes d'administration ciblés sur le côlon pour les nutraceutiques : examen des véhicules actuels, des méthodes d'évaluation et des perspectives d'avenir. *Tendances en science et technologie alimentaires* , 102 , 203-222.

Flory, J., et Lipska, K. (2019). Metformin en 2019. *Jama* , 321 (19), 1926-1927.

Fodde, R., Smits, R., &Clevers, H. (2001). APC, signal transduction and genetic instability in colorectal cancer.*Nature reviews cancer*, 1(1), 55-67.

Foretz, M., &Viollet, B. (2014). Les nouvelles promesses de la metformine-Vers une meilleure compréhension de ses mécanismes d'action. *médecine/sciences*, 30 (1), 82-92.

Freeman, H. J. (2008). Colorectal cancer risk in Crohn's disease.*World journal of gastroenterology: WJG*, 14(12), 1810.

G

GHALEK, M. (2011). *Etude épidémiologique anatomopathologique et génotypique du cancer du côlon dans une population de l'Ouest Algérien* (Doctoral dissertation, Université d'Oran1-Ahmed Ben Bella).

Giovannucci, E., Harlan, D. M., Archer, M. C., Bergenstal, R. M., Gapstur, S. M., Habel, L. A., & Yee, D. (2010). Diabetes and cancer: a consensus report. *CA: a cancer journal for clinicians*, 60(4), 207-221.

Giusiano, S., Garcia, S., Andrieu, C., Dusetti, NJ, Bastide, C., Gleave, M., & Rocchi, P. (2012). La surexpression de TP53INP1 dans le cancer de la prostate est en corrélation avec des facteurs de mauvais pronostic et est prédictive d'une rechute biologique du cancer. *La Prostate* , 72 (2), 117-128.

GLOBOCAN.The Global Cancer Observatory; 2020. gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations/.

H

HARRAK, S. (2015). *Etude épidémiologique des cancers colorectaux à propos de 339 cas* (Doctoral dissertation).

Higurashi, T., & Nakajima, A. (2018). Metformine et cancer colorectal. *Frontières en endocrinologie* , 9 , 622. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00622>

Hill, M. J., Morson, B. C., & Bussey, H. J. R. (1978). Aetiology of adenoma—carcinoma sequence in large bowel. *The Lancet*, 311(8058), 245-247.

Honjo, S., Ajani, J. A., Scott, A. W., Chen, Q., Skinner, H. D., Stroehlein, J., Johnson, R. L., & Song, S. (2014). Metformin sensitizes chemotherapy by targeting cancer stem cells and the mTOR pathway in esophageal cancer. *International journal of oncology*, 45 (2), 567-574

Hou, Y. C., Hu, Q., Huang, J., Fang, J. Y., & Xiong, H. (2017). Metformin therapy and the risk of colorectal adenoma in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *Oncotarget*, 8 (5), 8843.

I

Ikenoue, T., Kanai, F., Hikiba, Y., Obata, T., Tanaka, Y., Imamura, J., ... & Omata, M. (2005). Analyse fonctionnelle des mutations du gène PIK3CA dans le cancer colorectal humain. *Recherches sur le cancer* , 65 (11), 4562-4567.

Inzucchi S. E. (2017). Is It Time to Change the Type 2 Diabetes Treatment Paradigm? No! Metformin Should Remain the Foundation Therapy for Type 2 Diabetes. *Diabetes care*, 40(8), 1128–1132.

J

Jass, J. R. (2007). Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology*, 50(1), 113-130.

Jiang, LL et Liu, L. (2020). Effet de la metformine sur les cellules souches : mécanisme moléculaire et perspective clinique. *World Journal of Stem Cells*, 12 (12), 1455.

Johncilla, M., & Yantiss, R. K. (2020). Histology of Colorectal Carcinoma: Proven and Purported Prognostic Factors. *Surgical Pathology Clinics*, 13(3), 503-520.

Julien, L. A., & Roux, P. P. (2010). mTOR, the mammalian target of rapamycin. *Medecine Sciences: M/S*, 26(12), 1056-1060.

K

Karoui, M., Tresallet, C., Brouquet, A., Radvanyi, H., & Penna, C. (2007). Carcinogénèse colorectale: 2. Mécanismes génétiques et épigénétiques de la progression tumorale et classification moléculaire des cancers colorectaux. *Journal de Chirurgie*, 144(2), 97-104.

Kühnel, W. (2009). *Atlas de poche d'histologie* (p. 1). Flammarion médecine-sciences.

L

Laurent-Puig, P., Agostini, J., & Maley, K. (2010). Oncogénèse colorectale. *Bulletin du cancer*, 97(11), 1311-1321.

Li, C., Dong, Y., Wang, L., Xu, G., Yang, Q., Tang, X., & Cong, Z. (2019). Ginsenoside metabolite compound K induces apoptosis and autophagy in non-small cell lung cancer cells via AMPK–mTOR and JNK pathways. *Biochemistry and Cell Biology*, 97(4), 406-414.

Liang, P. S., Chen, T. Y., & Giovannucci, E. (2009). Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: Systematic review and meta-analysis. *International journal of cancer*, 124(10), 2406-2415.

Lièvre, A., & Laurent-Puig, P. (2010). La voie de signalisation RAS/MAPK. *Cancero digest*.

Lv, Z., & Guo, Y. (2020). La metformine et ses bienfaits pour diverses maladies. *Frontières en endocrinologie*, 11, 191.

M

Mahadevan, V. (2020). Anatomie du rectum et du canal anal. *Chirurgie (Oxford)*, 38 (1), 7-11.

Maida, M., Macaluso, F. S., Ianiro, G., Mangiola, F., Sinagra, E., Hold, G., Maida, C., Cammarota, G., Gasbarrini, A., & Scarpulla, G. (2017). Screening of colorectal cancer: present and future. *Expert review of anticancer therapy*, 17(12), 1131–1146.

Mazri, C., Chimbo, S., & Medjkouh, H. (2020). Etude epidemiologique du cancer colorectal, dans la wilaya de bouira en algerie et l'influence de l'alimentation. *Algerian Journal of Environmental Science and Technology*, 6(4).

Meddah, D., Meddah, B., Touil, A. T., Ghalek, M., & Sahraoui, T. (2009). Étude épidémiologique du cancer du côlon chez des patients de l'Ouest algérien. *Journal africain du cancer/African Journal of Cancer*, 1(1), 31-35.

Memmott, R. M., Mercado, J. R., Maier, C. R., Kawabata, S., Fox, S. D., & Dennis, P. A. (2010). Metformin prevents tobacco carcinogen-induced lung tumorigenesis. *Cancer prevention research*, 3(9), 1066-1076.

Mohan, H. M., Evans, M. D., Larkin, J. O., Beynon, J., & Winter, D. C. (2013). Multivisceral resection in colorectal cancer: a systematic review. *Annals of surgical oncology*, 20(9), 2929-2936.

Morere J-F et Mitry E. (2010). Les cancers digestifs des sujets âgés. *Springer*, 26.

O

Olivier, S., Mir, A. M., Michalski, J. C., & Lefebvre, T. (2011). Signalisation et prédispositions métaboliques liées au cancer colorectal. *médecine/sciences*, 27(5), 514-520.

Olschwang, D. S., & Philip, P. T. (2004). Cancer du côlon héréditaire non polyposique (Syndrome HNPCC).

P

Peng, M., Darko, K. O., Tao, T., Huang, Y., Su, Q., He, C., Yin, T., Liu, Z., & Yang, X. (2017). Combination of metformin with chemotherapeutic drugs via different molecular mechanisms. *Cancer treatment reviews*, 54, 24-33.

Piawah, S., & Venook, A. P. (2019). Targeted therapy for colorectal cancer metastases: A review of current methods of molecularly targeted therapy and the use of tumor biomarkers in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer*, 125(23), 4139-4147.

Pierre, F., & Jan, G. (2019). Viandes rouges, charcuteries et cancer du côlon: rôle central du couple fer héminique/péroxydation lipidique. Vers une prévention par le calcium et les probiotiques des produits laitiers?. *In invitation CNIEL* (p. np).

Pietge, H., Rickenbacher, A., Turina, M., & Misselwitz, B. (2017). Le cancer colorectal. *In Forum Médical Suisse* (Vol. 17, No. 44, pp. 943-952). EMH Media.

Pocock, G. and C.D. Richards (2004). "Intestin et nutrition." *Physiologie humaine, les fondements de la médecine*, 399-444.

Poynter, J. N., Haile, R. W., Siegmund, K. D., Campbell, P. T., Figueiredo, J. C., Limburg, P., & Colon Cancer Family Registry. (2009). Associations between smoking, alcohol consumption, and colorectal cancer, overall and by tumor microsatellite instability status. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 18(10), 2745-2750.

Q

Queiroz, E. A., Puukila, S., Eichler, R., Sampaio, S. C., Forsyth, H. L., Lees, S. J., & Khaper, N. (2014). Metformin induces apoptosis and cell cycle arrest mediated by oxidative stress, AMPK and FOXO3a in MCF-7 breast cancer cells. *PloS one*, 9(5), e98207.

R

Racine, G. (2015). *Présentation d'une classe thérapeutique innovante dans le traitement du diabète de type 2: les inhibiteurs de la DPP-4* (Doctoral dissertation, Université Toulouse III-Paul Sabatier).

Rao, C. V., Yamada, H. Y., Yao, Y., & Dai, W. (2009). Enhanced genomic instabilities caused by deregulated microtubule dynamics and chromosome segregation: a perspective from genetic studies in mice. *Carcinogenesis*, 30(9), 1469-1474.

Rena, G., Hardie, D. G., & Pearson, E. R. (2017). The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*, 60(9), 1577–1585.

Rennert, G., Rennert, H. S., Gronich, N., Pinchev, M., & Gruber, S. B. (2020). Use of metformin and risk of breast and colorectal cancer. *Diabetes research and clinical practice*, 165, 108232. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108232>

Rosen, R. D., & Sapiro, A. (2020). TNM Classification. *StatPearls* [Internet].

S

Sahra, I. B., Le Marchand-Brustel, Y., Tanti, J. F., & Bost, F. (2010). Metformin in cancer therapy: a new perspective for an old antidiabetic drug?. *Molecular cancer therapeutics*, 9(5), 1092-1099.

Sahra, I. B., Regazzetti, C., Robert, G., Laurent, K., Le Marchand-Brustel, Y., Auberger, P., & Bost, F. (2011). Metformin, independent of AMPK, induces mTOR inhibition and cell-cycle arrest through REDD1. *Cancer research*, 71(13), 4366-4372.

Said, B. M., Mohamed, S., Abdessamad, K., Hicham, K., Mohamed, M., Farid, S., & Abdelkrim, C. (2018). Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer colorectal: à propos de 36 caswe. *The Pan African Medical Journal*, 30.

Santarelli, R. L., Pierre, F., & Corpet, D. E. (2008). Processed meat and colorectal cancer: a review of epidemiologic and experimental evidence. *Nutrition and cancer*, 60(2), 131-144.

Sentissi, S., Galab, M., Amrani, L., Chaoui, Z., Kabbaj, N., Guedira, M., & Ibrahimi, A. (2009). Epidemiological characteristics profile of the colorectal cancer: A multicentric study. *Arab Journal of Gastroenterology*, 2(10), AB11.

Shen, P., Reineke, LC, Knutsen, E., Chen, M., Pichler, M., Ling, H., & Calin, GA. (2018). La metformine bloque la synthèse de la protéine MYC dans le cancer colorectal via la signalisation mTOR-4EBP-eIF4E et MNK1-eIF4G-eIF4E. *Oncologie moléculaire*, 12 (11), 1856-1870.

Simon, D. (2009). Diabète et cancer: Diabetes mellitus and cancer. *Médecine des maladies Métaboliques*, 3(3), 320-327.

Sjoblom T., Jones S., Wood L-D., Parsons D-W., Lin J., Barber T-D et al. (2006). The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science*, 314: 268-74.

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, RL, Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A & Bray, F. (2021). Statistiques mondiales sur le cancer 2020 : estimations GLOBOCAN de l'incidence et de la mortalité dans le monde pour 36 cancers dans 185 pays. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71 (3), 209-249.

T

Tebibel, S., Zouaghi, Y., Atallah, S., Mechat, C., Messaoudi, S., & Kabbouche, S. (2014). Colorectal cancer: Epidemiological study, clinical, pathological and immunohistochemical.

Examination in patients of Eastern Algeria. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 26 (2): 13-18.

Tenenbaum, M., Bonnefond, A., Froguel, P., & Abderrahmani, A. (2018). Physiopathologie du diabète. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2018(502), 26-32.

Thiam, I., Doh, K., Dial, C., Gaye, A. M., Kammoun, C., & Woto-Gaye, G. (2014). Profils morpho-épidémiologiques des cancers du sujet âgé à Dakar. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement*, 12(4), 354-360

Tougeron D. (2014). Carcinogénèse colorectale, données fondamentales. EMC. *Gastro-entérologie*, 9 (3) : 1 - 5.

Tremblay, D. (2020). Effets transcriptomiques de l'entraînement par intervalles à haute intensité sur les monocytes de femmes âgées ayant un diabète de type 2.

V

Vassos, N., & Piso, P. (2018). Cancer colorectal métastatique au péritoine : options thérapeutiques actuelles. *Options de traitement actuelles en oncologie* , 19 (10), 1-18.

Verret, J. M. (2014). *Apport d'un capteur endoluminal pour l'observation de la paroi colorectale par imagerie et spectrométrie de résonance magnétique* (Doctoral dissertation, Université Claude Bernard Lyon 1).

Viguié J., Bourlier P., Karsenti D., De Calan 1., Danquechin Dorval E.2003. « Cancer du côlon » Encycl. méd Chir. *Gastro-entérologie*, 68(9) : 10-18.

W

Walther, A., Johnstone, E., Swanton, C., Midgley, R., Tomlinson, I., et Kerr, D. (2009). Marqueurs génétiques pronostiques et prédictifs du cancer colorectal. *Nature Reviews Cancer* , 9 (7), 489-499.

Wang, YW, He, SJ, Feng, X., Cheng, J., Luo, YT, Tian, L. et Huang, Q. (2017). Metformine : une revue de ses indications potentielles. *Conception, développement et thérapie de médicaments* , 11 , 2421.

Waters, K. M., Kim, S. A & Guindi, M. (2019). The Anatomy and Development of the Colon and Rectum. *Encyclopedia of Gastroenterology*, 2nd Edition

X

Xie, W., Wang, L., Sheng, H., Qiu, J., Zhang, D., Zhang, L., ... & Zhang, K. (2017). Metformin induces growth inhibition and cell cycle arrest by upregulating microRNA34a in renal cancer cells. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 23, 29.

Xie, L., Villeneuve, P. J., & Shaw, A. (2009). Survival of patients diagnosed with either colorectal mucinous or non-mucinous adenocarcinoma: a population-based study in Canada. *International journal of oncology*, 34(4), 1109-1115.

Xu, X., Wang, G., Zhou, T., Chen, L., Chen, J., & Shen, X. (2014). Novel approaches to drug discovery for the treatment of type 2 diabetes. *Expert opinion on drug discovery*, 9(9), 1047-1058.

Y

Yang, L., Shi, P., Zhao, G., Xu, J., Peng, W., Zhang, J., & Cui, H. (2020). Cibler les voies des cellules souches cancéreuses pour le traitement du cancer. *Transduction du signal et thérapie ciblée*, 5 (1), 1-35.

Yang, LI et Moïse, HL (2008). Facteur de croissance transformant β : suppresseur ou promoteur de tumeur ? Les cellules immunitaires de l'hôte sont-elles la réponse ?. *Recherche sur le cancer*, 68 (22), 9107-9111.

Yuan, H., Han, Y., Wang, X., Li, N., Liu, Q., Yin, Y., & Qin, J. (2020). SETD2 limite les métastases du cancer de la prostate en intégrant les voies de signalisation EZH2 et AMPK. *Cellule cancéreuse*, 38 (3), 350-365.

Z

Zhu, B., Wu, X., Wu, B., Pei, D., Zhang, L., & Wei, L. (2017). The relationship between diabetes and colorectal cancer prognosis: a meta-analysis based on the cohort studies. *PloS one*, 12 (4).

Résumé

Le CCR forme un problème de santé public en Algérie et dans le monde entier, la fréquence de cette pathologie s'augmente progressivement d'une année à l'autre. Dans notre travail nous sommes intéressés à décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques et anatomopathologiques des patients atteints de CCR pris en charge au niveau de l'hôpital Mohammed Seddik Benyahia dans la wilaya de Jijel pendant une période de 4 ans (2017 - 2020). Nous avons remarqué que le CCR était le cancer le plus fréquent dans les cancers digestifs, avec une prédominance masculine et une moyenne d'âge entre 65-75 ans. Nos résultats ont montré un taux d'incidence plus élevé en 2020. La forme Ulcéro-Bourgeonante est la forme la plus fréquente représentait 69,27%, ensuite la forme Ulcéro-Infiltrant dans le deuxième rang avec 15,13%, suivie par les formes Bourgeonnantes et Sténosantes avec 5,69% et 5,32% respectivement. Afin de voir l'effet protecteur de la metformine dans le CCR. Une étude histologique a été effectuée chez deux patients le premier atteint de CCR et le deuxième patient est un diabétique atteint de CCR traité par la metformine, cette étude nous a permis de constater une diminution de prolifération et de progression ganglionnaires et métastatique chez le patient diabétique utilisant la metformine par rapport aux non diabétiques.

Mot clés: CCR, metformine, étude histologique.

Summary

CRC is a public health problem in Algeria and the whole world, the frequency of this pathology increases gradually from a year to another. In our work, we were interested in describing the epidemiological, clinical, paraclinical and anatomopathological aspects of patients with CRC treated at the hospital of Jijel Mohammed Seddik Benyahia for a period of 4 years (2017-2020). We found that CRC was the most common cancer in digestive cancers, with a male predominance and an average age between 65-75 years. Our results showed a higher incidence rate in 2020. The Ulcéro-Bourgeonante form is the most frequent form represented 69.27%, then the Ulcéro-Infiltrant form in the second row with 15.13%, followed by the Bourgeonnantes and Sténosantes forms with 5.69% and 5.32% respectively. To know the protective effect of metformin in CRC. A histological study was carried out in two patients, the first with CRC and the second patient is a diabetic with CRC treated with metformin, this study allowed us to observe a decrease in proliferation, and lymph node progression and metastatic in diabetic patients using metformin compared to non-diabetics.

Keywords: CRC, metformin, histological study.

المخلص

يشكل سرطان القولون والمستقيم مشكلة للصحة العامة في الجزائر وحول العالم، تزداد وتيرة هذه الحالة المرضية تدريجياً من سنة إلى أخرى. في عملنا، كنا مهتمين بوصف الجوانب الوبائية والسريية والتشريحية لمرضى السرطان الذين يتلقون العلاج على مستوى مستشفى محمد الصديق بن يحيى بولاية جيجل لمدة أربعة سنوات (2017-2020) لقد لاحظنا أن سرطان القولون والمستقيم هو السرطان الأكثر شيوعاً بين سرطانات الجهاز الهضمي وأن نسبة إصابة الرجال هي الأعلى ومتوسط العمر بين 65-75 سنة. أظهرت نتائجنا ارتفاع معدل الإصابة في عام 2020. الشكل البرعم القرصي هو الشكل الأكثر شيوعاً ويمثل 69.27%، ثم شكل الارتشاح القرصي في الصف الثاني بنسبة 15.13%، تليها أشكال بنسبة 5.69% و5.32% على التوالي أجريت دراسة نسيجية على مريضين الأول مصاب بسرطان القولون والمستقيم والمريض الثاني مصاب بمرض السكري تمعالجه "بالميتفورمين" مع سرطان القولون والمستقيم، سمحت لنا هذه الدراسة بملاحظة انخفاض في تكاثر العقدة الليمفاوية وتطورها وانتشارها عند مرضى السكري الذين يستخدمون "الميتفورمين" مقارنة بغير مرضى السكري.

الكلمات المفتاحية: سرطان القولون والمستقيم، ميتفورمين، الدراسة النسيجية.