

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى جيجل

Faculté des Sciences de la Nature et de la
Vie
Département : Biologie Moléculaire et
Cellulaire



كلية علوم الطبيعة و الحياة
قسم: البيولوجيا الجزيئية و الخلوية

Mémoire de Master

Filière : Sciences Biologiques

Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Thème

COVID-19 et prise en charge des patients atteints de CCR
au niveau de la wilaya de Jijel

Membres de Jury

Présidente : Mme. BENSEGHIER Salima

Examinatrice: Mme. BENSAM Moufida

Encadrante : Dr. ABBES Arbia

Présenté par :

Mme. ZEGGAI Zineb

Année Universitaire : 2022-2023

Numéro d'ordre (bibliothèque) :

Remerciements

Avant tout, je remercie Dieu le tout puissant pour m'avoir aidé à réaliser ce modeste travail.

Tout d'abord, ce travail n'aurait pas vu le jour sans l'encadrement de **Madame ABBES Arbia**, Docteur au département de Biologie Moléculaire et cellulaire, Faculté des Sciences de la nature et de la vie, Université Mohamed Seddik Benyahia de Jijel. Je la remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant mon élaboration de ce mémoire.

Je suis très honoré à remercier :

Mme BENSEGHIER Salima, Docteur, à l'Université Mohamed Seddik Benyahia de Jijel, pour le grand privilège qu'elle m'a fait d'avoir acceptée la présidence de mon jury de soutenance. Qu'elle soit assurée de mon respectueuse considération.

Mme BENSAM Moufida, Docteur, à l'Université Mohamed Seddik Benyahia de Jijel, d'avoir accepté de consacrer du temps à examiner et juger ce travail.

Je tiens aussi à remercier les médecins **SLAMI** et **AZZOUZA** ainsi qu'au chef service et toutes les infirmières et assistantes médicale « **ZINEB** et **RACHA** » du service d'oncologie à l'hôpital Mohamed Seddik Ben Yahya à Jijel.

Merci pour votre présence et votre soutien.

Dédicace

Je dédie ce travail, comme preuve de respect, de gratitude, et de reconnaissance

À mes très chers parents

À mes frères

À mes sœurs

À mon cher mari, pour la patience et le soutien dont il a fait preuve pendant toute la durée de ce travail et à qui je voudrais exprimer mes affections et mes grâces.

À mes très chers enfants

À tous ceux qui, ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail

Merci infiniment.

APC : Adenomatous Polyposis Coli.

CA19-9 : Carbohydrate Antigen 19-9.

CCR : Cancer Colorectal.

CIN : Chromosomal Instability.

COVID-19 : Corona Virus Disease 2019.

EGF: Epidermal growth factor.

FAP : Familial Adenomatous Polyposis.

MAPK: Mitogen-activated protein kinase.

MMR : Système MisMatch Repair.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PI3K: Phosphatidyl inositol 3 kinase.

SARS-CoV-2 : Sever Acute Respiratory Syndrome Coronavirus.

TGF β : Transforming Growth Factor beta

TNM : Tumor (tumeur), Node (ganglion), Metastasis (métastase).

TP53: Tumor protein p53.

Wnt: Wingless-related MMTV integration site.

Fig. 1. Incidence et mortalité du CCR dans le monde par rapport aux autres types de cancer.....	3
Fig. 2. Nouveaux cas du cancer colorectal en 2020 chez les deux sexes en Algérie par rapport aux différents types de cancer.....	4
Fig. 3. Stades de CCR.....	7
Fig. 4. Mécanismes d'initiation et de progression tumorale du CCR.....	12
Fig. 5. Structure du génome du SARS-CoV-2.....	18
Fig. 6. Dessins schématiques de la structure du SARS-CoV-2.....	19
Fig. 7. Cycle de réplication du SARS-CoV-2.	22
Fig. 8. Répartition géographique du nombre de cas Covid19 par communes de la wilaya de Jijel (2020, 2022).....	27
Fig. 9. Représentation graphique du nombre de cas RT-PCR positif et de décès de 2020, 2021 et 2022 par mois.	28
Fig. 10. Représentation de l'évolution chronologique de taux des CCR.....	29
Fig. 11. Nombre de cas de CCR diagnostiqués mensuellement dans les périodes pandémiques ainsi que le nombre de cas confirmés de COVID-19 pendant la même période.....	30
Fig. 12. Répartition des CCR selon la tranche d'Age au moment du diagnostic en période pré-pandémique et pandémique.....	32
Fig. 13. Répartition des stades du CCR au moment du diagnostic en période pré-pandémique et pandémique.....	33
Fig. 14. Répartition de la localisation du CCR au moment du diagnostic en période pré-pandémique et pandémique	34
Fig. 15. Les changements du rythme intestinal (symptômes) au moment du diagnostic de CCR en période pré-pandémique et pandémique	35

Tableau 1. Estimation du nombre de nouveaux cas des cancers colorectaux entre 2020 et 2040.....	4
Tableau 2. Principales chimiothérapies utilisées dans le traitement du cancer colorectal.....	10
Tableau 3. Caractéristiques démographiques et cliniques de tous les cas (103) de CCR diagnostiqués au cours des deux périodes.....	31
Tableau 4. Caractéristiques démographiques et cliniques des cas de CCR infectés par le virus SARS-CoV-2.....	38

Sommaire

Remerciements

Dédicace

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1

Revue bibliographique

Chapitre I. Cancer colorectal	3
I.1. Epidémiologie du CCR.....	3
I.2. Facteurs de risque des CCR.....	4
I.3. Classification clinique.....	5
I.3.1. Classification TNM.....	7
I.4. Symptômes et diagnostic du CCR.....	8
I.4.1. Symptômes.....	8
I.4.2. Diagnostic.....	8
I.4.2.1. Coloscopie.....	8
I.4.2.2. Sigmoidoscopie.....	8
I.4.2.3. Examen biologique.....	8
I.4.2.4. Examen anatomopathologique.....	9
I.5. Traitement du CCR.....	9
I.5.1. Chirurgie.....	9
I.5.2. Chimiothérapie.....	9
I.5.3. Radiothérapie	10
I.5.4. Nouvelles approches thérapeutique.....	10
I.5.4.1. Immunothérapie	10
I.5.4.2. Thérapie Ciblée.....	11
I.6. Cancérogénèse colorectale.....	11
I.6.1. Etapes de carcinogénèse colorectal	11

I.7. Mécanismes moléculaires de la cancérogenèse colorectal.....	12
I.7.1. Voie de l'instabilité chromosomique (CIN)	12
I.7.2. Voie d'instabilité des microsatellites (MSI).....	12
I.7.3. Inactivation par mutation des gènes MMR (Syndrome de Lynch)	13
I.7.4. Voie de la méthylation des îlots CpG (CIMP).....	13
I.7.5. Mutation activatrice de KRAS.....	14
I.7.6. Rôle des micro-ARN dans le carcinome colorectal	14
I.8. Voies de signalisations	14
I.8.1. Voie Wnt/ β -caténine	15
I.8.2. Voies de MAPK et PI3K.....	15
I.8.3. Voie TGF- β	16
I.8.4. Voie de p53.....	16
Chapitre II. Généralités sur le coronavirus.....	17
II.1. Définition de la COVID-19.....	17
II.2. Epidémiologie.....	17
II.3. Structure virale et organisation génomique.....	18
II.3.1. Structure.....	18
II.4. Physiopathologie.....	20
II.4.1. Attachement et pénétration.....	20
II.4.2. Réplication du génome viral.....	21
II.4.3. Formation et excrétion de nouveaux virions	21
II.5. Diagnostic de la maladie	22
II.5.1. Diagnostic moléculaire.....	23
II.5.2. Tests antigéniques	23
II.5.3. Tests immunologiques ou sérologiques.....	24
II.5.4. Dosage immuno-enzymatique (ELISA).....	24
II.5.5. Test d'imagerie radiologique.....	24
III. Matériel et méthodes	
III.1. Population et type d'étude.....	25
III.2. Recueil des données.....	25
III.2.1. Critères d'inclusion.....	25

III.2.2. Critères d'exclusion.....	26
III.3. Analyses statistiques.....	26
IV. Résultats et discussion	
IV.1. Répartition géographique des cas COVID-19 dans la wilaya de Jijel	27
IV.2. Nombre de cas RT-PCR positif et de décès par COVID-19 à Jijel.....	28
IV.3. Répartition des CCR en fonction des données épidémiologique	28
IV.4. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients atteints de CCR.....	30
IV.5. Répartition des patients atteints du CCR selon la localisation de CCR dans les deux périodes pré-pandémique et pandémique	34
IV.6. Effet de l'infection par SARS-CoV-2 sur quelques caractéristiques cliniques des cas de CCR	36
Conclusion	40
Références bibliographiques	41
Annexe	

Introduction

En 2020, la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) causée par un syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus 2 (SARS-CoV-2), est devenue l'entité clinique la plus étudiée. C'est une infection qui se propage facilement avec un taux de mortalité important, elle a provoqué la panique mondiale rarement vu auparavant (Liang *et al.*, 2020). Les malades de cancer s'interrogent: sont-ils particulièrement "à risque"? Faut-il continuer les traitements, chimiothérapie ou immunothérapie qui font diminuer les défenses immunitaires (Liang *et al.*, 2020). La COVID-19 est une maladie récente. Nous n'avons pas encore suffisamment de connaissances sur ce virus et en particulier sur ses éventuels liens avec le cancer : c'est pour cela qu'il est difficile d'avoir dès maintenant une vision scientifiquement fondée (Liang *et al.*, 2020).

Le cancer colorectal (CCR) est le 3^{ème} cancer le plus répandu dans le monde, se classant au 2^{ème} rang en termes de mortalité (Sung *et al.*, 2021). Son incidence augmente parallèlement au progrès économique, de sorte que son incidence globale devrait nettement augmenter dans les années à venir (Arnold *et al.*, 2017). En Algérie, selon GLOBOCAN (2020), le CCR occupe la 3^{ème} place en termes d'incidence, mais le 2^{ème} en termes de mortalité chez les deux sexes (GLOBOCAN, 2020). Dans la wilaya de Jijel, une étude rétrospective et descriptive menée par Abbes et ses collaborateurs, a démontré que le CCR occupaient la 2^{ème} place par rapport à l'ensemble des cancers et la 1^{ère} place parmi les cancers digestifs avec une prédominance masculine (Abbes *et al.*, 2018).

Depuis décembre 2019, la nouvelle maladie COVID-19, causée par le virus SARS-CoV-2, se propage dans le monde entier. En mars 2020, elle a été déclarée pandémie par l'Organisation mondiale de la santé (Guan *et al.*, 2020). La pandémie de COVID-19 a posé un défi sans précédent à la plupart des systèmes de santé, entraînant la réduction d'échelle de presque toutes les autres activités cliniques. Les programmes de dépistage du CCR dans le monde ont été suspendus (Alkatout *et al.*, 2021). Plusieurs études ont rapporté une diminution du diagnostic de CCR jusqu'à 20 à 40 % pendant la pandémie de COVID-19 dans la même population, reflétant des cas de CCR sous-diagnostiqués (Ruiz-Medina et Kempf, 2021).

Cette étude avait pour but d'évaluer l'impact de l'épidémie de coronavirus sur la prise en charge des patients atteints de CCR et si cette pandémie a entraînée une modification du taux de diagnostic et de la présentation du CCR dans la wilaya de Jijel, nous avons entrepris une étude épidémiologique des CCR en comparant les périodes pandémique et pré-pandémique de même durée. Le critère d'évaluation secondaire était d'analyser et de comparer le stade du CCR au moment du diagnostic entre les deux périodes et l'impact de la diminution du diagnostic pendant la pandémie sur l'avancement des stades de CCR en période post-pandémique.

Ce manuscrit comporte quatre parties principales. La première est une revue bibliographique, consacrée à une synthèse riche et actualisée des données de la littérature concernant les différents aspects de CCR (Epidémiologie, Biologie Moléculaire,...), COVID-19 (Epidémiologie, structure, physiopathologie,.....). La seconde décrit l'essentiel des méthodes employées, alors que la troisième présente et discute les résultats obtenus. Enfin, la dernière est une conclusion générale qui tentait d'apporter une analyse globale et horizontale de l'ensemble des données obtenues.

Revue bibliographique

I.1. Épidémiologie du CCR

Le CCR est le troisième cancer le plus fréquemment diagnostiqué au cours des dernières années et la deuxième cause de décès par cancer dans le monde. Selon les estimations de GLOBOCAN (Global Cancer Observatory) en 2020, plus de 1.9 million nouveaux cas de CCR et 935000 décès (515637 hommes et 419536 femmes) ont été enregistrés (Fig.01). Géographiquement, les taux les plus élevés de ce type de CCR sont observés dans les régions européennes, en Australie, Nouvelle Zélande et en Amérique du Nord. Le taux d'incidence du cancer du rectum a une distribution semblable, bien que le taux en Asie de l'Est se classe parmi les plus élevés. Le taux d'incidence de CCR tend à être faible dans la plupart des régions d'Afrique et en Asie (Sung *et al.*, 2021 ; Xi et Xu, 2021).

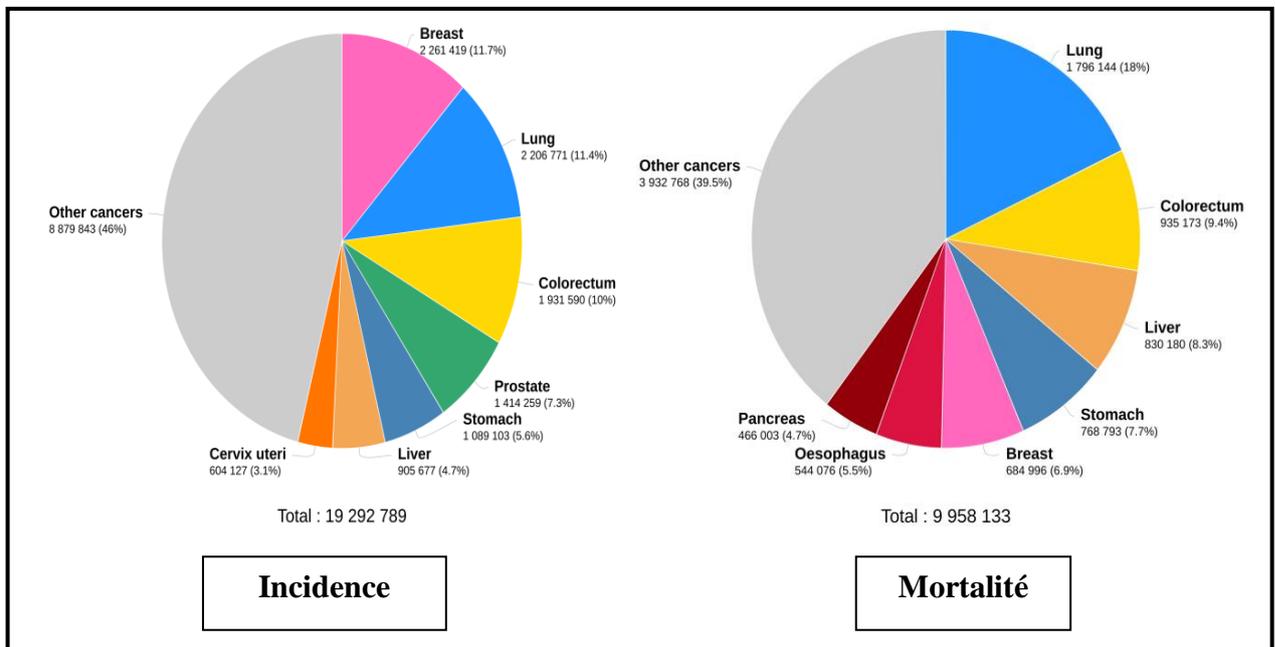


Fig. 01. Incidence et mortalité du CCR dans le monde par rapport aux autres types de cancer (GLOBOCAN, 2020).

En Algérie, le CCR est classée au 2^{ème} rang des cancers les plus fréquents après le cancer du sein, donc il constitue de plus en plus un problème majeur de santé publique par sa fréquence et sa gravité (GLOBOCAN, 2020). L'incidence du CCR était estimée à 6526 (11.2%) nouveaux cas par an : il représente le troisième cancer chez les hommes (3458 cas soit 12.7%) après le cancer du poumon et de la prostate, et le deuxième chez les femmes (3068 cas soit 9.9%) après le cancer du sein (Fig. 02). La mortalité par CCR en Algérie se situe au 3^{ème} rang avec 6386 décès estimés en 2020, tous sexes confondus, derrière le cancer du sein et le cancer du poumon (GLOBOCAN, 2020).

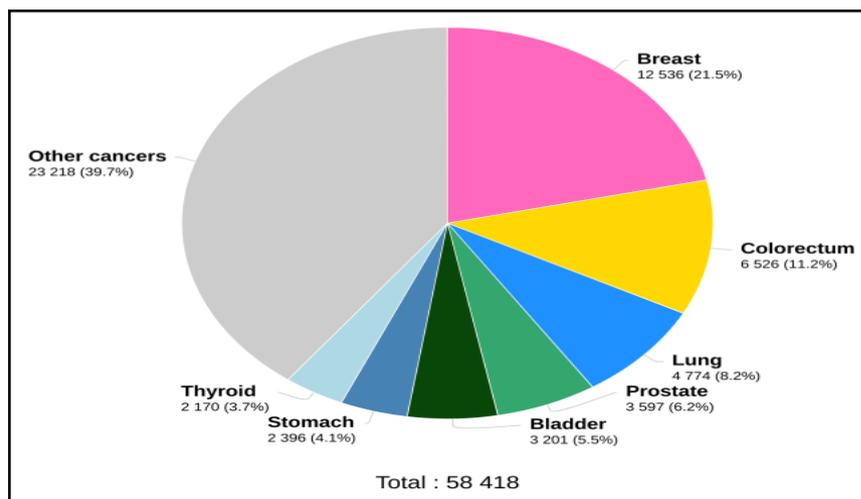


Fig. 02. Nouveaux cas du cancer colorectal en 2020 chez les deux sexes en Algérie par rapport aux différents types de cancer (GLOBOCAN, 2020).

Selon des statistiques récentes, le taux d'incidence du CCR augmente terriblement et avec des progrès continus. Il est prévu que ces chiffres augmenteront jusqu'à 1.92 million en 2040 (Tableau 1), et il est susceptible de devenir la première des maladies mortelles du monde dans les années à venir (Xi et Xu, 2021).

Tableau 01. Estimation du nombre de nouveaux cas des cancers colorectaux entre 2020 et 2040 (Xi et Xu, 2021).

Type de cancer	2020	2040
Colon	1148515	1916781
Rectum	732210	1160296
Anus	50865	77597
Total	1931590	3154674

I.2. Facteurs de risque des CCR

Les personnes âgées de plus de 65 ans ont plus de risque de développer un CCR par rapport aux moins âgées. En fait 90% des nouveaux cas sont des personnes de plus de 50 ans (Sawicki *et al.*, 2021). Mais, au cours des dernières années, le taux d'incidence a été diminué chez les personnes âgées de plus de 50 ans et augmenté chez les personnes les plus jeunes (Rawla *et al.*, 2019). Les hommes ont environ 30% plus de risque de développer un CCR et une mortalité d'environ 40% supérieure à celle des femmes. Cette variation peut être liée aux différences de l'exposition aux facteurs de risque, les régimes alimentaires et les hormones sexuelles (Sawicki *et al.*, 2021).

Les antécédents familiaux du CCR augmentent considérablement le risque de développer ce cancer (Sawicki *et al.*, 2021). Les deux syndromes héréditaires les plus courants qui prédisposent à l'apparition du CCR sont le cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC : Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer) et le syndrome de la polypose adénomateuse familiale (FAP : Familial Adenomatous Polyposis) (Rawla *et al.*, 2019).

L'IBD (Inflammatory Bowel Disease), est un groupe de maladies chroniques et incurables (comme la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn) qui affectent le système immunitaire du tractus gastro-intestinales et conduisent au développement d'une inflammation incontrôlée. Les patients atteints d'IBD présentent un risque doublé de développer un CCR (Rawla *et al.*, 2019 ; Sawicki *et al.*, 2021).

Les polypes du côlon (lésions néoplasiques précancéreuses) sont définis comme une croissance anormale de tissu en saillie à partir d'une couche muqueuse du côlon. Il est estimé qu'environ 95% du CCR est développé à partir de polypes adénomateux (Sawicki *et al.*, 2021).

Les personnes atteintes de diabète de type 2 ont environ 2 à 3 fois plus de risque de développer un CCR en comparaison avec la population non diabétique (Sawicki *et al.*, 2021).

La cholécystectomie est associée à un risque accru des cancers du côlon. On suppose que l'exposition intestinale à la bile est considérée comme le mécanisme sous-jacent (Rawla *et al.*, 2019). En l'absence de vésicule biliaire, le flux de bile vers l'intestin est continu, ce qui entraîne une augmentation de la biotransformation bactérienne des acides biliaires en acides biliaires secondaires. Ceux-ci ont le potentiel de générer des espèces réactives qui perturbent la membrane cellulaire et induisent des dommages à l'ADN et l'apoptose des cellules de la muqueuse colique. Ces atteintes augmentent le risque de développer des carcinomes du côlon (Sawicki *et al.*, 2021).

Quelques études indiquent que le risque du CCR pourrait augmenter d'environ 17 % pour chaque portion de 100 grammes de viande rouge, et d'environ 18 % pour chaque tranche de 50 grammes de viande transformée consommée quotidiennement (Sawicki *et al.*, 2021). Par contre, le calcium, les fibres, la vitamine D, les fruits et les légumes ont tous été démontrés pour avoir un effet de protection remarquable contre le CCR (Rawla *et al.*, 2019).

Le surpoids et l'obésité représentent un facteur de risque convaincant pour le développement du CCR. Les hommes et les femmes obèses présentent un risque de CCR, d'environ de 50 % et 20 % respectivement plus élevé que les personnes ayant un poids normal (Sawicki *et al.*, 2021). Le mode de vie sédentaire et l'absence de l'activité physique sont positivement corrélés avec le risque de cancer du côlon mais pas le cancer du rectum. Le risque de développement du cancer de côlon chez les personnes sédentaires est 25 à 50 % plus élevé par rapport à personnes physiquement actives (Xi et Xu, 2021).

La consommation régulière et excessive de l'alcool et du tabac a été identifiée comme un facteur de risque pour le développement du CCR. L'alcool est lié au CCR avec peu de variation selon le sexe ou le site anatomique du cancer (Murphy *et al.*, 2019). Les composants de la fumée de tabac endommagent directement la muqueuse colorectale et induisent d'autres lésions génétiques ou altération épigénétiques (Xi et Xu, 2021).

Le microbiome est un facteur de risque qui aboutit au développement du CCR. Selon les dernières recherches qui ont exploré le microbiome des personnes atteintes de CCR, il a été démontré que les métabolites toxiques des bactéries provoquer des dommages à l'ADN, affectent les cycles cellulaires, stimulent la réponse immunitaire et conduisent à une perturbation de la fonction de barrière intestinale. En conséquence, l'altération de l'homéostasie de microbiote intestinale contribue au développement du microenvironnement favorable au développement d'un CCR (Sawicki *et al.*, 2021).

Dans une étude épidémiologique récente menée en Nouvelle-Zélande, il est estimé qu'environ 3% des cas de CCR peuvent être attribués à la contamination au nitrate contenu dans l'eau potable (Richards *et al.*, 2022).

I.3. Classification clinique

I.3.1. Classification TNM

La classification TNM qui a été publiée en 2018 pour permettre la différenciation des polypes hyperplasiques, des adénomes et des néoplasies. L'étude initiale se limite à l'évaluation

de l'accord entre observateurs pour les critères de polypes hyperplasiques et adénomateux (Djinbachian, 2019). Il existe différents types de classification des CCR dont la classification TNM (tumor/node/metastasis) qui est basée sur trois critères: la taille et la profondeur de la tumeur (T), l'envahissement des ganglions périphériques (N) et la présence de métastases (M) (Fig. 03) (Nagtegaal *et al.*, 2012 ; Kong *et al.*, 2018).

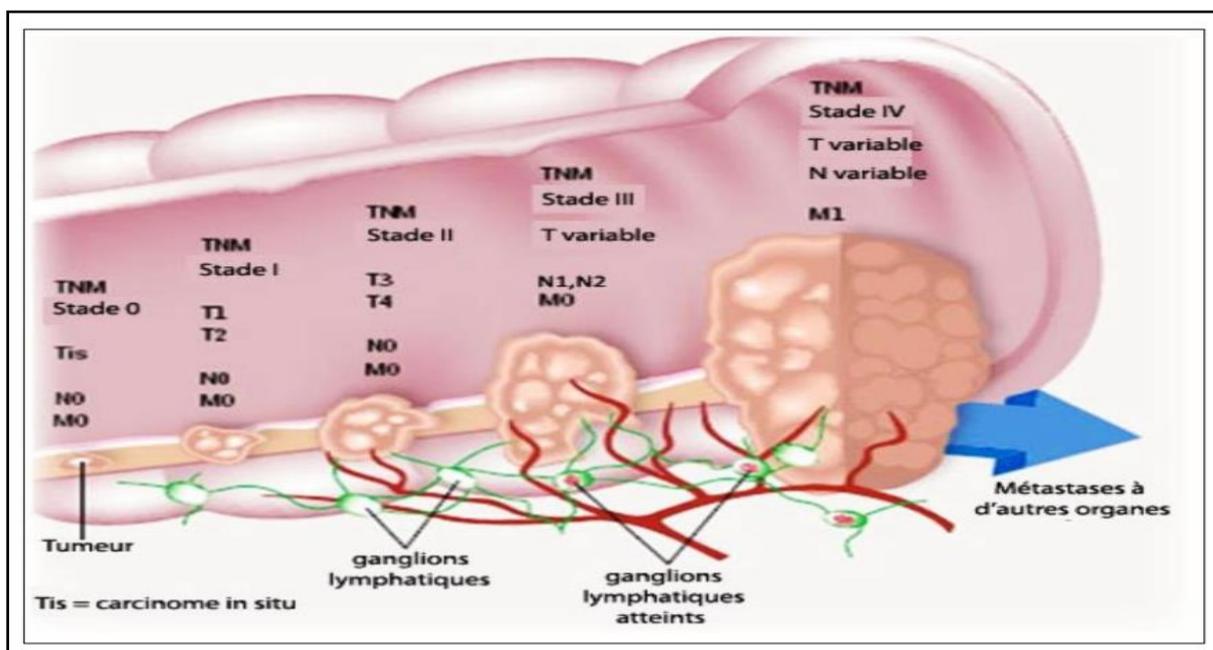


Fig. 03. Stades de CCR (actuscimed.com ; Société Américaine de cancer, 2012).

Stade 0 : le plus précoce, connue sous le nom de carcinome *in situ* (Tis). Le cancer n'a pas poussé au delà de la muqueuse du côlon ou du rectum. Stade I : il s'est développé à travers la musculature *muquosa* dans la sous-muqueuse (T1), ou la musculature *propria* (T2), avec absence d'invasion locale (N0) ou à des sites distants (M0). Stade II : il s'est développé dans les couches les plus externes sans les traversées (T3), ou à travers la paroi du côlon ou du rectum vers d'autres tissus voisins (T4). Absence d'invasion locale (N0) ou à distance (M0). Stade III : il s'est propagé à travers la paroi du côlon ou du rectum, développé dans d'autres tissus voisins (T variable) et propagé aux ganglions lymphatiques voisins (N1/N2). Pas de propagation à distance (M0). Stade IV : il peut, ou non, développer à travers la paroi du côlon ou du rectum (T variable). Il peut, ou non, propager aux ganglions lymphatiques voisins (N variable). Il s'est propagé à des parties éloignées du péritoine, des organes ou à des ganglions lymphatiques éloignés (M1).

I.4. Symptômes et diagnostic du CCR

I.4.1. Symptômes

Le CCR peut se développer longtemps de manière silencieuse, sans symptôme particulier. Néanmoins, certains signes peuvent être révélateurs d'un CCR, notamment les troubles du transit intestinal qui résultent de l'apparition d'une constipation ou au contraire d'une diarrhée. Ce qui amène aux saignements, dans ce cas les selles sont recouvertes ou mêlées de sang rouge (rectorragies), si le sang est digéré dans le côlon, elles deviennent noires (méléna). Des douleurs

abdominales paroxystiques ou permanentes peuvent être également un signe significatif d'un CCR. A un stade avancé, la tumeur peut finir par boucher complètement le côlon, bloquant le passage de selles et de gaz, c'est ce qu'on appelle l'occlusion intestinale qui augmente la pression à l'intérieur du côlon en entraînant une perforation intestinale auquel cas il y a un risque vital pour le patient (Verret, 2014).

I.4.2. Diagnostic

Le CCR se développe généralement lentement sur plusieurs années, la maladie peut être évitée si les adénomes sont détectés et éliminés avant qu'ils ne deviennent cancéreux. De plus le CCR est généralement guérissable, s'il est détecté à un stade précoce (Kolligs, 2016).

I.4.2.1. Coloscopie

La coloscopie est une méthode largement utilisée pour diagnostiquer et traiter les maladies du côlon, alors que les dépistages et la surveillance du CCR se multiplient dans le monde, le nombre de coloscopies nécessaires augmente également. Pour cette raison, le rôle de la coloscopie dans les tests de dépistage devient de plus en plus important dans la détection et la suppression des lésions néoplasiques et précancéreuses (Kim *et al.*, 2017).

I.4.2.2. Sigmoidoscopie

La sigmoidoscopie est un examen endoscopique peut examiner la plupart du rectum et parfois le sigmoïde distal, de sorte qu'il peut facilement être utilisé dans la clinique externe pour identifier les tumeurs rectales (Lord et Hall, 2019).

I.4.2.3. Examen biologique

L'examen biologique consiste principalement à la mesure des marqueurs tumoraux sanguins (Song et Li, 2016). Les principaux marqueurs tumoraux sanguins utilisés en oncologie digestive sont l'antigène carcino-embryonnaire (ACE), le CA19-9 (pour Carbohydre Antigen 19-9) et l'alpha fœto-protéine (α FP). Ce sont des substances protéiques endogènes dont la sécrétion peut être augmentée lors d'un processus pathologique et notamment lors de l'activation de certains gènes au cours de l'oncogenèse (Phelip *et al.*, 2013).

I.4.2.4. Examen anatomopathologique

Cet examen permet de contribuer également à la prise en charge en évaluant le pronostic et en définissant des critères importants pour la prescription d'un éventuel traitement

complémentaire postopératoire, et préciser le type histologique de tumeur avec son grade de différenciation, et les éléments permettant de donner le pTN de la tumeur (Wendum, 2013).

I.5. Traitement du CCR

Les stratégies thérapeutiques utilisées pour traiter les CCR dépendent de plusieurs facteurs : de l'état de santé général du patient, des effets secondaires possibles, du type et du stade de la tumeur, ainsi que de son statut mutationnel et MMR (système MisMatch Repair) (Benson *et al.*, 2018 ; Dekker *et al.*, 2019). Les options thérapeutiques du CCR sont : la résection chirurgicale, les chimiothérapies, les thérapies ciblées et l'immunothérapie (Van Cutsem *et al.*, 2016).

I.5.1. Chirurgie

La chirurgie à visée curative est l'approche de première intention des CCR. La résection chirurgicale consiste à retirer la portion du côlon atteinte par la tumeur primaire avec une marge de tissu sain autour ainsi que le mésentère qui contient les vaisseaux nourriciers et les ganglions lymphatiques régionaux. Une suture entre les deux segments restants du côlon ou entre le rectum et le côlon, connu sous le terme « anastomose », est réalisée afin de rétablir la continuité digestive (Weiser and Garcia-Aguilar, 2019).

1.5.2. Chimiothérapie

La chimiothérapie est basée sur l'utilisation des médicaments de nature chimique dans le traitement du cancer. Elle a comme but l'inhibition de la prolifération cellulaire et la progression des tumeurs, évitant ainsi l'invasion et les métastases (Amjad *et al.*, 2021). Les chimiothérapies couramment utilisées en clinique pour le traitement du CCR sont résumées dans le Tableau 02 (Hervieu *et al.*, 2021).

Tableau 02. Principales chimiothérapies utilisées dans le traitement du cancer colorectal (Adapté de Hervieu *et al.*, 2021).

Thérapies systémiques	Noms des médicaments	Fonctions	Recommandations
Chimiothérapie	5-Fluorouracil	Antimétabolite	Tumeurs localisées et avancées
	Capécitabine	Antimétabolite	
	Irinotécan	Inhibiteur de topoisomères	
	Oxaliplatine	Agent alkylant	

I.5.3. Radiothérapie

L'utilisation de la radiothérapie (RT) varie considérablement dans le monde, mais la majorité des patients ont reçu la radiothérapie au moins une fois durant la période du traitement du cancer. Elle peut être utilisée seule ou en association avec la chimiothérapie, la chirurgie ou les deux (Citrin, 2017 ; Rathva et Desai, 2020). Le but de la radiothérapie est d'utiliser les radiations ionisantes (X, Gamma, radioactivité), afin de détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier via des mécanismes directs et indirects (Gong *et al.*, 2021).

I.5.4. Nouvelles approches thérapeutiques

I.5.4.1. Immunothérapie

Une meilleure connaissance des interactions complexes entre les cellules cancéreuses et le système immunitaire a conduit à de nouvelles approches d'immunothérapie. Le traitement avec des anticorps monoclonaux sélectifs anti-PD1, anti-PD-L1 et/ou anti-CTLA-4 a été une révolution dans le scénario thérapeutique de plusieurs types de cancer, avec la moins efficacité clinique dans le CCR.

Cependant, dans les CCR métastatiques avec un système MMR déficient ainsi qu'avec une instabilité microsatellitaire élevée, il existe des preuves cliniques claires pour un rôle thérapeutique des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire (Ciardiello *et al.*, 2019).

I.5.4.2. Thérapie Ciblée

La thérapie ciblée est un type de traitement du cancer qui cible les protéines qui contrôlent la croissance, la division et la propagation des cellules cancéreuses. Les petites molécules telles que les anticorps monoclonaux, sont les acteurs majeurs de la thérapie ciblée alors que les kinases dépendantes des cyclines (CDK), les tyrosines kinases, les protéasomes et la poly ADP-ribose polymérase constituent les principales cibles moléculaires (Xie *et al.*, 2020).

En 2004, le premier agent ciblant le CCR, le cetuximab®, est approuvé par l’FDA suivi par le bevacizumab®. Ensuite, de nouveaux médicaments sont successivement mis sur le marché, et d'autres sont en cours de développement (Pissarra *et al.*, 2020 ; Xie *et al.*, 2020).

I.6. Cancérogénèse colorectale

I.6.1. Etapes de carcinogénèse colorectal

La tumorigénèse colique est un processus multi-étapes qui débute par la transformation de l'épithélium colique sain en adénome, qui évolue ensuite en adénocarcinome puis en carcinome invasif. Ces transformations sont causées par l'accumulation progressive de mutations génétiques et d'altérations épigénétiques qui activent des oncogènes et inactivent des gènes suppresseurs de tumeurs (Kuipers *et al.*, 2015). Ce processus a été décrit pour la première fois en 1990 par Fearon et Vogelstein, connu sous le nom de la « séquence adénome-carcinome » (Fearon and Vogelstein, 1990). Ce modèle a permis de mieux comprendre les mécanismes impliqués à la fois dans l'initiation et la progression des CCR sporadiques (Fearon and Vogelstein, 1990).

Initiation : implique des dommages génétiques irréversibles causés par des cancérigènes chimiques, des espèces réactives de l'oxygène (ROS), des rayons ultraviolets, ainsi que des mutations héréditaires et spontanées qui prédisposent les cellules affectées à une transformation néoplasique ultérieure, la cellule normale devienne donc initiatrice de la tumeur.

Promotion : les cellules initiatrices de la tumeur se prolifèrent, induisant une croissance anormale (néoplasie, tumeur).

Progression : en subissant d'autres altérations génétiques et épigénétiques sélectives, les cellules tumorales bénignes se transforment en cellules cancéreuses malignes et acquièrent des propriétés agressives et un pouvoir métastatique. Cela indique que la maladie est plus agressive avec le potentiel de sa propagation à d'autres organes ou tissus par la circulation sanguine ou le système lymphatique (Fig. 04) (Pitot *et al.*, 1993).

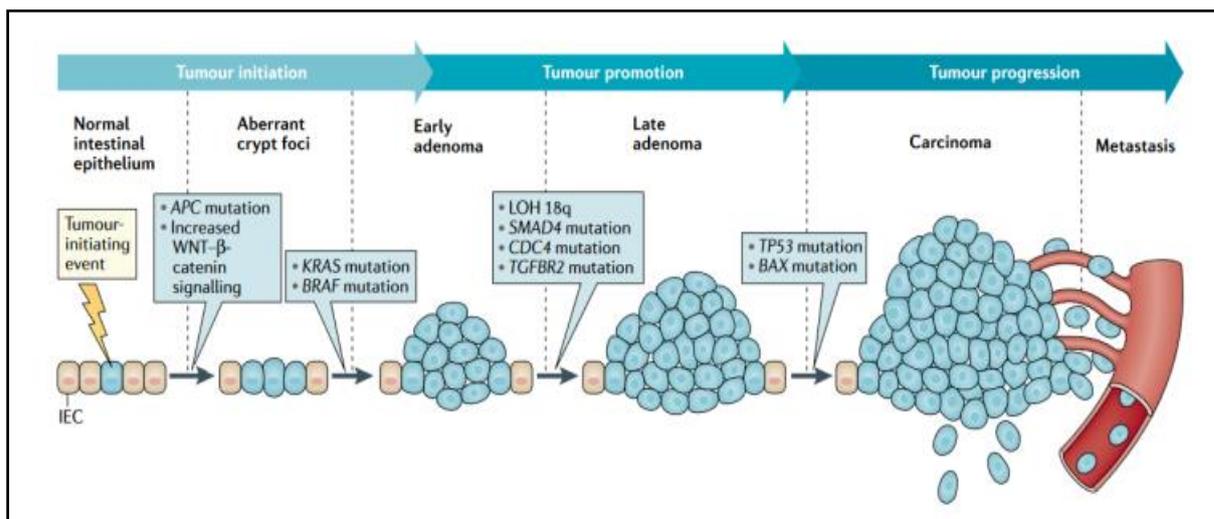


Fig. 04. Mécanismes d'initiation et de progression tumorale du CCR.
(Adapté par Schmitt et Greten, 2021).

I.7. Mécanismes moléculaires de la cancérogenèse colorectale

I.7.1 Voie de l'instabilité chromosomique (CIN)

La majorité des cas de CCR, entre 70 et 80%, suivent la voie conventionnelle de CIN. Cette voie est caractérisée par une aneuploïdie ou des anomalies chromosomiques structurales, une perte fréquente d'hétérozygotie au niveau des *loci* des gènes suppresseurs de tumeurs ainsi que des réarrangements chromosomiques (Schmitt et Greten, 2021).

La protéine APC (Adenomatous Polyposis Coli) est un membre clé du complexe de dégradation de la β -caténine qui, une fois mutée, entraîne une activation constitutive de la voie WNT favorisant la formation de foyers de cryptes aberrants (Van der Heijden et Vermeulen, 2019 b).

La mutation d'APC est suivie par une mutation de *KRAS* qui participe à la transformation en adénome précoce, et par des mutations de *PIK3CA* et *SMAD4*, ainsi que de la perte d'hétérozygotie du chromosome 18 (LOH 18q) qui sont impliquées dans l'évolution vers un adénome tardif. Enfin, la transformation de l'adénome tardif vers un carcinome est liée à la mutation de *TP53* (Fig.04) (Kuipers *et al.*, 2015).

I.7.2. La voie d'instabilité des microsatellites (MSI)

La deuxième voie de développement du CCR est la voie MSI qui est causée par le dysfonctionnement des gènes de la voie MMR (système MisMatch Repair) et associée à une hyper mutabilité génétique (Schmitt and Greten, 2021). Les défauts de MMR sont responsables d'environ 15% des CCR (Ozcan *et al.*, 2018). Les tumeurs déficientes en MMR accumulent des mutations d'insertion et de délétion dans de courtes séquences nucléotidiques répétitives,

appelées « microsattellites », entraînant un phénotype MSI. Les protéines MLH et MSH sont souvent impliquées dans ce phénotype, à cause notamment de la survenue de mutations dans les gènes *MMR* ou d'une méthylation aberrante de *MLH1* (Markowitz et Bertagnolli, 2009 ; Schmitt et Greten, 2021).

Ces altérations sont souvent associées ensuite à des mutations de *TGFBR2* et *BAX* (Markowitz and Bertagnolli, 2009). L'altération la voie MMR pendant la réplication donne lieu à une accumulation de mutations dans l'ADN, se produisant principalement dans des fragments d'ADN microsattellites comportant des séquences nucléotidiques répétitives (Kuipers *et al.*, 2015). Les tumeurs MSI se présentent sous forme de CCR sporadiques ou héréditaires, en particulier dans le contexte du syndrome de Lynch qui est causé par des mutations germinales des gènes *MMR*. Les CCR sporadiques présentant une MSI sont généralement proximaux (côlon droit) (Davies *et al.*, 2005).

I.7.3. Inactivation par mutation des gènes MMR (Syndrome de Lynch)

Le syndrome de Lynch, également connu sous le nom de CCR héréditaire sans polypose, est le syndrome du CCR héréditaire le plus fréquent qui est une maladie autosomique dominante, causée par des mutations germinales d'un des gènes du système de réparation l'ADN, soit *MSH2*, *MLH1*, *MSH6* ou *PSM2* (Nojadeh *et al.*, 2018) ou du gène *EPCAM* (situé en amont du promoteur du gène *MSH2* et qui conduit à l'inactivation épigénétique du gène *MSH2*).

Une inactivation somatique de l'autre copie du gène (par mutation, perte d'hétérozygotie...) aboutit alors à l'inactivation du gène *MMR*, et à la perte de fonction de la protéine correspondante ce qui entraîne une accumulation de mutations de différents gènes, à l'origine du développement du cancer (Pellat *et al.*, 2018).

I.7.4. La voie de la méthylation des îlots CpG (CIMP)

Environ 20 à 30% des cas de CCR se développent par la voie CIMP, à partir d'un sous-ensemble de polypes appelés « polypes dentelés » (Kuipers *et al.*, 2015 ; Schmitt et Greten, 2021).

CIMP est un phénotype distinct caractérisé par une méthylation élevée du promoteur de plusieurs gènes, notamment les clones *MINT*, *p16*, *THBS* et *MLH1*, comme le montrent d'abord Toyota *et al.* (Toyota *et al.*, 1999) dans les tissus du CCR et se caractérise par des caractéristiques cliniques, pathologiques et moléculaires clés, notamment le sexe féminin, le

grand âge, instabilité microsatellitaire élevée, mutations de BRAF et la localisation de la tumeur au côté droite (Fang *et al.*, 2014 ; Advani *et al.*, 2018).

I.7.5. Mutation activatrice de KRAS

RAS est l'un des oncogènes les plus fréquemment mutés dans le cancer humain, cependant la fréquence et la distribution des mutations du gène RAS ne sont pas uniformes. Le gène KRAS est l'isoforme le plus fréquemment muté, ce qui constitue 86% des mutations du RAS (Palayeva-Gupta *et al.*, 2011 ; Singh *et al.*, 2015 ; Liu *et al.*, 2019).

La mutation KRAS est considéré comme un biomarqueur prédictif établi de la résistance à l'anti-EGFR thérapeutique chez les patients atteints du CCR métastatique, elle se retrouve dans environ 30% de tous les cancers humains et environ 35 à 45% des CCR (Su *et al.*, 2019).

I.7.6. Rôle des micro-ARN dans le carcinome colorectal

Les micro-ARN sont des petits ARN non codants (19 - 25 nucléotides de long), endogènes et monocaténares qui jouent un rôle important dans la régulation de l'expression des gènes; ils sont également associés à de nombreuses voies importantes, y compris les voies développementales et oncogéniques (Tan *et al.*, 2019). La dérégulation des micro-ARN présente un intérêt pour les patients atteints du CCR en raison du rôle épigénétique potentiel des micro-ARN dans la progression et la survie de la maladie (Stevens *et al.*, 2017).

Diverses études indiquent que les micro-ARN peuvent être utilisés comme biomarqueurs diagnostiques et pronostiques pour l'évaluation de l'initiation, du développement, de l'invasion, de la métastase et de la réponse aux médicaments chimiothérapeutiques, ainsi que certaines ont démontré que ces micro-ARN ont des rôles de régulation en réponse aux médicaments anticancéreux et les ont suggérés comme facteurs prédictifs pour un traitement réussi (Shirafkan *et al.*, 2018).

I.8. Voies de signalisations

Plusieurs études ont indiqué que la progression du CCR est médiée par la dérégulation et l'activation aberrante de nombreuses voies de signalisation (Wan *et al.*, 2020 ; Ahmad *et al.*, 2021).

I.8.1. La voie Wnt/ β -caténine

Plus de 60% des cas des CCR sporadiques présentent des altérations génétiques du gène APC. La protéine APC normale maintient la polymérisation des microtubules et fixe la protéine EB1 aux kétochores des chromosomes. Elle est également impliquée dans le contrôle négatif de la bêta-caténine: cette dernière molécule intervient à la fois dans la voie de signalisation du facteur de croissance Wnt qui participe notamment à l'activation du facteur de transcription Myc, et dans l'adhésion cellulaire en interagissant avec les cadhérines qui jouent un rôle essentiel dans l'ancrage membranaire du cytosquelette (Boussios *et al.*, 2019).

Or les mutations inactivatrices du gène APC conduisent à la synthèse d'une protéine tronquée qui perd ses sites de liaison non seulement aux microtubules et à la protéine EB1 dont les conséquences sont des anomalies de ségrégation des chromosomes responsable de la perte de certains de leurs fragments, mais également au bêta-caténine. Alors, les modifications de cette voie peuvent conduire au développement de la tumeur. Elles sont également associées à des jonctions serrées affaiblies, ce qui conduit à une adhésion cellulaire réduite et favorise donc la migration et les métastases (Mármol *et al.*, 2017).

I.8.2. Voies de MAPK et PI3K

Les voies de MAPK et PI3K sont toutes deux impliquées dans la prolifération et la survie cellulaire. Les modifications affectant ces voies donnent donc des avantages prolifératifs aux cellules tumorales. Parmi ces modifications on trouve le proto-oncogène KRAS codant pour la protéine GTPase KRAS, qui joue un rôle central dans plusieurs voies moléculaires, se situe en aval de l'EGFR et engage potentiellement des effecteurs contrôlant la prolifération, la différenciation et la survie. Les mutations de KRas sont parmi les altérations génétiques les plus précoces au cours de la cancérogenèse colorectale, survenant habituellement dès le stade d'adénome. Ces mutations sont dites dominantes, l'altération d'un seul allèle suffit à l'activation de ce proto-oncogène en oncogène, à son tour responsable de l'activation dérégulée de diverses voies de transduction de signaux intracellulaires, qui se résume en activation permanente de la protéine KRas, qui aura certainement un effet sur la cascade de signalisation cellulaire par la voie des MAP-kinases et une activation permanente anormale de la mitose (Mody et Bekaii-Saab, 2018). Les mutations BRAF sont présentes chez environ 10% des patients atteints des CCR. La majorité d'entre elles consistent en une substitution de l'acide glutamique à la valine au point chaud V600. Elle se caractérise par une histologie mucineuse et la présence de lymphocytes infiltrant (Boussios *et al.*, 2019).

I.8.3. Voie TGF- β

La voie de TGF- β joue à son tour un rôle dans les processus cellulaires fondamentaux tels que la croissance, la différenciation ou l'apoptose. Cependant, les mutations sporadiques du TGF- β et de sa voie ne sont pas particulièrement communes dans les CCR, les modifications chromosomiques impliquant le TGF- β sont fortement liées à la voie CIN des CCR. La perte de 18q est l'une des principales aberrations génomiques liées à la voie du TGF- β dans le CCR et au SMAD4, dont la perte permet d'éviter l'apoptose et la dérégulation du cycle cellulaire (Berg et Søreide, 2011).

I.8.4. Voie de p53

La voie de p53 est l'un des gènes suppresseurs de tumeurs les plus importants et le principal point de contrôle du cycle cellulaire en contrebalançant les ordres de division, et joue un rôle de gardien du génome, par blocage transitoire du cycle cellulaire en cas de mutation, donnant ainsi le temps à une réparation, ou encore par l'apoptose, sa perte peut donc conduire à la progression de la tumeur en permettant une prolifération excessive. La Perte de 17q-TP53, qui code pour p53, est un événement fréquent dans les CCR et elle est associée à des taux de survie plus faibles (Mármol *et al.*, 2017).

II.1. Définition de la COVID-19

La dénomination « COVID-19 » découle de l'expression anglaise *Corona Virus Disease-2019* (maladie à coronavirus-2019) qui a subi quatre apocopes : corona = co-, virus = vi-, et disease = d, 2019 = 19, formant deux syllabes CO-VID, 2019 correspondant à l'année d'apparition de la maladie (Bertrand *et al.*, 2020).

C'est une maladie respiratoire infectieuse qui a été découverte pour la première fois dans la province de Hubei, dans la ville chinoise de Wuhan, en décembre 2019 (Zhu *et al.*, 2020). C'était la première série d'infections dues à la transmission d'un animal à un homme a été suivie d'une propagation rapide de la maladie parmi les humains. La maladie est causée par un nouveau coronavirus (SRAS-CoV-2) (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus) et appelée maladie à coronavirus-19 (COVID-19). L'infection s'est divulguée en Chine et puis dans le monde entier. Elle a été affirmée pandémique par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) le 2 mars 2020 (Lai *et al.*, 2020).

II.2. Épidémiologie

L'OMS a été informée par le gouvernement chinois d'une nouvelle épidémie le SARS-CoV-2 inconnu est un nouveau coronavirus (CoV) humain. Il a émergé en Chine depuis le 12 décembre 2019 (Siatka, 2020) et est responsable de la pandémie mondiale de COVID-19 qui a causé plus de 540000 décès en six mois (Sallard *et al.*, 2020) qui atteint de façon aiguë les voies respiratoire (Paraskevis *et al.*, 2020). La pandémie de COVID-19 continue de se propager dans les pays du monde entier.

L'impact de ce virus est très important sur les populations, l'augmentation quotidienne des décès et des cas confirmés ont incité les pays à prendre des mesures d'éloignement social et d'autres actions confinement général et partiel à appliquer pour certains pays (Madani *et al.*, 2020).

La pandémie COVID-19 en Algérie fait partie de la pandémie mondiale de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) causée par le SARS-CoV-2. Il a été confirmé que le virus s'était propagé à l'Algérie en février 2020 (Djemli *et al.*, 2021). Le 25 février, le laboratoire Algérien a confirmé son premier cas du SARS-CoV-2, un Italien arrivé le 17 février (Madani *et al.*, 2020). Le 1 mars l'Algérie a confirmé deux nouveaux cas de SARS-CoV-2, une femme et sa fille qui habitent à la wilaya de Blida où l'Algérie a décidé d'isoler la région de Blida, la plus touchée au début de l'épidémie, c'est un épice de la pandémie de COVID-19, c'est à dire le « Wuhan d'Algérie » (Hammouda *et al.*, 2020 ; Madani *et al.*, 2020 ; Djemli *et al.*, 2021). Ensuite,

l'épidémie s'est étendue à toutes les régions du pays, en particulier à la grande wilaya à telle qu'Alger, Oran, Constantine et Setif.

II.3. Structure virale et organisation génomique

II.3.1. Structure

Les coronavirus (CoVs) sont des virus à ARN à sens positif enveloppés avec un grand génome non segmenté de ~30 kb de longueur (Ashour *et al.*, 2020) se compose d'une structure de queue 5'-cap et 3'-poly-A, Le génome du SARS-CoV-2 est long de 29 891 pb, avec une teneur en G + C de 38% (Chan *et al.*, 2020). Contenant des ORF (open reading frame) codant pour les protéines structurales (c'est-à savoir la protéine spike (S), la protéine d'enveloppe (E), la protéine de membrane (M) et la protéine de nucléocapside (N)). Intercalés entre ces ORF se trouvent les ORF codant pour des protéines dites accessoires.

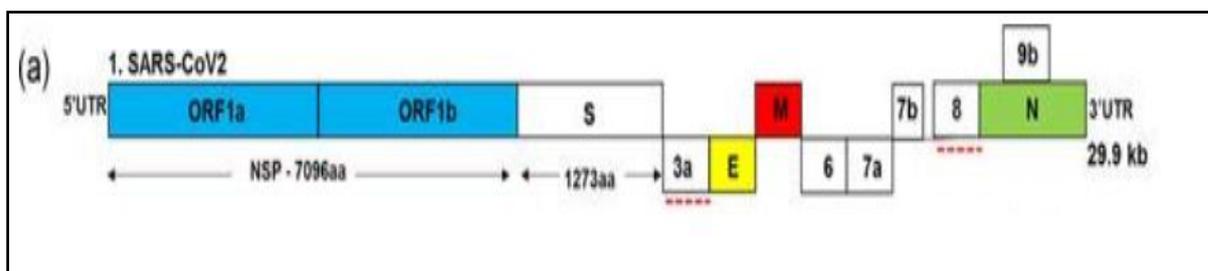


Fig. 05. Structure du génome du SARS-CoV-2 (Kadam *et al.*, 2021)

Les protéines structurales du coronavirus s'assemblent et aident au bourgeonnement de nouveaux virions dans le compartiment du réticulum endoplasmique (RE) et du Golgi s'apprêtant à sortir de la cellule infectée par exocytose. Cependant, des preuves récentes montrent que les bêta coronavirus, y compris le MHV et le SARS-CoV-2, sortent plutôt des cellules infectées par la voie de trafic lysosomal. Au cours de ce processus, une interférence virale avec l'acidification lysosomale, l'activité enzymatique lysosomale et la présentation antigénique a été démontrée (Stertz *et al.*, 2007) (Klein *et al.*, 2020).

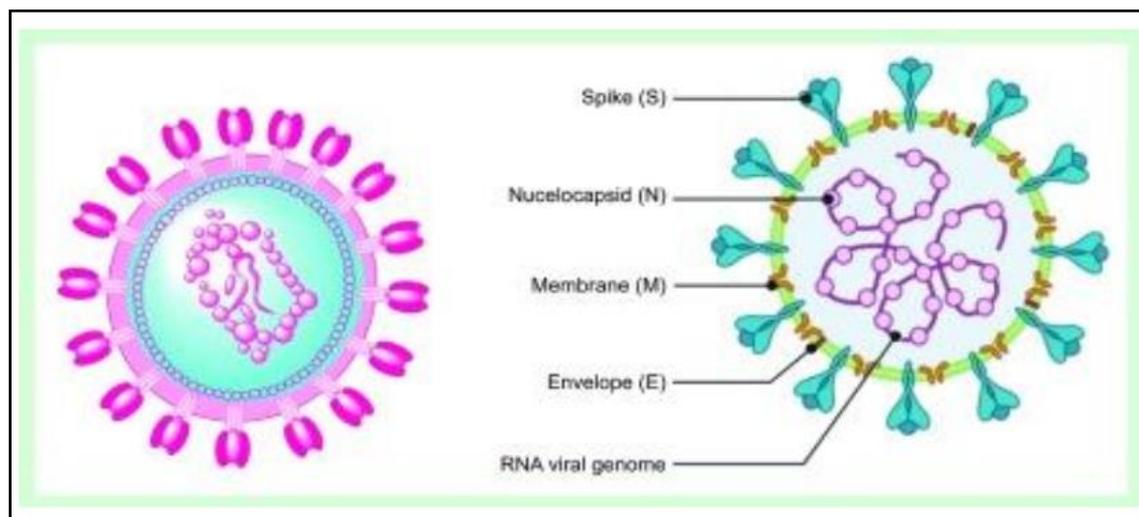


Fig. 06. Dessins schématiques de la structure du SARS-CoV-2 (Amawi *et al.*, 2020).

La protéine S est une glycoprotéine trimérique appartenant aux protéines de fusion de classe I. La taille de cette abondante protéine S varie de 1160 à 1400 acides aminés. Constitutivement agglomérée en trimère, cette dernière tapisse la surface du virion lui donnant l'aspect d'une couronne d'où sa dénomination (corona) (Belouzard *et al.*, 2012). Contenant deux sous-unités S1 et S2, permettant l'attachement et la fusion des membranes virales et cellulaires respectivement. L'entrée virale se ferait par l'attachement de la sous-unité S1 au récepteur de la cellule hôte de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) via le domaine de liaison au récepteur S1 (RBD), tandis que la sous-unité S2 permettrait la fusion virus-cellule des membranes virales et cellulaires (Hoffmann *et al.*, 2020).

La protéine E est la protéine la moins abondante dans le virion, mais elle est essentielle à l'assemblage correct du virus, la pathogénèse et à la libération des particules par interaction avec la protéine M, cette protéine serait impliquée dans le cycle de vie viral (Schoeman et Fielding, 2019). C'est un petit polypeptide membranaire intégral qui agit comme une viroporine (canal ionique). L'inactivation ou l'absence de cette protéine est liée à la virulence altérée des coronavirus due à des changements de morphologie et de tropisme. La protéine E se compose de trois domaines, à savoir, un court amino-terminal hydrophile, un grand domaine transmembranaire hydrophobe et un domaine C-terminal efficace (Pervushin *et al.*, 2009) (Schoeman et Fielding, 2019).

La protéine M est une petite protéine fonctionnellement dimère, avec trois domaines transmembranaires qui peuvent adopter deux conformations différentes. C'est la protéine structurale la plus abondante dans le virion et joue un rôle majeur dans l'assemblage, participant à l'assemblage E et à l'attachement N au génome viral. Ses propriétés de modification de la

membrane reposent sur l'interaction avec d'autres composants viraux tels que N, S et l'ARN viral (Neuman *et al.*, 2011).

Les protéines de la nucléocapside (N) jouent un rôle important dans le conditionnement de l'ARN viral dans la ribonucléocapside. La protéine N du SARS-CoV-2 est hautement conservée parmi les CoV et présente une identité de séquence d'environ 90 % avec celle du CoV-SARS. Elle intervient dans l'assemblage viral en interagissant avec le génome viral et la protéine M, qui sont utiles à l'augmentation de la transcription et de la réplication de l'ARN viral (Abu *et al.*, 2020).

Nsp1 intervient dans le traitement et la réplication de l'ARN. Nsp2 module la voie de signalisation de survie de la cellule hôte. Nsp3 est censé séparer la protéine traduite. Nsp4 contient le domaine transmembranaire 2 (TM2) et modifie les membranes du RE. Nsp5 participe au processus de polyprotéine pendant la réplication.

Nsp6 est un domaine transmembranaire présumé.

La présence de nsp7 et nsp8 augmente significativement la combinaison de nsp12 et de l'ARN modèle-primaire.

Nsp9 fonctionne comme une protéine de liaison à l'ARNs. Nsp10 est critique pour la méthylation de la coiffe des ARNm viraux. Nsp12 contient l'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp), qui est une composition critique de la réplication/transcription des coronavirus.

Nsp13 se lie à l'ATP et le domaine de liaison au zinc de nsp13 participe au processus de réplication et de transcription. Nsp14 est un domaine exonucléase de relecture. Nsp15 a une activité endoribonucléase dépendante de Mn^{2+} .

Nsp16 est une 2'-O-ribose méthyltransférase (Abu *et al.*, 2020).

II.4. Physiopathologie

Le SARS-CoV-2 est un virus intracellulaire obligatoire, leur cycle de multiplication dans la cellule infectée se repose sur trois étapes principales (Jamai *et al.*, 2020) (Fig. 07).

II.4.1. Attachement et pénétration

Le virus s'attache au récepteur de la cellule hôte l'ACE2 de surface (Angiotensin converting enzyme 2) par sa protéine de surface S. Puis, la protéine S va subir des changements de conformation qui résultent de son clivage protéolytique par des protéases de l'hôte

(Transmembranaire Serine Protéase 2 TMPRSS2). Cela va faciliter la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane cellulaire. La fusion entraîne la pénétration par voie endosomose et l'injection de l'ARN dans le cytoplasme de la cellule, où se passe la réplication (Jamai *et al.*, 2020 ; Wong et Saier, 2021).

II.4.2. La réplication du génome viral

Après la fusion et la libération du génome viral dans le cytosol, le virus commence à détourner la machinerie enzymatique cellulaire, permettant la réplication et la traduction des composants viraux. Le virus code pour leurs propres ARN-dépendantes ARN polymérase pour l'amplification du génome et du gène (Ruhan *et al.*, 2020 ; Wong et Saier, 2021). Les cadres de lecture ouverts ORF1a et ORF1ab de l'ARN génomique positif comporte des gènes précoces traduits en deux poly protéines qui codent pour des protéines non structurales qui formeront le complexe réplique-transcriptase (RTC). Ce complexe permet la synthèse d'ARN de polarité négative considérée comme matrice pour la synthèse de nouveaux ARN génomiques de polarité positive et d'ARN sous-génomiques agit comme ARNm pour les gènes structuraux et accessoires (Harrison *et al.*, 2020 ; Wong et Saier, 2021).

II.4.3. La formation et excrétion de nouveaux virions

Les nouvelles particules virales et l'ARN génomique se fixent au niveau de membranes de l'appareil de Golgi où regroupent pour la formation des nouveaux virions dans la cellule hôte. Les vésicules fusionnent avec la membrane plasmique et excrètent les virions dans le milieu extracellulaire par exocytose (Seksik, 2020 ; Wong et Saier, 2021).

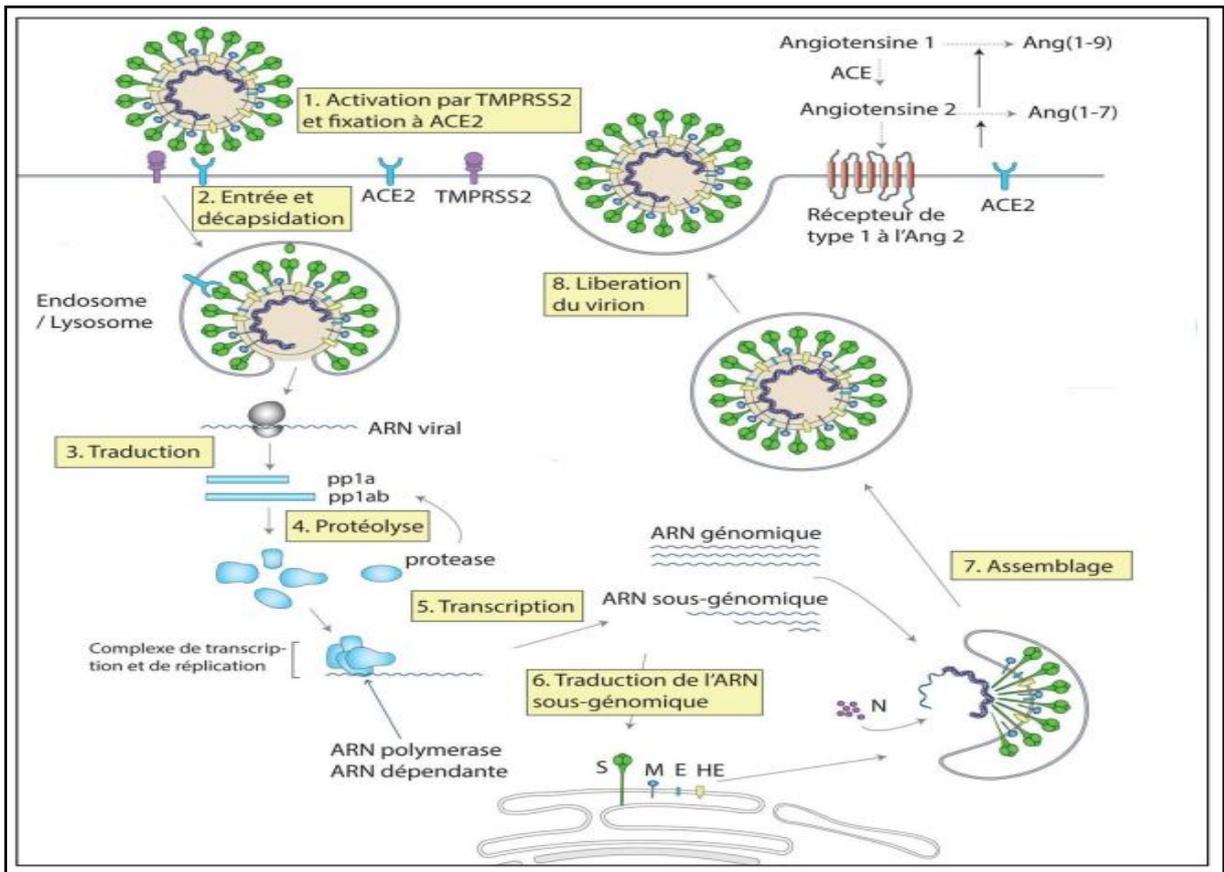


Fig. 07. Cycle de réplication du SARS-CoV-2 (adapté par Bonny *V et al.*, 2020). ACE2, *Angiotensin-Converting Enzyme 2* ; ARN, acide ribonucléique ; SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* ; TMPRSS2, *transmembrane protease serine 2*

II.5. Diagnostic de la maladie

La pandémie de COVID-19 a soutenu la position centrale des tests diagnostiques dans le contrôle des épidémies. Pour mettre fin à la pandémie, il faut appliquer avec précision des tests diagnostiques en grand nombre et utiliser rapidement les résultats pour mettre en œuvre le traitement approprié et prévenir la propagation (Vandenberg *et al.*, 2021).

L'utilisation des tests diagnostiques pour l'identification des personnes présentant une infection causée par le virus SARS-CoV-2 a été primordiale pour le contrôle de la pandémie mondiale qui a débuté à la fin de l'année 2019. Les tests diagnostiques peuvent être directs basés sur l'identification du virus en détectant l'ARN viral (Diagnostic moléculaire) ou les protéines virales (Tests antigéniques), ou indirects basés sur la détection des anticorps anti SARS-CoV-2 développés après l'infection (tests sérologiques) (Berkani *et al.*, 2020).

II.5.1. Diagnostic moléculaire

Le diagnostic moléculaire du Covid-19 repose sur des tests d'amplification des acides nucléiques (Nucleic Acid Amplification Tests ou NAAT), dont la technique de RT-PCR (Retrotranscription Polymérase Chain Réaction) en temps réel ou RT-qPCR est recommandée en dépit de sa grande sensibilité et spécificité, cette technique n'est pas épargnée des résultats faussement négatifs (Berkani *et al.*, 2020). Les résultats de la RT-PCR en temps réel utilisant des amorces de différents gènes peuvent être affectés par la variation des séquences d'ARN viral. La diversité génétique et l'évolution rapide de ce nouveau coronavirus ont été observées dans différentes études.

Des résultats faussement négatifs peuvent se produire par des mutations dans les régions cibles de l'amorce et de la sonde du génome du SARS-CoV-2. Bien qu'on ait tenté de concevoir le test RT-PCR en temps réel le plus précisément possible basé sur les régions conservées des génomes viraux, La variabilité provoquant des non concordances entre les amorces et les sondes et les séquences cibles peut entraîner une diminution des performances du test et des résultats faussement négatifs potentiels. Plusieurs types de trousse de RT-PCR en temps réel du SARS-CoV-2 ont été développés et approuvés rapidement, mais avec une qualité différente. Fait important, la sensibilité et la spécificité du test RT-PCR en temps réel ne sont pas à 100 % (Tahamtan et Ardebili, 2020).

Les trousse identifient la nucléocapside, la polymérase à ARN dépendant de l'ARN (RdRp) et les gènes viraux ORF1 de la COVID-19. Si un gène était positif, le test a été répété, et si le même gène a été détecté de nouveau, un résultat positif a été signalé, sinon le test du patient a été répété de nouveau pour confirmer le résultat négatif/positif (Asadi *et al.*, 2021).

II.5.2. Tests antigéniques

Les tests antigéniques détectent les protéines spécifiques du SARS-CoV-2. Ces tests peuvent être réalisés sur des prélèvements nasopharyngés, des prélèvements des voies respiratoires basses. Comme les tests de RT-PCR, ils assurent le diagnostic précoce de la maladie dès la phase aiguë (Amir *et al.*, 2020). Ces tests sont utilisés pour donner un résultat beaucoup plus accessible et rapide que la PCR puisqu'il est en général disponible en moins de trente minutes. Les indications, d'utilisation des tests sont les sujets symptomatiques durant les quatre premiers jours de signes cliniques (Friedberga *et al.*, 2021).

II.5.3. Tests immunologiques ou sérologiques

Les tests sérologiques sont définis comme une analyse du sérum ou du plasma sanguin et ont été étendus sur d'autres fluides biologiques pour la détection de la présence d'anticorps IgM, IgA et IgG (Berkani *et al.*, 2020). Le moment le plus efficace se situe autour du quatorzième jour après l'apparition des symptômes. La présence d'anticorps confirme que la personne a été infectée, mais ne préjuge pas de l'acquisition d'une immunité (Koçak *et al.*, 2020).

II.5.4. Dosage immuno-enzymatique (ELISA)

L'ELISA est une technique immuno-enzymatique de détection qui permet de visualiser une réaction antigène-anticorps grâce à une réaction colorée produite par l'action sur un substrat d'une enzyme préalablement fixée à l'anticorps (Jean-luc *et al.*, 2020). Le test peut être qualitatif ou quantitatif, et le délai d'obtention des résultats est généralement de 1 à 5 heures. Dans le cas de SARS-CoV-2, les puits de plaque sont généralement recouverts d'une protéine virale. Si elles sont présentes, les anticorps antiviraux dans les échantillons de patients se lieront spécifiquement, et le complexe anticorps-antigène lié peut être détecté avec un anticorps conjugué supplémentaire pour produire une lecture colorimétrique (Berkani *et al.*, 2020).

II.6.4. Test d'imagerie radiologique

Les tests radiologiques sont largement utilisés comme méthodes complémentaires à la RT-PCR pour examiner la confirmation de diagnostic associé à une pneumonie chez les patients infectés à COVID-19. Ils comprennent la radiographie et la tomodensitométrie thoracique (Martín *et al.*, 2021 ; Chilamakuri et Agarwal, 2021).

Matériel et méthodes

III.1. Population et type d'étude

Il s'agissait d'une étude analytique rétrospective descriptive des profils épidémiologique, clinique, portée sur 103 patients atteints de cancer colorectal (CCR) sur un total de 136 patients dont les dossiers étaient complets.

Les 103 cas de CCR diagnostiqués ainsi que leurs caractéristiques cliniques ont été comparés entre deux périodes de même durée: 64 cas de CCR diagnostiqués en période pré-pandémique (1^{er} mars 2019 – 13 mars 2020) et 39 cas de CCR diagnostiqués en période pandémique (14 mars 2020 – 28 février 2021).

En plus, une fiche de récolte des données (annexe 1) a été adressée aux patients atteints de CCR au cours de leurs traitements par la chimiothérapie dans le but de voir si l'épidémie de coronavirus avait un impact sur l'avancement des stades de CCR après la pandémie. Cette étude a été portée sur 30 patients diagnostiqués en période post -pandémique (mars 2021 - Février 2022).

Ces périodes ont été choisies car en Algérie, l'état d'urgence et le confinement de la population ont été déclarés le 12 mars 2020. L'étude était déroulée dans le service d'oncologie de l'Hôpital Mohammed Seddik Ben Yahia (MSB) de Jijel.

Selon les caractéristiques des patients atteints de CCR, les caractéristiques sociodémographiques, le stade du CCR, la localisation de la tumeur et le changement de rythme intestinal ont été évalués.

III.2. Recueil des données

Le travail a été effectué avec un matériel constitué des dossiers médicaux, des registres de consultation et des fiches de suivi des patients et qui sont conservés dans les archives du service d'oncologie. Les 103 dossiers ont été répertoriés et ont été étudiés de façon rétrospective, pour cela nous avons exploité: les données cliniques et les comptes rendus anatomopathologiques.

III.2.1. Critères d'inclusion

- Tous les patients des deux sexes quel que soit l'âge ayant un cancer de colon ou de rectum résidant au niveau de la wilaya de Jijel.
- Tous les patients présentant une tumeur maligne endoscopique ou chirurgicale de colon ou de rectum confirmé histologiquement.

III.2.2. Critères d'exclusion

- Les dossiers incomplets
- Les patients non pris en charge au service d'oncologie.
- les patients qui résident en dehors de la wilaya de Jijel et les décès.

III.3. Analyses statistiques

Le traitement des données, les moyennes et les écarts-types sont faits à l'aide du logiciel SPSS v26.0 (IBM Corporation®). Le test ANOVA (analyse de variance) est choisi aux fins de la comparaison des résultats et la signification des données est tirée de la probabilité $P < 0,05$.

Résultats et discussion

IV.1. Répartition géographique des cas COVID-19 dans la wilaya de Jijel

Le nombre des cas confirmé de COVID-19 dans la Wilaya de Jijel était de 15424 cas dont 8164 sujets avaient une RT-PCR positive. La répartition géographique des cas confirmés du début de la pandémie jusqu’au Février 2022, varie d’une commune à une autre (Fig. 08), ainsi les communes de Jijel (2319), Taher (1799) et El-Milia (928) comptent le plus grands nombre de cas confirmés par rapport aux autre communes (DSPJijel, 2022).

La différence du nombre de cas est due à la condensation importante de la population dans chaque commune. La population de la commune de Jijel est 173 403 habitants (2319 cas), dans la commune de Taher où il y’a 99 492 habitants (1799 cas), la commune d’El-Milia a 100 420 habitants (928 cas). Il est important de signaler que le non-respect de la distanciation, les règles d’hygiènes et de rassemblement familiaux ont participé à la propagation de la pandémie.

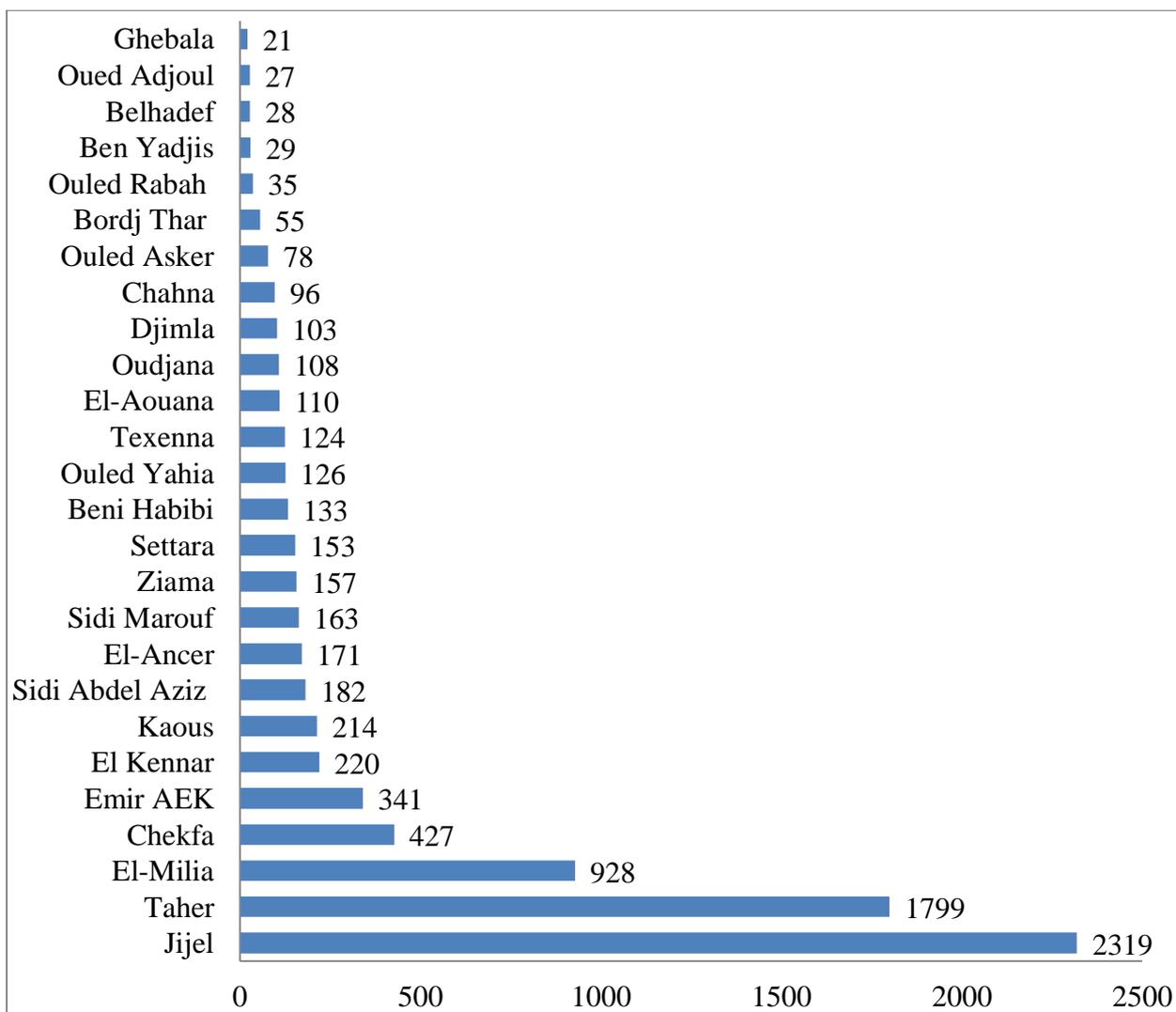


Fig. 08. Répartition géographique du nombre de cas COVID-19 par communes de la wilaya de Jijel (2020, 2022) (DSPJ, 2022).

IV. 2. Nombre de cas RT-PCR positif et de décès par la COVID-19 à Jijel

La Wilaya de Jijel depuis le 20 mars 2020 a enregistré 8164 cas RT-PCR positif et 1140 décès (Fig.09).

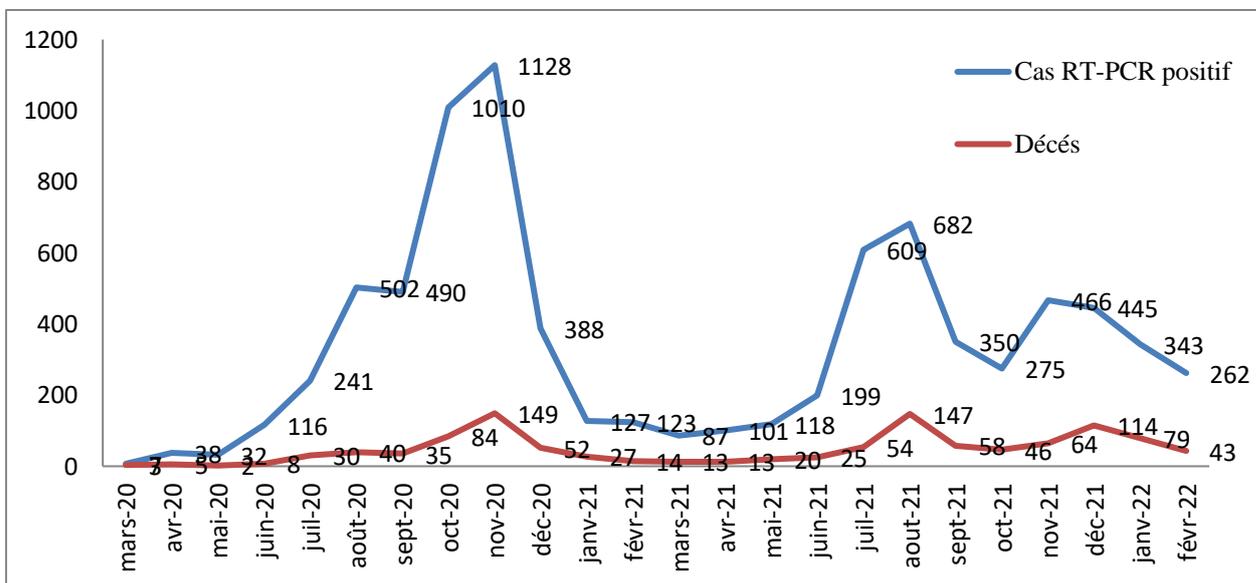


Fig. 09. Représentation graphique du nombre de cas RT-PCR positif et de décès de 2020, 2021 et 2022 par mois (DSP Jijel, 2022).

La courbe a montré que le nombre de cas RT-PCR positif et de décès, depuis mars 2020 jusqu'à Février 2022, ont connu plusieurs vagues:

- Première vague : Août 2020 avec un nombre de cas de 502 et 40 décès.
- Deuxième vague : Octobres et Novembres 2020 avec un nombre de cas de 1128 et 149 décès, Puis une moyenne de 111 cas et de 17 décès par mois au début de l'année suivante.
- Troisième vague : Juillet et Août 2021 avec un nombre de cas de 682 et 147 décès.
- Quatrième vague : fin d'année 2021 et début d'année 2022 avec une moyenne de 418 cas et 85 décès par mois.

La diminution de ces chiffres a commencé le mois de Février 2022 jusqu'à l'arrêt de la situation au mois de Mai.

IV.3. Répartition des CCR en fonction des données épidémiologique

Dans cette partie on a analysé les différentes statistiques des CCR entre les années 2019 et 2022. Au premier lieu nous avons analysé l'évolution chronologique du taux des CCR pour suivre leur développement au cours des dernières années.

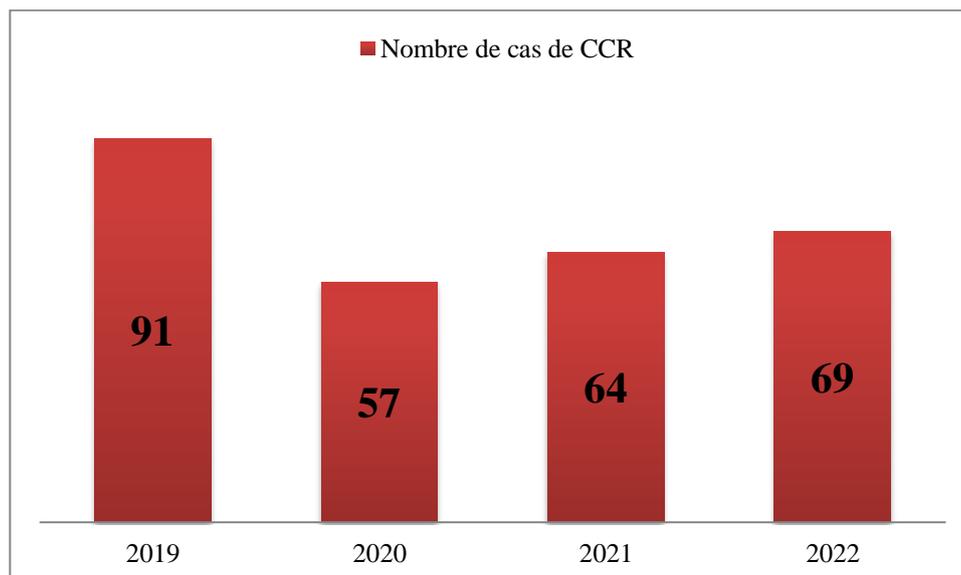


Fig. 10. Représentation de l'évolution chronologique de taux des CCR.

La répartition de nos malades sur les 4 ans incluses dans l'étude (91 cas en 2019, 57 cas en 2020 et 64 cas en 2021 et 69 cas en 2022) a montrée que le recrutement annuel des CCR dans le service est variable d'une année à l'autre (Fig. 10). Dans notre étude, le taux des patients atteints de CCR a été marqué par une augmentation importante en 2019, alors que le diagnostic des CCR a été fortement diminué en 2020 en raison de la pandémie COVID-19.

Au total, 103 patients atteints de CCR ont été diagnostiqués, 64 cas (62,14 %) en période pré-pandémique et 39 cas (37,86 %) en période pandémique, ce qui signifie une diminution de 24,28 % du nombre de cas de CCR diagnostiqués dans la même population en un an. Le nombre absolu de cas de CCR diagnostiqués mensuellement au cours de la période pandémique ainsi que le nombre de cas confirmés de COVID-19 sont représentés dans la (Fig. 11).

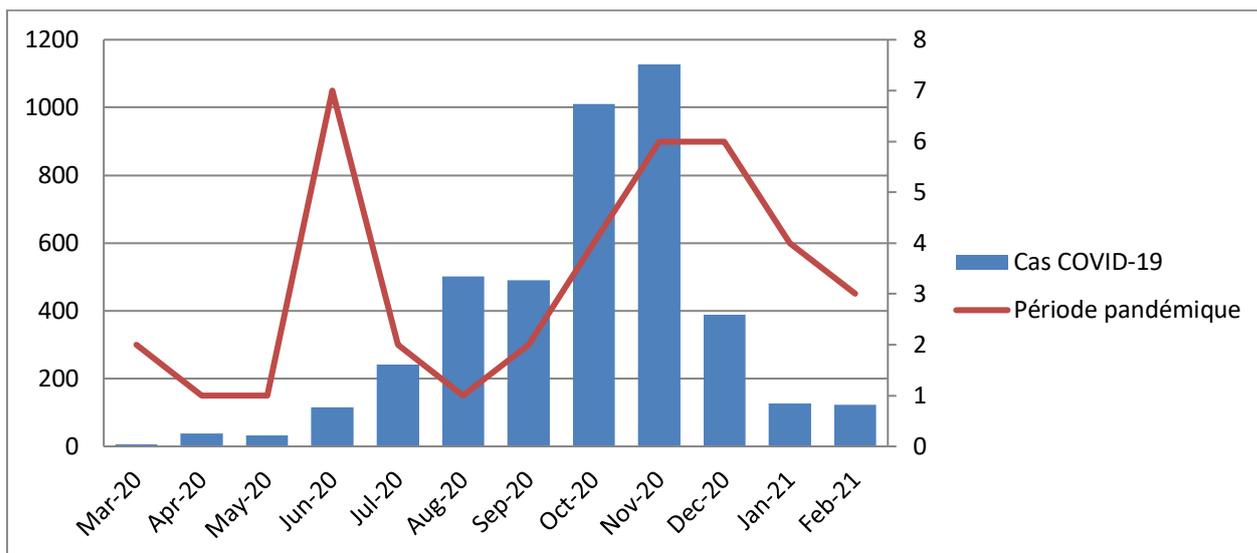


Fig. 11. Nombre de cas de CCR diagnostiqués mensuellement dans la période pandémique ainsi que le nombre de cas confirmés de COVID-19 pendant la même période.

La courbe a montré que le nombre des cas de CCR diagnostiqués, 3 cas, en mois de mars 2020 a diminué en 1 seul cas juste après la déclaration de l'état d'urgence et le confinement de la population le 12 mars 2020.

Le nombre des cas de CCR diagnostiqués a commencé d'augmenter le mois de juin, 7 cas de CCR et qu'a diminué à 1 cas lors de la 1ère vague de COVID-19 (Août 2020). Le mois de novembre 2020, le nombre des cas a resté stable à 6 cas (2ème vague de COVID-19), suivi d'une diminution le mois décembre 2020 jusqu'à 3 cas.

La pandémie COVID-19 a entraîné une diminution du taux de diagnostic de CCR. Dans notre population, nous avons détecté une diminution du taux de diagnostic de CCR pouvant atteindre 24,28 % en comparant la première année après la déclaration de l'état d'urgence sur le territoire Algérien avec une période analogue avant la pandémie. Ces résultats sont en accord aux résultats publiés en Espagne, 58 patients ont reçu un diagnostic de CCR pendant l'état d'urgence, alors que au cours de la période de comparaison de 2019, 111 patients ont été diagnostiqués, environ 53 patients auraient manqué le diagnostic de CCR (Suárez *et al.*, 2021).

IV.4. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients atteints de CCR

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients atteints de CCR diagnostiqués au cours des deux périodes sont résumées dans le Tableau. 03.

Tableau. 03. caractéristiques démographiques et cliniques de tous les cas (103) de CCR diagnostiqués au cours des deux périodes.

	Période pré-pandémique n = 64	Période pandémique n = 39	P valeur
Age (année), moyenne \pm écart- type	68 ans \pm 0,71	62ans \pm 0,68	0,001
Genre			
Homme	35 (55%)	21 (54%)	0,037
Femme	29 (45%)	18 (46%)	
Localisation de la tumeur			0,000
Colon droit	29 (45,31%)	18 (46,15%)	
Colon gauche	21 (32,81%)	12 (30,77%)	
Rectum	14 (21,88 %)	9 (23,08%)	
Stade de CCR			
Stade 0	5 (7,81%)	4 (7,69%)	0,000
Stade I	10 (15,63%)	6 (15,38%)	
Stade II	17 (26,56%)	10 (25,64%)	
Stade III	22 (34,38%)	13 (33,33%)	
Stade IV	3 (4,69%)	1 (2,56%)	
Stade inconnu	7 (10,93%)	5 (12,82%)	
Changement du rythme intestinal			
Constipation	15 (23,44%)	9 (23,08%)	0,000
Diarrhée	10 (15,62%)	7 (17,95%)	
Alternance (constipation- diarrhée)	5 (7,81%)	2 (5,13%)	
Saignement rectal	15 (23,44%)	11 (28,2%)	
Indéterminé	19 (29,69%)	10 (25,64%)	

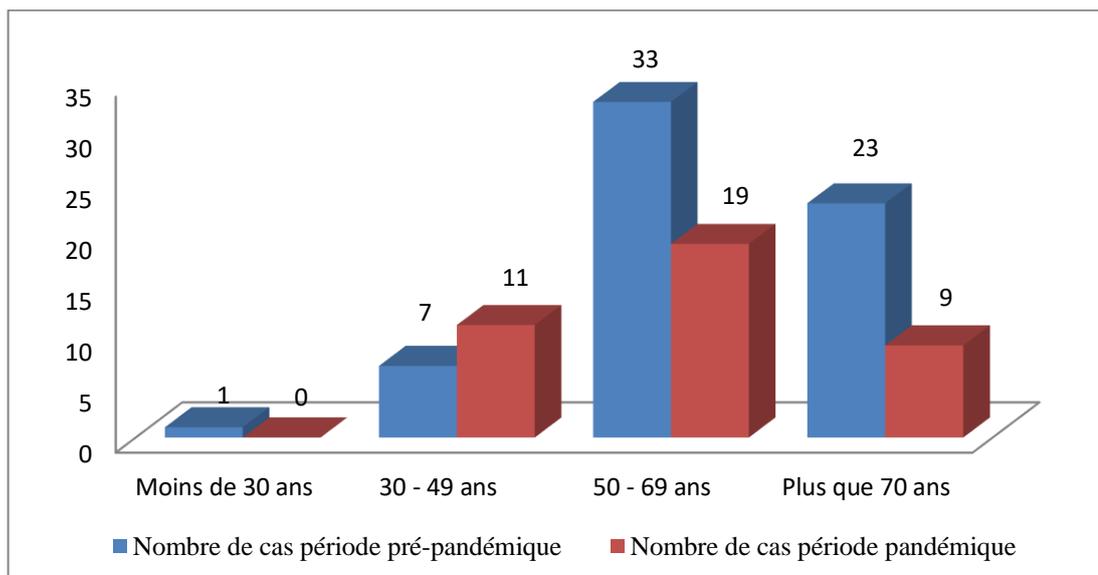


Fig. 12. Répartition des cas de CCR selon la tranche d'Age au moment du diagnostic en période pré-pandémique et pandémique.

L'âge moyen des patients était de 65 ans \pm 0,7 dont 56 (54,5%) étaient des hommes.

En période pré-pandémique, l'âge au moment du diagnostic était significativement plus élevé (âge moyen 68 ans \pm 0,71 avant contre l'âge moyen 62 ans \pm 0,7 après ; $p=0,001$).

Les patients diagnostiqués avec un CCR après le début de la pandémie étaient significativement plus jeunes (30-49 ans) dans notre population. Cela peut être expliqué par un nombre inférieur de coloscopies réalisées dans la population âgée de 50 à 70 ans et plus. Cela semble donc être une découverte prévisible. Cependant, d'autres études de conception analogue n'ont pas rapporté cette différence d'âge des patients atteints de CCR (Kuzuu *et al.*, 2021 ; Rolli *et al.*, 2022) ou même constaté que les patients atteints de CCR diagnostiqués après le début de la pandémie étaient plus jeunes (William, 2021).

Il n'y avait pas de différences significatives concernant le sexe entre les deux périodes (55 % d'hommes avant contre 54 % d'hommes après, $p=0,037$) et (45 % de femmes avant contre 46 % de femmes après, $p= 0,037$) avec une prédominance masculine.

Ce résultat est comparable à ceux relevés en Espagne (Suarez *et al.*, 2021) où il n'y avait aucune différence de sexe au moment du diagnostic entre les deux groupes, 65,8 % d'hommes avant contre 70,7 % d'hommes après, $p=0,515$ et 34,2 % de femmes avant contre 29,3 % de femmes après, $p= 0,515$.

Une différence significative a été trouvée dans le stade du CCR au moment du diagnostic entre les deux périodes (pré-pandémique et pandémique). La distribution du stade du CCR au moment du diagnostic dans les deux périodes est représentée dans la (Fig. 13).

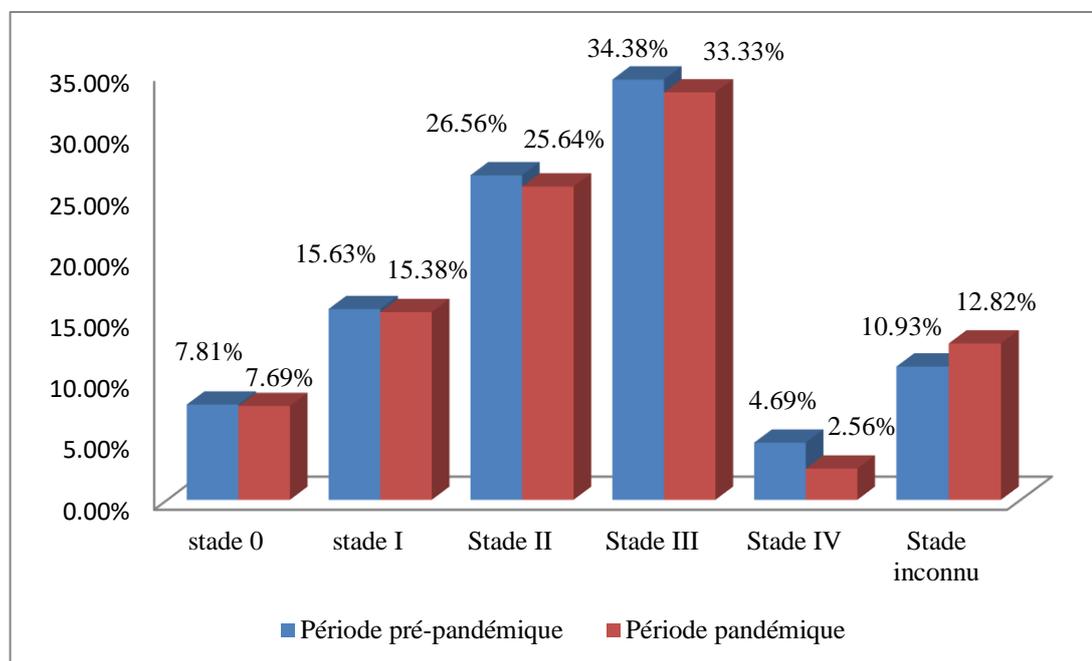


Fig. 13. Répartition des stades du CCR au moment du diagnostic en période pré-pandémique et pandémique.

Le nombre de cas de CCR diagnostiqués était plus faible pour tous les stades de CCR pendant la période pandémique avec une diminution dans la fréquence des CCR des stades II, III et IV entre les deux périodes (avant 17 (26,56%) en stade II, 22 (34,38%) en stade III et 3 (4,69%) en stade IV, contre 10 (25,64%) en stade II, 13(33,33%) en stade III et 1 (2,56%) en stade IV pendant la pandémie. Cependant, il convient de noter que les stades 0 et I sont restés stables entre les deux périodes.

Contrairement à nos résultats, dans une étude Espagnol portée sur 1430 cas de CCR diagnostiqués (888 cas en période pré-pandémique et 542 en période pandémique), aucune différence significative n'a été trouvée dans le stade du CCR au moment du diagnostic entre les deux périodes ($p=0,133$).

la fréquence des CCR de stade I était plus faible (19,6% contre 16,2%), alors que la proportion de cas de CCR de stade IV au moment du diagnostic augmentait (16,1% contre 20,1%), bien que les deux différences n'atteignent pas la signification. Les stades II et III sont restés stables entre les deux périodes (avant 24,9% contre 24,9% après) et (avant 30,3% contre 30,1% après) (Hijos-Mallada *et al.*, 2023).

Une autre étude des Pays-Bas a donnée des résultats avec une diminution de 25 % de l'incidence du CCR de stade I pendant la période pandémique, ce chiffre étant inférieur dans le reste des stades (Toes-Zoutendijk *et al.*, 2022). D'autres études ont été réalisées en Espagne (Ruiz-Medina *et al.*, 2021 ; Suárez *et al.*, 2021), en Italie (Rottoli M *et al.*, 2020) et en Royaume-Uni (Shinkwin *et al.*, 2021) et qui n'ont pas trouvés de différence dans la distribution par stades au moment du diagnostic des cas de CCR entre les deux périodes. Cependant, l'accent doit être mis sur la proportion plus élevée déjà mentionnée de cas de CCR de stade IV en période de pandémie.

IV. 5. Répartition des patients atteints du CCR selon la localisation de CCR dans les deux périodes pré-pandémique et pandémique

Une différence significative a été trouvée dans la localisation du CCR, dans notre étude (les tumeurs rectales représentent 21,88 % des cas diagnostiqués en période pré-pandémique et 23,08 % en période pandémique) (Fig. 14).

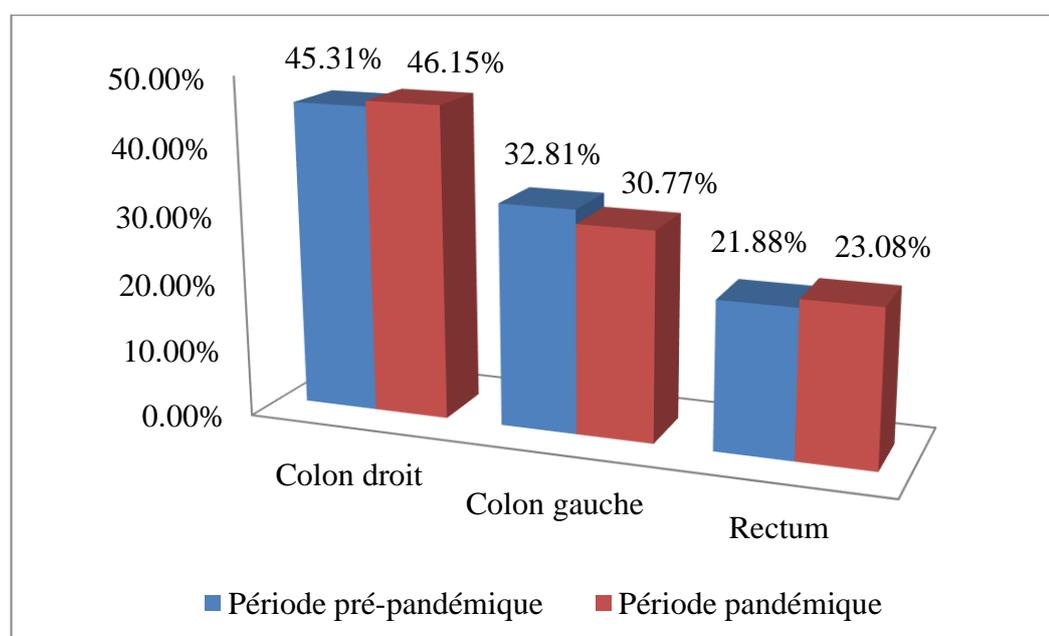


Fig. 14. Répartition de la localisation du CCR au moment du diagnostic en période pré-pandémique et pandémique.

Dans d'autres études, avec une conception similaire, une proportion plus élevée de patients atteints de CCR ont reçu un diagnostic de cancer du rectum après le début de la pandémie, 33,8 % contre 28,3 % dans la population Italienne (Rottoli, 2020) et 44,2 % contre 29,9 % dans la population Espagnole (Suárez *et al.*, 2021). Il a été émis l'hypothèse que cela pourrait être lié à des symptômes plus fréquents et plus évidents dans les tumeurs rectales, conduisant à un diagnostic plus précoce.

En effet, il s'agit d'une constatation incohérente entre les différentes études, car dans une étude Australienne, la localisation rectale était encore moins fréquente pendant la période pandémique (Williams, 2021).

Une différence significative a été trouvée dans les changements du rythme intestinal (symptômes) au moment du diagnostic entre les deux périodes (Fig.15).

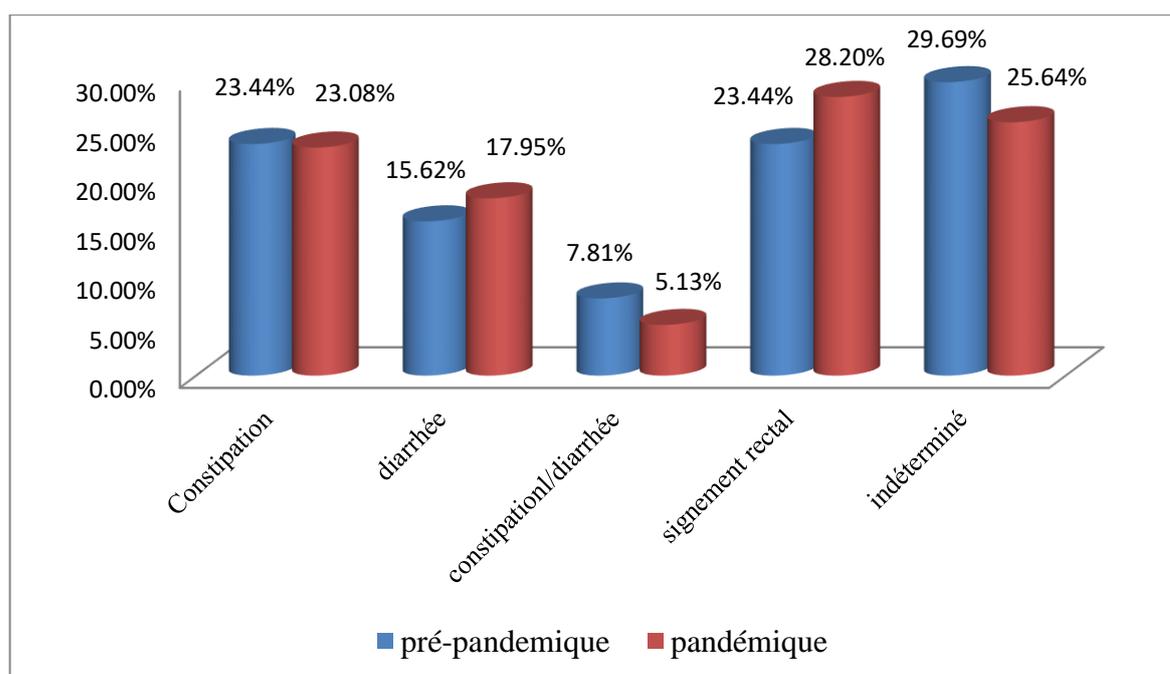


Fig. 15. Les changements du rythme intestinal (symptômes) au moment du diagnostic de CCR en période pré-pandémique et pandémique.

La diarrhée et les saignements rectaux étaient les deux symptômes les plus fréquemment signalés comme cause de référence pour une coloscopie pendant la période pandémique (17,95% contre 15,62%) et (28,20% contre 23,44%) respectivement. Une étude Espagnol a donné des résultats dont la diarrhée était le seul symptôme le plus fréquemment signalé comme

cause de référence pour une coloscopie pendant la période pandémique (11,5 % contre 7,5%, $p=0,031$) (Hijos-Mallada *et al.*, 2023).

L'invitation au dépistage permet la détection de CCR à un stade d'extension limité, ce qui permet un traitement moins lourd, et une meilleure survie relative à 5 ans. Par exemple, un diagnostic au stade I permet un taux de survie relative supérieur à 90% à 5ans.

Une étude finlandaise (Koskenvuo *et al.*, 2019) met en évidence le fait que le dépistage entraîne une diminution du poids des traitements thérapeutiques.

Dans cette étude, sont inclus 300 000 personnes de 60 à 69 ans, tirées au sort fin 2011 en Finlande, le dépistage organisé a été mis en place en 2004, mais interrompu en 2016). La moitié des participants a été invitée à un dépistage, l'autre moitié n'a pas participé (groupe témoin). Le dépistage a été effectué via une recherche de sang dans les selles, puis confirmé ou non par coloscopie. En tout, 1 400 patients ont contracté un CCR.

Les résultats ont indiquées que, chez les patients du groupe de dépistage, l'ablation chirurgicale de la totalité de la tumeur avait eu un meilleur taux de réussite que chez les patients du groupe témoin. Les patients dépistés étaient également moins susceptibles d'avoir besoin d'une chimiothérapie ou de subir une intervention chirurgicale d'urgence. Le groupe témoin avait 50% de chirurgies d'urgence en plus, 40% d'ablation incomplète de tumeur et 20% de traitements de chimiothérapie de plus que les patients du groupe de dépistage.

Notons que ces avantages du dépistage du cancer colorectal semblaient plus importants chez les hommes que chez les femmes, et plus marqués pour les tumeurs présentes à gauche qu'à droite, car le sang serait plus "dilué" dans les selles de ce côté-là. La force de cette étude finlandaise réside dans le fait qu'elle a tiré au sort un nombre considérable de patients du système de santé public, ce qu'ils ont permis d'évaluer objectivement les avantages du dépistage (Koskenvuo *et al.*, 2019).

IV.6. Effet de l'infection par SARS-CoV-2 sur quelques caractéristiques cliniques des cas de CCR

Les patients à risques de développer des états sévères du coronavirus sont : les personnes âgées de 65 ans et plus ; les personnes aux antécédents cardiovasculaires ; les personnes diabétiques, insulino-dépendants, les malades atteints de cancer sous traitement, les malades atteints de cirrhose, et les femmes enceintes (Liang *et al.*, 2020).

La pandémie de COVID-19 a un impact spécifique sur les soins oncologiques. Premièrement, il a été rapporté que les patients atteints d'une tumeur maligne (active) peuvent présenter un risque accru de COVID-19. Deuxièmement, la malignité peut être un facteur de risque indépendant d'une évolution plus sévère du COVID-19. Troisièmement, un traitement anticancéreux systémique, comme la chimiothérapie, peut augmenter le risque d'infection grave et quatrièmement, les visites à l'hôpital nécessaires pour de nombreux traitements contre le cancer peuvent exposer les patients atteints de cancer à un risque d'être infectés par le SARS-CoV-2

Le nombre de cas de CCR détectés est resté inférieur à la période pandémique ce qu'il a influencé le rattrapage dans le diagnostic des nouveaux cas (sous diagnostiqués) ou la progression des tumeurs à des stades plus avancés surtout les métastases, ce qui implique un moins bon pronostic à long terme. Ce qu'a été confirmé par la réalisation d'une fiche de récolte des données (annexe 1) adressé aux patients atteints de CCR au cours de leurs traitement par chimiothérapie, diagnostiqués entre mars 2021 et Février 2022 (période post-pandémique) au niveau du service d'oncologie de l'Hôpital (MSB) dans le but de voir si l'épidémie de coronavirus avait un impact sur l'avancement des stades de CCR après la pandémie.

30 patients ont été diagnostiqués en période post-pandémique, dont 02 patients infectés par le virus SARS-CoV-2 étaient symptomatiques présentant des complications respiratoires, nécessitant une hospitalisation de 15 jours, alors que le reste (28 patients) étaient asymptomatiques et ne présentant aucune complication et en suivie leurs traitement. Après la période pandémique et le confinement, ces patients ont développés des stades avancés de CCR, (04 patients en stade II, 20 patients en stade III et 6 en stade avancé métastatiques) tableau. 04.

Tableau. 04. Caractéristiques démographiques et cliniques des cas de CCR et infectés par le virus SARS-CoV-2

30 patients	
Age (moyenne)	H : 64,95 F : 59,27
Sexe	
Homme	19
Femme	11
Localisation de la tumeur	
Colon droit	13
Colon gauche	08
Rectum	09
Stade de CCR	
Stade 0	00
Stade I	00
Stade II	04
Stade III	20
Stade IV	06

Par conséquence, malgré qu'il y ait une continuité de diagnostic dans la période pandémique par les oncologues au niveau du dispensaire Ben Kinwar Abdelhamid-Jijel , et la programmation des interventions chirurgicales pour les cas présentant des complications graves nécessitant une hospitalisation (occlusion, perforation, abcès, obstruction ou hémorragies sévères), bien que l'isolement des cancéreux à l'hôtel Bouhench dans le but d'éviter toute contamination par le virus SARS-CoV-2 , et la continuité des traitements principalement la chimiothérapie.

Plusieurs facteurs ont contribué à la diminution du diagnostic des patients cancéreux dans la période pandémique notamment la fermeture de nombreuses cliniques privées dans les premiers stades de la pandémie, la peur que les patients quittent leur domicile, la surcharge de diagnostic des cancéreux dans un seul dispensaire au niveau de la wilaya de Jijel, le manque des moyens de diagnostic à savoir la coloscopie, le scanner TDM, au niveau des trois hôpitaux des trois grandes communes de la wilaya de Jijel (Jijel, Taher et El-Milia), le coût des examens médicaux dans différents laboratoires médicaux privés, le mauvais diagnostic du cancer de

rectum chez les patients présentant des saignements rectal diagnostiqués en premier lieu comme des patients souffrant des hémorroïdes.

La plupart des données soulignent la nature très difficile du traitement de ces patients. Leurs pronostics globaux semblent être pires que dans la population générale, les complications potentielles de la maladie résultant de la tumeur primaire pouvaient être difficiles à distinguer de celles liées à l'infection. La pandémie de COVID-19 a un impact spécifique sur les soins oncologiques. Premièrement, il a été rapporté que les patients atteints d'une tumeur maligne (active) sont plus à risque de contracter la COVID-19. Deuxièmement, la malignité peut être un facteur de risque indépendant d'une évolution plus sévère du COVID-19. Troisièmement, un traitement anticancéreux systémique, comme la chimiothérapie, peut augmenter le risque d'infection grave et quatrièmement, les visites à l'hôpital nécessaires pour de nombreux traitements contre le cancer peuvent exposer les patients atteints de cancer à un risque d'être infectés par le SARS-CoV-2 (Liang *et al.*, 2020).

Un message assez alarmant a été transmis par Liang et ses collaborateurs. Ces auteurs ont rapporté une série de 2 007 cas de COVID-19 provenant de 575 hôpitaux de toute la Chine suivis de manière prospective jusqu'au 31 janvier 2020. Le rapport entre le nombre de patients cancéreux atteints de COVID-19 et le nombre total de patients COVID-19 selon les données disponibles était de 18/1 590. Les auteurs ont émis l'hypothèse d'un risque plus élevé de COVID-19 chez les patients cancéreux par rapport aux individus sans cancer (Liang *et al.*, 2020).

Conclusion

Un nouveau coronavirus connu sous le nom de coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) s'est propagé à travers le monde, incitant l'Organisation mondiale de la santé à déclarer la maladie à coronavirus de 2019 (COVID-19) une urgence de santé publique de portée internationale. Les patients cancéreux sont considérés comme une population très vulnérable à l'infection par le SARS-CoV-2 et au développement de symptômes plus graves du COVID-19, ce qui est peut-être dû à l'état immunosuppresseur systémique causé directement par la croissance tumorale et indirectement par les effets du traitement anticancéreux.

Nos résultats confirment le fait que le diagnostic de CCR a chuté la première année après le début de la pandémie de COVID-19, avec plus de patients présentant des symptômes abdominaux ou même des complications graves. Dans notre étude l'impact de la pandémie de COVID-19 sur l'augmentation des stades du CCR était significatif. Néanmoins, cela peut changer à long terme, influencé par plusieurs facteurs tels que l'installation de l'activité endoscopique au niveau de l'hôpital Mohammed Seddik Ben Yahia (MSB) de Jijel après la période pandémique, ou la possibilité de maintenir des taux de participation élevés aux programmes de dépistage du CCR.

Des efforts pour augmenter la capacité de coloscopie ou des stratégies précises pour améliorer la sélection des patients à haut risque nécessitant une coloscopie de toute urgence pour détecter les cas de CCR et les lésions pré-malignes sous-diagnostiquées pendant cette période, un objectif qui est loin d'être atteint dans le cadre temporel de notre étude. Si nous sommes capables d'augmenter notre activité endoscopique et d'activer les programmes de dépistage, nous pourrions minimiser cet impact à moyen et long terme. Nous sommes dans une fenêtre d'opportunité pour atteindre cet objectif, et si nécessaire, nous pouvons rechercher la complicité de la société civile et des associations de patients pour l'atteindre.

La plupart des données soulignent la nature très difficile du traitement de ces patients. Leurs pronostiques globaux semblent être pires que dans la population générale, les complications potentielles de la maladie résultant de la tumeur primaire pouvaient être difficiles à distinguer de celles liées à l'infection. La prise en charge présente son propre ensemble de défis, y compris, décider si le report du traitement du cancer jusqu'à ce que l'infection se résorbe va profiter au patient et organiser tous les aspects des soins lorsque le contact social est très difficile que pour les patients nouvellement diagnostiqué avec COVID-19. Il est évident qu'au fur et à mesure que d'avantage de données seront disponibles, il sera nécessaire de publier des recommandations détaillées sur la façon d'aborder ce défi clinique particulier.

*Références
bibliographiques*

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 Jijel province (Algeria). *Journal of Fundamental and Applied Sciences*, 10(1), **59-82**.

Actuscimed (Aactualités Scientifiques-Médicales). Options en chimiothérapie chez des patients âgés et frêles avec un cancer du côlon métastaté (MRC FOCUS2): un essai factoriel randomisé ouvert. novembre 2012. <https://www.actuscimed.com/2011/05/options-en-chimiotherapie-chez-des.html>.

Advani, S. M., Advani, P., DeSantis, S. M., Brown, D., VonVille, H. M., Lam, M., Loree, J. M., Sarshekeh, A. M., Bressler, J., Lopez, D. S., Daniel, C. R., Swartz, M. D., & Kopetz, S. (2018). Clinical, pathological, and molecular characteristics of CpG island methylator phenotype in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Translational oncology*, 11 (5), **1188- 1201**.

Ahmad, R., Singh, J. K., Wunnava, A., Al-Obeed, O., Abdulla, M., & Srivastava, S. K. (2021). Emerging trends in colorectal cancer: Dysregulated signaling pathways (Review). *International journal of molecular medicine*, 47(3), **14**.

Alkatout, I., Biebl, M., Momenimovahed, Z., Giovannucci, E., Hadavandsiri, F., Salehiniya, H., & Allahqoli, L. (2021). Has COVID-19 Affected Cancer Screening Programs? A Systematic Review. *Frontiers in oncology*, 11, **675038**.

Amawi, H., Abu Deiab, G. I., Aljabali, A. A., Dua, K., & Tambuwala, M. M. (2020). COVID-19 pandemic: an overview of epidemiology, pathogenesis, diagnostics and potential vaccines and therapeutics. *Therapeutic delivery*, 11(4), **245–268**.

Amjad, M. T., Chidharla, A., & Kasi, A. (2022). Cancer Chemotherapy. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564367/>

Arnold, M., Sierra, M. S., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2017). Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*, 66(4), **683–691**.

Asadi, F., Shahnazari, R., Bhalla, N., & Payam, A. F. (2021). Clinical evaluation of SARS-CoV-2 lung HRCT and RT-PCR Techniques: Towards risk factor based diagnosis of infectious diseases. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 19, **2699-2707**.

- Ashour, H. M., Elkhatib, W. F., Rahman, M. M., & Elshabrawy, H. A. (2020). Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 9(3), 186.
- Belouzard, S., Millet, J. K., Licitra, B. N., & Whittaker, G. R. (2012). Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. *Viruses*, 4(6), 1011–1033.
- Benson, A. B., Venook, A. P., Al-Hawary, M. M., Cederquist, L., Chen, Y. J., Ciombor, K. K., Cohen, S., Cooper, H. S., Deming, D., Engstrom, P. F., Garrido-Laguna, I., Grem, J. L., Grothey, A., Hochster, H. S., Hoffe, S., Hunt, S., Kamel, A., Kirilcuk, N., Krishnamurthi, S., Messersmith, W. A., ... Freedman-Cass, D. A. (2018). NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 16(4), 359–369.
- Berg, M. et Søreide, K. (2011). Traits génétiques et épigénétiques en tant que biomarqueurs du cancer colorectal. *Journal internationale des sciences moléculaires*, 12 (12), 9426–9439.
- Berkani, L. M., Belaid, B., Djidjik, R. (2020). Covid-19: Outils diagnostiques au laboratoire. *Revue Algérienne d'allergologie*. Vol, 5(01), 2543-3555.
- Bertrand D, Darrault-Harris I, Nikazm MA. Mot, discours, situation, comportement. 2020;21.
- Zhu N., Zhang D. et Wang W. (2020). « Un nouveau coronavirus de patients atteints de pneumonie en Chine ». *N Engl J Med.*, 382 (8) : 727 - 733.
- Bonny, V., Maillard, A., Mousseaux, C., Plaçais, L., & Richier, Q. (2020). COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages [COVID-19: Pathogenesis of a multi-faceted disease]. *La Revue de médecine interne*, 41(6), 375–389.
- Boussios, S., Ozturk, M. A., Moschetta, M., Karathanasi, A., Zakyntinakis-Kyriakou, N., Katsanos, K. H., Christodoulou, D. K., & Pavlidis, N. (2019). The Developing Story of Predictive Biomarkers in Colorectal Cancer. *Journal of personalized medicine*, 9(1), 12.
- Chan, J. F., Kok, K. H., Zhu, Z., Chu, H., To, K. K., Yuan, S., & Yuen, K. Y. (2020). Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 221–236.
- Chilamakuri, R., & Agarwal, S. (2021). COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells*, 10 (2), 206.

- Ciardello, D., Vitiello, P. P., Cardone, C., Martini, G., Troiani, T., Martinelli, E., & Ciardiello, F. (2019). Immunotherapy of colorectal cancer: Challenges for therapeutic efficacy. *Cancer treatment reviews*, 76, 22–32.
- Citrin, D. E. (2017). Recent developments in radiotherapy. *New England journal of medicine*, 377(11), 1065-1075.
- Davies, R. J., Miller, R., & Coleman, N. (2005). Colorectal cancer screening: prospects for molecular stool analysis. *Nature reviews. Cancer*, 5(3), 199–209.
- Dekker, E., Tanis, P. J., Vleugels, J. L. A., Kasi, P. M., & Wallace, M. B. (2019). Colorectal cancer. *Lancet (London, England)*, 394(10207), 1467–1480.
- Djemli, S., Tahraoui, A., Boussena, M., Messikh, S., Rouag., F. (2021), SARS-CoV-2 Pandemic in Algeria. *Medical & Clinical Research* 6(3): 461-463.
- Djinbachian, R., Dubé, A. J., & von Renteln, D. (2019). Optical Diagnosis of Colorectal Polyps: Recent Developments. *Current treatment options in gastroenterology*, 17(1), 99–114.
- DSP Jijel, (2022)
- Fang, M., Ou, J., Hutchinson, L., & Green, M. R. (2014). The BRAF oncoprotein functions through the transcriptional repressor MAFK to mediate the CpG Island Methylator phenotype. *Molecular cell*, 55 (6), 904-915.
- Fearon, E.R., and Vogelstein, B. (1990). A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 61, 759–767.
- Friedberga, B., Royoa, J., Villieza, V., Daynieza, N., Coudeneb, P. (2021). Réflexion sur la place du test antigénique Covid-19 à partir d'un résultat discordant. *Revue Francophone des Laboratoires*, (531), 67-69.
- GLOBOCAN (2020): Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2020. Disponible sur le site : http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
- Gong, L., Zhang, Y., Liu, C., Zhang, M., & Han, S. (2021). Application of Radiosensitizers in Cancer Radiotherapy. *International journal of nanomedicine*, 16, 1083–1102.
- Guan, W-j., Ni, Z-y., Hu, Y., Liang, W-h., Ou, C-q., He, JX. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*.382:1708-1720.

- Hamouda, D. SARS-CoV-2 : Que nous apprend la pandémie de COVID-19 ?. (2020), IN : LARBI, Abid, WAHIBA, Wahiba , AMIR, Zine-Charaf, CHAFFAA, Aimeur, DALILA, BEN MESSAOUD,. Dossier spécial COVID-19. *Journal universitaire médical d'Algérie I*, 2020, p. **1-167**.
- Harrison, A. G., Lin, T., & Wang, P. (2020). Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends in immunology*, 41(12), **1100–1115**.
- Hervieu, C., Verdier, M., Barthout, E., Bégaud, G., Christou, N., Sage, M., Pannequin, J., Battu, S., & Mathonnet, M. (2022). A Label-Free Cell Sorting Approach to Highlight the Impact of Intratumoral Cellular Heterogeneity and Cancer Stem Cells on Response to Therapies. *Cells*, 11(15), **2264**.
- Hijos-Mallada, G., Alfaro, E., Navarro, M., Cañamares, P., Ariño, I., Charro, M., Bruno, C., Solano, M., Pardillos, A., Jimeno, C., Carrera-Lasfuentes, P., Lanas, A., & Domper-Arnal, M. J. (2023). Impact of the COVID-19 pandemic in colorectal cancer diagnosis and presentation. *Gastroenterologia y hepatologia*, S0210-5705(23)000**12-2**.
- Hoffmann, M., Kleine-Webe, H., Schroeder, S., Muller, M A., Drosten, C., Pohlmann, S.(2020). “SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.” *Cell* 181(2): **271-280**.e8.
- Jamai Amir I., Lebar Z., yahyaoui G. et Mahmoud M. (2020). « Covid-19 : virologie,épidémiologie et diagnostic biologique ».Option/Bio, 31(619) :**15–20**.
- Jamai Amir, I., Lebar, Z., yahyaoui, G., & Mahmoud, M. (2020). Covid-19: virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio*, 31(619), **15-20**.
- Jean-Luc, Gala, Omar Nyabi, Jean-François. (2020). Biologie et technologies moléculaires appliquées. *Louvain Med*; 139 (05-06): **228-235**.
- Kadam, S B., Sukhramani, G S., Bishnoi, P.,Anupama A. Pable, P A., Barvkar, V T. (2021). “SARS-CoV-2, the Pandemic Coronavirus: Molecular and Structural Insights.” *Journal of Basic Microbiology* 61(3): **180–202**.
- Kempf, E., Lamé, G., Layese, R., Priou, S., Chatellier, G., Chaieb, H., Benderra, M. A., Bellamine, A., Bey, R., Bréant, S., Galula, G., Taright, N., Tannier, X., Guyet, T., Salamanca, E., Audureau, E., Daniel, C., Tournigand, C., & Assistance Publique – Hôpitaux de Paris Cancer Group (2021). New cancer cases at the time of SARS-Cov2 pandemic and related public health

- policies: A persistent and concerning decrease long after the end of the national lockdown. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 150, **260–267**.
- Kim, J. H., Nam, K. S., Kwon, H. J., Choi, Y. J., Jung, K., Kim, S. E., Moon, W., Park, M. I., & Park, S. J. (2017). Assessment of colon polyp morphology: Is education effective?. *World journal of gastroenterology*, 23(34), **6281–6286**.
- Klein, S., Cortese, M., Winter, S.L. (2020) .SARS-CoV-2 structure and replication characterized by in situ cryo-electron tomography. *Nature Communications* 11(1): **1–10**.
- Koçak, F., & Mrozovski, J. M. (2020). La place du pharmacien dans la détection de la Covid- 19. *Actualités pharmaceutiques*, 59(601), **41-43**.
- Kolligs, F. T. (2016). Diagnostics and epidemiology of colorectal cancer. *Visceral medicine*, 32 (3), **158-164**.
- Koskenvuo, L., Malila, N., Pitkaniemi, J., Miettinen, J., Heikkinen, S., & Sallinen, V. (2019). Sex differences in faecal occult blood test screening for colorectal cancer. *The British journal of surgery*, 106(4), **436–447**.
- Kuipers, E. J., Grady, W. M., Lieberman, D., Seufferlein, T., Sung, J. J., Boelens, P. G., Van De Velde, C. J. H., & Watanabe, T. (2015). Colorectal cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, [15065].
- Kuzuu, K., Misawa, N., Ashikari, K., Kessoku, T., Kato, S., Hosono, K., Yoneda, M., Nonaka, T., Matsushima, S., Komatsu, T., Nakajima, A., & Higurashi, T. (2021). Gastrointestinal Cancer Stage at Diagnosis Before and During the COVID-19 Pandemic in Japan. *JAMA network open*, 4(9), e2126334.
- Lai CC., Liu YH., Wang CY., Wang YH., Hsueh SH., Yen MY., Ko WC., Hsueh PR. (2020). « État de porteur asymptomatique, maladie respiratoire aiguë et pneumonie due au coronavirus2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-cov-2) : faits et mythes ». *J Microbiol Immunol Infect*, 53: **404 –412**.
- Liang, W., Guan, W., Chen, R., Wang, W., Li, J., Xu, K., Li, C., Ai, Q., Lu, W., Liang, H., Li, S., & He, J. (2020). Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *The Lancet. Oncology*, 21(3), **335–337**.
- Liu, P., Wang, Y., & Li, X. (2019). Targeting the untargetable KRAS in cancer therapy. *Acta pharmaceutica Sinica. B*, 9(5), **871–879**.

- Madani, A., Boutebal, SE et Bryant, CR. (2020). The psychological impact of confinement linked to the coronavirus epidemic COVID-19 in Algeria. *International journal of environmental research and public health*, vol. 17, no10, p. **3604**.
- Markowitz, S. D., & Bertagnolli, M. M. (2009). Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *The New England journal of medicine*, 361(25), **2449–2460**.
- Mármol I., Sánchez-de-Diego C., PradillaDieste A., Cerrada E. et M. Rodriguez Yoldi (2017). Cancer colorectal: aperçu général et perspectives du cancer colorectal. *Revue internationale de sciences moléculaires*, 18 (1), **197**.
- Martín, J., Tena, N., & Asuero, A. G. (2021). Current state of diagnostic, screening and surveillance testing methods for COVID-19 from an analytical chemistry point of view. *Microchemical journal : devoted to the application of microtechniques in all branches of science*, 167, **106305**.
- Mody, K. et Bekaii-Saab, T. (2018). Essais cliniques et progrès dans le cancer du côlon métastatique. *Cliniques d'oncologie chirurgicale*, 27 (2), **349-365**.
- Murphy, N., Moreno, V., Hughes, D. J., Vodicka, L., Vodicka, P., Aglago, E. K., Gunter, M.J., & Jenab, M. (2019). Lifestyle and dietary environmental factors in colorectal cancer susceptibility. *Molecular Aspects of Medicine*, 69, **2-9**.
- Nagtegaal, I. D., P. Quirke et H. Schmoll (2012). La nouvelle classification TNM pour le cancer colorectal a-t-elle amélioré les soins?. *Nature reviews Oncologie clinique*, 9 (2), **119**.
- Neuman, Benjamin W.,. (2011). “A Structural Analysis of M Protein in Coronavirus Assembly and Morphology.” *Journal of Structural Biology* 174(1): **11–22**.
- Nojadeh, J. N., Sharif, S. B., & Sakhinia, E. (2018). Microsatellite instability in colorectal cancer. *EXCLI journal*, 17, **159**.
- Ozcan, M., Janikovits, J., von Knebel Doeberitz, M., & Kloor, M. (2018). Complex pattern of immune evasion in MSI colorectal cancer. *Oncoimmunology*, 7(7), e1445453.
- Paraskevis, D., Kostaki, E. G., Magiorkinis, G., Panayiotakopoulos, G., Sourvinos, G., & Tsiodras, S. (2020). Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 79, **104212**.

- Pellat, A., Netter, J., Perkins, G., Cohen, R., Coulet, F., Parc, Y., Svrcek, M., Duval, A., & André, T. (2019). Syndrome de Lynch : quoi de neuf ? [Lynch syndrome: What is new?]. *Bulletin du cancer*, 106(7-8), **647–655**.
- Pervushin, K., Tan, E., Parthasarathy, K., Lin, X., Jiang, F. L., Yu, D., Vararattanavech, A., Soong, T. W., Liu, D. X., & Torres, J. (2009). Structure and inhibition of the SARS coronavirus envelope protein ion channel. *PLoS pathogens*, 5(7), e1000511.
- Phelip, J. M., Clavel, L., & Rinaldi, L. (2013). Les marqueurs sanguins tumoraux en cancérologie digestive. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*, 20 (8), **641-648**.
- Pissarra, A. J., Abreu, C., Mansinho, A., Costa, A. L., Dâmaso, S., Lobo-Martins, S., Martins, M., & Costa, L. (2020). Landscape of Current Targeted Therapies for Advanced Colorectal Cancer. In *Colorectal Cancer*. IntechOpen. London : *Alberto Vannelli*, P.129-160.
- Pitot, H. C. (1993). The molecular biology of carcinogenesis. *Cancer*, 72(S3), **962-970**.
- Pylayeva-Gupta, Y., Grabocka, E., & Bar-Sagi, D. (2011). RAS oncogenes: weaving a tumorigenic web. *Nature Reviews Cancer*, 11 (11), **761**.
- Rathva, B., & Desai, S. V. (2020). Colorectal cancer: Etiology, pathogenesis and current treatment. *Journal of Innovations in Pharmaceutical and Biological Sciences*, 7(4), **20-24**.
- Rawla, P., Sunkara, T., & Barsouk, A. (2019). Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny*, 14(2), **89-103**.
- Richards, J., Chambers, T., Hales, S., Joy, M., Radu, T., Woodward, A., Humphrey, A., Randal, E., & Baker, M. G. (2022). Nitrate contamination in drinking water and colorectal cancer: Exposure assessment and estimated health burden in New Zealand. *Environmental research*, 204(Pt C), **112322**.
- Rottoli, M., Pellino, G., Spinelli, A., Flacco, M. E., Manzoli, L., Morino, M., Pucciarelli, S., Jovine, E., Abu Hilal, M., Rosati, R., Ferrero, A., Pietrabissa, A., Guaglio, M., de Manzini, N., Pilati, P., Cassinotti, E., Pignata, G., Goletti, O., Opocher, E., Danelli, P., Sampietro, G., Olmi, S., Portolani, N., Poggioli, G, and COVID-CRC Collaborative Group.(2022). Impact of COVID-19 on the oncological outcomes of colorectal cancer surgery in northern Italy in 2019 and 2020: multicentre comparative cohort study. *BJS open*, 6(1), zrab**139**.

- Ruhan A., Wang H., Wang W., (2020). « Summary of the Detection Kits for SARS-CoV-2 Approved by the National Medical Products Administration of China and Their Application for Diagnosis of COVID-19 ». *Virologica Sinica*, 35(6) :699–712.
- Ruiz-Medina, S., Gil, S., Jimenez, B., Rodriguez-Brazzarola, P., Diaz-Redondo, T., Cazorla, M., Muñoz-Ayllon, M., Ramos, I., Reyna, C., Bermejo, M. J., Godoy, A., Torres, E., Cobo, M., Galvez, L., Rueda, A., Alba, E., & Ribelles, N. (2021). Significant Decrease in Annual Cancer Diagnoses in Spain during the COVID-19 Pandemic: A Real-Data Study. *Cancers*, 13(13), 3215.
- Sallarda, E., Halloy, J., Casane, D., Retrouver les origines du SARS-CoV-2 dans les phylogénies de coronavirus *médecin /sciences*, (2020), vol. 36, no 8-9, p. 783-796.
- Sawicki, T., Ruszkowska, M., Danielewicz, A., Niedźwiedzka, E., Arłukowicz, T., & Przybyłowicz, K. E. (2021). A review of colorectal cancer in terms of epidemiology, risk factors, development, symptoms and diagnosis. *Cancers*, 13(9), 2025.
- Schmitt, M., and Greten, F.R. (2021). The inflammatory pathogenesis of colorectal cancer. *Nat. Rev. Immunol.* 21, 653–667
- Schoeman, Dewald, and Burtram C. Fielding. (2019). “Coronavirus Envelope Protein: Current Knowledge.” *Virology Journal* 16(1): 1–22.
- Seksik.P. (2020). « Infection à SARS-CoV-2 : ce que doit savoir l’hépatogastroentérologue.Hépatogastroentérologue » *Hepato –Gastro & Oncologie Digestive*, 5 (27): 475-482.
- Shinkwin, M., Silva, L., Vogel, I., Reeves, N., Cornish, J., Horwood, J., Davies, M. M., Torkington, J., & Ansell, J. (2021). COVID-19 and the emergency presentation of colorectal cancer. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, 23(8), 2014–2019.
- Shirafkan, N., Mansoori, B., Mohammadi, A., Shomali, N., Ghasbi, M., & Baradaran, B. (2018). MicroRNAs as novel biomarkers for colorectal cancer: New outlooks. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 97, 1319-1330.
- Siatka , C. (2020). Covid-19 : état de l’art sur la maladie à coronavirus 2019. *Salles Propres*, p . 1-14.
- Singh, H., Longo, D. L., & Chabner, B. A. (2015). Improving prospects for targeting RAS. *Journal of clinical oncology*, 33 (31), 3650-3659.

- Song, L. L., & Li, Y. M. (2016). Current noninvasive tests for colorectal cancer screening: An overview of colorectal cancer screening tests. *World journal of gastrointestinal oncology*, 8 (11), 793.
- Stertz, Silke. (2007). "The Intracellular Sites of Early Replication and Budding of SARS Coronavirus." *Virology* 361(2): 304–15.
- Stevens, J. R., Herrick, J. S., Wolff, R. K., & Slattery, M. L. (2017). Identifying factors associated with the direction and significance of microRNA tumor-normal expression differences in colorectal cancer. *BMC cancer*, 17 (1), 707.
- Su, N., Wei, K., Zhao, N., Wang, L., Duan, G. J., Ren, X. D., Qu, X. M., & Huang, Q. (2019). Sensitive and selective detections of codon 12 and 13 KRAS mutations in a single tube using modified wild-type blocker. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 494, 123–131.
- Suárez, J., Mata, E., Guerra, A., Jiménez, G., Montes, M., Arias, F., Ciga, M. A., Ursúa, E., Ederra, M., Arín, B., Laiglesia, M., Sanz, A., & Vera, R. (2021). Impact of the COVID-19 pandemic during Spain's state of emergency on the diagnosis of colorectal cancer. *Journal of surgical oncology*, 123(1), 32–36.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209–249.
- Tahamtan, A., Ardebili, A. (2020). Real-time RT-PCR in Covid-19 detection: issues affecting the results. *Expert review of molecular diagnostics*, 20(5), 453-454.
- Tan, Y., Lin, J. J., Yang, X., Gou, D. M., Fu, L., Li, F. R., & Yu, X. F. (2019). A panel of three plasma microRNAs for colorectal cancer diagnosis. *Cancer epidemiology*, 60, 67-76.
- Toes-Zoutendijk, E., Vink, G., Nagtegaal, I. D., Spaander, M. C. W., Dekker, E., van Leerdam, M. E., Siesling, S., Lansdorp-Vogelaar, I., Elferink, M. A. G., & COVID and Cancer-NL consortium (2022). Impact of COVID-19 and suspension of colorectal cancer screening on incidence and stage distribution of colorectal cancers in the Netherlands. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 161, 38–43

- Toyota, M., Ahuja, N., Ohe-Toyota, M., Herman, J. G., Baylin, S. B., & Issa, J. P. J. (1999). CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96 (15), **8681-8686**.
- Uddin, M.A. and Ahmad, A.U.F. (2020), "Conventional futures: derivatives in Islamic law of contract", *International Journal of Law and Management*, Vol. 62 No. 4, pp. **315-337**.
- Van Cutsem, E., Cervantes, A., Adam, R., Sobrero, A., Van Krieken, J.H., Aderka, D., Aranda Aguilar, E., Bardelli, A., Benson, A., Bodoky, G., (2016). ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 27, **1386–1422**.
- Van der Heijden, M., and Vermeulen, L. (2019). A Cancer Stem Cell Perspective on Minimal Residual Disease in Solid Malignancies. In *Cancer Stem Cell Resistance to Targeted Therapy*, C. Maccalli, M. Todaro, and S. Ferrone, eds. (Cham: Springer International Publishing), pp. **31–49**.
- Vandenberg, O., Martiny, D., Rochas, O., van Belkum, A., & Kozlakidis, Z. (2021). Considerations for diagnostic Covid-19 tests. *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), **171-183**.
- 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).
- Wan, T., Chen, Y., Pan, Q., Xu, X., Kang, Y., Gao, X., Huang, F., Wu, C., & Ping, Y. (2020). Genome editing of mutant KRAS through supramolecular polymer-mediated delivery of Cas9 ribonucleoprotein for colorectal cancer therapy. *Journal of Controlled Release*, 322, **236-247**.
- Weiser, M.R., and Garcia-Aguilar, J. (2019). Basic Principles of the Operative Treatment of Colorectal Cancer. In *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*, 2 Volume Set, (Elsevier), pp. **1981–1991**.
- Wendum, D. (2013). Anatomie pathologique. France: Elsevier-Masson.p. **376**.
- Williams, E., Kong, J. C., Singh, P., Prabhakaran, S., Warriar, S. K., & Bell, S. (2021). The impact of the COVID-19 pandemic on colorectal cancer diagnosis and management: a Binational Colorectal Cancer Audit study. *ANZ journal of surgery*, 91(10), **2091–2096**.
- Wong N A et Saier M. H. (2021). « The SARS-Coronavirus Infection Cycle: A Survey of Viral Membrane Proteins, Their Functional Interactions and Pathogenesis ». *International journal of molecular sciences*, 22(3): **1308**.

Xi, Y., & Xu, P. (2021). Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Translational Oncology*, 14(10), **101174**.

Xie, Y. H., Chen, Y. X., & Fang, J. Y. (2020). Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), **1-30**.

Annexe

Fiche de récolte des données

1. Caractéristiques de patients

Informations permettant d'identifier le cas	
Nom et Prénom	
Numéro de dossier	
Sexe	
Date de naissance (jj/mm/aaaa)	___/___/___ <input type="checkbox"/> Ne sait pas
Âge (ans, mois)	<input type="checkbox"/> < 55 ans <input type="checkbox"/> 55 à 75 ans <input type="checkbox"/> > 75 ans
Âge au moment de diagnostic	___ ans et ___ mois <input type="checkbox"/> Ne sait pas

2. Nombres d'infection par le SARS-COVID

Combien de fois	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> Ne sait pas
Dates d'infection	Date 1 : Date 2 : Date 3 :
Source de contamination	

3. Méthodes de confirmation de l'infection

Teste d'amplification des acides nucléiques en chaine par polymérase (PCR)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
Scanner thoracique	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas

4. Symptômes du patient (depuis l'apparition des symptômes)

Date d'apparition du premier symptôme (jj/mm/aaaa)	___/___/___ <input type="checkbox"/> Pas de symptômes <input type="checkbox"/> Ne sait pas
Fièvre (≥ 38 °C) ou antécédent de fièvre	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
Symptômes respiratoires	
Mal de gorge	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
Écoulement nasal	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
Toux	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
Essoufflement / dyspnée	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
Autres symptômes	
Frissons	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
Vomissements	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
Nausées	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
Maux de tête	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
Diarrhée	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
Douleurs musculaires	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
Douleurs articulaires	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
Perte de l'odorat (anosmie) ou du goût	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
Perte d'appétit	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
Convulsions	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
Altération de la conscience	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
Autres	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
Patient Asymptomatiques	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas

5. Évolution (Complications)

Hospitalisation	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas Si Oui, nom de l'hôpital : Date :
Complications	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas Si Oui, date de début (jj/mm/aaaa) : ___/___/___

6. Informations concernant le centre de santé/le médecin traitant

Nom du centre de santé	
Nom du médecin traitant	

7. Le malade ayant des comorbidités autres que le cancer

Hypertension artérielle	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
Diabète	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
Pathologie chronique respiratoire	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
Fièvre	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
Anosmie	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
Lymphopénie Insuffisance Rénale chronique	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
dialysée Immunodépression	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
Cirrhose	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
Notion tabagisme	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
autres	

8. Antécédent (ATCD)

ATCD F	
ATCD M	

9. Caractéristiques de la tumeur

Stade clinique	
Stade pathologique	

10. Localisation de la tumeur

Colon droit	
Colon gauche	
Rectum	
inconnu	

11. Symptômes (cause de référence pour une coloscopie)

Constipation	
Diarrhée	
Alternance constipation/diarrhée	
Saignement rectal	
Indéterminé	

Résumé

En 2020, la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) causée par un syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus 2 (SARS-CoV-2), est devenue l'entité clinique la plus étudiée. C'est une infection qui se propage facilement avec un taux de mortalité important, elle a provoqué la panique mondiale rarement vu auparavant. Bon nombre des mesures prises par les gouvernements du monde entier auront des effets durables sur le bien-être de la population dans son ensemble. Il a été largement rapporté que les patients les plus vulnérables ont été les plus affectés par le SRAS-CoV-2. Dans cette contribution, nous avons essayé de présenter les données actuellement disponibles sur les études menées sur des patients atteints du cancer. Nous avons réalisé une étude analytique rétrospective des profils épidémiologiques et cliniques portée sur 103 patients atteints de CCR, de l'année qui précède la pandémie (1er mars 2019-13 mars 2020) et la première année de COVID-19 (14 mars 2020-28 février 2021). Le diagnostic des cas de CCR a chuté de 24,28 % (64 cas pré-pandémiques contre 39 cas pandémiques). Les cas de CCR ont été diagnostiqués chez des patients âgés (68 ans \pm 0,71 contre 62ans \pm 0,7, $p = 0,001$). De plus, la plupart des cas de CCR ont été diagnostiqués chez des patients symptomatiques. Une diminution significative des stades II, III et IV du CCR des patients diagnostiqués pendant la période pandémique. Alors que, l'infection par le virus SAR-CoV-2 avait un impact sur l'avancement des stades de CCR chez 30 patients diagnostiqués entre mars 2021 et début d'année 2022 (période post-pandémique) développant des stades III et des stades avancés métastatiques de CCR

Mot clés: CCR, COVID-19, SAR-CoV-2, pandémie, profils épidémiologiques.

Summary

In 2020, coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), has become the most studied clinical entity. It is an easily spread infection with a high fatality rate, it has caused global panic rarely seen before. Many of the actions taken by governments around the world will have lasting effects on the well-being of the population as a whole. It has been widely reported that the most vulnerable patients have been most affected by SARS-CoV-2. In this contribution, we have tried to present the currently available data on studies carried out on cancer patients. We performed a retrospective analytical study of the epidemiological and clinical profiles of 103 patients with CRC, from the year before the start of the pandemic (March 1, 2019-March 13, 2020) and the first year of COVID-19 (March 14, 2020). 2020-February 28, 2021). Diagnosis of CRC cases dropped by 24.28% (64 pre-pandemic cases versus 39 pandemic cases). The cases of CRC were diagnosed in elderly patients (68 years \pm 0.71 versus 62 years \pm 0.7, $p = 0.001$). Additionally, most cases of CRC have been diagnosed in symptomatic patients. A significant decrease in CRC stages II, III and IV of patients diagnosed during the pandemic period. While infection with the SAR-CoV-2 virus had an impact on the advancement of the stages of CRC in 30 patients diagnosed between March 2021 and the beginning of 2022 (post-pandemic period) developing stage III and advanced metastatic stages of CCR.

Keywords: CRC, COVID-19, SAR-CoV-2, pandemic, epidemiological profiles

ملخص

في عام 2020 ، أصبح مرض الفيروس التاجي 2019 (COVID-19) ، الناجم عن متلازمة الالتهاب التنفسي الحاد الوخيم التاجي 2 (SARS-CoV-2) ، الكيان السريري الأكثر دراسة. إنها عدوى تنتشر بسهولة مع معدل وفيات مرتفع ، وقد تسببت في حالة من الذعر العالمي نادرًا ما نشهدها من قبل. سيكون للعديد من الإجراءات التي تتخذها الحكومات في جميع أنحاء العالم آثار دائمة على رفاهية السكان ككل. تم الإبلاغ على نطاق واسع أن المرضى الأكثر ضعفًا هم الأكثر تضررًا من (SARS-CoV-2). في هذه المساهمة ، حاولنا تقديم البيانات المتوفرة حاليًا حول الدراسات التي أجريت على مرضى السرطان. أجرينا دراسة تحليلية بأثر رجعي للملامح الوبائية والسريرية لـ 103 مريض مصابين بسرطان القولون و المستقيم (CCR) ، من العام السابق لبدء الجائحة (1 مارس 2019 إلى 13 مارس 2020) والسنة الأولى من COVID-19 (14 مارس 2020). إلى 28 فبراير 2021). انخفض تشخيص حالات CCR بنسبة 24.28٪ (64 حالة ما قبل الجائحة مقابل 39 حالة خلال فترة الجائحة). تم تشخيص حالات CCR في المرضى المسنين (68 سنة \pm 0.71 مقابل 62 سنة \pm 0.7 ، $p = 0.001$). بالإضافة إلى ذلك ، تم تشخيص معظم حالات CRC لدى المرضى الذين يعانون من أعراض. انخفاض كبير في المراحل الثانية والثالثة والرابعة من حالات CCR للمرضى الذين تم تشخيصهم خلال فترة الجائحة. بينما كان للإصابة بفيروس SAR-CoV-2 تأثير على تقدم مراحل CCR في 30 مريضًا تم تشخيصهم بين مارس 2021 وبداية عام 2022 (فترة ما بعد الجائحة) ، طوروا المرحلة الثالثة و مراحل متقدمة من سرطان CCR.

الكلمات المفتاحية: CCR ، COVID-19 ، SAR-CoV-2 ، الجائحة ، الملامح الوبائية.