الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

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

جـــامعـــة محمد الصديق بن يحـيـــــى جيجـــل

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

كليـة عـــلوم الطـــبيعة و الحـــــياة
قســـــم: البيولوجيا الجزيئية و الخلوية

Mémoire de Master

Filière: Sciences Biologiques

Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Thème

Contribution à l'étude des cancers colorectaux chez des patients de l'Est Algérien, étude cas-témoins sur l'effet de metformine

Membres de Jury

Président: Dr MEDJAHED Z.

Examinateur: Mme BENSEGHIER S.

Encadrant: Mme ABBES A.

Présenté par :

BOUDEMIA Rihab

BOUROUAIAH Nawal

BRIHOUME Wafa

Année Universitaire 2018-2019

Numéro d'ordre (bibliothèque) :……..…

Remerciements

En tout premier lieu, nous exprimons nos remerciements et notre profonde gratitude à Allah le tout puissant, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce travail.

La première personne que nous tenons à remercier est notre directeur de mémoire ***Madame ABBES*** *A, pour l'orientation, la confiance, la patience qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce mémoire scientifique n'aurait pas pu être mené au bon port. Qu'elle trouve dans ce travail un hommage vivant à sa haute personnalité.*

Nos remerciements profonds s'étendent également à ***Monsieur le Professeur RECHRECHE H.*** *d'avoir enrichi nos connaissances et de nous avoir guidé durant ce mémoire et durant toutes les trois années de notre parcours universitaire.*

Nous tenons à remercier chaleureusement ***Madame la Dre MEDJAHED Z****. qui nous a fait l'honneur de présider le jury, et* ***Madame BENSEGHIER S.*** *qui a bien voulu examiner notre travail.*

Nous joignons nos humbles remerciements :

A Mme le médecin SAHALI du service d'oncologie ainsi qu'à toutes les infirmières du service d'oncologie à l'hôpital Mohamed Seddik Ben Yahya à Jijel.

Au chef médecin Pr FILALI du service d'oncologie du Centre Hospitalo-Universitaire de Constantine qui nous a donné l'accès aux archives pour réaliser notre étude épidémiologique.

Et enfin nos remerciements -les plus chaleureux- et notre gratitude à nos ***parents****, nos* ***proches*** *et* ***amis****, qui nous ont toujours encouragés au cours de la réalisation de ce mémoire.*

Jijel, le 22 juillet 2019.

1*. BOUDEMIA Rihab*

2*. BOUROUAIAH Nawal*

3*. BRIHOUME Wafa*

Sommaire

Liste des abréviations …….. i

Liste des tableaux …….… iii

Liste des figures …...…….…… iv

Introduction ……..... 1

Revue bibliographique

I. Cancer colorectal

I.1. Epidémiologie du CCR ……... 2

I.2. Facteurs de risque du CCR …….. 4

I.2.1. Facteurs environnementaux …….. 4

I.2.2. Facteurs génétiques …….. 7

I.3. Rappels anatomophysiologiques ……. 7

I.3.1. Anatomie colorectale …….….. 7

I.3.2. Fonctions …….. 8

I.3.3. Histologie ……. 8

I.3.4. Histopathologie du CCR et séquences de cancérogénèse ……..... 9

I.4. Classification clinique ……. 11

I.5. Symptômes et diagnostic du CCR …….. 12

I.6. Traitements du CCR ……... 13

I.7. Cancérogénèse Colorectale ……. 15

I.7.1. Mécanismes moléculaires de la cancérogenèse colorectale ……. 15

I.7.1.1. Voie de l'instabilité chromosomique (CIN) …….... 15

I.7.1.2. Voie de l'instabilité microsatellitaire (MSI) ……. 15

I.7.1.3. Inactivation par mutation des gènes MMR (Syndrome de Lynch) …… 15

I.7.1.4. Inactivation par hyperméthylation du promoteur (CIMP) ……. 16

I.7.1.5. Mutation activatrice de KRAS …….……. 16

I.7.1.6. Rôle des microARN dans le carcinome colorectal ……... 16

I.7.2. Syndromes de polyposes colorectaux ……. 17

I.7.3. Voies de signalisation impliquées dans la promotion et la progression du CCR …… 18

II. Diabète et cancer

II.1. Diabète …….. 23

II.2. Traitements du DT2 …….. 23

II.3. Metformine ……. 24

II.4. Principaux effets de la metformine …… 24

II.5. Metformine et cancer ……. 25

II.6. Mécanismes d'action antitumorale de la metformine ……..…. 25

II.7. Metformine et CCR …….. 26

III. Matériel et méthodes

III.1. Méthodologie ……. 29

III.1.1. Type et population d'étude ……. 29

III.1.2. Critères d'inclusion ……. 29

III.1.3. Critères d'exclusion …… 29

III.1.4. Recueil des données …….. 29

III.1.5. Traitement des données …….…. 30

IV. Résultats et discussion

IV.1. Etude épidémiologique …….. 31

IV.1.1. Evolution du CCR dans la région d'Est Algérien …… 31

IV.1.2. Evolution des cancers digestifs dans la région de Jijel …… 33

III.1.3. Evolution du CCR dans la wilaya de Jijel …… 34

III.1.4. Répartition des patients selon la mortalité et la morbidité par le CCR ……40

III.2. Etude de la survie du CCR et les facteurs pronostiques …….….. 41

III.3. Etude cas-témoins sur l'effet de la metformine dans le CCR …….…. 47

III.3.1. Prévalence du diabète sucré dans la wilaya de Jijel …….. 47

III.3.2. Données épidémiologiques sur les diabétiques atteints du CCR …….. 48

III.3.3. Etude cas-témoin de l'effet de la metformine sur le taux des marqueurs ACE et CA 19-9 (CA 15-3) des patients atteints du CCR et du cancer du sein …….. 49

Conclusion …… 54

Références bibliographiques ……... 55

Liste des abréviations

AKT = PKB	Protein kinase B
APC	Adenomatous Polyposis Coli
BMP	Bone Morphogenetic Proteins
BMPR1A	Bone Morphogenetic Protein Receptor 1A
BNIP3	BCL2 Nineteen kDa Interacting Protein 3
BRAF	B Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
CIMP	CpG Island Methylator Phenotype
CIN	Chromosomal Instability
CpG	Cytosine-phosphate-Guanine
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EPCAM	Epithelial Cell Adhesion Molecule
ERK	Extracellular signal-Regulated Kinases
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma
LEF	Lymphoid Enhancer Factor
LKB1	Liver Kinase B1
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
MLH1	MutL homolog 1
MMR	Mismatch Repair
MSH2	MutS protein homolog 2
MSI	Microsatellite Instability

Msi1	Musashi1
mTOR	Mammalian target of rapamycin
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PARP	Poly (ADP-ribose) polymerase
PD1	Programmed death protein 1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PI3K	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-Kinase
PMS2	Postmeiotic Segregation Increased 2
PTEN	Phosphatase and Tensin homolog
RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
RAS	Rat Sarcoma
RC	Rapport de risque
REDD1	Regulated in development and DNA damage responses 1
Rheb	Ras homolog enriched in brain
RR	Rapport de côtes
STK11	Serine/Threonine Kinase 11
TCF	T-cell factor
TGF-1	Transforming growth factor beta 1
TGFβ	Transforming Growth Factor beta
TP53	Tumor Protein 53
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
Wnt	Wingless iNT

Liste des tableaux

Numéro du tableau	Titre	Page
Tableau I	Nouveaux cas et décès pour le CCR et pour tous les cancers combinés en 2018.	**2**
Tableau II	Valeurs de survie globale du CCR en fonction du sexe.	**42**
Tableau III	Valeurs de survie globale du CCR en fonction de l'âge.	**44**
Tableau IV	Valeurs de survie globale du CCR en fonction de de la tumeur primitive.	**45**
Tableau V	Valeurs de survie globale du CCR en fonction du traitement par la chimiothérapie.	**46**

Liste des figures

Numéro de la figure	Titre	Page
Figure 1	Répartition des cas et des décès pour les 10 cancers les plus répandus (y compris le CCR) en 2018 chez les deux sexes.	**2**
Figure 2	Nombre de nouveaux cas du CCR en 2018 chez les 2 sexes en Afrique.	**3**
Figure 3	Nombre de nouveaux cas du CCR en 2018 chez les 2 sexes en Algérie.	**4**
Figure 4	Organisation anatomique du côlon.	**8**
Figure 5	Coupe histologique montrant les différentes couches de la paroi du gros intestin.	**8**
Figure 6	Grade de différenciation.	**10**
Figure 7	Classification TNM du CCR.	**11**
Figure 8	Polypose adénomateuse colique.	**17**
Figure 9	Illustration schématique de la voie de signalisation Wnt/β-caténine.	**20**
Figure 10	Voie canonique Wnt/β-caténine.	**21**
Figure 11	Signalisation des membres de la famille de TGF- β et sa cible dans CCR.	**22**
Figure 12	Metformine.	**24**
Figure 13	Mécanismes d'action de la metformine dans les cellules cancéreuses.	**26**
Figure 14	Incidence des CCR dans l'Est Algérien.	**31**
Figure 15	Répartition des patients selon le sexe.	**32**
Figure 16	Répartition des patients selon la tranche d'âge.	**33**
Figure 17	Répartition des cas pour les 6 cancers digestifs (cancer du côlon et du rectum combinés) les plus répandus à Jijel.	**33**
Figure 18	Répartition des patients atteints de 7 types de cancers de 2014 jusqu'au 2018.	**34**
Figure 19	Répartition des patients sur les 10 régions de la Wilaya de Jijel – Cancer du côlon.	**35**
Figure 20	Répartition des patients sur les 10 régions de la Wilaya de Jijel – Cancer du rectum.	**35**
Figure 21	Répartition des patients selon le sexe – Cancer du côlon.	**36**
Figure 22	Répartition des patients selon le sexe – Cancer du rectum.	**37**
Figure 23	Répartition des patients selon la tranche d'âge – Cancer du côlon.	**37**

Figure 24	Répartition des patients selon la tranche d'âge – Cancer du rectum.	**38**
Figure 25	Répartition des patients selon la topographie des tumeurs primitives.	**39**
Figure 26	Répartition des patients selon le degré de différenciation de l'adénocarcinome.	**39**
Figure 27	Répartition des patients selon le type histologique de l'adénocarcinome.	**40**
Figure 28	Répartition des patients selon la mortalité.	**41**
Figure 29	Courbe de la survie globale des patients atteints du CCR	**42**
Figure 30	Courbe de survie en fonction du sexe.	**43**
Figure 31	Courbe de la survie globale en fonction de l'âge.	**44**
Figure 32	Courbe de survie globale en fonction du siège de la tumeur primitive.	**45**
Figure 33	Courbe de survie globale en fonction du traitement par la chimiothérapie.	**47**
Figure 34	Incidence du diabète de types 1 et 2 dans la wilaya de Jijel.	**48**
Figure 35	Répartition des patients diabétiques selon le type du cancer associé.	**49**
Figure 36	Distribution des taux des marqueurs tumoraux des patients DT2 atteints du CCR avant la chimiothérapie.	**51**
Figure 37	Distribution des taux des marqueurs tumoraux des patients DT2 atteints du CCR après la chimiothérapie.	**52**
Figure 38	Distribution des taux des marqueurs tumoraux des patients DT2 atteints du cancer du sein avant la chimiothérapie.	**53**
Figure 39	Distribution des taux des marqueurs tumoraux des patients DT2 atteints du cancer du sein après la chimiothérapie.	**53**

Introduction

Introduction

Le cancer constitue un des problèmes majeurs de santé publique à l'échelle planétaire tant dans les pays développés que ceux en voie de développement, il est l'une des principales causes de mortalité au niveau du globe selon l'OMS (Maamri, 2016). Le cancer colorectal (CCR) est le 3ème cancer le plus fréquemment diagnostiqué en termes d'incidence mondiale et le quatrième en termes de mortalité dans le monde. L'incidence et la mortalité sont plus élevées chez les hommes que chez les femmes dans la plupart des régions du monde (Zhu et al., 2017). En Algérie, selon GLOBOCAN 2018, le CCR est classé en deuxième position, après le cancer du poumon, chez les hommes et après le cancer du sein chez les femmes (GLOBOCAN, 2018), et son incidence demeure faible par rapport aux pays développés, en dépit du fait qu'elle est en constante augmentation (Abderrahmane et al., 2015). Dans la wilaya de Jijel, une étude rétrospective et descriptive menée par Abbes et ses collaborateurs, a démontré que le CCR occupaient la 2ème place par rapport à l'ensemble des cancers et la 1ère place parmi les cancers digestifs avec une prédominance masculine (Abbes et al., 2018).

Grâce au diagnostic précoce, le pronostic du CCR s'est nettement amélioré ces dernières années aux pays développés, mais il reste néanmoins sombre dans notre contexte du fait du retard diagnostique. Une connaissance préalable des aspects épidémiologiques de cette affection devrait permettre la mise en place d'une politique de dépistage afin d'améliorer cette situation (Boutaibi, 2018).

Des preuves épidémiologiques suggèrent que l'incidence du cancer est associée au diabète et son traitement ainsi qu'à certains facteurs de risque (Giovannucci et al., 2010). Le diabète sucré pourrait influer sur la survie des patients atteints du CCR en raison de la croissance de cellules cancéreuses stimulée par l'insuline ou du traitement inadéquat des personnes atteintes d'une maladie concomitante (Zhu et al., 2017). De plus, les preuves des études observationnelles suggèrent que certains médicaments utilisés pour traiter l'hyperglycémie sont associés à un risque accru ou réduit du cancer (Giovannucci et al., 2010), tel que la metformine qui est considérée en 2016 comme l'antidiabétique oral de premier choix dans le diabète de type 2 (Buysschaert et al., 2016). Certaines études ont montré que la metformine pourrait constituer un facteur de protection potentiel pour les adénomes colorectaux et le CCR chez les patients atteints de diabète de type 2 (DT2). Ils ont constaté que la metformine était indépendamment associée à une diminution de l'incidence des adénomes colorectaux, elle pouvait ainsi réduire le risque du CCR. Ils ont également montré qu'elle exerce un effet protecteur dans de nombreux autres cancers (Liu et al., 2017).

Dans ce travail, nous avons entrepris une étude rétrospective sur des patients atteints du CCR présentant ou non un diabète dont le but était d'étudier l'effet de la metformine chez ces patients pris en charge au niveau du service d'oncologie de l'Hôpital Mohamed Seddik Ben Yahia de la Wilaya de Jijel.

Revue bibliographique

I. Cancer colorectal

I.1. Epidémiologie du CCR

Conformément aux donnés du GLOBOCAN 2018 et selon les estimations, environ 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès sont liés au cancer (tous types du cancer) dans le monde, et plus de 1.8 million de nouveaux cas du CCR avec 881 000 décès sont survenus en 2018, représentant environ un cas de cancer et de décès sur dix (Tableau I) (Bray et al., 2018).

Tableau I. Nouveaux cas et décès pour le CCR et pour tous les cancers combinés en 2018 (Bray et al., 2018).

Type du cancer	Nombre de nouveaux cas	Nombre de décès
Colon	1,096,601 (6.1%)	551,269 (5.8%)
Rectum	704,376 (3.9%)	310,394 (3.2%)
Tous les types du cancer	**18,078,957**	**9,555,027**

Source: GLOBOCAN 2018.

Globalement, le CCR occupe le troisième rang en termes d'incidence, mais le deuxième en termes de mortalité chez les deux sexe (Figure 1) (Bray et al., 2018).

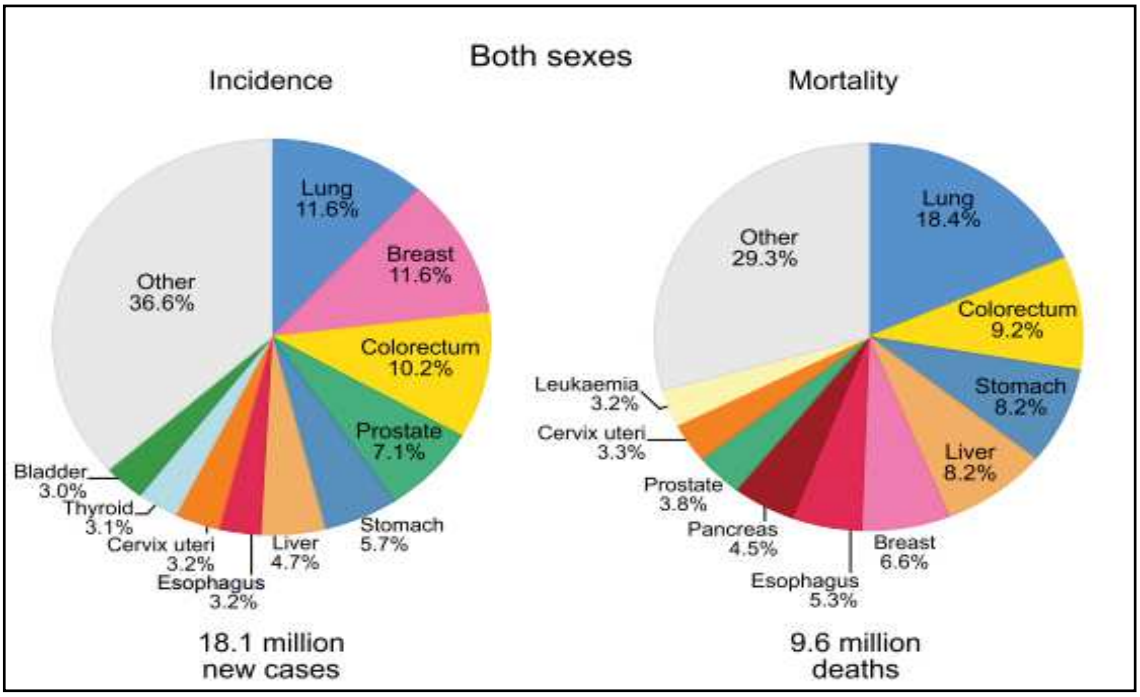

Figure 1. Répartition des cas et des décès pour les 10 cancers les plus répandus (y compris le CCR) en 2018 chez les deux sexes (Bray et al., 2018).

Le risque d'un individu de développer le CCR au cours de la vie est de 5%, mais ce chiffre augmente considérablement avec l'âge (Short et Sampson, 2019) avec un risque un peu plus élevé chez les hommes que chez les femmes (Dubé et Rabeneck, 2019). Chez les hommes, il est classé en 3ème position (1 026 215 cas (10.9%)) après le cancer de la prostate et du poumon. Tandis qu'il est classé en 2ème position (823 303 cas (9.5%)) chez les femmes après le cancer du sein (Bray et al., 2018).

L'incidence du CCR est généralement élevée dans les pays développés, avec des taux différents de 20 fois plus entre les zones géographiques à haut et à faible risque (Short et Sampson, 2019). En effet, les taux les plus élevés sont observés aux États-Unis, Canada, Australie, Nouvelle-Zélande et en Europe ; tandis que l'Inde, l'Égypte et l'Afrique du Centre-Ouest affichent les taux les plus bas (Khiari et al., 2017). On pense que cette différence résulte en grande partie de facteurs environnementaux, en particulier les différences de régimes alimentaires (Short et Sampson, 2019).

En Afrique, selon les données du GLOBOCAN 2018, l'incidence du CCR est classée en 5ème position avec un nombre de nouveaux cas égale à 61 846 soit 5.9% chez les deux sexes (Figure 2). Plus précisément, il représente la 3ème incidence chez les hommes (30 650 cas soit 6.9%) après le cancer du foie et de la prostate, de même chez les femmes, il est le 3ème (31 196 cas soit 5.1%) après le cancer du col de l'utérus et le cancer du sein. En termes de mortalité, il se situe en 6ème position avec un nombre de décès correspond à 36 365 soit 6.01% chez les deux sexes après le cancer du foie, cancer de la prostate, cancer du col de l'utérus et cancer du sein (GLOBOCAN 2018).

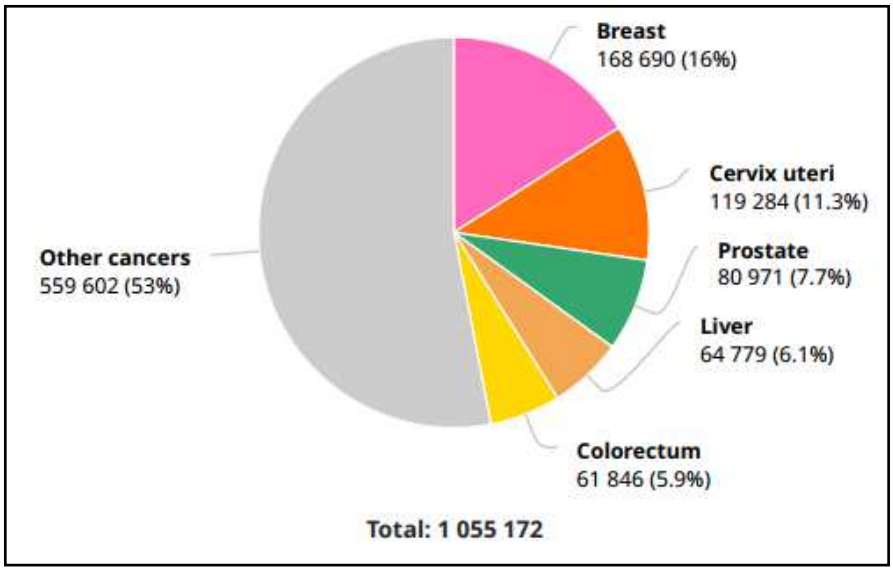

Figure 2. Nombre de nouveaux cas du CCR en 2018 chez les 2 sexes en Afrique (GLOBOCAN 2018).

En Algérie, au gré de données du GLOBOCAN 2018, l'incidence du CCR était estimé à 5 573 nouveaux cas soit 10.4% et est classée au deuxième rang des cancers les plus fréquents après le cancer du sein (GLOBOCAN 2018). Comme le montre la figure 3, il représente le deuxième cancer chez les hommes (2 910 cas soit 12.1%) après le cancer du poumon, et le deuxième chez les femmes (2 627 cas soit 9%) après le cancer du sein (GLOBOCAN 2018).

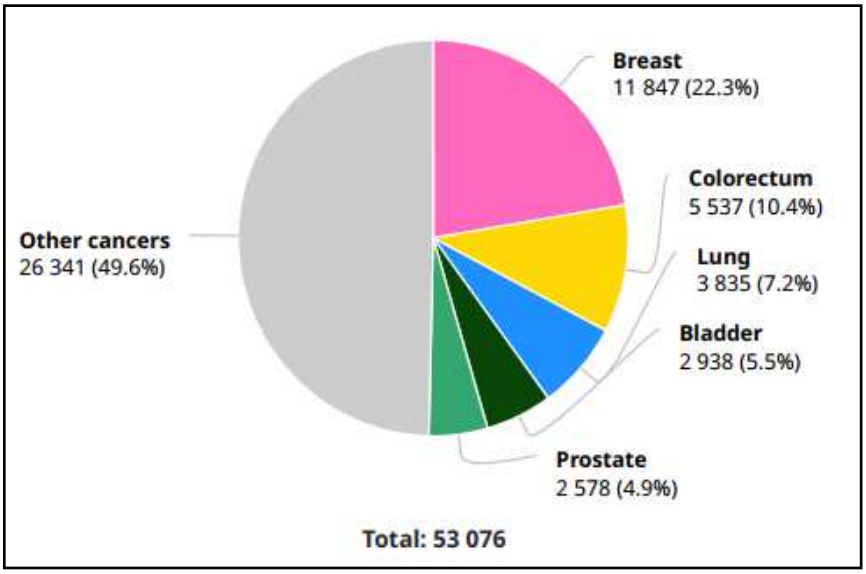

Figure 3. Nombre de nouveaux cas du CCR en 2018 chez les 2 sexes en Algérie (GLOBOCAN 2018).

La mortalité par CCR en Algérie se situe, au 3ème rang des décès avec 2984 décès estimés en 2018 tous sexes confondus, derrière le cancer du sein (3367 décès) et le cancer du poumon (3826 décès). Il représente près de 11.7% des décès par cancers (GLOBOCAN 2018).

I.2. Facteurs de risque du CCR

I.2.1. Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux sont associés au cancer sporadique et sont responsables d'environ 83% de tous les cas du CCR. Parmi ces patients, l'influence de l'environnement est détectée à 30%. Dans 28% d'entre eux, le cancer est associé à des mutations épigénétiques telles que les gènes de réparation de l'ADN, les 25% restants ont des antécédents familiaux positifs (Witold et al., 2018).

I.2.1.1. Age et sexe

Le risque du CCR augmente progressivement à partir de l'âge de 50 ans, les taux d'incidence sont faibles et proches entre les deux sexes mais ils s'augmentent avec l'âge, plus rapidement chez l'homme que chez la femme (Manceau et al., 2014).

I.2.1.2. Obésité

Un mode de vie sédentaire est également lié à l'obésité, un autre facteur de risque important du CCR. Remarquablement, ce risque accru est lié à la fois à la prise de nourriture et à l'augmentation des niveaux de tissu adipeux viscéral, un composant hormono-actif de la graisse corporelle totale qui peut favoriser le développement du CCR par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, ce qui conduit à une inflammation, résistance à l'insuline et modulation d'enzymes métaboliques telles que l'adiponectine ou la lectine (Mármol et al., 2017).

I.2.1.3. Régime alimentaire et consommation de viande rouge

Les facteurs alimentaires ont un impact majeur sur la santé humaine affectant positivement l'incidence et la prévalence de nombreuses maladies humaines. Dans une étude quantitative réalisée en 1981, il a été estimé que plus de 80% des décès liés au cancer de l'estomac et au CCR pourraient être associés à certains facteurs alimentaires. Des études ont indiqué un risque plus élevé du CCR d'environ 20% par augmentation de de la consommation de la viande rouge et transformée. Des données similaires existent pour les adénomes colorectaux suggérant qu'effectivement la consommation de viande rouge constitue l'un des principaux facteurs de risque pour l'évolution du CCR (Ben et al., 2014 ; Niederreiter et al., 2018).

I.2.1.4. Tabagisme

Selon les données bibliographiques, le risque du CCR est accru chez les fumeurs et le taux de mortalité par CCR dans ce groupe est 25% plus élevé que chez les non-fumeurs (Witold et al., 2018). Le tabac contient des substances cancérigènes qui sont censées créer des lésions génétiques irréversibles à la muqueuse colorectale, initiant la formation de polypes colorectaux. L'association tabagisme et risque de polypes est prédominante, avec un risque d'au moins deux à trois fois plus élevé des polypes chez les fumeurs (Giovannucci et al., 2001 ; Botteri et al., 2008 ; Oines et al., 2017).

I.2.1.5. Consommation d'alcool

La consommation d'alcool est un facteur de risque probable pour les polypes colorectaux, mais le mécanisme par lequel il peut affecter ce risque n'est pas connu. Les données de l'étude Nurses Health, une cohorte prospective avec des questions répétées tous les quatre ans de 1984 à 2012, montrent que les femmes qui consomment au moins 30 g/jour d'alcool ont des probabilités de développer des polypes 1,8 fois plus élevées dans le côlon et le rectum distaux que chez celles qui en consomment moins (Shrubsole et al., 2008 ; Mostofsky et al., 2016 ; Oines et al., 2017).

I.2.1.6. Diabète

De nombreuses études ont fourni des preuves profondes que les patients atteints du diabète sucré sont à un risque significativement plus élevé de développer un CCR. La metformine a été recommandée comme la première ligne de la thérapie orale pour le DT2. Certains chercheurs ont indiqué qu'elle pouvait réduire les adénomes colorectaux et le risque du cancer, mais certaines autres études n'ont montré aucune relation entre le traitement par la metformine et les adénomes colorectaux ou le CCR. Ainsi, les résultats sont encore incohérents (Jung et al., 2017 ; Liu et al., 2017 ; Witold et al., 2018).

I.2.1.7. Microbiote intestinal

La perturbation de la composition du microbiote intestinal, composé de 10^{14} micro-organismes, a été associée avec de nombreuses pathologies, y compris le CCR. De nombreux mécanismes, propres à chaque bactérie, sont impliqués dans la carcinogenèse colique (Bruneau et al., 2017). Certaines bactéries peuvent être directement génotoxiques: c'est le cas d'*Escherichia coli*. En effet, il a été découvert que certaines souches d'*E. coli* synthétisent une génotoxine, la colibactine qui induit des cassures double brin de l'ADN des cellules de la muqueuse intestinale et déclenchent une instabilité chromosomique, des mutations géniques et la transformation cellulaire, moteurs fondamentaux de la carcinogenèse (Petit et al., 2013).

I.2.1.8. Activité physique

Des preuves convaincantes indiquent que l'activité physique totale et récréative réduit le risque du cancer du côlon, alors qu'aucun avantage n'est retrouvé pour le cancer du rectum. Récentes preuves sur les animaux suggèrent que l'exercice volontaire peut modifier la composition du microbiote intestinal et augmenter la production d'acides gras à chaîne courte (Matsumoto et al., 2008 ; Queipo-Ortuño et al., 2013 ; Song et Chan, 2019).

I.2.2. Facteurs génétiques

La stabilité génomique est essentielle au maintien de l'intégrité cellulaire, et sa perte entraîne une progression du CCR par l'acquisition de nouvelles mutations associées à un phénotype tumoral (Munteanu et Mastalier, 2014). Environ 5% des cas du CCR sont associés à des mutations germinales identifiables associées à des syndromes du cancer (Stoffel et Yurgelun, 2016) tels que le syndrome de Lynch, la polypose adénomateuse familiale et les syndromes de polypose hamartomateuse (Peutz-Jeghers, la polypose juvénile et la maladie de Cowden) (Witold et al., 2018).

I.3. Rappels anatomophysiologiques

I.3.1. Anatomie colorectale

Le côlon et le rectum, aussi appelés gros intestin, est une structure tubulaire située dans l'abdomen qui est généralement d'environ 150 cm de long. Ses principales fonctions comprennent l'absorption des fluides et des nutriments et la formation de selles pour l'élimination, il absorbe généralement ~90% des fluides qui y entrent (Waters et al., 2019).

I.3.1.1. Côlon

Le côlon commence dans la fosse iliaque droite par le cæcum et l'appendice, il se poursuit par le côlon ascendant, qui va du flanc droit à l'hypochondre droit (Figure 4). Juste sous le foie, il tourne vers la gauche, formant l'angle colique droit (angle hépatique), puis traverse l'abdomen jusqu'à l'hypochondre gauche, devenant le côlon transverse. À ce niveau, juste sous la rate, le côlon tourne vers le bas, formant l'angle colique gauche et se poursuit par le côlon descendant à travers le flanc gauche jusqu'à la fosse iliaque gauche. Il devient le côlon sigmoïde et pénètre dans la partie supérieure de la cavité pelvienne, puis se prolonge le long de la paroi postérieure du pelvis par le rectum (Beaugeri et Sokol, 2014).

I.3.1.2. Rectum

Le rectum fait suite au côlon sigmoïde et mesure environ 15, il débute en projection de la troisième vertèbre sacrée pour donner l'ampoule rectale. Il est constitué de deux parties, le rectum périnéal ou canal anal et le rectum pelvien ou ampoule rectale (Ramanah et Parratte, 2013), ce dernier est également constitué de deux limites : une limite basse, c'est la jonction anorectale et une limite haute qui est la charnière recto-sigmoïdienne (De Calan et al., 2004).

I.3.2. Fonctions

Les fonctions principales du côlon et du rectum sont de stocker et de concentrer les matières fécales avant la défécation. Ils participent également à la digestion terminale de la cellulose par la flore bactérienne intestinale et à l'évacuation des déchets alimentaires. Ils permettent la progression et l'évacuation du bol alimentaire grâce à la présence de cellules caliciformes qui produisent une quantité importante de mucus. Par ailleurs, sous l'effet de l'aldostérone, le côlon absorbe activement le sodium du bol alimentaire entraînant sa déshydratation (Besson, 2013).

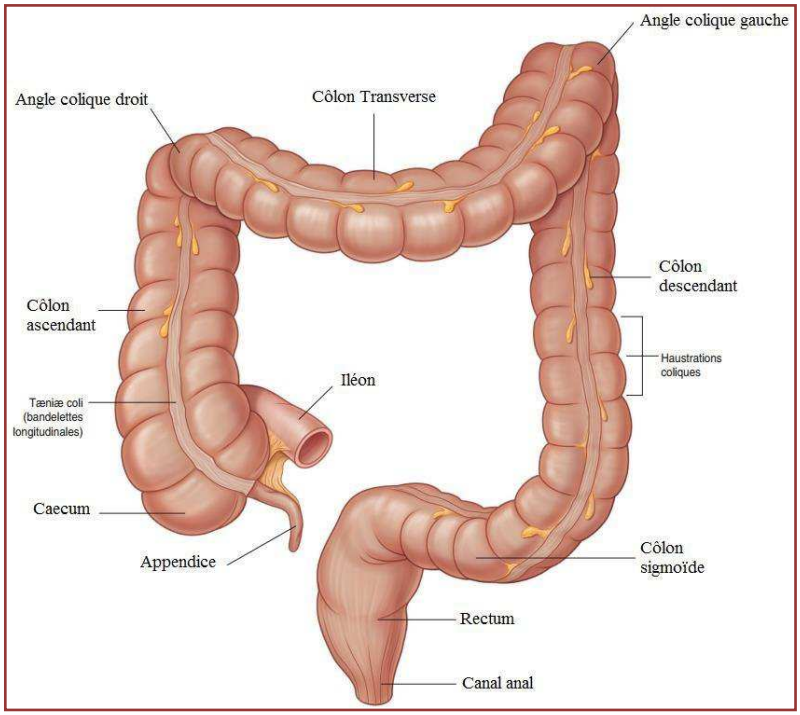

Figure 4. Organisation anatomique du côlon (Beaugeri et Sokol, 2014).

I.3.3. Histologie

La paroi du gros intestin est composée de plusieurs couches histologiques distinctes (Figure 5). En partant de la lumière : la muqueuse (comprenant l'épithélium et le chorion), la musculaire muqueuse (muscle lisse), la sous-muqueuse (composée de tissu conjonctif), la musculeuse (une tunique constituée de muscles lisses innervés) et la séreuse (une couche externe riche en tissu adipeux) (Usunier, 2016).

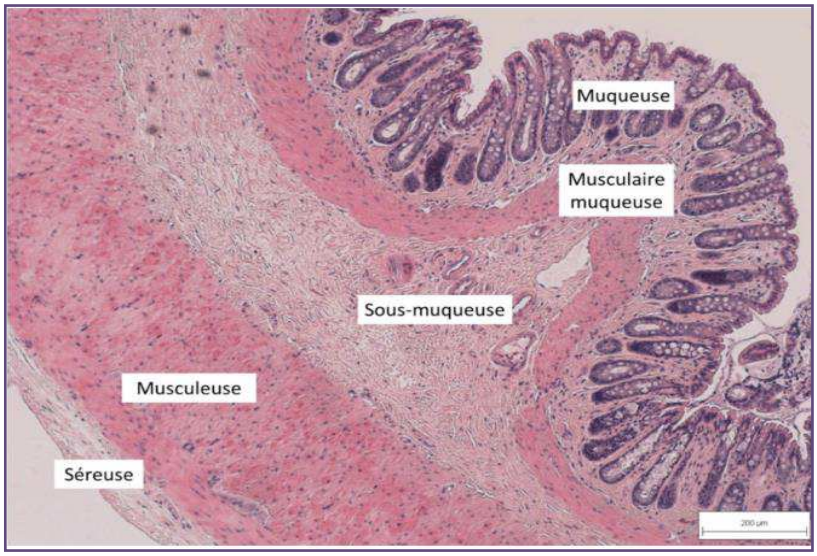

Figure 5. Coupe histologique montrant les différentes couches de la paroi du gros intestin (G x40) (Coloration Hématoxyline-Éosine-Safran) (Usunier, 2016).

I.3.4. Histopathologie du CCR et séquences de cancérogénèse

I.3.4.1. Polypes

Le CCR est une maladie complexe à plusieurs étapes qui commence par des polypes qui sont des petites croissances localisées sur la paroi interne du côlon ou du rectum, dispersées tout le long du côlon. Une majorité de ces polypes ne sont pas cancéreuses, mais quelques-uns ont le potentiel malin et peuvent se transformer en cancer au fil du temps (Bansal et al., 2018).

I.3.4.2. Carcinomes

Les carcinomes colorectaux sont caractérisés par des cellules néoplasiques qui envahissent au-delà du côlon et directement dans les organes environnants notamment le rétropéritoine et la paroi abdomino-pelvienne. Ces tumeurs agressives sont pronostiquement défavorables et sont classées avec le stade de tumeur le plus élevé dans les systèmes actuels de stadification du cancer (Chen, 2018).

I.3.4.3. Adénomes

La signification des adénomes colorectaux, est qu'ils sont des lésions pré-malignes. La majorité des CCR se développent à partir d'adénomes préexistants et la probabilité qu'un adénome devienne malin dépend de sa taille, de sa morphologie et de son degré de dysplasie. La plupart des adénomes colorectaux surviennent sporadiquement. Cependant, il existe des syndromes de polyposes colorectales, dans lesquels les patients développent de multiples polypes à la suite d'une mutation génétique sous-jacente (Short et Sampson, 2019).

I.3.4.4. Aspects histopathologiques des adénocarcinomes

Du point de vue histologique, le diagnostic du CCR est simple, c'est un adénocarcinome développé à partir des glandes de Lieberkühn qui ne pose pas de difficulté diagnostique. Différents grades sont définis, correspondant à des degrés de différenciation variables de la tumeur, de la fonction de sa ressemblance avec l'épithélium glandulaire normal et de la richesse en formations glandulaires (Selves, 2009). Comme le montre la figure 06, la différenciation de l'adénocarcinome a été classée comme suit: grade 1 (bien différencié), grade 2 (moyennement différencié) et grade 3 (peu différencié). Les grades 1 et 2 ont été définis comme des mauvais grades histologiques, tandis que le grade 3, le carcinome mucineux, et le carcinome avec une différenciation neuroendocrine ont été caractérisés comme un haut grade histologique (Ha et al., 2017).

Selon l'aspect morphologique de la tumeur, on distingue différents types histologiques. On peut citer l'adénocarcinome colloïde et le carcinome à cellules isolées, qui sont également observés dans d'autres organes, et deux formes histologiques particulières, spécifiques du côlon, le carcinome médullaire et l'adénocarcinome festonné (Selves, 2009).

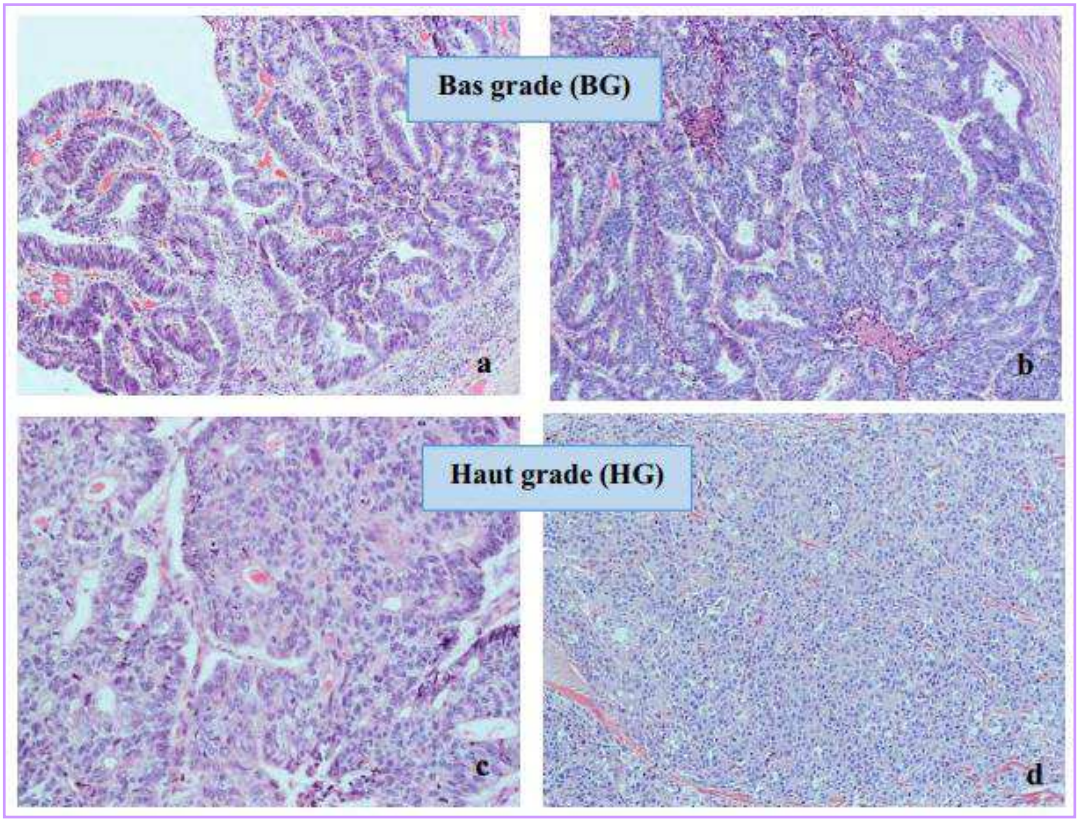

Figure 6. Grade de différenciation (G x100). a) ADK bien différencié; b) ADK moyennement différencié; c) ADK peu différencié; d) Carcinome indifférencié (Meilleroux, 2016).

I.4. Classification clinique

I.4.1. Classification TNM

Les CCR répondent à des classifications cliniques prenant en compte les observations anatomopathologiques afin de définir la stratégie thérapeutique la plus efficace et la moins invasive pour le patient. Parmi ces classifications, la plus utilisée par les médecins est la classification TNM « Tumor, Nodes, Metastasis ». Ainsi, pour chacun de ces critères (tumeur, ganglions, métastatases), un chiffre est attribué, reflétant l'importance de l'invasion tumorale dans la paroi intestinale. Pour le critère *Tumor* les valeurs vont de 1 à 4, pour le critère *Nodes* ces valeurs sont comprises entre 0 et 2 et pour le critère *Metastasis* elles sont comprises entre 0 et 1 en fonction de l'importance de l'envahissement, du nombre de ganglions touchés et de la présence ou non de métastases à distance (Figure 7) (Besson, 2013).

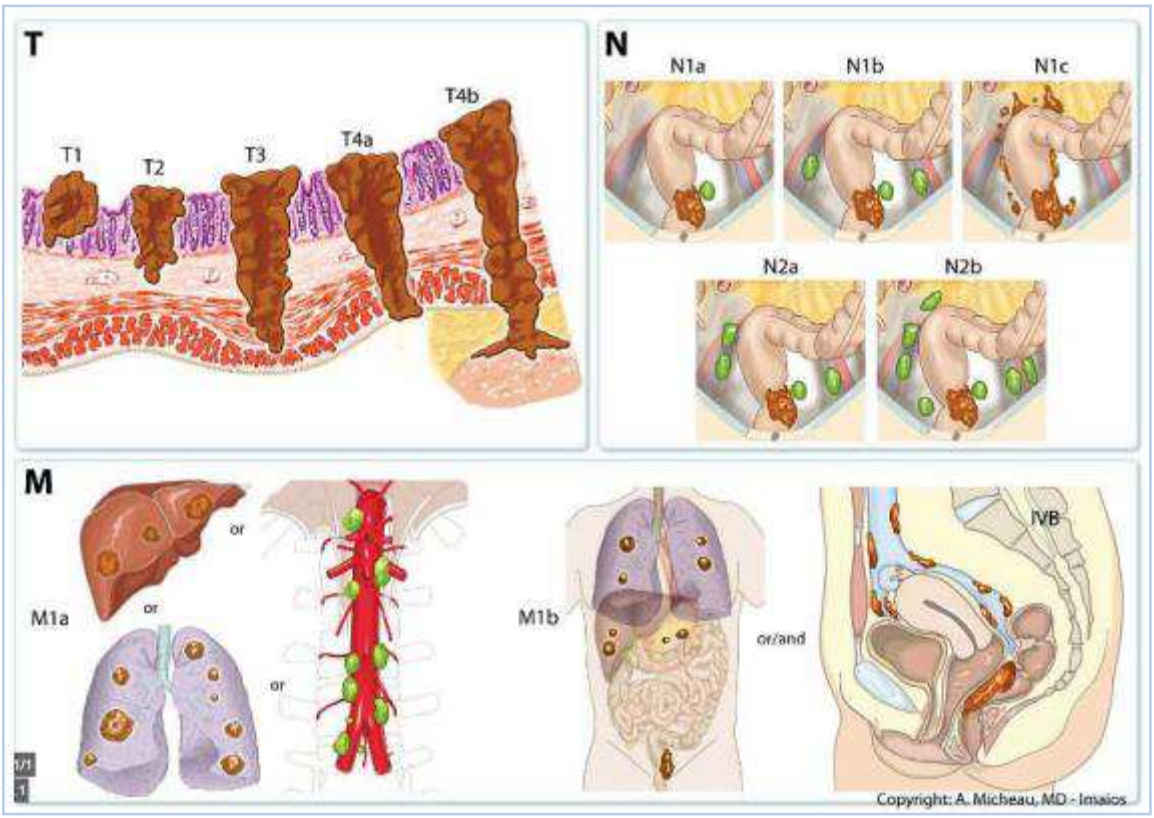

Figure 7. Classification TNM du CCR (Verret, 2014) **-** T: tumeur primitive. T1: tumeur envahissant la sous-muqueuse; T2: tumeur envahissant la musculeuse; T3: tumeur envahissant la sous- muqueuse ou le mésorectum; T4a: tumeur envahissant la séreuse; T4b: tumeur envahissant un organe de voisinage. N: ganglions régionaux. N1a: 1 ganglion métastatique; N1b: 2 ou 3 ganglions métastatiques; N1c: présence de dépôts tumoraux dans la sous-séreuse/le méso-rectum, sans structure ganglionnaire reconnaissable; N2a: 4 à 6 ganglions métastatiques; N2b: 7 ou plus ganglions métastatiques. M**:** Métastase. M1a: métastases à distance à un organe unique ; M1b: métastases à distance à plusieurs organes ou au péritoine (CoPath, 2013).

I.4.2. Stades du CCR

Une classification plus simple a été mise en place par l'American Joint Commitee for Cancer Classification qui propose des grades cliniques permettant d'adapter plus facilement la prise en charge des patients. Ainsi, les stades 1 et 2 d'une manière générale correspondent à des tumeurs qui ne présentent pas d'invasion des ganglions périphériques. Les tumeurs de stade 3 présentent une invasion des ganglions périphériques et nécessitent l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante pour augmenter les chances de réussite du traitement. Enfin, les tumeurs de stade 4 présentent des métastases à distance avec une prise en charge cumulant généralement chirurgie, chimiothérapie et thérapie ciblée (Besson, 2013).

I.5. Symptômes et diagnostic du CCR

I.5.1. 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.5.2. 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.5.2.1. 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.5.2.2. Sigmoïdoscopie

La sigmoïdoscopie 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.5.2.3. 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 cancérologie digestive sont l'antigène carcino-embryonaire (ACE), le CA19-9 (pour Carbohydrate Antigen 19-9) et l'alpha fœto-protéine (αFP). 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.5.2.4. 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 (CoPath, 2013).

I.6. Traitements du CCR

I.6.1. Chirurgie

La chirurgie est le traitement curatif principal pour les patients atteints d'un CCR non métastasé. Cependant, les résultats sont fortement liés à la qualité de la chirurgie, à la qualité de la mise en scène préopératoire et à la sélection du traitement. La dissection devrait idéalement suivre les plans anatomo-embryologiques pour s'assurer que la tumeur et sa zone principale de propagation lymphatique sont enlevées (Kuipers et al., 2016).

I.6.2. Chimiothérapie

La majorité des patients atteints du CCR reçoivent une chimiothérapie soit pour pallier une maladie non résécable avancée ou pour réduire le risque de récidive après une chirurgie radicale (Aschele et al., 2009). Le mode du traitement utilise des substances chimiques, qualifiées de cytotoxiques, pour tuer les cellules cancéreuses en inhibant la croissance tumorale à l'aide de médicaments capables d'interférer dans le processus de synthèse protéique ou de bloquer la division cellulaire. Ces médicaments utilisés en chimiothérapie sont appelés des agents

antinéoplasiques et parmi ceux-ci figurent les alkylants, les antibiotiques, les antimétabolites et les antimitotiques (Descôteaux, 2013).

I.6.3. Radiothérapie

La radiothérapie ou radio-chimiothérapie est moins toxique et plus efficace sur le contrôle local consiste à détruire la tumeur ou des cellules cancéreuses à l'aide de rayons X ou à particules de haute énergie. Le bénéfice de la radiothérapie néoadjuvante a aussi été démontré chez les patients âgés. Elle permet un contrôle local en diminuant la fréquence des récidives locales, y compris en cas d'exérèse complète du mésorectum (Oguer, 2018).

I.6.4. Nouvelles approches thérapeutiques

I.6.4.1. 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 métastasiques 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.6.4.2. Thérapie Ciblée

Les thérapies ciblées sont aujourd'hui des molécules incontournables dans la prise en charge du CCR métastatique (CCRm). Seuls les anticorps monoclonaux, associés à la polychimiothérapie conventionnelle, ont prouvé leur efficacité en augmentant la médiane de survie globale à plus de 24 mois, ces molécules ciblent le VEGF circulant et le EGFR (Cacheux et al., 2011). Il existe également des thérapies ciblant le couple cycline D-CDK4/6, qui peuvent représenter des stratégies thérapeutiques à travers divers mécanismes (Turner et al., 2015) en diminuant la prolifération tumorale, augmentent l'infiltration tumorale par des LT effecteurs activés et par conséquent diminuant la prolifération des Treg et sensibilisant les cellules tumorales à une immunothérapie ciblant l'axe PD1/PD-L1 (Andrieu et Bendriss-Vermare, 2018).

I.7. Cancérogénèse Colorectale

I.7.1. Mécanismes moléculaires de la cancérogenèse colorectale

I.7.1.1. Voie de l'instabilité chromosomique (CIN)

C'est la voie classique qui représente la cause de plus de 80-85% de tous les cas du CCR. Elle est caractérisée par des déséquilibres dans le nombre des chromosomes, ce qui donne lieu à des tumeurs aneuploïdes ou perte d'hétérozygotie. Les mécanismes sous-jacents de l'instabilité génomique impliquent des altérations de ségrégation chromosomique, dysfonctionnement des télomères et réponse aux dommages à l'ADN, qui affectent des gènes critiques impliqués dans la maintenance du fonctionnement cellulaire correct, tels que APC, KRAS, PI3K et TP53 entre autres (Grady et Carethers, 2008 ; Pino et Chung, 2010 ; Mármol et al., 2017).

La première mutation se produit dans l'APC, un gène suppresseur de tumeur, joue un rôle clé dans la régulation du cycle de la division cellulaire et régule la voie de signalisation Wnt/β-caténine. En cas de perte de la fonction d'APC, la β-caténine s'accumule et active la transcription des gènes MYC et cycline D1, ce qui entraîne une prolifération accrue des cellules (Rowan et al., 2000 ; Ogino et Goel, 2008 ; Bhalla et al., 2018) et dirige la transcription des gènes impliqués dans la tumorigenèse et l'invasion (Mármol et al., 2017).

I.7.1.2. Voie de l'instabilité microsatellitaire (MSI)

Cette voie représente un phénotype hypermutable, provoqué par la perte de l'activité de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR) à cause des mutations germinales de l'un des gènes MMR : MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2 (Wang et al., 2018 ; Boland et Goel, 2010), en donnant lieu à un système MMR déficient conduisant à l'accumulation d'erreurs dans les microsatellites, telles que les insertions ou les suppressions, qui entraînent une instabilité génétique (Gelsomino et al., 2016). Les changements épigénétiques provoquent une MSI sporadique dans la plupart des cas, en particulier la méthylation du promoteur MLH1, ce qui conduit à un silençage subséquent du gène MLH1. Cette méthylation peut être sporadique ou associée à un phénotype méthylateur de l'île CpG. Cela se produit chez 12% des patients MSI, tandis que seulement environ 3% possèdent une mutation germinale (syndrome de Lynch) (Gupta et al., 2018).

I.7.1.3. Inactivation par mutation des gènes MMR (Syndrome de Lynch)

Le syndrome de Lynch, également connu sous le nom du 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.7.1.4. Inactivation par hyperméthylation du promoteur (CIMP)

La méthylation aberrante de l'ADN est présente essentiellement dans tous les CCR, cependant, environ 10 – 20% des patients présentent une fréquence extrêmement élevée du loci de CpG de type méthylé aberrant, souvent caractérisés comme ayant un phénotype méthylateur d'îlot CpG (CIMP) (Wang et al., 2018).

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 Toyata 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.7.1.5. 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 métastasique, elle se retrouve dans environ 30% de tous les cancers humains et environ 35 à 45% des CCR (Su et al., 2019).

I.7.1.6. Rôle des microARN dans le carcinome colorectal

Les microARN sont des petits ARN non codants (19 - 25 nucléotides de long), endogènes et monocaténaires 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 microARN présente un intérêt pour les patients atteints du CCR en raison du rôle épigénétique potentiel des microARN dans la progression et la survie de la maladie (Stevens et al., 2017).

Diverses études indiquent que les microARN 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 microARN 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.7.2. Syndromes de polyposes colorectaux

Les syndromes de polypose sont rencontrés dans la pratique de l'endoscopie, et sont considérés comme des entités rares, représentant 1% du CCR. Les polyposes peuvent survenir dans des syndromes héréditaires ou comme des cas «sporadiques» d'étiologie inconnue. Leur classification est basée sur le nombre et l'histologie des polypes, l'histoire familiale et personnelle (Basso et al., 2017).

Sous ce rapport, le plus fréquent des syndromes adénomateux héréditaires est le syndrome de la polypose adénomateuse familiale (PAF), qui est une maladie autosomique dominante causée par une mutation dans le gène APC (Nojadeh et al., 2018) dans lequel les patients développent de centaines à des milliers de polypes adénomateux coloniques (Figure 8) (Snyder et Hampel, 2019).

Figure 8. Polypose adénomateuse colique (Sedkaoui, 2015).

Alors que la polypose adénomateuse associée à MUTYH (MAP) est un syndrome récessivement hérité, provoqué par des mutations bialléliques dans le gène MUTYH et est caractérisé par le développement de 10 à 100 adénomes dans le colon et rectum (Ma et al., 2018). Bien plus, la polypose adénomateuse associée aux POL (PPAP) est provoquée par les mutations des gènes POLE et POLD1 qui codent pour l'ADN polymérase avec une activité exonucléase (proofreading) (Short et Sampson, 2019). Ces mutations ont été identifiées chez des familles ayant une histoire inexpliquée de polypose adénomateuses et du CCR (Lorans et al., 2018).

Cependant, les syndromes de polypose non adénomateuse représentent des entités pathologiques plus rares, comprenant des polyposes hamartomateuses, mixtes et dentelées (Basso et al., 2017). Les hamartomes sont des surcroissances du tissu qui est originaire du site de la lésion (Short et Sampson, 2019).

Historiquement, le paradigme de la polypose hamartomateuses a été représenté par le syndrome de Peutz-Jegher, une maladie autosomique dominante, due à des mutations du gène de la sérine/thréonine kinase11 (LKB1, STK11), caractérisée par des polypes hamartomateux et une augmentation du développement du cancer. Sa prévalence est extrêmement faible et le nombre de polypes est remarquablement inférieur à celui observé dans la polypose adénomateuse (Basso et al., 2017). De même, le syndrome de polypose juvénile est une maladie autosomique dominante caractérisée par plusieurs polypes juvéniles, provoquée par des mutations germinales dans les SMAD4 et BMPR1A qui sont des composants de la voie de signalisation de BMP/TGFβ qui régule la prolifération et la différenciation des cellules (Ma et al., 2018).

Bien que le syndrome de Cowden il est provoqué par une variante pathogène dans le gène PTEN et caractérisé par le développement de tumeurs bénignes et malignes de la thyroïde, du sein, de l'endomètre, du côlon et des reins (Snyder et Hampel, 2019).

En ce qui concerne les polyposes mixtes, le syndrome de polypose mixte héréditaire est une maladie rare qui n'a été identifiée que dans un petit nombre de familles (Basso et al., 2017), il se compose d'une variété de tumeurs colorectales, y compris des polypes juvéniles atypiques, des adénomes, des polypes hyperplastiques/dentelées et des carcinomes (Ford, 2018).

Quant aux polyposes dentelées, le syndrome de polypose hyperplasique est une maladie hétérogène définie par la présence de multiples polypes dentelés dans le côlon, caractérisée par la présence des variantes pathogènes somatiques dans le gène BRAF (Valle et al., 2019).

I.7.3. Voies de signalisation impliquées dans la promotion et la progression du CCR

Des nouvelles techniques génomiques ont permis d'identifier un grand nombre d'aberrations génomiques impliquées dans le CCR. Ainsi, bien que les mutations constituent l'altération génomique principale, plusieurs changements et translocations chromosomiques peuvent également être fréquemment observés dans le CCR. Toutes ces aberrations affectent des voies importantes (Wnt, MAPK/PI3K, TGF-β) et des fonctions à l'intérieur de la cellule (TP53 et la régulation du cycle cellulaire) (Mármol et al., 2017).

I.7.3.1. Signalisation Wnt/β-caténine

La β-caténine, le médiateur clé de la signalisation Wnt, se trouve dans plusieurs localisations subcellulaires, y compris les jonctions adhérentes, dont elle aide à stabiliser les contacts cellule à cellule ; le cytoplasme, où ses niveaux sont contrôlés par des processus régulant la stabilité des protéines ; et le noyau, où il est impliqué dans la régulation de la transcription et les interactions de la chromatine (Cheng et al., 2019). Environ 1% des CCR présentent des mutations activantes dans la protéine β-caténine (Polakis et al., 1999), et des taux élevés de β-caténine dans le noyau sont associés à un mauvais pronostic chez les patients atteints de CCR (Baldus et al., 2004). En outre, la β-caténine nucléaire coopère avec le TCF/LEF pour activer l'expression des gènes cibles de la signalisation Wnt/β-caténine, tels que l'oncogène c-MYC et le gène de la cycline D1 qui sont susceptibles de jouer un rôle important dans le développement du CCR (Figure 9) (He et al., 1998 ; Testu et McCormick, 1999).

Parmi les autres cibles de la signalisation de la β-caténine/TCF, la métalloprotéinase matricielle 7, qui est exprimée dans jusqu'à 90% des CCR. De plus, il a été confirmé que Msi1, un gène cible de Wnt, régule la traduction de l'APC dans les cellules du côlon humain (Cheng et al., 2019). La signalisation Wnt joue également un rôle important dans la promotion de la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) en induisant l'expression de facteurs de transcription liés à EMT (Yang et al., 2006).

Presque toutes les mutations de la voie de signalisation Wnt/β-caténine dans le CCR finissent par entraîner l'accumulation de la β-caténine. Par conséquent, les inhibiteurs des interactions β-caténine/TCF ou les antagonistes des coactivateurs de la transcription peuvent être une option potentielle pour le traitement du CCR. Des études ont montré que la restauration de la fonction de l'APC peut à son tour restaurer l'homéostasie des cryptes et des niveaux normaux de signalisation Wnt chez la souris, même en présence de mutations du gène Tp53 et du gène KRAS (Dow et al., 2015). La progression du CCR induite par la perte d'APC pourrait être efficacement ralentie par l'élimination de l'activité de la β-caténine/TCF, ce qui suggère que les inhibiteurs Wnt/β-caténine constituent un traitement ciblé pour le CCR (Cheng et al., 2019).

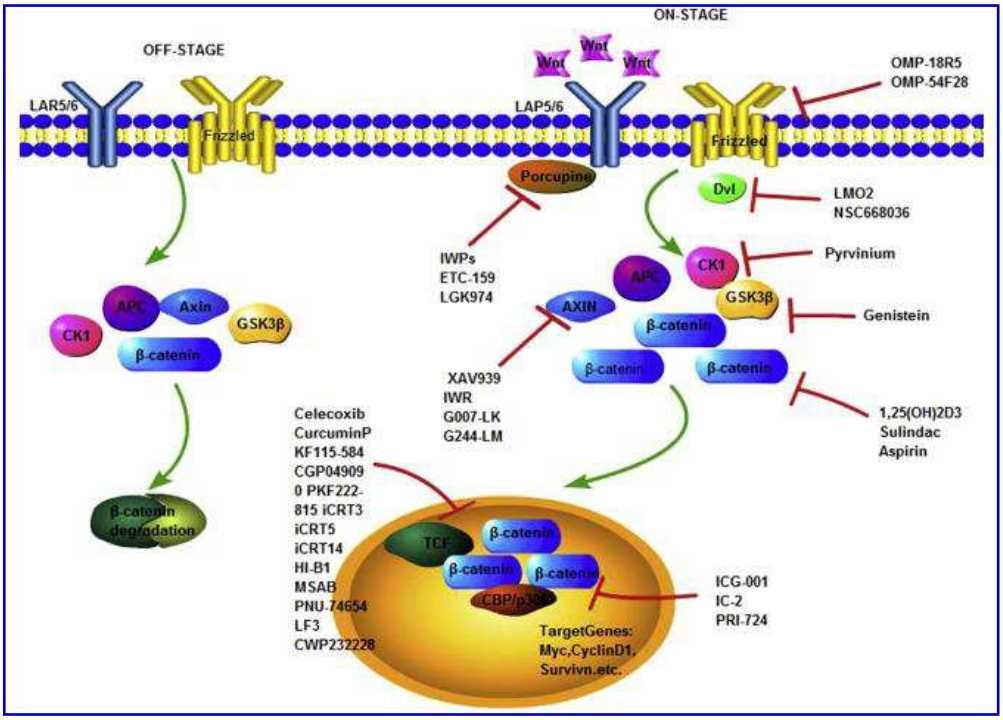

Figure 9. Illustration schématique de la voie de signalisation Wnt/β-caténine (Cheng et al., 2019).

Gauche: voie inactive Wnt/β-caténine. En l'absence de ligands Wnt, le «complexe de destruction» phosphoryle la β-caténine pour l' ubiquitination et la dégradation protéolytique. Droite: voie active de la β-caténine et ses inhibiteurs. En présence des ligands de Wnt, la formation d'un complexe de destruction n'est pas accomplie, ce qui entraîne une translocation nucléaire de la β-caténine (Cheng et al., 2019).

I.7.3.2. Voie APC / ß-caténine / Wnt

Les mutations du gène APC se produisent dans environ 70% des CCR sporadiques et sont à l'origine de la prédisposition syndrome de la polypose adénomateuse. Ces mutations peuvent être décelées aux premiers stades de la néoplasie et sont principalement associées à la voie classique de l'adénome tubulaire et aux cancers liés aux instabilités chromosomiques (Chung, 2000 ; Grady et Pritchard, 2014). La protéine APC régule négativement la signalisation Wnt en facilitant le ciblage du facteur de transcription β-caténine pour la dégradation protéasomique induite par l'ubiquitine (Figure 10). La perturbation de la protéine APC entraîne une augmentation de la signalisation du Wnt par la stabilisation de la β-caténine nucléaire, ce qui augmente la transcription des gènes cibles du Wnt (Grady et Pritchard, 2014).

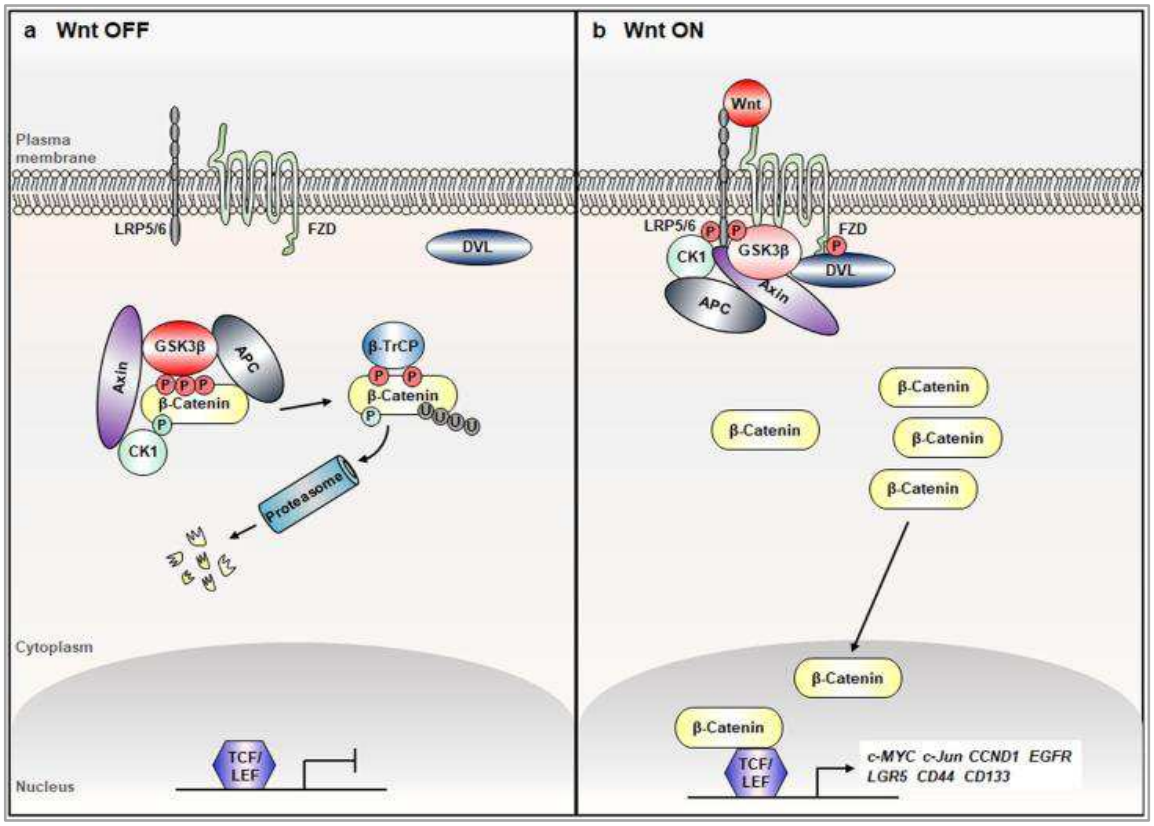

Figure 10. Voie canonique Wnt/β-caténine (Jeong et al., 2018). a) En l'absence du ligand Wnt, APC et Axin sont recrutés dans le « complexe de destruction de la β-caténine ». Les phosphorylations de CK1α (caseine kinase 1α) et de GSK3β (glycogen synthase kinase 3β) recrutent le lien E3 de β-TrCP (protéine contenant la répétition de la transducine, une ligase d'ubiquitine E3), et dégradent par la suite la β-caténine par le protéasome. De faibles niveaux cytoplasmiques de la β-caténine assurent l'inactivation des facteurs de transcription TCF/LEF (T-cell factor/lymphoid enhancer factor) et la répression transcriptionnelle des gènes cibles de Wnt. b) Dans l'accumulation des ligands extracellulaires de Wnt, l'association d'Axin avec LRP5/6 phosphorylé (protéine liée aux récepteurs de lipoprotéines 5/6) et le recrutement de DVL phosphorylé (dishevelled) au FZD (frizzled) mènent à la dissociation du complexe de destruction. La caténine est stabilisée, translocalisée dans le noyau, forme le complexe avec TCF ou LEF, et active ensuite les gènes cibles.

I.7.3.3. Voie de signalisation du TGF- β

Jusqu'à 80% des lignées cellulaires du CCR, selon leur sous-type génomique, présentent un défaut dans la voie de signalisation du TGF- β et échappent à un arrêt de croissance induit par le TGF-β. Les tumeurs peuvent échapper aux effets inhibiteurs de croissance de la signalisation du TGF-β via de nombreux mécanismes, y compris des mutations de récepteurs, des protéines R-SMAD ou de SMAD4, surexpression des protéines inhibitrices SMAD6 ou SMAD7, blocage de la phosphorylation des protéines R-SMAD; ou une protéolyse accrue à médiation de l'ubiquitine (Kang et al., 2009 ; Jung et al., 2017).

La liaison de ligand aux récepteurs TGF-β active également plusieurs voies de signalisation non-Smad, appelées signalisation non canonique. Ces voies impliquent l'activation de plusieurs cascades de kinases, notamment les GTPases Rho, Rac et Cdc42; des voies de protéine kinase activées par un mitogène qui incluent MEK1/2 et ERK1/2, ainsi que des kinases TRAF4/6, TAK1, MKK3/6 et p38; et la voie PI3K-AKT-mTOR. L'activation de chacune de ces voies peut contribuer à la capacité du TGF-β, de promouvoir la transition épithéliale-mésenchymateuse, coopérant avec probablement la signalisation canonique médiée par SMAD. Cependant, la signalisation non canonique peut se produire en l'absence des protéines SMAD fonctionnelles (Figure 11) (Jung et al., 2017).

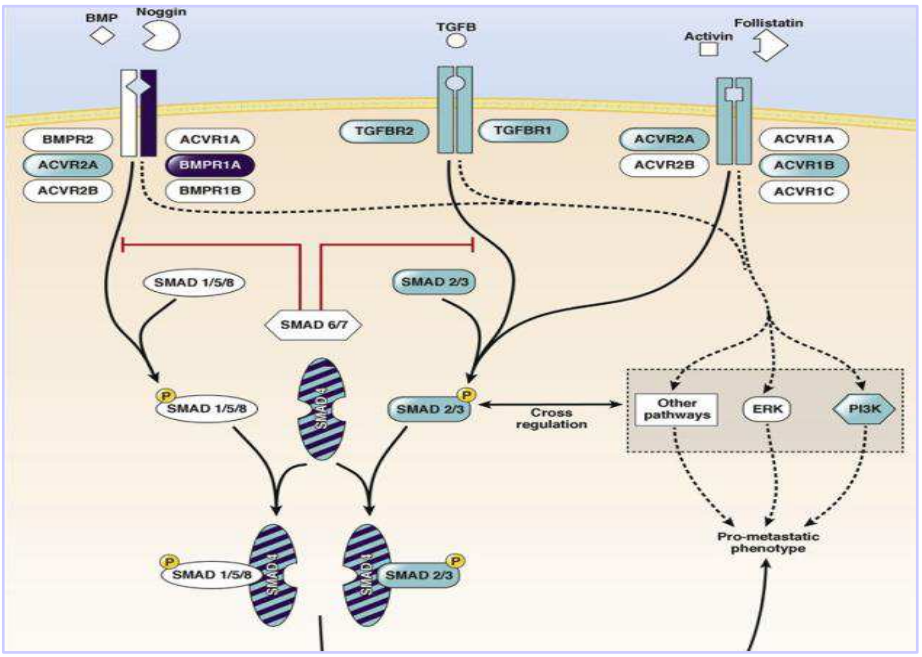

Figure 11. Signalisation des membres de la famille de TGF- β et sa cible dans CCR (Jung et al., 2017). Divers ligands se lient aux récepteurs de surface cellulaire spécifiques pour affecter la signalisation SMAD et non-SMAD en aval. Les membres de la voie généralement mutés dans le CCR sont en vert, les membres affectés par d'autres cancers gastro-intestinaux sont en violet, et les membres qui ont été trouvés altérés dans les deux sont rayés.

I.7.3.4. Voies de signalisation MAPK et PI3K

Les voies MAPK et PI3K sont toutes deux impliquées dans la prolifération cellulaire et la survie. Les modifications affectant ces voies conférant donc des avantages proliératifs aux cellules tumorales. Les mutations KRAS, BRAF et PIK3CA (PI3K) sont le type le plus commun du CRC. Plus précisément, les mutations dans le codon 13 de KRAS exon 2 sont associées à un mauvais pronostic et à une survie plus faible, alors que les mutations dans l'exon 2 codon 12 sont associées à des tumeurs plus avancées et à des métastases (Chen et al., 2014 ; Li et al., 2015).

Les inhibiteurs de la voie PI3K se sont avérés plus efficaces pour le traitement du CCR métastatique. En revanche, KRAS et d'autres mutations moins courantes de BRAF sont associés à une résistance au traitement, de sorte qu'un échec en monothérapie conduit à un mauvais pronostic. De nouvelles combinaisons avec des inhibiteurs de la voie MAPK et PI3K sont nécessaires dans les tumeurs avec KRAS ou BRAF muté, qui sont exclusives. Néanmoins, les mutations de PIK3CA sont associées à un pire pronostic lorsqu'elles sont accompagnées de mutations de KRAS. En outre, la perte de PTEN, qui régule négativement la voie PI3K, dans les tumeurs primitives est significativement liée à un risque de décès accru et à une survie médiocre en métastase (Mármol et al., 2017).

II. Diabète et cancer

II.1. Diabète

Le diabète sucré est un trouble métabolique qui se produit lorsque le corps ne peut pas produire suffisamment d'insuline ou ne peut pas utiliser l'insuline efficacement, conduisant à une hyperglycémie cohérente (Zhou et al., 2018). Le diabète de type 2 (DT2) est l'un des types du diabète sucré les plus courants, représentant plus de 90% des cas (Xu et al., 2014) et la majorité d'entre eux étant dus à des causes hétérogènes multigéniques, seul un nombre insignifiant est dû à des causes monogéniques (Chellappan et al., 2018). Le nombre de personnes atteintes de DT2 augmente rapidement dans le monde entier, il se caractérise principalement par une résistance à l'insuline, un dysfonctionnement des cellules et une production élevée de glucose hépatique. L'hyperglycémie chronique, qui résulte du DT2, entraîne de graves complications, y compris la rétinopathie, la néphropathie, la neuropathie, l'athérosclérose et les maladies cardiaques (Zhou et al., 2018).

II.2. Traitements du DT2

Le traitement pharmacologique du DT2 fait appel à des médicaments hypoglycémiants oraux, appelés aussi antidiabétiques oraux (ADO). Il s'est fortement diversifié au cours de la dernière décennie, avec la commercialisation d'abord des glitazones, puis des gliptines, et, enfin, tout récemment, des gliflozines. Pourtant, les deux ADO développés il y a plus de 50 ans, les biguanides et les sulfamides hypoglycémiants restent les leaders du marché, en particulier la metformine, considérée comme l'ADO de première intention de façon incontestée (Scheen et al., 2015).

II.3. Metformine

L'histoire médicale de la metformine remonte à l'utilisation du galéga officinal (*Galega officinalis*), nommé aussi « lilas français » qui a été utilisé pour traiter les symptômes du diabète jusqu'au début des années 1930 (Adak et al., 2018). Elle appartient à la classe biguanide des médicaments antidiabétiques (contenant deux anneaux de guanidine liés) (Figure 12) (Foretz et al., 2014).

Dans les années 1950, Jean Sterne, un médecin français, réalisa les premiers essais cliniques chez l'homme de la metformine utilisée comme agent antidiabétique oral. Il démontra que, de tous les autres biguanides testés, la metformine possédait le meilleur rapport bénéfice/risque. À la suite de ces travaux, la metformine fut commercialisée pour la première fois en France sous le nom évocateur de Glucophage par les laboratoires Aron en 1959 (Foretz et Viollet, 2014).

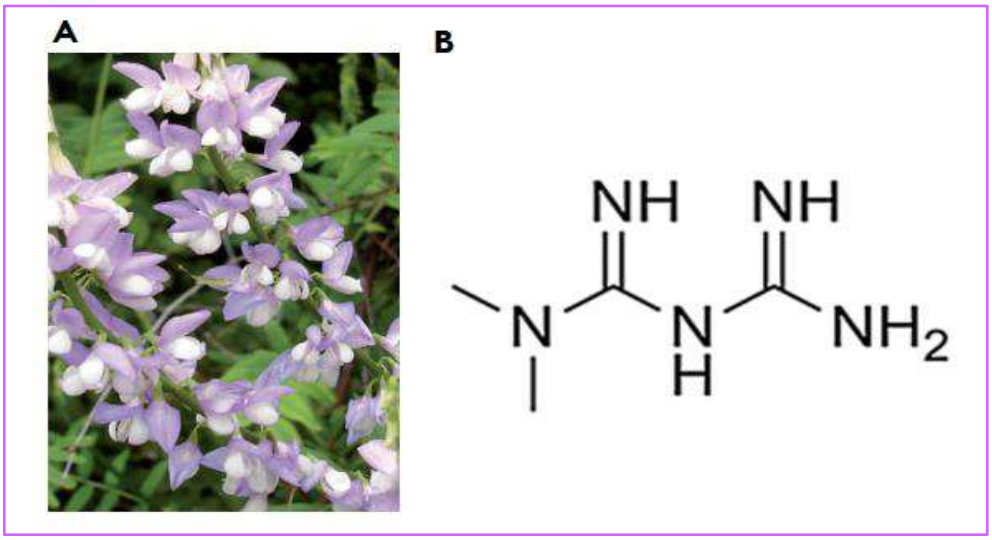

Figure 12. Metformine. A) *Galega officinalis* (Foretz et Viollet, 2014). B) Structure chimique de la metformine (Zhou et al., 2018).

II.4. Principaux effets de la metformine

La metformine exerce ses effets antidiabétiques principalement au niveau du foie par l'inhibition de la gluconéogenèse et, dans une moindre mesure, au niveau de l'intestin et du muscle, pour aboutir à une diminution de l'hyperglycémie et des lipides circulants, ainsi qu'à une augmentation de la sensibilité à l'insuline (Foretz et Viollet, 2014).

De plus, la metformine réduit de manière directe le risque de maladies cardiovasculaires par des actions affectant à la fois les systèmes macro- et micro-vasculaires, et produit une action antitumorale directement sur les cellules cancéreuses. Par ailleurs, la metformine aura un effet neuroprotecteur dans les pathologies neurodégénératives.

Les effets bénéfiques de la metformine s'apparentent à ceux observés au cours de la restriction calorique, lesquels concourent à prolonger l'espérance de vie. Ainsi, la metformine peut être considérée comme un mimétique de la restriction calorique qui pourrait avoir des propriétés antivieillissement (Foretz et Viollet, 2014).

II.5. Metformine et cancer

Le DT2 non traité est associé à un risque élevé du cancer, principalement dû à l'effet de la croissance chronique des taux de glucose et d'insuline plasmatiques élevés (Vancura et al., 2018). Une des hypothèses avancées est que l'insuline (augmentée chez les personnes diabétiques) favorise la prolifération cellulaire et donc la croissance tumorale (Marshall, 2006 ; Loubiere et al., 2014).

Des études observationnelles ont suggéré que la metformine, puisse protéger contre le développement du cancer (Gallagher et LeRoith, 2011) et que son utilisation est associée à une incidence du cancer significativement plus faible chez les patients diabétiques (Vancura et al., 2018). Tout d'abord, la metformine ayant un effet positif sur le poids, la réduction de l'obésité pourrait être bénéfique sur le risque de cancer. La metformine peut aussi modifier le risque de cancer en réduisant l'hyperinsulinémie associées à la résistance à l'insuline et l'augmentation de l'IGF-1 libre circulant (considéré comme un facteur de croissance de cellules cancéreuses), cela peut être suffisant pour inhiber la croissance tumorale (Belfiore et Malaguarnera, 2011 ; Faillie et al., 2014).

II.6. Mécanismes d'action antitumorale de la metformine

Systématiquement, la metformine réduit les taux circulants d'insuline et d'IGF-1, en diminuant de ce fait la signalisation des récepteurs à activité tyrosine kinase aux cibles en aval telles que la voie de PI3K-AKT-mTORC1. Au sein des cellules, l'activation induite par la metformine de l'AMPK conduit à la phosphorylation de TSC2, à l'accumulation de Rheb-GDP, et à l'inhibition de mTORC1. Cette inhibition de mTORC1 diminue finalement la synthèse des protéines et la croissance cellulaire. L'activation de l'AMPK par la metformine conduit également à l'apoptose dépendante de p53 ou à l'autophagie, et diminue également l'expression de la cycline D1, qui inhibe le cycle cellulaire. Dans des conditions spécifiques, la metformine peut également supprimer la signalisation mTORC1 par des mécanismes d'AMPK-indépendants, plus particulièrement par l'inhibition des Rag-GTPases ou par l'induction de l'expression de REDD1 (Figure 13) (Quinn et al., 2013).

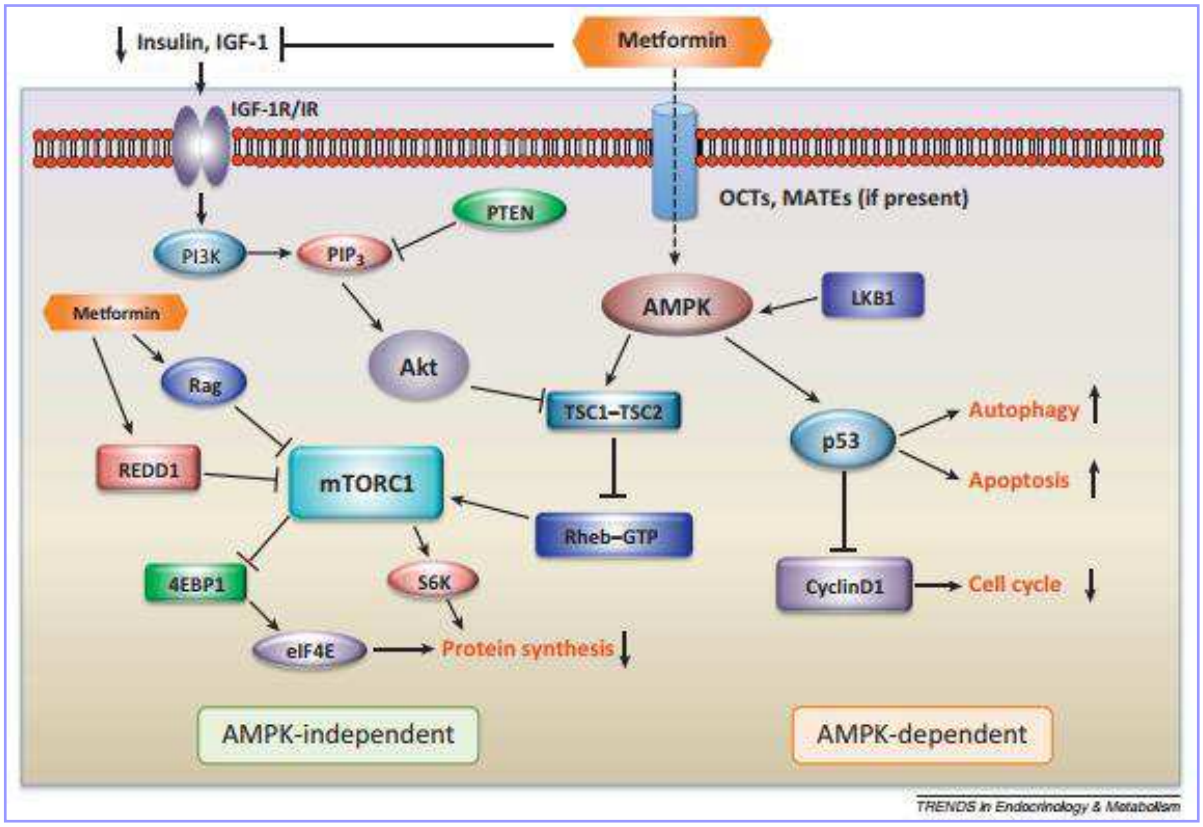

Figure 13. Mécanismes d'action de la metformine dans les cellules cancéreuses (Quinn et al., 2013).

II.7. Metformine et CCR

De nombreuses théories ont expliqué le risque élevé de l'adénome colorectal ou le cancer chez les patients diabétiques. Une théorie de l'hyperinsulinémie a suggéré que des taux élevé d'insuline et d'IGF-1 contribuent à la prolifération des cellules du carcinome colorectal. Chez les patients diabétiques de type 2, l'hyperinsulinémie est présente tôt dans la maladie en réponse à la résistance périphérique à l'insuline (Berster et Göke, 2008).

De multiples rapports récents, y compris la recherche fondamentale, les études épidémiologiques et cliniques, ont suggéré que la metformine a réduit le risque de développer une maladie maligne, telle que le CCR et qu'elle peut être un agent candidat à la chimioprévention pour le CCR (Higurashi et Nakajima, 2018).

L'étude de Kanadya et ses collaborateurs en 2013, avait pour objectif d'explorer la relation entre le DT2, ses traitements (utilisation de metformine) et le développement d'un adénome colorectal par l'examination des résultats des rapports de coloscopie, y compris la qualité de la préparation, la taille du polype, l'emplacement, la morphologie, la pathologie et les antécédents du diabète et le traitement par la metformine.

L'analyse a été effectuée sur des patients à risque moyen. Le taux de détection d'adénomes pathologiquement prouvé dans la population totale était de 24,6%. Le vieillissement et le sexe masculin étaient significativement associés à un risque accru d'adénome colorectal. Le diabète de type 2 était associé à un risque accru d'adénome colorectal (RC 1,35, Intervalle de confiance à 95% 1,08-1,70, p = 0,009). Un total de 426 sujets (12,29%) avaient le diabète et 405 de ces sujets (11,7%) étaient atteints de DT2. Dans le groupe de patients diabétiques, les personnes qui prenaient de la metformine ont un risque significativement plus faible d'adénome colorectal (RC 0,55, intervalle de confiance à 95% 0,34-0,87, p = 0,011). Les sujets diabétiques ont un risque accru de développer un adénome colorectal. Cette étude confirme également l'effet bénéfique de la metformine sur le développement de l'adénome colorectal (Kanadya et al., 2013).

Une étude de cohorte rétrospective menée par Tseng en 2017, a visé à élucider le rôle de la metformine sur le risque du CCR chez des patients taïwanais atteints du DT2 nouvellement diagnostiqué. La cohorte originale englobe un nombre varié des patients utilisateurs et non-utilisateurs de la metformine, tandis que la cohorte appariée comporte des paires appariées des patients utilisateurs et non-utilisateurs de la metformine. Tseng a conclu que dans la cohorte originale, l'incidence du CCR était respectivement de 242,9 et 480,9 par 100 000 personnes-années, chez les utilisateurs et les non-utilisateurs de la metformine. Les valeurs moyennes qu'il a retrouvé sont de façon plus précise, d'un RR de 0,50 (95% CI : 0,45-0,56) ce qui suggérait un risque significativement plus faible en comparant avec les utilisateurs de metformine, alors que chez les non-utilisateurs, la RR (CI à 95%) pour les tertiles de la durée cumulée du traitement par la metformine était de 0,86 (0,76-0,98), 0,51 (0,45-0,59) et 0,26 (0,23-0,30), respectivement. Les analyses dans la cohorte appariée ont montré des résultats similaires avec une RR globale de 0,62 (0,53-0,74) et une analyse tertile d'un RR de 1,02 (0,81-1,28), 0,70 (0,56-0,89) et 0,32 (0,23-0,43), respectivement. Ces résultats appuient fortement l'idée que l'utilisation de la metformine est associée à un risque plus faible du CCR chez les patients avec DT2 à Taïwan (Tseng, 2017).

Des travaux exécutant l'effet de la metformine dans la carcinogénèse colique ont été publiés par Algire et ses collaborateurs en 2010, afin d'élucider son effet sur la croissance du carcinome colique stimulé par un régime alimentaire riche en énergie. Il s'agit de travaux expérimentaux sur des souris ayant un régime énergétique qui a induit une prise de poids et des taux élevés d'insuline, et également porteuse d'un cancer colique provoqué cliniquement par l'injection des cellules cancéreuses MC38 et favorisé par des diètes riches en acides gras et hypercaloriques. Les résultats obtenus ont prouvé que la metformine a bloqué l'effet du régime alimentaire hypercalorique sur la croissance tumorale, a réduit les taux d'insuline et a atténué l'effet du régime alimentaire sur la phosphorylation de l'AKT et l'expression des FASN.

De plus, l'administration de la metformine a entraîné l'activation de l'AMPK, la phosphorylation inhibitrice de l'acétyl-CoA carboxylase, la régulation positive de BNIP3 et l'augmentation de l'apoptose, estimées par le clivage de la PARP (Algire et al., 2010).

Zhang et Wang., dans une étude de biologie moléculaire, ont examiné les rôles et les mécanismes de la metformine dans le caractère-souche et la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) des cellules cancéreuses colorectales. Ils ont montré que la metformine a inhibé la capacité de former des cellules sphéroïdes et l'expression de marqueurs du caractère-souche dans les cellules du CCR HCT116. De plus, la metformine a atténué le processus de la TEM, caractérisé par une diminution du marqueur mésenchymateux, le vimentine, et une augmentation de l'expression d'un marqueur épithélial. Du point de vue mécanique, la metformine a inactivé la voie de signalisation Wnt3a/ β-caténine et la réactivation de la signalisation Wnt3a/β-caténine a atténué l'inhibition de la metformine sur le caractère-souche des cellules HCT116 et des TEM. Finalement, il a été révélé que la metformine avait sensibilisé les cellules sphériques HCT116 à la résistance au 5-fluorouracile. Ces résultats suggèrent que la metformine peut atténuer le caractère-souche et la TEM dans les cellules du CCR (Zhang et Wang, 2019).

Dans une étude de cohorte sur des patients diabétiques de type 2, l'utilisation de la metformine était associée avec un faible risque du CCR d'une manière dépendante de la dose. Cependant, une diminution de l'observance des médicaments peut réduire la capacité protectrice de la metformine pendant la période de traitement. Empêcher le développement du CCR chez les personnes en bonne santé en les traitant avec la metformine serait un sujet d'étude valable (Chang et al., 2018).

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

Matériel et méthodes

II. Matériel et méthodes

II.1. Méthodologie

II.1.1. Type et population d'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective et prospective portant sur 754 patients atteints du CCR (378 femmes et 376 hommes), âgés entre 25 et 86 ans, ayant une prise en charge au niveau du service d'oncologie de l'hôpital Mohammed Seddik Ben Yahia à Jijel, et du centre Hôpitalo-Universitaire Ben Badis à Constantine durant une période de 4 ans allant de 2014 jusqu'à 2018.

La généralité des deux populations ont été inclus dans l'étude épidémiologique afin d'établir une association entre l'exposition à certains facteurs et la survenue du CCR. D'une autre part, 100 patients ayant des adénocarcinomes biens différenciés ont été choisis pour l'étude de la survie en tenant compte de différentes variables. De façon similaires, 10 patients ont été choisis pour l'étude cas-témoin des marqueurs tumoraux ACE et CA19-9 des patients diabétiques de types 2 traitants par la metformine, 6 parmi eux sont atteints du CCR et 4 sont atteints du cancer du sein, en les comparant avec les non diabétiques, dont l'objectif est de montrer l'effet protecteur de la metformine dans le cancer.

II.1.2. Critères d'inclusion

Dans notre étude, nous avons inclus tous les patients présentant un adénocarcinome du côlon et du rectum et qu'ils ont reçu des chimiothérapies par le Xélox, l'oxaliplatine seuls ou associés avec d'autres médicaments tels que le bévacizumab, la capécitabine et Folfox.

De plus, nous avons inclus généralement tous les patients atteints du CCR et du DT2 et en particulier ceux traités par la metformine.

II.1.3. Critères d'exclusion

Nous avons exclus toute autre tumeur que l'adénocarcinome du colon ou du rectum, les patients dont la cause de décès est une autre pathologie que le CCR ont été exclus de l'analyse de survie et les patients qui ont décédé prématurément avant ou pendant le traitement.

II.1.4. Recueil des données

Le recueil des données s'est fait de manière rétrospective à partir des dossiers de patients, à l'aide d'une fiche standardisée. Pour la réalisation de ce travail, plusieurs variables ont été déterminés, ces variables concernent les données sociodémographiques tels que l'âge, le sexe,

le lieu de résidence et les facteurs de risques, et anatomopathologiques (les caractères histologiques de la tumeur et la topographie des tumeurs primitives).

Les principaux paramètres en rapport avec la qualité de prise en charge des patients ont été étudiés tels que le type et protocole de chimiothérapie appliqué, la répartition des patients selon le nombre de séances de chimiothérapie pendant les 5 années.

II.1.5. Traitement des données

Les données obtenues ont été présentées par les différentes techniques de statistiques descriptives (présentation sous forme de diagrammes et graphes selon le cas). Puis, elles ont été traitées avec le logiciel de traitement Microsoft Office Excel 2007.

Dans la dernière partie nous avons analysé la survie globale, la survie en fonction d'âge, du sexe, de la localisation des tumeurs et de type du traitement de la chimiothérapie. Ces données collectées ont été saisies et traitées à l'aide du logiciel SPSS 2012 (Version 21) : analyse de Kaplan-Meier.

Résultats et discussion

III. Résultats et discussion

III.1. Etude épidémiologique

III.1.1. Evolution du CCR dans la région d'Est Algérien

Dans un premier temps, nous avons analysé l'incidence des CCR dans la région de l'Est Algérien. Dans notre étude, nous avons colligé 754 cas de patients atteints de CCR pris en charge au niveau du service d'oncologie de l'Hôpital Mohamed Seddik Ben Yahia de Jijel et du centre Hospitalo-Universitaire Ben Badis à Constantine. La répartition de nos malades sur les cinq années montre que le recrutement annuel des CCR est variable d'une année à l'autre, avec une moyenne de 150 cas par an. L'année 2016 est l'année où on a trouvé un nombre plus élevé de patients atteints de CCR (Figure 14).

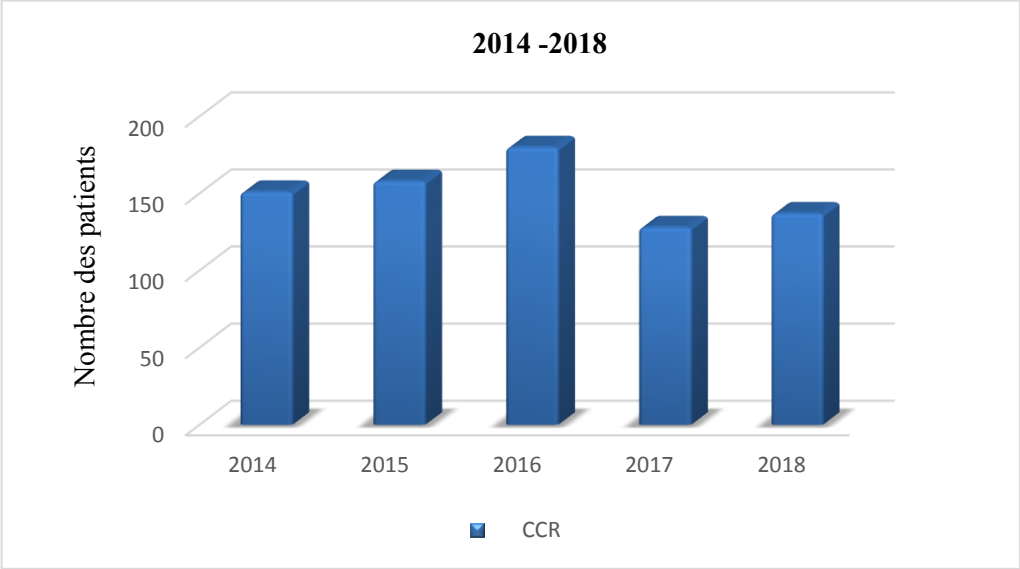

Figure 14. Incidence des CCR dans l'Est Algérien.

Cette disparité dans l'incidence du CCR tout au long de ces années devrait être expliquée par la différence dans les niveaux des principaux facteurs de risque du CCR (obésité, inactivité physique, tabagisme, forte consommation d'alcool, un régime alimentaire riche en gras et faible en fruits et légumes). Dans le monde, cette augmentation de l'incidence du CCR a été observée dans les pays développés, là où il est observé une tendance à la hausse du CCR. Dans les pays du Maghreb, tel que l'Algérie, la tendance de l'incidence du CCR au cours de la période 1996-2010 était clairement à la hausse (Khiari et al., 2017).

III.1.1.1. Répartition des patients atteints du CCR selon le sexe

Dans un deuxième temps, nous avons évalué la répartition des CCR en fonction du sexe. D'après les résultats obtenus, on note une légère prédominance masculine (Figure 15), avec un taux de 50,13% contre 49,86% des femmes et un sexe ratio de 1, donc le CCR frappe aussi bien les hommes que les femmes. Ces résultats sont en concordance avec l'étude de Mallem en 2010 (sexe ratio=1,06) et Boureguba et Boulanouar en 2015 (sexe ratio=0,95). Tandis que dans la plupart des études, la prédominance masculine est plus marquée (sexe ratio compris entre 1,5 et 2) (Mallem, 2010).

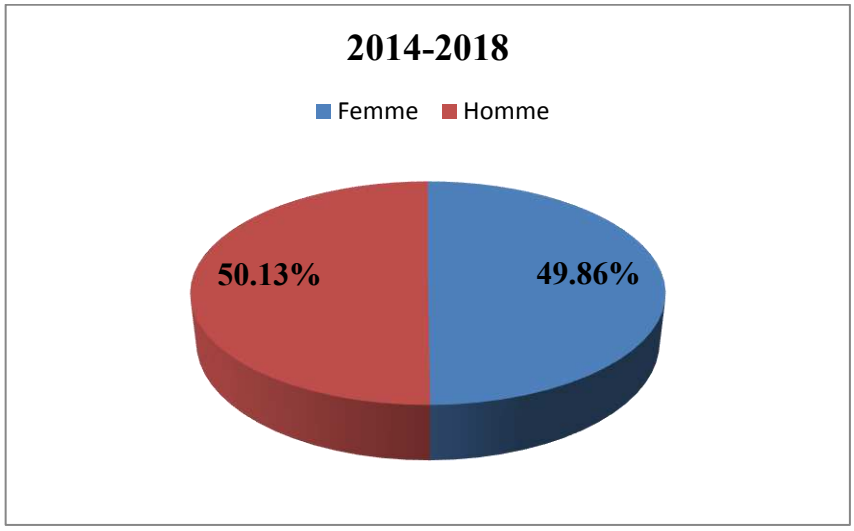

Figure 15. Répartition des patients selon le sexe.

III.1.1.2. Répartition des patients atteints du CCR selon la tranche d'âge

Nous avons déterminé la répartition du CCR en fonction d'âge, qui il est abondant avec des extrêmes allant de 25 à 86 ans. Les résultats sont représentés dans la figure 16.

Par ces résultats, nous avons constaté que le CCR a une prédominance apparait à un âge plus précoce se situe entre 55 et 65 ans, et représentant 27% des cas avec une moyenne d'âge des patients de 55 ans pour les deux sexes. Ces résultats sont proches de ceux trouvés dans une étude marocaine (Sentissi et al., 2010) où l'âge moyen est de 54 ans pour les deux sexes. Néanmoins, cet âge moyen est inférieur d'une dizaine d'année par rapport à ce de la littérature occidental en raison du vieillissement de la population de ces pays développés. Tandis que le CCR à une faible proportion de 6% entre l'âge de 25 à 35 ans. Quoique le nombre de cas devrait augmenter pour les adultes jeunes de 29 à 49 ans d'ici 2030, ce qui pourrait être expliqué par la fréquence de l'obésité chez les jeunes et les mauvaises habitudes alimentaires (Bailey et al., 2015).

Nos résultats sont identiques avec plusieurs études épidémiologiques; le risque du CCR augmente sensiblement à partir de 50 ans (Anca et al., 2008). Le CCR est beaucoup plus fréquent et l'incidence augmente exponentiellement avec l'âge (Binefa et *al*., 2014).

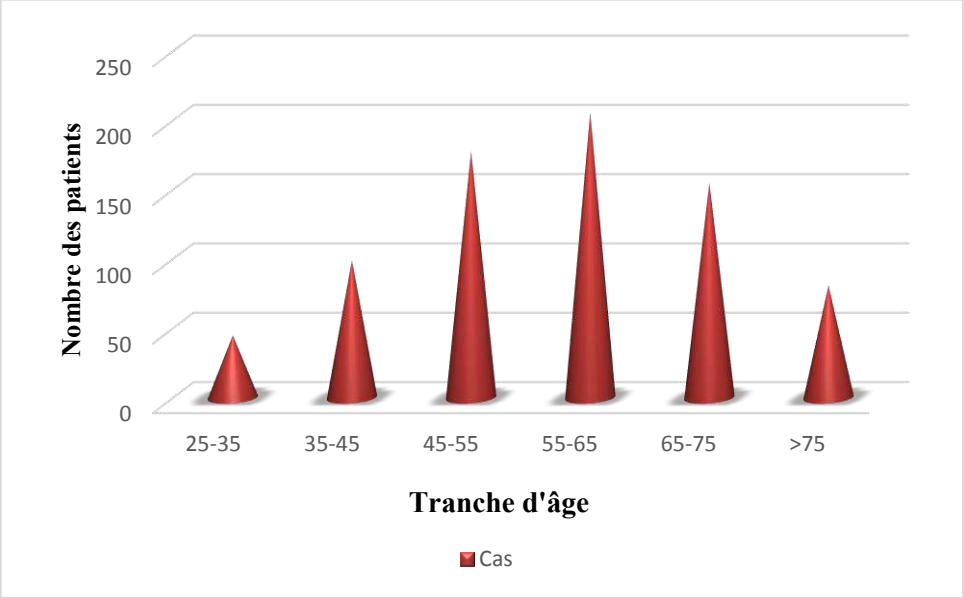

Figure 16. Répartition des patients selon la tranche d'âge.

III.1.2. Evolution des cancers digestifs dans la région de Jijel

Diverse études épidémiologiques s'accordent pour confirmer que les CCR occupent la première place parmi les cancers digestifs (El Housse et al., 2015), ces études sont en accord avec celles trouvés dans notre série, où les CCR représentent 55% des cancers digestifs (Figure 17).

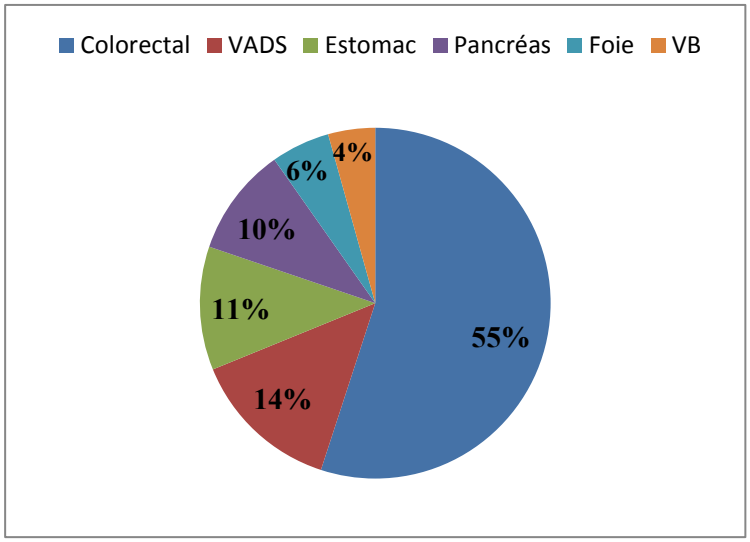

Figure 17. Répartition des cas pour les 6 cancers digestifs (cancer du côlon et du rectum combinés) les plus répandus à Jijel.

Le diagramme représenté dans la figure 18, indique le nombre des patients des 7 types différents du cancer de tube digestif dans la période allant de 2014 jusqu'à 2018.

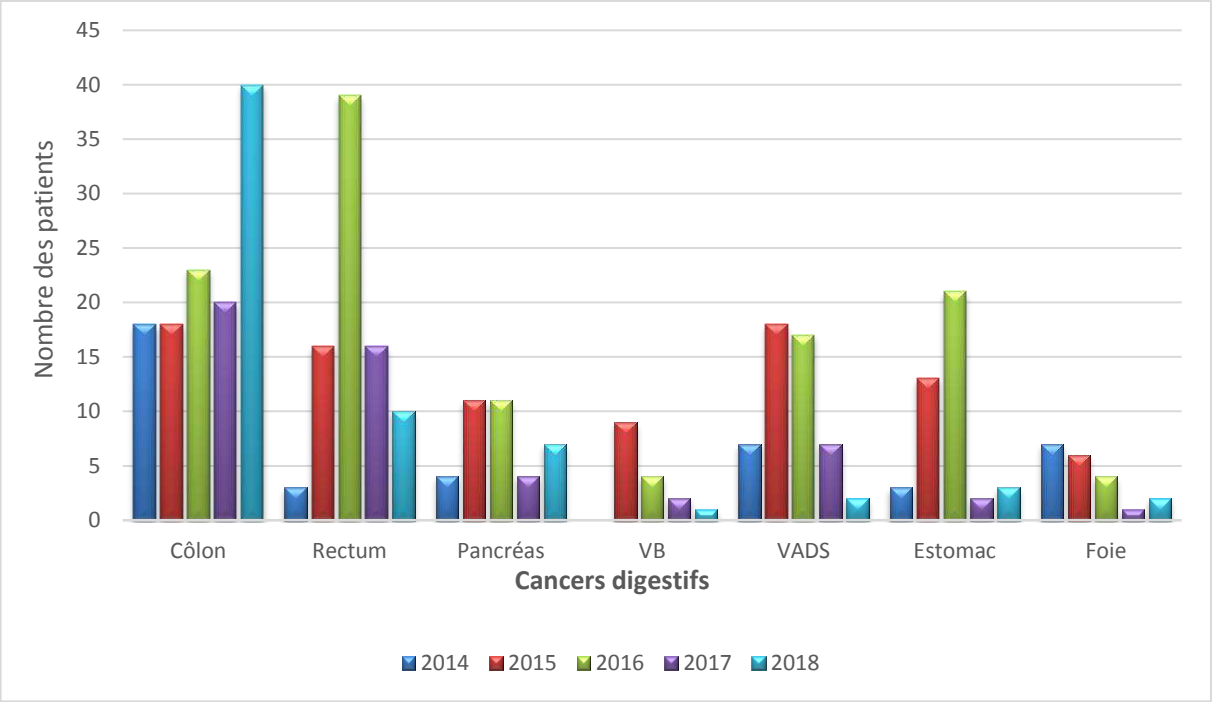

Figure 18. Répartition des patients atteints de 7 types de cancers du 2014 jusqu'au 2018.

En 2014 nous avons noté que le cancer du côlon était le plus fréquent (18 patients) suivi par le cancer du foie et des VADS (7 patients). Par contre, le cancer du rectum atteignant le taux le plus élevé en 2016 (39 patients) suivi par le cancer du côlon (23 patients) et du l'estomac, on note une dominance du cancer du côlon avec un taux de 40 malades en 2018. Ces résultats se convergents avec ceux de (Hughes et al., 2011).

III.1.3. Evolution du CCR dans la wilaya de Jijel

III.1.3.1. Distribution géographique du CCR

III.1.3.1.1. Cancer du côlon

Les taux les plus élevés sont retrouvés à Jijel centre (36%) et à Taher (27%). Des taux intermédiaires à El Milia (10%), Chekfa (9%) et El Ancer (9%). Des taux faibles à Sidi Maarouf (3%), Texenna et à Settara (2%). Les taux les plus bas sont signalés à Djimla et El Alouana (1%) (Figure 19).

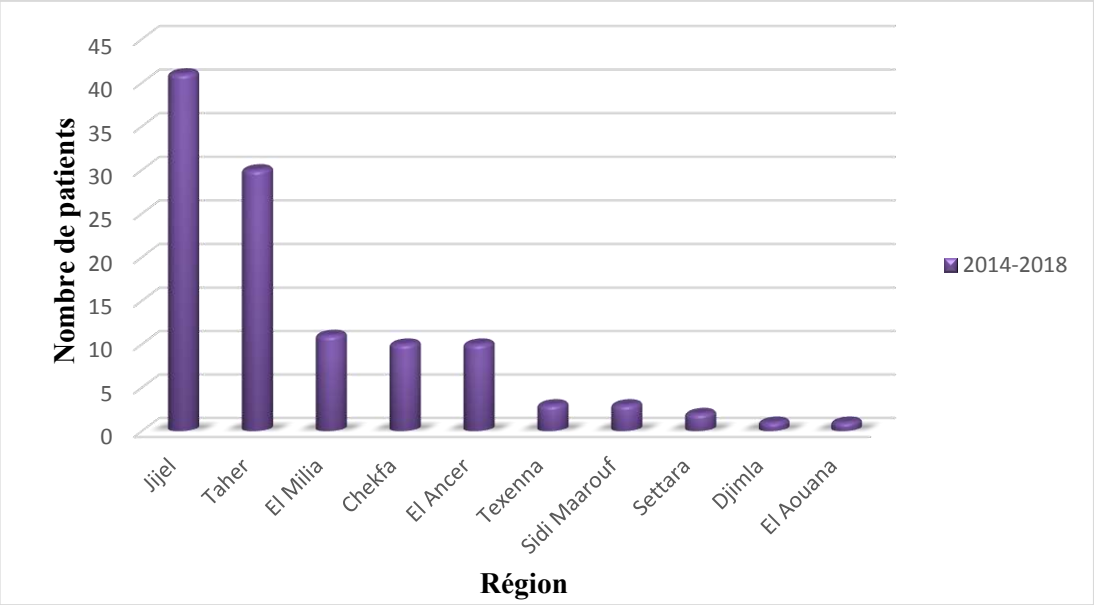

Figure 19. Répartition des patients sur les 10 régions de la Wilaya de Jijel.

III.1.3.1.2. Cancer du rectum

Les taux les plus élevés retrouvés à Jijel centre (53%) suivi par Taher (19%). Des taux intermédiaires à Chekfa (6%), El Milia (6%) et à Texenna (5%). Des taux faibles à Sidi Maarouf (4%), El Ancer (3%) et à Djimla (2%). Les taux les plus bas sont signalés à Ziama Mansouriah et à El Alouana (1%) (Figure 20).

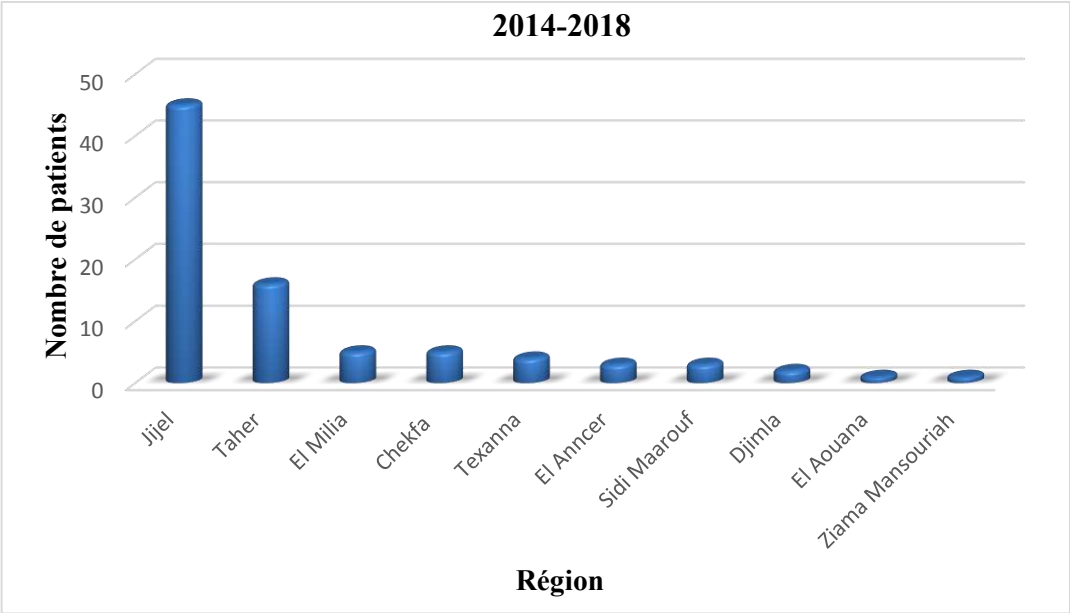

Figure 20. Répartition des patients sur les 10 régions de la Wilaya de Jijel.

Des différences significatives existent au sein de la Wilaya de Jijel, ainsi le taux du CCR le plus élevé est au centre-ville de Jijel par rapports aux régions voisines. Ces différences d'incidence d'une région à l'autre sont beaucoup plus marquées pour le cancer du côlon que pour le cancer du rectum.

Ces fréquences élevées pourraient être expliqué, du moins en partie, par la sédentarité des habitants de ces localités, la différence des habitudes alimentaires et la qualité des aliments. Nos résultats sont compatibles avec l'étude apportée par Abbes et al. (2018).

III.1.3.2. Répartition du CCR selon le sexe

III.1.3.2.1. Cancer du côlon

D'après les résultats obtenus et représentés dans la figure 21, nous avons noté que la répartition selon le sexe des 203 patients atteints du cancer du côlon inclus dans l'étude donne une prédominance féminine avec un taux de 52%, soit un sexe ratio de 1.08. Une prédominance féminine a été notée dans d'autres études (Sentissi et al., 2010) et contrairement à l'étude réalisée sur une population française (Bouvier, 2009) et celle de (Meddah et al.,2009) (sexe ratio=1,16), hommes 54.3 %, et femmes 45.7%.

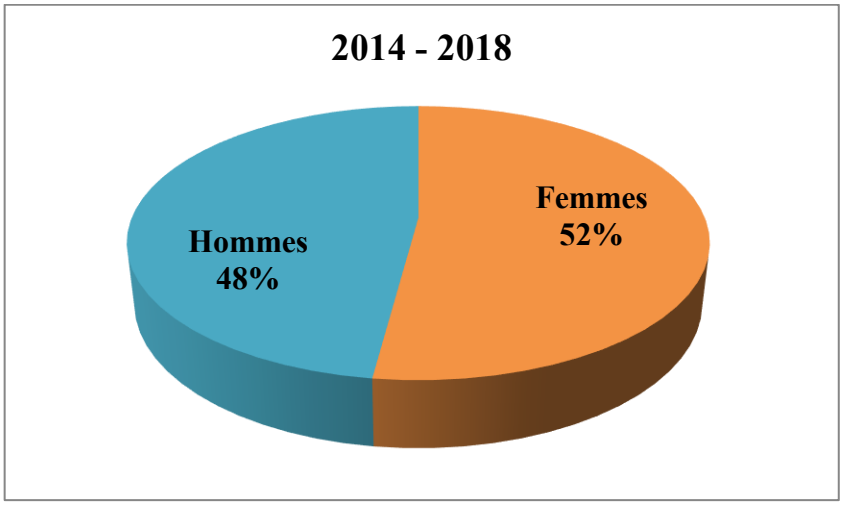

Figure 21. Répartition des patients selon le sexe.

III.1.3.2.2. Cancer du rectum

Conformément aux résultats obtenus représentés dans la figure 22, nous avons noté que la répartition selon le sexe des 84 patients atteints du cancer du rectum inclus dans l'étude, donne une prédominance masculine avec un taux de 56%, soit un sexe ratio de 1.27.

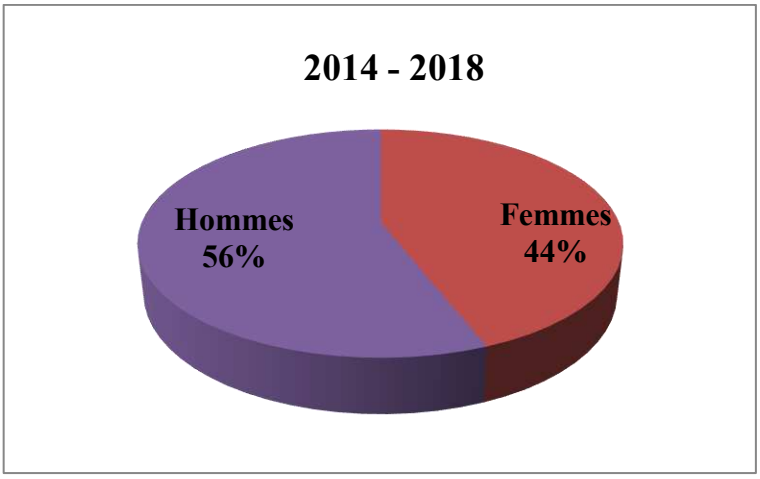

Figure 22. Répartition des patients selon le sexe.

Ces données se rapprochent de l'étude rétrospective de (Tebibel et al., 2014) qui rapporte une majorité masculine avec un taux de 66.36% et de sex-ratio de 1.99, ainsi que d'autres publications (Amegbor, 2008 ; Benelkhaiat et al., 2010) indiquant une légère prédominance masculine et notent des sex-ratios de 1.36 ; 1,2 respectivement.

Le sexe féminin majorait surtout pour les localisations coliques par contre les hommes se faisaient diagnostiquer beaucoup plus de le cancer du rectum. Cette distinction hommes/femmes ne peut être expliquée que par des variations hormonales, des habitudes alimentaires, le tabagisme…etc.

III.1.3.3. Répartition des patients atteints du CCR selon la tranche d'âge

III.1.3.3.1. Cancer du côlon

L'âge de la population de notre série se situe entre 25 et 86 ans ; elle est subdivisée selon les classes d'âge d'amplitude 5 ans. Nos résultats sont représentés dans la figure 23.

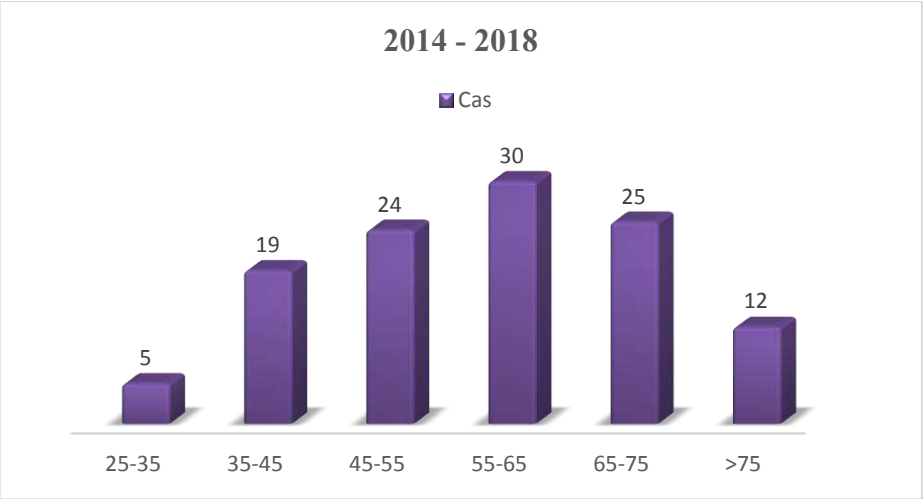

Figure 23. Répartition des patients selon la tranche d'âge.

Le cancer du côlon est rare avant 25 ans. Il devient ensuite fréquent et son incidence augmente avec l'âge. Les données permettent de définir comme sujets à risque moyen les individus de plus de 50 ans des 2 sexes. La proportion des cas diagnostiqués double chaque décennie entre 55 et 65 ans chez les hommes et chez les femmes. Nous constatons que l'âge moyen est de 57 ans pour les deux sexes. Donc le cancer du côlon frappe aussi bien les hommes que les femmes.

Durant les dernières années l'incidence du cancer du côlon avait connu une diminution chez les sujets de plus de 75 ans (Belhamidi, 2018).

III.1.3.3.2. Cancer du rectum

La moyenne d'âge des patients inclus dans l'étude est de 50.4 ans, avec des extrêmes de 25 ans et 86 ans. Le pic de fréquence survient entre 55 et 65 ans pour les deux sexes avec 29 cas soit une moyenne de 56 ans. Ces résultats sont similaires à ceux obtenus dans la répartition des patients avec le cancer du côlon (Figure 24).

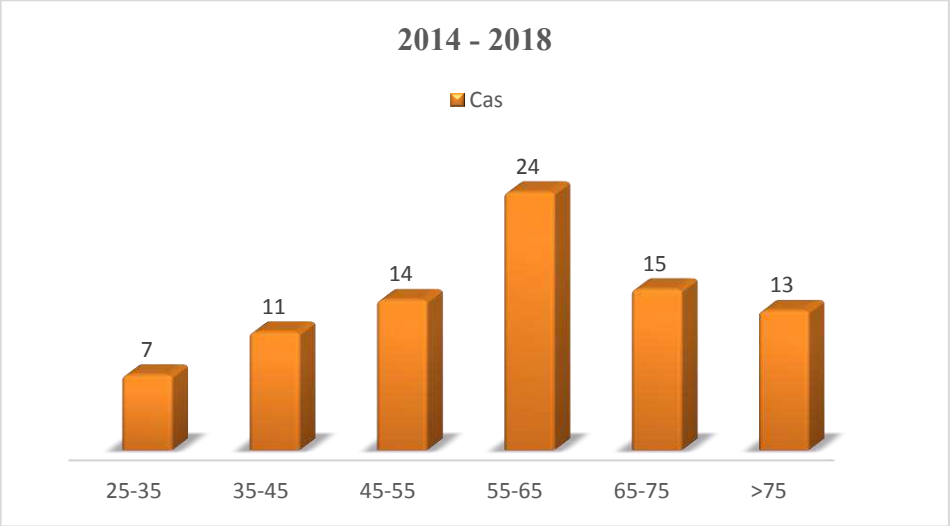

Figure 24. Répartition des patients selon la tranche d'âge.

III.1.3.4. Répartition des patients atteints du CCR selon la topographie des tumeurs primitives

Pour ce paramètre, nous avons déterminé l'origine de la tumeur primitive du CCR chez nos patients, la figure 25 montre les principaux résultats. La tumeur primitive se trouve au niveau des différentes parties qui constituent le côlon et le rectum. Nous avons noté une prédominance colique de la localisation de tumeur primitive à une proportion de 63%, avec une proportion fréquente du côlon sigmoïde 28%.

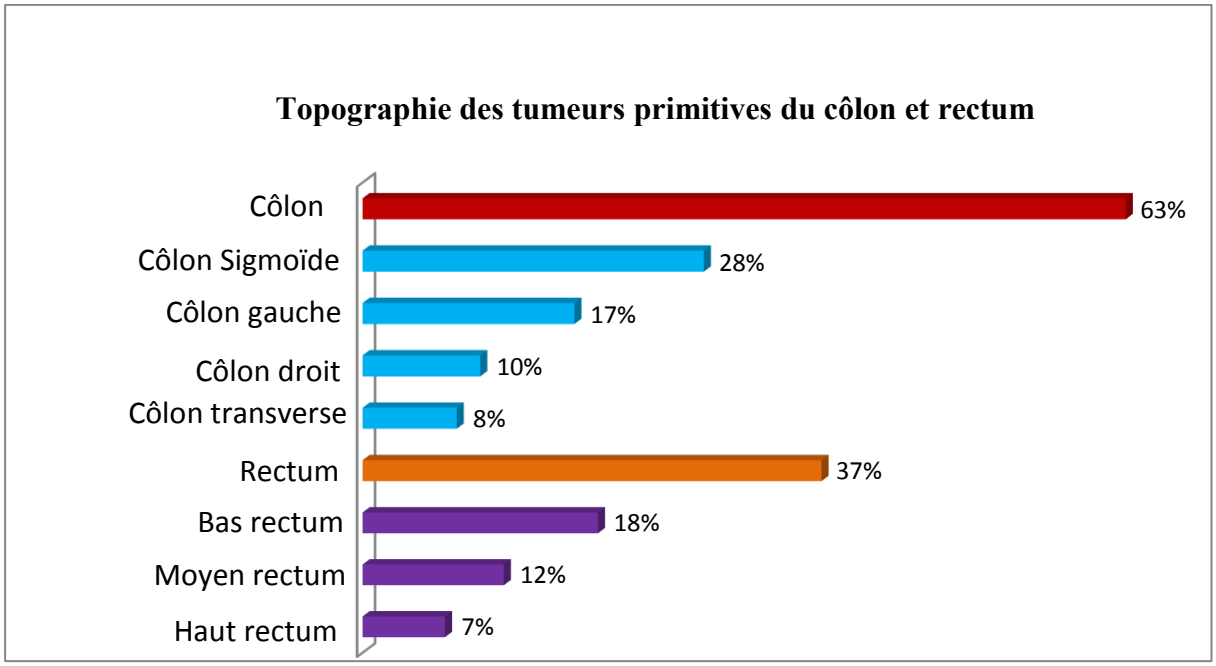

Figure 25. Répartition des patients selon la topographie des tumeurs primitives.

Nos résultats sont similaires à la série d'Aykan, qu'il a déclaré que la localisation de la tumeur primaire pour le côlon était 36.8% pour le côlon sigmoïde et 7.1% pour le côlon transverse. L'emplacement principal pour le cancer du rectum était le rectum distal (61.3%), le rectum médial (13.5%) et le rectum proximal (7.4%) (Aykan et al., 2015).

III.1.3.5. Répartition des patients atteints du CCR selon le degré de différenciation de l'adénocarcinome colorectal

Les adénocarcinomes bien différenciés sont majoritaires dans notre série, ils représentent 66% et sont suivis des formes moyennement et peu différenciées avec des fréquences respectives de 16% et 14% et non précis 10% de notre population étudiée (Figure 26).

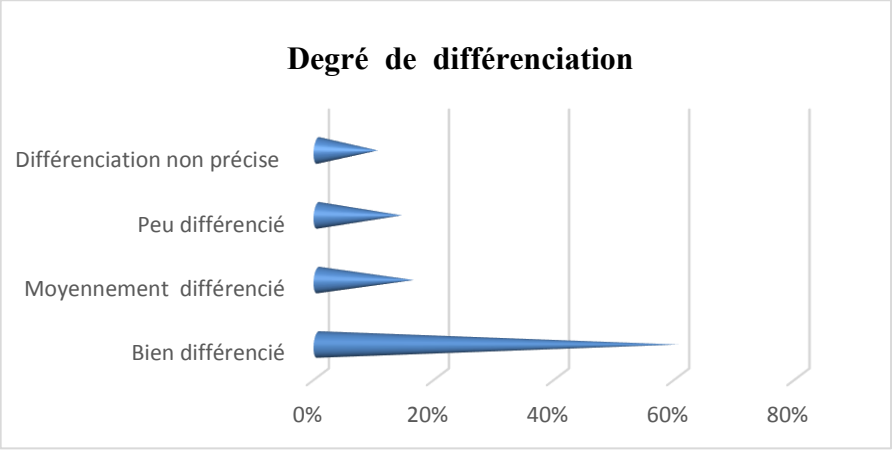

Figure 26. Répartition des patients selon le degré de différenciation de l'adénocarcinome.

Ces résultats sont analogues à ceux de (Dem et al., 2000) et (Ghalek et al; 2003) qui ont publié que la forme bien différenciée est dominante soit 58,6% suivie des formes moyennement et peu différenciées avec des fréquences respectives de 27,3 et 14,1%.

L'étude de Tebibel et al. (2014) a constaté également une prédominance d'adénocarcinomes bien différenciés 85.07% suivie des formes moyennement et peu différenciées.

III.1.3.6. Répartition des patients atteints du CCR selon le type histologique des adénocarcinomes colorectaux

Dans notre série, l'adénocarcinome lieberkühnien est la forme histologique la plus fréquente, soit 88% de l'ensemble des adénocarcinomes, suivi par l'adénocarcinome colloïde représentant 3% (Figure 27).

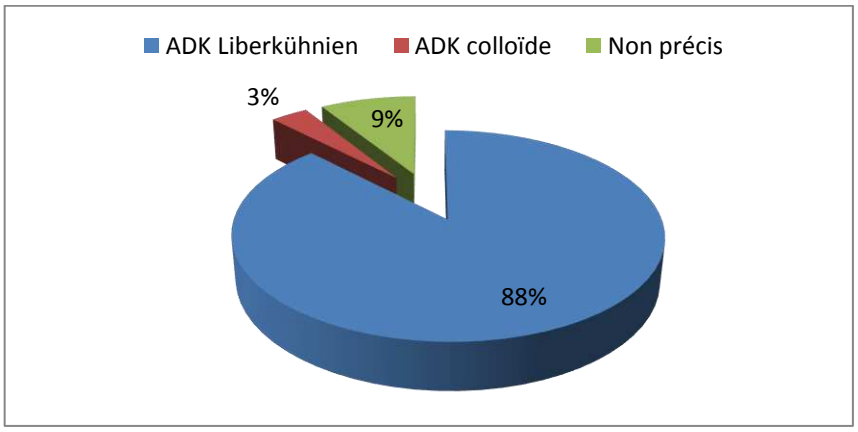

Figure 27. Répartition des patients selon le type histologique de l'adénocarcinome.

Nos résultats sont comparables à ceux de Tebibel et al. (2014) qui ont enregistré une prédominance de l'adénocarcinome lieberkühnien (85.07%) et colloïde (1.49%) et ceux publiés par El Housse et al. (2015) où l'adénocarcinome lieberkühnien est représenté de manière significative soit 88% et l'adénocarcinome colloïde 10%.

Ces proportions sont proches à celles rapportées par les études de Dem au Sénégal (2000) et de Ghalek en Algérie (2003) où l'adénocarcinome lieberkühnien représente 80%.

III.1.3.7. Répartition des patients selon la mortalité et la morbidité par le CCR

Pour ce paramètre, nous avons trié les patients selon la mortalité et la morbidité, les principaux résultats sont illustrés dans la figure 28.

Le taux de mortalité dans le CCR d'après les dernières années a été réduit grâce au diagnostic précoce et à la progression thérapeutique. Dans notre série, nous avons cité que la plupart des patients étaient vivants jusqu'au moment avec un pourcentage de 82% et avec une valeur de 18% des cas qui sont décédés.

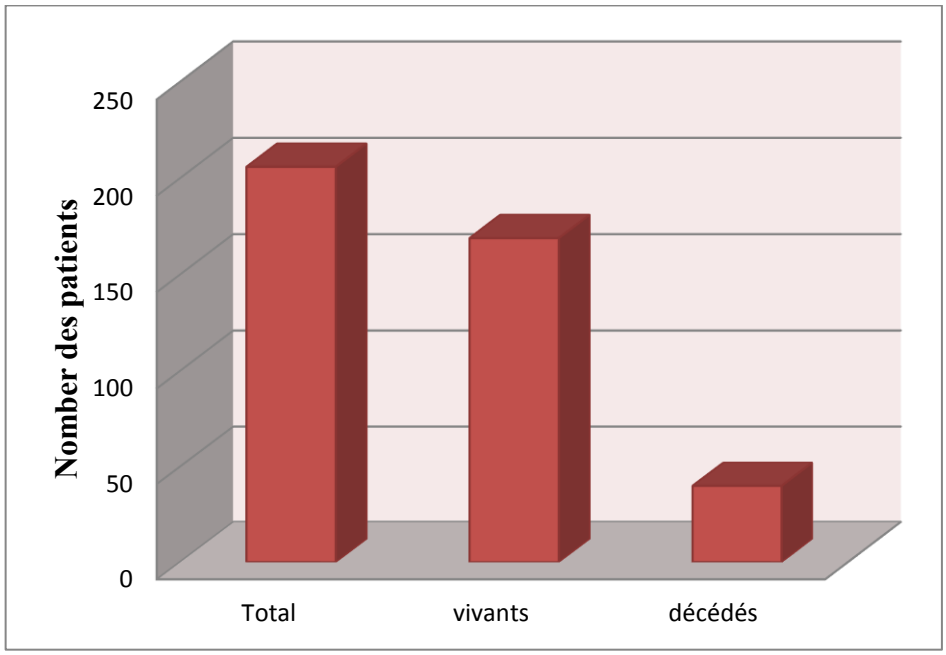

Figure 28. Répartition des patients selon la mortalité.

Le CCR représente 12% des décès par cancer, et se situe au deuxième rang de mortalité par cancer, derrière le cancer du poumon. Le taux de mortalité a diminué depuis 1984, en rapport avec une amélioration de la prise en charge thérapeutique. La survie relative moyenne à 5 ans c'est élevée à 57% (Bous, 2013).

III.2. Etude de la survie du CCR et les facteurs pronostiques

L'analyse de la survie du cancer est un indicateur essentiel pour une détection précoce et pour les améliorations des traitements des cancers (Hassan et al., 2016). L'étude des facteurs pronostiques en oncologie permet au clinicien de sélectionner les patients pour un traitement donné et pour un protocole de surveillance adapté (Arfa et al., 2006). L'objectif de cette étude visait à analyser les différents facteurs pronostiques ayant conditionné la survie à long terme d'une série de 100 patients ayant un adénocarcinome colorectal bien différencié dans la wilaya de Jijel.

III.2.1. Survie globale des patients atteints du CCR

L'estimation de Kaplan-Meir des taux de survie médiane globale des patients atteints du CCR était de 36 mois avec un intervalle de confiance (IC 95%) allant de 29 à 21,9 mois (Figure 29).

Cette survie était moyennement significative (p = 0.66) selon les critères inclus dans l'étude notamment le sexe, l'âge, le siège de la tumeur primitive et le traitement de la chimiothérapie.

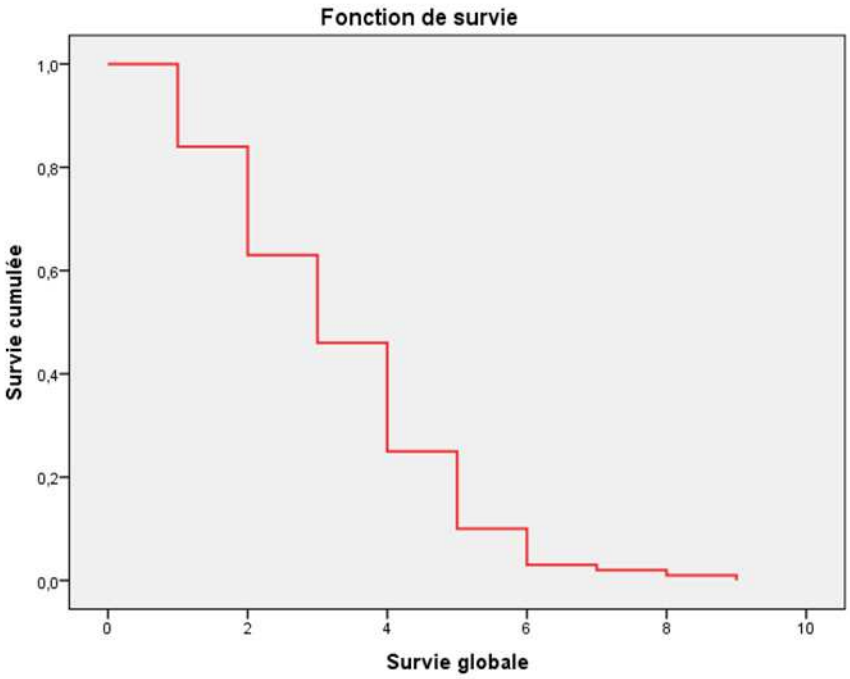

Figure 29. Courbe de la survie globale des patients atteints du CCR.

Il est possible de conclure qu'une des raisons pour lesquelles cette survie a été moyennement significative, était due à l'influence des facteurs pronostiques. Des études approfondies avaient été menée sur la relation entre les caractéristiques démographiques, les résultats pathologiques et les facteurs cliniques et leur influence sur la survie des patients après avoir reçu un diagnostic du CCR (Hassan et al., 2016).

III.2.2. Survie globale en fonction du sexe

La prédominance féminine était dominante dans notre série, et les résultats représentés dans le tableau II ainsi que ceux montrés dans la courbe de survie (Figure 30) font constater qu'il n'existe pas une différence significative entre les deux sexes. Cependant, par les valeurs p obtenues, on peut affirmer que la survie à long terme était mieux chez les femmes que les hommes.

Tableau II. Valeurs de survie globale du CCR en fonction du sexe.

	Médiane (mois)	**IC à 95% (mois)**	**p**
Hommes	36	25-46	0.6
Femmes	36	27-42	0.7

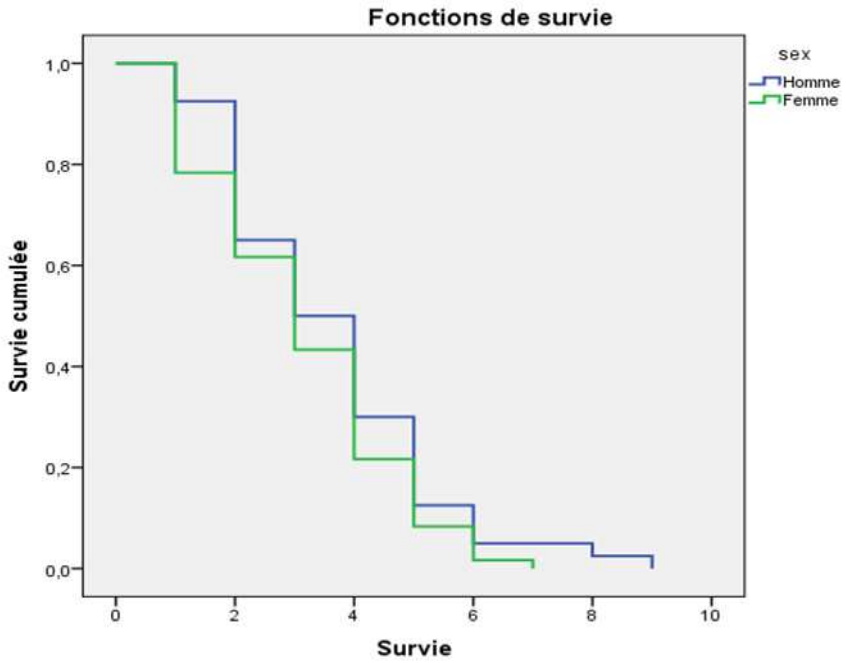

Figure 30. Survie en fonction du sexe.

Ainsi, l'étude Eurocare 4 a révélé que les femmes avaient un avantage en termes de survie de 2,2% sur les hommes, en particulier les plus jeunes pour les décès dus au CCR en Europe (Micheli et al., 2008). Cependant, nos données sont plus conformes aux données plus récentes d'Eurocare 5, qui montrent une différence négligeable entre les sexes pour le CCR (DE Angelis et al., 2013).

Les raisons pour lesquelles la survie chez les femmes est meilleure par rapport aux hommes, peuvent être liées à plusieurs facteurs de risque modifiables particulièrement le régime alimentaire qui diffère entre les deux sexes (les hommes sont plus susceptibles d'avoir un régime beaucoup moins sain que les femmes), qui augmente les taux de mortalité du CCR qui est principalement dû au taux d'incidence élevé. Ainsi que le dépistage qui est un facteur lié à la participation relativement faible des hommes par rapport aux femmes (White et al., 2018).

III.2.3. Survie globale en fonction de l'âge

Le tableau ci-dessous représente les résultats de l'analyse de survie selon l'âge des patients atteints du CCR.

D'après les résultats de la médiane et de la valeur p, les patients âgés de moins de 65 ans montre une survie moyenne par rapport aux patients âgés de 66 ans et plus, en particulier ceux âgés de plus de 75 ans (Figure 31).

Tableau III. Valeurs de survie globale du CCR en fonction de l'âge.

Tranche d'âge (ans)	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	P
[25-35[	12		0.5
]36-45[	36	20-51	0.5
]46-55[	36	26-45	0.8
]56-65[	24	18-28	0.61
]66-75[	48	38-57	0.64
> 75	36	29-42	0.916

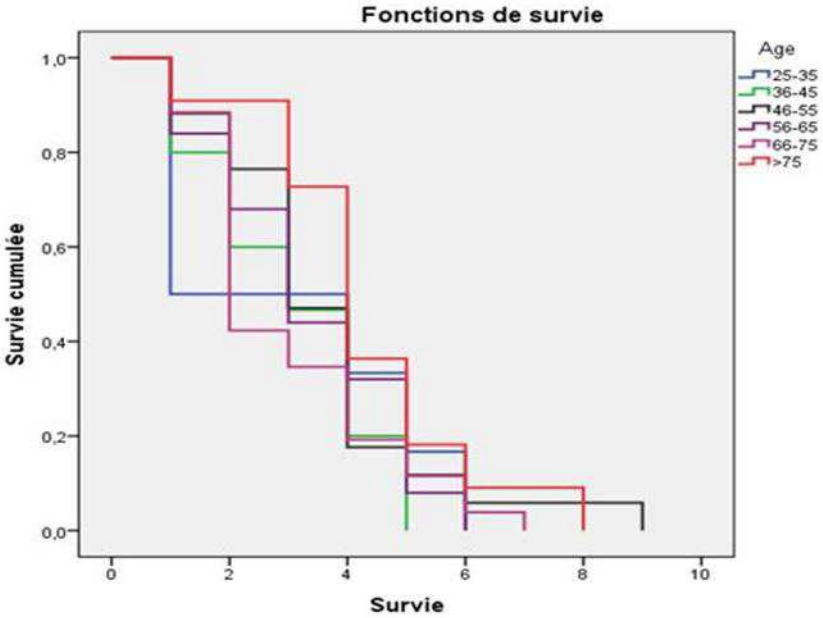

Figure 31. Courbe de la survie globale en fonction de l'âge.

Dans cette série, nous n'avons pas retrouvé en termes de survie concernant les différentes tranches d'âge des patients. Nos résultats sont dissemblables avec ceux de Huguier qui, dans leur série, a constaté que les patients âgés de moins de 75 ans et de plus de 75 ans avaient un taux de survie significativement différent (Huguier et al., 1989).

Arfa et al. indiquent dans leur étude que la survenue d'un adénocarcinome chez les sujets âgés, est un facteur de mauvais pronostique qui peut être expliqué par sa découverte généralement à un stade tardif à l'intervention, de facteurs de comorbidité et l'abstention vis- à-vis du sujet âgé quant à un traitement adjuvant notamment la chimiothérapie (Arfa et al., 2006). Cependant, les malades de plus de 75 ans ont très majoritairement la volonté d'être traité mais ils acceptent moins bien une chimiothérapie toxique que les malades les plus jeunes pour un même gain de survie (Aparicio et al., 2005).

III.2.4. Survie globale en fonction du siège de la tumeur primitive

En comparant, la survie en fonction du siège de la tumeur primitive, la survie était plus faible dans le cancer du côlon gauche que dans le côlon droit, mais elle n'était pas significative. De même, le côlon transverse avait le plus faible taux de survie avec une différence significative à 2 ans par rapport au côlon sigmoïde. En ce qui concerne le cancer du rectum, les résultats montrent que le bas rectum avait la survie la plus élevée par rapport au haut rectum mais la différence n'était pas significative entre eux (Tableau IV ; Figure 32).

Tableau IV. Valeurs de survie globale du CCR en fonction de la tumeur primitive.

Siège de tumeur	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	P
Côlon gauche	24	9 - 38	0.61
Côlon droit	36	24 - 47	0.53
Côlon sigmoïde	36	25 - 46	0.69
Côlon transverse	24		0.33
Bas rectum	48	51 - 54	0.81
Haut rectum	36		0.85

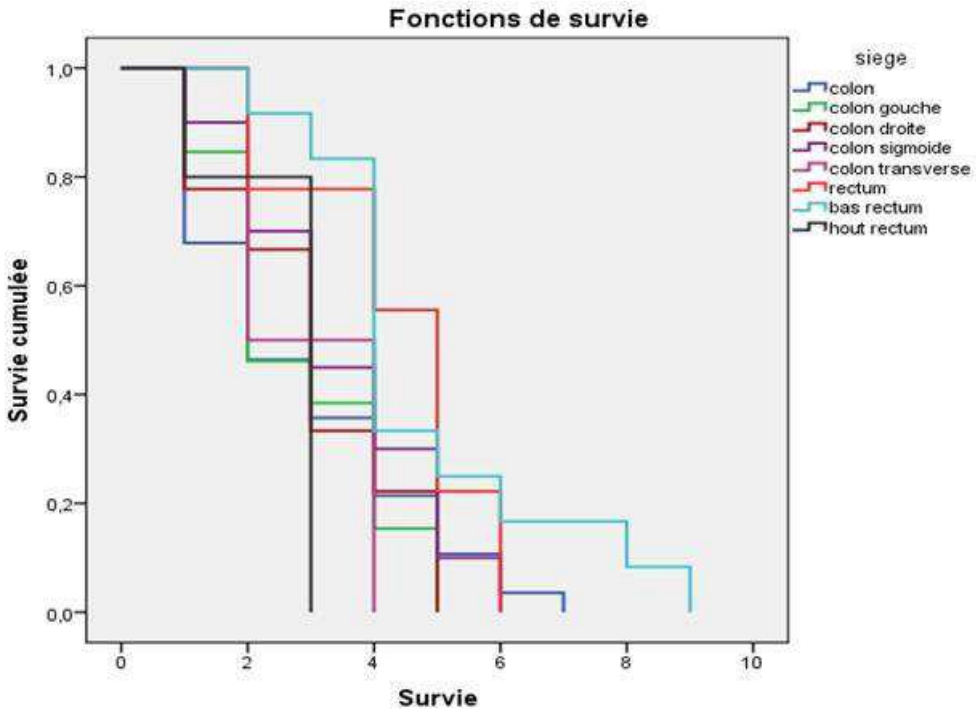

Figure 32. Courbe de survie globale en fonction du siège de la tumeur primitive.

Les résultats concernant la survie des cancers du côlon gauche et droit sont similaires de ceux de (Arfa et al., 2006).

Des études antérieures ont montré que les patients atteints d'un cancer du côlon droit présentaient probablement un risque de mortalité considérablement accru par rapport à ceux présentant un cancer du côlon gauche (Peng et al., 2018). Les raisons suggérées pour lesquelles le siège des tumeurs colorectales peut être un facteur de mauvais pronostique, sont expliquées par la différence dans l'histologie de ces tumeurs. Les tumeurs du côlon droit ont tendance à avoir des tumeurs avancées et plus grosses d'une morphologie plate difficile à détecter et sont susceptibles d'être exophytiques et de présenter une anémie. Tandis que les tumeurs du côlon gauche ont une morphologie plus facile à détecter dans les 1ers stades de la carcinogénèse et les patients ont souvent des lésions infiltrant présentant des symptômes obstructifs (Baran et al., 2018 ; Wang et al., 2018).

Les patients avec des tumeurs du côlon droit sont plus susceptibles d'être des femmes et de recevoir un diagnostic à un stade plus avancé avec des caractéristiques plus résistantes et agressives (Wang et al., 2018).

III.2.5. Survie globale en fonction du traitement par la chimiothérapie

En comparant la survie globale des patients atteints du CCR ayant reçu une chimiothérapie adjuvante présentant un adénocarcinome bien différencié, les patients traités avec 8 à 10 cycles de chimiothérapie adjuvante Capécitabine présentaient une survie plus longue à 4 ans, contrairement aux autres traitements chimiothérapeutiques avec une différence moyennement significative ($p = 0.55$). Les résultats ont également monté que XELOX n'était pas inférieur à FOLFOX en termes de survie et ils ont une efficacité similaire et confortent les principaux résultats d'efficacité. Le traitement par XELOX s'est révélé non inférieur à FOLFOX en tant que traitement de première intention du CCR métastatique, et l'ajout de bevacizumab n'a que légèrement amélioré la survie avec intervalle de confiance IC à 95% allant d'un mois à 71 mois avec une différence moyennement significative ($p = 0.58$) (Tableau V ; Figure 33).

Tableau V. Valeurs de survie globale du CCR en fonction du traitement par la chimiothérapie.

Traitement de chimiothérapie	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	P
XELOX	36	28 - 43	0.64
FOLFOX+ bevacizumab	36	1 - 71	0.58
Capécitabine	48	41 - 54	0.55

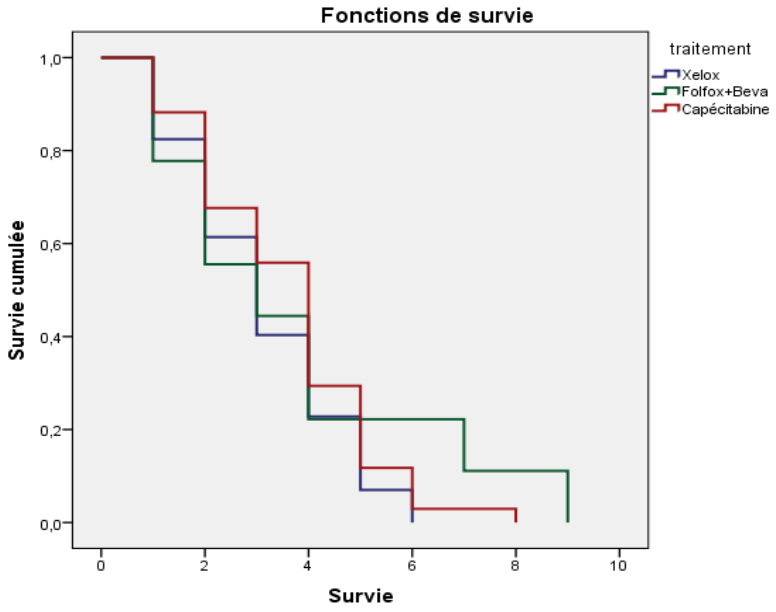

Figure 33. Courbe de survie globale en fonction du traitement par la chimiothérapie.

Diverses études ont montré que l'addition du bevacizumab à d'autres voies chimiothérapeutiques à base de l'oxaliplatine était associé à une amélioration significative de la survie sans augmentation de la toxicité (Saltz et al., 2008).

III.3. Etude cas-témoins sur l'effet de la metformine dans le CCR

III.3.1. Prévalence du diabète sucré dans la wilaya de Jijel

Dans une étude supplémentaire, nous avons pour but d'évaluer la fréquence du diabète type 1 et 2 dans la wilaya de Jijel, afin d'élucider mieux la corrélation entre cette maladie et le cancer sachant que le diabète a été indiqué depuis longtemps comme un facteur de risque pour le cancer. Les données sur l'incidence du diabète dans les dernières cinq années ont été obtenues au moyen de la direction de la santé et de la population de la wilaya de Jijel.

Les résultats représentés dans la figure 34 montrent des disparités importantes entre le DT1 et le DT2 dans les différentes années (de 2014 jusqu'à 2018). Ils témoignent uniformément d'une augmentation considérable de la fréquence du DT2 d'une année à l'autre en atteignant 381 patients en 2018.

En effet, cette prévalence du DT2 se progresse parallèlement par une interaction complexe entre la génétique et l'environnement, cependant, et malgré la probabilité que les facteurs génétiques jouent un rôle dans la prédisposition au DT2, la prévalence rapide et élevée de la condition dans une courte période, suggèrent que les facteurs environnementaux ont un rôle beaucoup plus grand.

Notamment, la mauvaise alimentation, le mode de vie sédentaire, le tabagisme, l'inactivité physique, prise de poids et l'obésité (Hills et al., 2018).

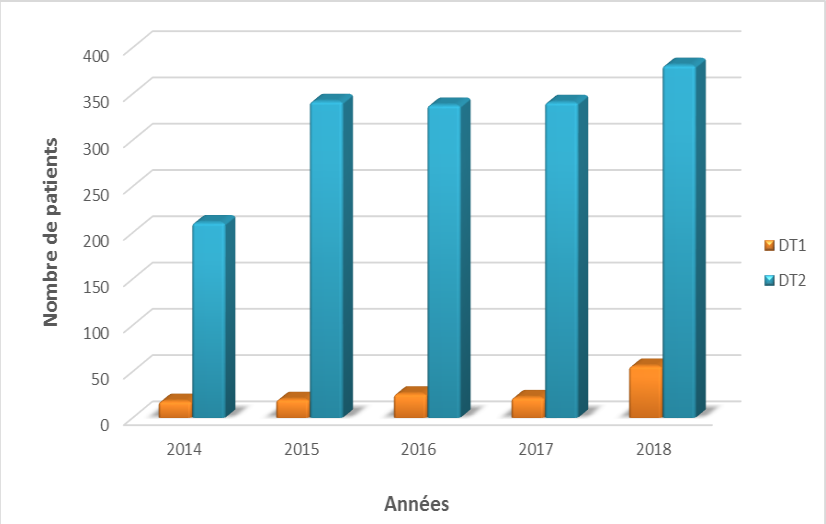

Figure 34. Incidence du diabète de types 1 et 2 dans la wilaya de Jijel.

III.3.2. Données épidémiologiques sur les diabétiques atteints du CCR

Il s'agissait d'une étude observationnelle et rétrospective des profils épidémiologiques et cliniques des patients atteints de différents types du cancer présentant le diabète comme antécédent personnel dans la période allant de 2014 jusqu' à 2018 dans la région de Jijel.

Nous avons constaté que le DT2 est le prédominant chez la généralité des patients cancéreux avec une incidence considérablement plus élevée par rapport à la population diabétique de type 1, notamment pour le CCR, cancer du sein, cancer de la VB, cancer des VADS et cancer du poumon. Tandis que le DT1 conférait un risque excessif de cancer du pancréas, du foie et de l'estomac (Figure 35). Ces résultats sont similaires à ceux de (Carstensen et al., 2016).

Au sein des patients diabétiques de type 1, on estime une incidence des cancers de 21,13% plus élevée par rapport à celle des diabétiques de type 2 qui atteint 2,36% en comparant avec les populations générales (les diabétiques non cancéreux). En dépit de ces valeurs, le nombre des incidents par cancers chez les diabétiques de type 1 semblait similaire à celui estimé chez les diabétiques de type 2 (30 et 38 patients respectivement). Ces résultats suggèrent des mécanismes potentiels communs parmi les deux populations, en citant par exemple l'obésité, le traitement par l'insuline ou les défaillances métaboliques spécifiques du diabète telles que l'hyperglycémie, peuvent fournir une explication alternative pour le risque excessif de certains cancers parmi les patients diabétiques, étant donné que ces défaillances sont communs chez les deux types (Carstensen et al., 2016).

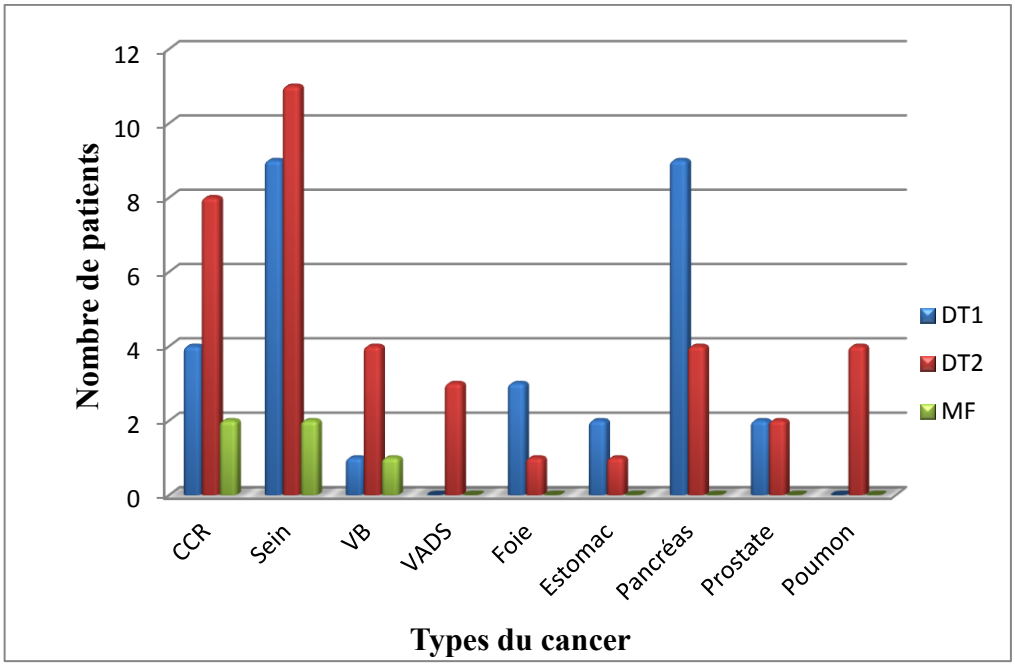

Figure 35. Répartition des patients diabétiques selon le type du cancer associé.

Nous avons notés également, malgré le petit nombre des patients DT2, que la metformine (commercialisée sous le nom du Glucophage et leurs génériques) est l'antidiabétique oral le plus utilisés comme traitement. Au niveau des services d'oncologie où est-ce qu'on a travaillé, 26 sujets diabétiques de type 2 (16 femmes et 10 hommes) ont été estimés au sein des patients atteints du CCR dans les deux régions de Jijel et Constantine. Deux patients seulement utilisent la metformine comme traitement du DT2 dans la population Jijilienne, alors que cinq patients l'utilisent dans la population de Constantine. Le traitement des autres patients semblait varié entre les sulfonylurées et les thiazolidinediones (glitazones), et parfois en combinaison avec l'insuline.

Le développement des cancers notamment le cancer pancréatique, cancer du foie et cancer du sein chez les patients atteints du DT1 peut être avéré par le rôle potentiel de certains traitements antidiabétiques dans la survenue du cancer, cela a été souligné à partir d'études épidémiologiques portant sur de larges bases de données. Il convient de noter que les thiazolidinediones, l'insuline et les sulfamides hypoglycémiants sont capables d'influencer le développement du CCR (Yoon et al. 2015 ; Okumura, 2010) et, à l'inverse, une réduction du risque de cancer sous metformine, renforçant l'hypothèse du rôle de l'hyperinsulinémie (Simon et al., 2010).

III.3.3. Etude cas-témoin de l'effet de la metformine sur le taux des marqueurs ACE et CA 19-9 (CA 15-3) des patients atteints du CCR et du cancer du sein

L'objectif de cette étude était d'évaluer la corrélation entre la réponse thérapeutique de la metformine et le risque du CCR en basant sur l'évaluation des taux sériques d'ACE et de CA 19-9 chez les patients diabétiques de type 2 traitants par la metformine en comparant avec les non

diabétiques. En supplément, nous avons effectué une autre étude pour montrer l'effet protecteur de la metformine chez les patients atteints du cancer du sein, car il a été suggéré dans diverses études que l'utilisation de la metformine puisse avoir une activité anti-tumorale contre plusieurs sous-types moléculaires du cancer du sein, ainsi qu'il puisse inhiber la croissance cellulaire, la formation des colonies et induit l'arrêt du cycle cellulaire in vitro (Alimova et al., 2009).

Dans notre étude, nous avons choisis des patients utilisateurs de la metformine qu'ayant subis de multiples séances de chimiothérapie (entre 8 et 15 séances) à condition que les dates de ces séances soient compatibles avec celles des analyses médicales des marqueurs tumoraux. Dans cet ordre d'idées, le choix était limité (n = 6 ; hommes = 3 et femmes = 3 où l'âge varie de 51 à 74 ans) et (n = 4 ; hommes = 1 et femmes = 3 dont l'âge varie de 47 à 76) pour le CCR et le cancer du sein successivement, et pour les patients témoins non diabétiques nous avons choisis le même nombre chez les deux types du cancer avec les mêmes conditions du sexe et d'âge. Les principaux protocoles de chimiothérapie indiqués pour ces patients sont de type Folfox (5-Fluouracile-Oxaliplatine), Xélox (Xeloda-Oxaliplatine) et Capox (Capécitabine-Oxaliplatine) pour le CCR et de type Taxol, FAC, AC-T - doxorubicine et Herceptine. Les valeurs sériques d'ACE et CA 19-9 (CA 15-3 pour le cancer du sein) ont été prises à partir des données de leurs analyses médicales, sachant que la concentration d'ACE est considérée comme normale lorsqu'elle est inférieure à 5 µg/l, alors que celle de CA 19-9 (CA 15-3) doit être inférieure à 37 - 39 U/ml.

III.3.3.1. Distribution des taux des marqueurs ACE et CA 19-9 avant et après la chimiothérapie chez les patients atteint du CCR utilisateurs et non utilisateurs de la metformine

Avant la chimiothérapie, les résultats obtenus et représentés dans la figure 36, indiquent des valeurs significativement élevées d'ACE (161,61 µg/l) et de CA 19-9 (155 U/ml) chez le patient numéro 2 traitant par la metformine (Figure 39), cela peut être un fort suggestif d'un adénocarcinome colorectal métastasique. Tandis que le reste des patients présente une variation des taux d'ACE et de CA 19-9 dans les normes, de même pour les patients témoins, ils ont tous des valeurs normales. Cela est expliqué par le fait que ces marqueurs ont une faible capacité à détecter un CCR primaire en raison principalement d'une faible sensibilité au stade précoce de la maladie. Dans cette situation, d'autres analyses sont nécessaires pour confirmer la présence de la malignité et pour localisé le site de la tumeur. Ces résultats sont similaires à ceux de (Duffy et al., 2003) et de (Sarivalasis et al., 2013).

En raison des valeurs normales de marqueurs tumoraux avant la chimiothérapie chez les patients traités par la metformine, cela fait penser que la metformine soit susceptible d'exercer une chimioprévention pendant les stades précoces de l'adénocarcinome colorectal. Cette suggestion est similaire aux résultats de l'étude de (Hou et al., 2017).

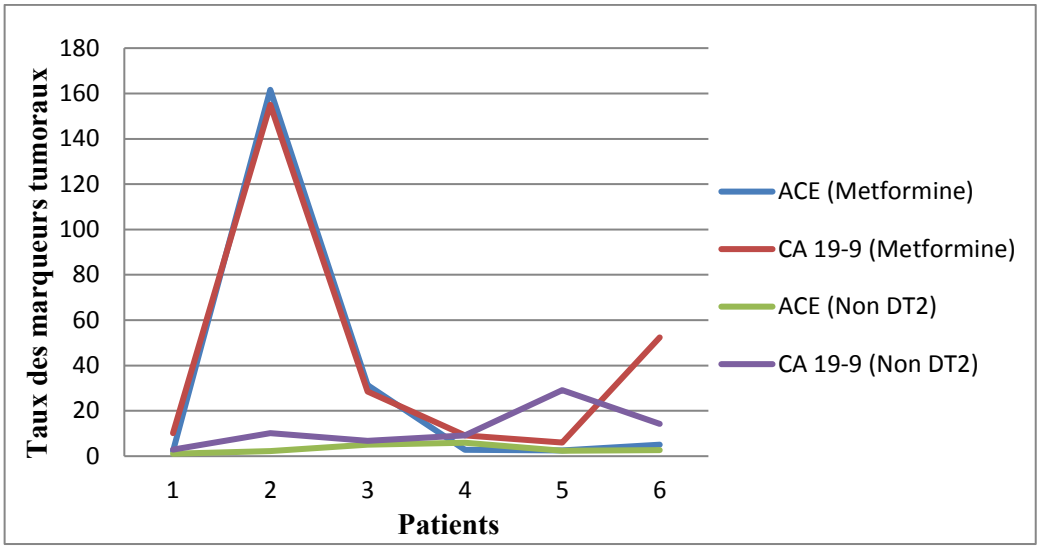

Figure 36. Distribution des taux des marqueurs tumoraux des patients DT2 atteints du CCR avant la chimiothérapie.

Après la chimiothérapie, et selon les résultats montrés dans la figure 37, on a constaté une augmentation significative des taux sériques des marqueurs tumoraux chez deux patients traitants par la metformine. Chez le patients numéro 2, les taux d'ACE et de CA 19-9 (222 µg/l ; 216 U/ml) demeure plus élevés que la valeur détectée avant la chimiothérapie, tandis que chez le patient numéro 6, seul l'ACE (110,3 µg/l) est élevé. Le reste des patients y compris les témoins présentent des valeurs normales. L'apparence de ces niveaux élevés dans le sérum est dans la plupart des cas un signe d'une récurrence ou des lésions métastasiques près de l'environnement de la tumeur (Reiter et al., 2000 ; Shibutani et al., 2014).

En revenant aux analyses médicales des patients traitants par la metformine, nous avons remarqué que les taux de leurs marqueurs tumoraux tout au long de la période de la chimiothérapie (de 8 mois jusqu'au 15 mois) ont des valeurs normales, dans ce cas on peut affirmer le résultat obtenu par Peng et ses collaborateurs, que la combinaison de la metformine avec des médicaments chimiothérapeutiques révèle une efficacité synergique puissante pour traiter différents cancers par des mécanismes moléculaires (Peng et al., 2017).

Une recherche récente basée sur la combinaison de la metformine avec le 5-FU, a constaté que la metformine peut renverser la résistance des cellules tumorales ainsi que l'inhibition de leur prolifération synergiquement. Elle a ciblé également les cellules souches cancéreuses et a supprimé l'expression des facteurs induits par l'hypoxie dans certains cancers digestifs (Tian et al., 2016 ; Honjo et al., 2014).

Néanmoins, après que les patients ont arrêté la chimiothérapie complètement (de plus de quelques mois à 4 ans), nous avons trouvés que les valeurs n'ont changés plus, ils restaient normales à moyennement stables (Figure 38), ce qui nous permet effectivement de conclure que la metformine a exercé un effet protecteur et a augmenté leur survie. Ces résultats sont similaires à ceux montrés par l'étude de (Kanadiya et al., 2016).

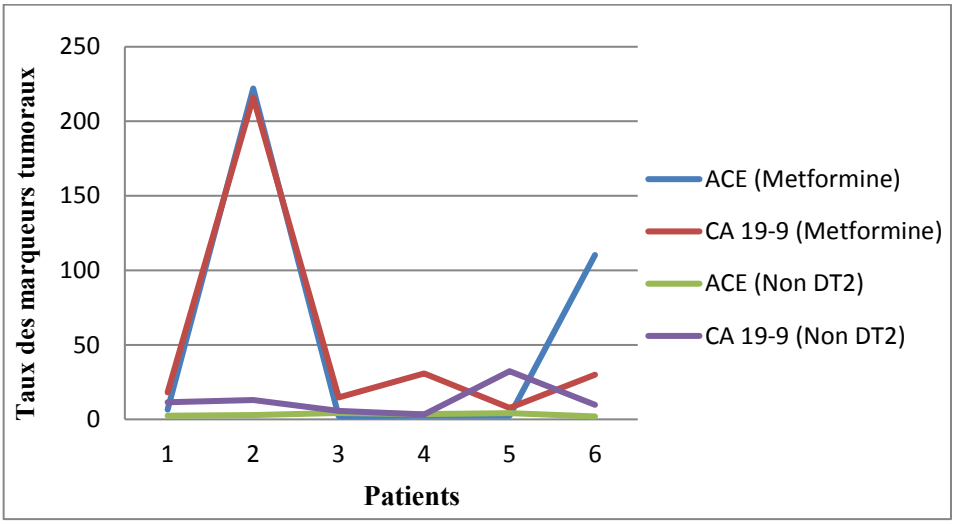

Figure 37. Distribution des taux des marqueurs tumoraux des patients DT2 atteints du CCR après la chimiothérapie.

III.3.3.2. Distribution des taux des marqueurs ACE et CA 15-3 avant et après la chimiothérapie des patients atteints du cancer du sein utilisateurs et non utilisateurs de la metformine

Avant la chimiothérapie, les taux des marqueurs ACE et CA 15-3 chez les patients utilisateurs et non utilisateurs de la metformine, sont aux valeurs normales à l'exclusion du patient numéro 4 (traitant par la metformine) qui possède un taux élevé du CA 15-3 (115,5 U/ml) (Figure 38). Ces résultats indiquent toujours la faible capacité à détecter un cancer précoce, néanmoins, le marqueur CA 15-3 peut être utilisé en cas de la négativité d'ACE en suggérant que ce patient possède un cancer du sein métastasique ou bien un autre type du cancer (Eche, 2004).

Pendant la chimiothérapie, les taux des ACE et de CA 15-3 diminuent progressivement chez les deux populations, avec un taux toujours élevé du CA 15-3 (90,6 U/ml) chez le patient numéro 4 (traitant par la metformine) après l'arrêt de la chimiothérapie, ce qui confirme le stade métastasique ou l'existence d'un autre type du cancer, sachant qu'il n'existe pas encore des études sur l'effet anti tumoral de la metformine dans les stades métastasiques du cancer.

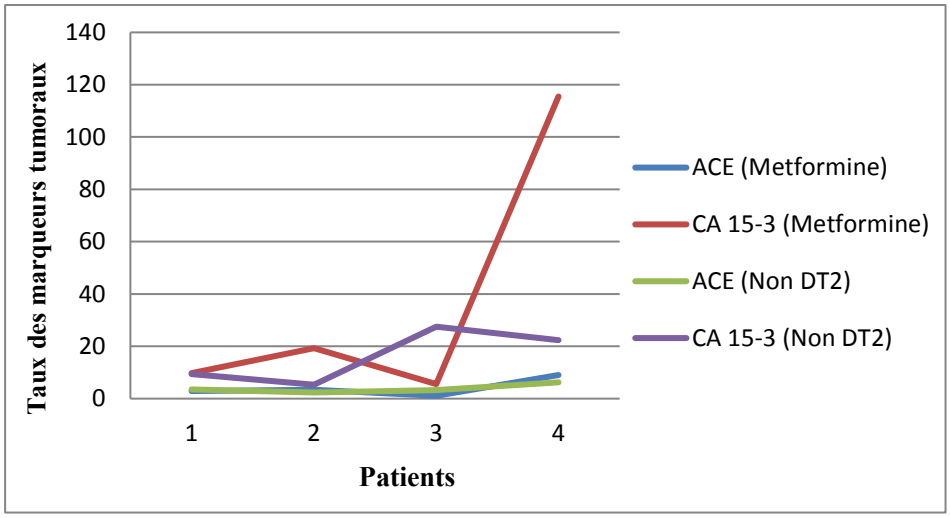

Figure 38. Distribution des taux des marqueurs tumoraux des patients DT2 atteints du cancer du sein avant la chimiothérapie.

De l'autre côté, les résultats des autres patients pendant et après la chimiothérapie concernant les utilisateurs et les non utilisateurs de la metformine restaient normales à moyennement stables (Figure 39) en concluant ainsi que la metformine (non associée ou combinée à la chimiothérapie) diminue la progression tumorale du cancer du sein (Pizzuti et al., 2015).

Pour confirmer le fait que la metformine peut être employé comme adjuvant en complément d'une chimiothérapie dans le cancer du sein, Jiralerspong et ses collaborateurs ont montré que le traitement par metformine améliore le taux de réponses (défini par une absence de tumeur dans le tissu prélevé au cours de la chirurgie) chez des patientes ayant un cancer du sein traitées par une chimiothérapie néoadjuvante. Cet effet était particulièrement net chez les femmes diabétiques traitées par metformine comparées à celles ne l'étant pas (Jiralerspong et al., 2009).

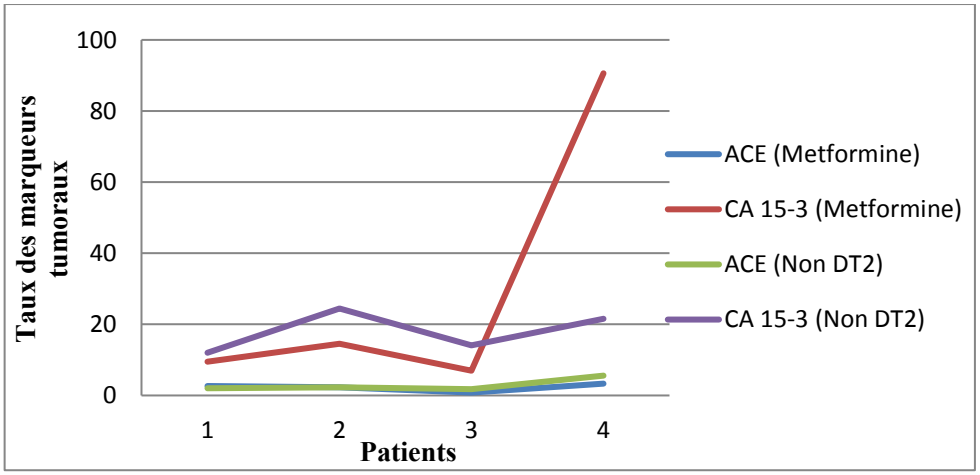

Figure 39. Distribution des taux des marqueurs tumoraux des patients DT2 atteints du cancer du sein après la chimiothérapie.

Conclusion

Conclusion

Le CCR constitue un problème majeur de santé publique dans le monde, tant en raison de sa fréquence que de la morbidité et la mortalité qu'il entraîne. Son incidence en Algérie, même si elle demeure faible par rapport à celle des pays du monde, a connu une ascension fulgurante ces dernières années. Il est le deuxième cancer chez les hommes après le cancer de poumon et chez les femmes après le cancer de sein.

Dans notre travail, nous avons réalisé une étude observationnelle et rétrospective reposée sur l'analyse des profils épidémiologiques et cliniques de 745 patients atteints du CCR de l'Est-Algérien dans la période allant de 2014 jusqu'à 2018. Nous avons constaté que l'incidence du CCR a augmenté d'une année à l'autre avec une moyenne de 150 cas par an avec une prédominance féminine et une moyenne d'âge de 55 ans. De plus, nous avons conclu que le CCR occupe la première position parmi les autres types du cancer digestif dans la wilaya de Jijel. Nous avons constaté également que le taux de mortalité des patients atteints du CCR était inférieur à celui des vivants la survie qui a augmenté moyennement à trois ans en raison de multiples facteurs pronostiques tels que le sexe, l'âge, le siège de la tumeur primitive, et l'application de différents protocoles de chimiothérapies.

Parallèlement ,une étude cas-témoin a été effectuée dans le cadre de déterminer et élucider l'effet protecteur de la metformine chez les patients cancéreux et diabétiques de type 2 par l'évaluation de la fréquence des marqueurs tumoraux chez 26 patients du CCR et du cancer du sein suivant une chimiothérapie et traitant par la metformine dans les deux régions de la Wilaya de Jijel et Constantine. Les résultats obtenus nous a permis de constater une diminution des taux des marqueurs tumoraux chez les patients diabétiques utilisant la metformine par rapport aux non diabétiques avant et après la chimiothérapie ou en combinaison avec un traitement chimiothérapeutique, ce que nous a conduit à approuver effectivement que la metformine diminue la progression tumorale et améliore la survie des patients.

Le programme de dépistage semble déboucher sur une détection plus précoce et un meilleur pronostic. Malheureusement nous avons constaté une absence d'un programme de dépistage précoce puisque les patients n'ont pas bénéficié d'une coloscopie qu'après l'apparition des signes révélateurs de la présence de la tumeur. A l'évidence, de futures études *in vivo* devront être élargies pour approfondir nos résultats en ce qui concerne l'effet protecteur de la metformine et de sa contribution dans l'amélioration de la survie des patients atteints du CCR.

Références bibliographiques

A

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

Abderrahmane, R., Louhibi, L., Moghtit, F. Z., Boubekeur, A., Benseddik, K., Boudjema, A., Benrrahal, F., Aberkane, M., Fodil, M., & Saidi-Mehtar, N. (2015). TP53 Arg 72Pro and MDM2 SNP309 polymorphisms and colorectal cancer risk: a west Algerian population study. *Pathology & oncology research, 21* (3), 629-635.

Adak, T., Samadi, A., Ünal, A. Z., & Sabuncuoğlu, S. (2018). A reappraisal on metformin. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, *92*, 324-332.

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.

Algire, C., Amrein, L., Zakikhani, M., Panasci, L., & Pollak, M. (2010). Metformin blocks the stimulative effect of a high-energy diet on colon carcinoma growth in vivo and is associated with reduced expression of fatty acid synthase. *Endocrine-related cancer*, *17* (2), 351.

Alimova, I. N., Liu, B., Fan, Z., Edgerton, S. M., Dillon, T., Lind, S. E., & Thor, A. D. (2009). Metformin inhibits breast cancer cell growth, colony formation and induces cell cycle arrest in vitro. *Cell cycle, 8*(6), 909-915.

Amegbor, K., Napo-Koura, G. A., Songne-Gnamkoulamba, B., Redah, D., & Tekou, A. (2008). Epidemiological and pathological aspects of gastrointestinal tumors in Togo. *Gastroenterologie clinique et biologique*, *32* (4), 430-434.

Anca, A., Frei, A., Ali-El-Wafa, A., Kessler-Brondolo, V., & Dorta, G. (2008). Dépistage du cancer colorectal; surveillance après résection de polypes coliques ou d'un cancer colorectal. *Revue médicale suisse*, (141), 224.

Andrieu, N., & Bendriss-Vermare, N. (2018). Immunothérapie et thérapies ciblées, une combinaison d'avenir dans la lutte contre le cancer-Module d'immunologie virologie et cancer du Master de cancérologie de Lyon. *médecine/sciences*, *34* (10), 872-875.

Aparicio, T., Mitry, E., Cunha, A. S., & Girard, L. (2005). Prise en charge des cancers colorectaux des sujets âgés. *Gastroentérologie clinique et biologique, 29*(10), 1014-1023.

Arfa, N., Hamdani, I., Gharbi, L., Abid, S. B., Ghariani, B., Mannai, S., Mestiri, H., Khalfallah, M.T & Mzabi, S. R. (2006, February). Survie et facteurs pronostiques des adénocarcinomes colorectaux: étude analytique uni-et multifactorielle de 150 cas. *In Annales de chirurgie* (Vol. 131, No. 2, pp. 104-111). Elsevier Masson.

Aschele, C., Bergamo, F., & Lonardi, S. (2009). Chemotherapy for operable and advanced colorectal cancer. *Cancer treatment reviews*, *35*(6), 509-516.

Aykan, N. F., Yalçın, S., Turhal, N. S., Özdoğan, M., Demir, G., Özkan, M., ... & Meydan, N. (2015). Epidemiology of colorectal cancer in Turkey: A cross-sectional disease registry study (A Turkish Oncology Group trial). *Turk J Gastroenterol, 26* (2), 145-53.

B

Bailey, C. E., Hu, C. Y., You, Y. N., & Chang, G. J. (2014). Increasing disparities in age-related incidence of colon and rectal cancer in the United States, 1975-2010.

Baldus, S. E., Mönig, S. P., Huxel, S., Landsberg, S., Hanisch, F. G., Engelmann, K., Schneider, P. M., Thiele, J., Hölscher, A. H., & Dienes, H. P. (2004). MUC1 and nuclear β-catenin are coexpressed at the invasion front of colorectal carcinomas and are both correlated with tumor prognosis. *Clinical cancer research, 10* (8), 2790-2796.

Bansal, M., Singh, N., Pal, S., Dev, I., & Ansari, K. M. (2018). Chemopreventive Role of Dietary Phytochemicals in Colorectal Cancer. In *Advances in Molecular Toxicology* (Vol. 12, pp. 69-121). Elsevier.

Baran, B., Ozupek, N. M., Tetik, N. Y., Acar, E., Bekcioglu, O., & Baskin, Y. (2018). Difference between left-sided and right-sided colorectal cancer: a focused review of literature. *Gastroenterology research, 11* (4), 264.

Basso, G., Bianchi, P., Malesci, A., & Laghi, L. (2017). Hereditary or sporadic polyposis syndromes. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, *31* (4), 409-417.

Beaugeri, L., & Sokol, H. (2014). Les fondamentaux de la pathologie digestive. *CDU-HGE/Editions Elesevier-Masson-Octobre*.

Belfiore, A., & Malaguarnera, R. (2011). Insulin receptor and cancer. *Endocrine-related cancer, 18* (4), R125-R147.

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

Ben, Q., Sun, Y., Chai, R., Qian, A., Xu, B., & Yuan, Y. (2014). Dietary fiber intake reduces risk for colorectal adenoma: a meta-analysis. *Gastroenterology*, *146* (3), 689-699.

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

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

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

Bhalla, A., Zulfiqar, M., & Bluth, M. H. (2018). Molecular diagnostics in colorectal carcinoma: Advances and applications for 2018. *Clinics in laboratory medicine*, *38* (2), 311-342.

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

Boland, C. R., & Goel, A. (2010). Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*, *138* (6), 2073-2087.

Botteri, E., Iodice, S., Raimondi, S., Maisonneuve, P., & Lowenfels, A. B. (2008). Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology*, *134* (2), 388-395.

Bouregba, S., & Boulenouar, F. Z. (2015). *Cancer du colon*. Thèse de Doctorat : Médecine. Tlemcen : Université Abou Bekr Belkaid –Tlemcen, 112p.

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

Boutaibi, F. (2018). *Les cancers colorectaux profil épidémiologique au service de chirurgie viscérale militaire Marrakech.* Thèse de Doctorat en Médecine. Université de Marrakech.

Bouvier, A. M., & Lepage, C. (2008). Données nouvelles concernant l'épidémiologie du cancer colorectal en France. *Hépato-Gastro & Oncologie Digestive, 15* (6), 3-7.

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, *68* (6), 394-424.

Bruneau, A., Baylatry, M. T., Joly, A. C., & Sokol, H. (2018). Le microbiote intestinal: quels impacts sur la carcinogenèse et le traitement du cancer colorectal?. *Bulletin du Cancer, 105* (1), 70-80.

Buysschaert, M., Djrolo, F., Guenou, A., Abodo, J., Lokrou, A., Preumont, V., Buysschaert, B., & Diop, S. N. (2016). La metformine revisitée et consolidée en 2016 : un point de vue consensuel de l'Afrique à l'Europe. *Médecine des Maladies Métaboliques, 10* (2), 151-154.

C

Cacheux, W., Le Tourneau, C., Baranger, B., Mignot, L., & Mariani, P. (2011). Thérapies ciblées dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques: place actuelle. *Journal de Chirurgie Viscérale*, *148* (1), 12-19.

Carstensen, B., Read, S. H., Friis, S., Sund, R., Keskimäki, I., Svensson, A. M., Ljung, R., Wild, S. H, Kerssens, J. J., Harding, J. L., Magliano, D. J. & Gudbjörnsdottir, S. (2016). Cancer incidence in persons with type 1 diabetes: a five-country study of 9,000 cancers in type 1 diabetic individuals. *Diabetologia, 59* (5), 980-988.

Chang, Y. T., Tsai, H. L., Kung, Y. T., Yeh, Y. S., Huang, C. W., Ma, C. J., Chiu, H. C., & Wang, J. Y. (2018). Dose-dependent relationship between metformin and colorectal cancer occurrence among patients with Type 2 Diabetes—A nationwide cohort study. *Translational oncology*, *11* (2), 535-541.

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

Chen, J. H. (2018). Histopathology of locally advanced colorectal carcinoma, with emphasis on tumor invasion of adherent peritoneal membranes. *Pathology-Research and Practice, 214* (6), 902-906.

Chen, J., Guo, F., Shi, X., Zhang, L., Zhang, A., Jin, H., & He, Y. (2014). BRAF V600E mutation and KRAS codon 13 mutations predict poor survival in Chinese colorectal cancer patients. *BMC cancer, 14* (1), 802.

Cheng, X., Xu, X., Chen, D., Zhao, F., & Wang, W. (2019). Therapeutic potential of targeting the Wnt/β-catenin signaling pathway in colorectal cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *110*, 473-481.

Chung, D. C. (2000). The genetic basis of colorectal cancer: insights into critical pathways of tumorigenesis. *Gastroenterology, 119* (3), 854-865.

Ciardiello, 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*.

Collège Français des Pathologistes (CoPath). Anatomie Pathologique. Elsevier Health Sciences France, 2013.

D

De Angelis, R., Sant, M., Coleman, M. P., Francisci, S., Baili, P., Pierannunzio, D., Trama, A., Visser, O., Brenner, H., Ardanaz, E., Bielska-Lasota, M., Engholm, G., Nennecke, A., Siesling, S., Berrino, F., & Capocaccia, R. (2014). Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCARE-5—a population-based study. *The lancet oncology, 15* (1), 23-34.

De Calan, L., Gayet, B., Bourlier, P., & Perniceni, T. (2004). Cancer du rectum: anatomie chirurgicale, préparation à l'intervention, installation du patient. *EMC-Chirurgie*, *1* (3), 275-292.

Dem, A., Kasse, A. A., Diop, M., Gaye-Fall, M. C., Doui, A., Diop, P. S., & Toure, P. (2000). Epidemiological and therapeutic aspects of rectal cancer in Senegal: 74 cases at the Cancer Institute of Dakar. *Dakar medical, 45* (1), 66-69.

Descôteaux, C. (2013). *Développement de nouveaux composés anticancéreux pour le traitement des cancers féminins/Trois-Rivières: Université du Québec à Trois-Rivières* (Doctoral dissertation, Université du Québec à Trois-Rivières).

Dow, L. E., O'Rourke, K. P., Simon, J., Tschaharganeh, D. F., van Es, J. H., Clevers, H., & Lowe, S. W. (2015). Apc restoration promotes cellular differentiation and reestablishes crypt homeostasis in colorectal cancer. *Cell, 161* (7), 1539-1552.

Dubé, C., & Rabeneck, L. (2019). Colorectal cancer: population screening and surveillance. *Evidence-based Gastroenterology and Hepatology*, 271.

Duffy, M. J., van Dalen, A., Haglund, C., Hansson, L., Klapdor, R., Lamerz, R., Nilsson, O., Sturgeon, O., & Topolcan, O. (2003). Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *European journal of cancer, 39* (6), 718-727.

E

Eche, N. (2004). Marqueurs des cancers digestifs: côlon–rectum, pancréas, foie. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée*, *19* (5), 279-285.

El Housse, H., Ajbara, W., Amsaguine, S., El Amrani, N., Drissi, H., Ahallat, M., & Radallah, D. (2015). Profils épidémiologique et anatomoclinique d'une population marocaine atteinte de cancer colorectal. *Journal Africain du Cancer/African Journal of Cancer*, *7* (2), 95-99.

F

Faillie, J. L., & Bringer, J. (2014). Le risque de cancer associé aux médicaments du diabète de type 2 (metformine, sulfonylurées et insulines). *Médecine des Maladies Métaboliques, 8* (4), 365-371.

Fang, M., Ou, J., Hutchinson, L., & Green, M. R. (2014). The BRAF oncoprotein functions through the transcriptional repressor MAFG to mediate the CpG Island Methylator phenotype. *Molecular cell*, *55* (6), 904-915.

Ford, M. M. (2018, September). Hamartomatous polyposis syndromes: Diagnosis and management. In *Seminars in Colon and Rectal Surgery* (Vol. 29, No. 3, pp. 120-123). WB Saunders.

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

Foretz, M., Guigas, B., Bertrand, L., Pollak, M., & Viollet, B. (2014). Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell metabolism, 20* (6), 953-966.

G

Gallagher, E. J., & LeRoith, D. (2011). Minireview: IGF, insulin, and cancer. *Endocrinology*, *152* (7), 2546-2551.

Gelsomino, F., Barbolini, M., Spallanzani, A., Pugliese, G., & Cascinu, S. (2016). The evolving role of microsatellite instability in colorectal cancer: a review. *Cancer treatment reviews*, *51*, 19-26.

Ghalek, M., Benahmed, F., Sahraoui, T., Senhadji, R., Riazi, A., & El-Kebir, F. Z. (2003). Approches épidémiologique et anatomopathologique du cancer du côlon. *Bulletin du Cancer. XXIIIe Forum de cancérologie, 90* (6), 489-565.

Giovannucci, E. (2001). An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, *10* (7), 725-731.

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

GLOBOCAN. The Global Cancer Observatory; 2018. gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations/. Consulté le 23 Février 2019.

Grady, W. M., & Carethers, J. M. (2008). Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology*, *135* (4), 1079-1099.

Grady, W. M., & Pritchard, C. C. (2014). Molecular alterations and biomarkers in colorectal cancer. *Toxicologic pathology*, *42* (1), 124-139.

Gupta, R., Sinha, S., & Paul, R. N. (2018). The impact of microsatellite stability status in colorectal cancer. *Current problems in cancer*.

H

Ha, R. K., Han, K. S., Sohn, D. K., Kim, B. C., Hong, C. W., Chang, H. J., ... & Oh, J. H. (2017). Histopathologic risk factors for lymph node metastasis in patients with T1 colorectal cancer. *Annals of surgical treatment and research*, *93* (5), 266-271.

Hassan, M. R., Suan, M. A., Soelar, S. A., Mohammed, N. S., Ismail, I., & Ahmad, F. (2016). Survival analysis and Prognostic factors for colorectal cancer patients in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev, 17* (7), 3575-81.

He, T. C., Sparks, A. B., Rago, C., Hermeking, H., Zawel, L., Da Costa, L. T., ... & Kinzler, K. W. (1998). Identification of c-MYC as a target of the APC pathway. *Science, 281* (5382), 1509-1512.

Higurashi, T., & Nakajima, A. (2018). Metformin and colorectal cancer. *Frontiers in endocrinology*, *9*, 622.

Hills, A. P., Arena, R., Khunti, K., Yajnik, C. S., Jayawardena, R., Henry, C. J., ...Street, M., Soares, M., & Misra, A. (2018). Epidemiology and determinants of type 2 diabetes in south Asia. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.*

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

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

Hughes, L. A., Simons, C. C., van den Brandt, P. A., Goldbohm, R. A., de Goeij, A. F., de Bruïne, A. P., ... & Weijenberg, M. P. (2011). Body size, physical activity and risk of colorectal cancer with or without the CpG island methylator phenotype (CIMP). *PloS one*, *6* (4), e18571.

Huguier, M., Rey, C., Chastang, C., Houry, S., & Lacaine, F. (1989). Le pronostic des cancers colorectaux opérés: apport d'une analyse multifactorielle. *Gastroentérologie clinique et biologique, 13* (5), 463-468.

J

Jeong, W. J., Ro, E. J., & Choi, K. Y. (2018). Interaction between Wnt/β-catenin and RAS-ERK pathways and an anti-cancer strategy via degradations of β-catenin and RAS by targeting the Wnt/β-catenin pathway. *NPJ precision oncology, 2* (1), 5.

Jiralerspong, S., Palla, S. L., Giordano, S. H., Meric-Bernstam, F., Liedtke, C., Barnett, C. M., Hsu, L., Hung, M., Hortobagyi, G. N., & Gonzalez-Angulo, A. M. (2009). Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *Journal of clinical oncology, 27* (20), 3297.

Jung, B., Staudacher, J. J., & Beauchamp, D. (2017). Transforming growth factor β superfamily signaling in development of colorectal cancer. *Gastroenterology*, *152* (1), 36-52.

Jung, Y. S., Park, C. H., Eun, C. S., Park, D. I., & Han, D. S. (2017). Metformin use and the risk of colorectal adenoma: A systematic review and meta-analysis. *Journal of gastroenterology and hepatology*, *32* (5), 957-965.

K

Kanadiya, M. K., Gohel, T. D., Sanaka, M. R., Thota, P. N., & Shubrook Jr, J. H. (2013). Relationship between type-2 diabetes and use of metformin with risk of colorectal adenoma in an American population receiving colonoscopy. *Journal of diabetes and its complications*, *27* (5), 463-466.

Kang, J. S., Liu, C., & Derynck, R. (2009). New regulatory mechanisms of TGF-β receptor function. Trends in *cell biology, 19* (8), 385-394.

Khiari, H., Ayoub, H. W. B., Khadhra, H. B., & Hsairi, M. (2017). Colorectal Cancer Incidence Trend and Projections in Tunisia (1994-2024). *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, *18* (10), 2733.

Kim, J. H., Nam, K. S., Kwon, H. J., Choi, Y. J., Jung, K., Kim, S. E., ... & Park, S. J. (2017). Assessment of colon polyp morphology: Is education effective?. *World journal of gastroenterology, 23* (34), 6281.

Kolligs, F. T. (2016). Diagnostics and epidemiology of colorectal cancer. *Visceral medicine*, *32* (3), 158-164.

Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, Van de Velde CJ H, Watanabe T. Colorectal cancer. Author manuscript, 2016;1-51.

L

Li, W., Qiu, T., Zhi, W., Shi, S., Zou, S., Ling, Y., ... & Lu, N. (2015). Colorectal carcinomas with KRAS codon 12 mutation are associated with more advanced tumor stages. *BMC cancer, 15* (1), 340.

Liu, F., Yan, L., Wang, Z., Lu, Y., Chu, Y., Li, X., ... & Xiang, H. (2017). Metformin therapy and risk of colorectal adenomas and colorectal cancer in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, *8* (9), 16017.

Liu, P., Wang, Y., & Li, X. (2019). Targeting the untargetable KRAS in cancer therapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*.

Lorans, M., Dow, E., Macrae, F. A., Winship, I. M., & Buchanan, D. D. (2018). Update on hereditary colorectal cancer: improving the clinical utility of multigene panel testing. *Clinical colorectal cancer*, *17* (2), e293-e305.

Lord, I., & Hall, N. (2019). Colorectal cancer: features and investigation. *Medicine*.

Loubiere, C., Dirat, B., Tanti, J. F., & Bost, F. (2014). Metformine et cancer: passé, présent, avenir. *Obésité*, *9* (3), 205-213.

M

Ma, H., Brosens, L. A., Offerhaus, G. J. A., Giardiello, F. M., de Leng, W. W., & Montgomery, E. A. (2018). Pathology and genetics of hereditary colorectal cancer. *Pathology*, *50*(1), 49-59.

Maamri, A. (2016). *Le Cancer au Maroc Oriental: Etat et évolution entre 2005 et 2010*. Annales des sciences de la santé, 5 (1), 3-18.

Mallem, D. (2010). *Les cancers colorectaux dans les wilayas de Batna : étude épidémiologique clinique et thérapeutique* (Doctoral dissertation, Université de Batna 2).

Manceau, G., Wagner, M., Doat, S., Bardier, A., Bachet, J. B., & Dubreuil, O. (2014). Cancer du côlon: épidémiologie, diagnostic, bilan d'extension, traitement chirurgical et suivi. *Encyclop Méd Chir Gastro-Entérologie*, 9 (3).

Mármol, I., Sánchez-de-Diego, C., Pradilla Dieste, A., Cerrada, E., & Rodriguez Yoldi, M. (2017). Colorectal carcinoma: a general overview and future perspectives in colorectal cancer. *International journal of molecular sciences*, *18* (1), 197.

Marshall, S. (2006). Role of insulin, adipocyte hormones, and nutrient-sensing pathways in regulating fuel metabolism and energy homeostasis: a nutritional perspective of diabetes, obesity, and cancer. *Sci. STKE*, *2006* (346), re7-re7.

Matsumoto, M., Inoue, R., Tsukahara, T., Ushida, K., Chiji, H., Matsubara, N., & Hara, H. (2008). Voluntary running exercise alters microbiota composition and increases n-butyrate concentration in the rat cecum. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, *72* (2), 572-576.

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

Meilleroux, J. (2016). *Évaluation de la qualité des critères anatomopathologiques et de la réalisation des tests moléculaires chez les patients atteints de cancers colorectaux: étude observationnelle portant sur 2067 patients pris en charge en Midi-Pyrénées et Aquitaine en 2010* (Doctoral dissertation, éditeur inconnu).

Micheli, A., Ciampichini, R., Oberaigner, W., Ciccolallo, L., de Vries, E., Izarzugaza, I., Zambon, P., Gatta, G., & EUROCARE Working Group. (2009). The advantage of women in cancer survival: an analysis of EUROCARE-4 data. *European journal of cancer, 45* (6), 1017-1027.

Mostofsky, E., Mukamal, K. J., Giovannucci, E. L., Stampfer, M. J., & Rimm, E. B. (2016). Key findings on alcohol consumption and a variety of health outcomes from the Nurses' Health Study. *American journal of public health*, *106* (9), 1586-1591.

Munteanu, I., & Mastalier, B. (2014). Genetics of colorectal cancer. *Journal of medicine and life, 7*(4), 507.

N

Niederreiter, L., Adolph, T. E., & Tilg, H. (2018). Food, microbiome and colorectal cancer. *Digestive and Liver Disease*, *50* (7), 647-652.

Nojadeh, J. N., Sharif, S. B., & Sakhinia, E. (2018). Microsatellite instability in colorectal cancer. *EXCLI journal*, *17*, 159.

O

Ogino, S., & Goel, A. (2008). Molecular classification and correlates in colorectal cancer. *The Journal of Molecular Diagnostics*, *10* (1), 13-27.

Oguer, M. (2018). Résultats oncologiques de la prise en charge des cancers colorectaux chez les patients âgés dans le Finistère.

Oines, M., Helsingen, L. M., Bretthauer, M., & Emilsson, L. (2017). Epidemiology and risk factors of colorectal polyps. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, *31* (4), 419-424.

Okumura, T. (2010). Mechanisms by which thiazolidinediones induce anti-cancer effects in cancers in digestive organs. *Journal of gastroenterology, 45* (11), 1097-1102.

P

Pellat, A., Netter, J., Perkins, G., Cohen, R., Coulet, F., Parc, Y., ... & André, T. (2018). Syndrome de Lynch: quoi de neuf?. *Bulletin du Cancer*.

Peng, J., Li, C., Wang, F., Zhang, H., Xiao, W., Li, H., Lu, Z., Pan, Z., Wu, X., & Zhang, R. (2018). Right-and left-sided stage III colon cancers present different prognostic outcomes of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy after curative resection. *Cancer management and research, 10*, 2095.

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

Petit, C., Oswald, E., & Nougayrede, J. P. (2013). Rôle des génotoxines produites par des bactéries du microbiote dans le cancer colorectal. *Revue Francophone des Laboratoires, 2013* (456), 77-82.

Phelip, J. M., Clavel, L., & Rinaldi, L. (2013). Les marqueurs sanguins tumoraux en cancérologie digestive. *Hépato-Gastro & Oncologie Digestive*, *20* (8), 641-648.

Pino, M. S., & Chung, D. C. (2010). The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology*, *138* (6), 2059-2072.

Pizzuti, L., Vici, P., Di Lauro, L., Sergi, D., Della Giulia, M., Marchetti, P., Maugeri-Saccà, M., Giordano, A., & Barba, M. (2015). Metformin and breast cancer: basic knowledge in clinical context. *Cancer treatment reviews, 41* (5), 441-447.

Polakis, P., Hart, M., & Rubinfeld, B. (1999). Defects in the regulation of β-catenin in colorectal cancer. In *Colon Cancer Prevention* (pp. 23-32). Springer, Boston, MA.

Pylayeva-Gupta, Y., Grabocka, E., & Bar-Sagi, D. (2011). RAS oncogenes: weaving a tumorigenic web. *Nature Reviews Cancer*, *11* (11), 761.

Q

Queipo-Ortuño, M. I., Seoane, L. M., Murri, M., Pardo, M., Gomez-Zumaquero, J. M., Cardona, F., ... & Tinahones, F. J. (2013). Gut microbiota composition in male rat models under different nutritional status and physical activity and its association with serum leptin and ghrelin levels. *PloS one*, *8* (5), e65465.

Quinn, B. J., Kitagawa, H., Memmott, R. M., Gills, J. J., & Dennis, P. A. (2013). Repositioning metformin for cancer prevention and treatment. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *24* (9), 469-480.

R

Ramanah, R., & Parratte, B. (2013). Anatomie chirurgicale pelvipérinéale. *Cancers gynécologiques pelviens*, 3. *Elsevier Masson SAS.*

Reiter, W., Stieber, P., Reuter, C., Nagel, D., Lau-Werner, U., & Lamerz, R. (2000). Multivariate analysis of the prognostic value of CEA and CA 19-9 serum levels in colorectal cancer. *Anticancer research, 20* (6D), 5195-5198.

Rowan, A. J., Lamlum, H., Ilyas, M., Wheeler, J., Straub, J., Papadopoulou, A., ... & Tomlinson, I. P. M. (2000). APC mutations in sporadic colorectal tumors: a mutational "hotspot" and interdependence of the "two hits". *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *97* (7), 3352-3357.

S

Saltz, L. B., Clarke, S., Díaz-Rubio, E., Scheithauer, W., Figer, A., Wong, R., Koski, S., Lichinister, M., Yang, T., Rivera, F., Couture, F., Sirzène, F., & Cassidy, J. (2008). Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *Journal of clinical oncology, 26* (12), 2013-2019.

Sarivalasis, A., Amram, M. L., & Dietrich, P. Y. (2013). Marqueurs tumoraux: quelle utilité en pratique clinique?. *Rev Med Suisse*, *9*, 1102-1107.

Scheen, A. J. (2015). Antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2: perspectives historique et médico-économique. *Médecine des maladies Métaboliques, 9* (2), 186-197.

Sedkaoui, C. (2015). *Chimiothérapie et thérapie ciblée dans le cancer colorectal métastatique* (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).

Selves, J. (2009). Aspects histologiques et critères d'évaluation pronostique. *médecine/sciences*, *25*, 9-12.

Sentissi, S., Galab, M., Amrani, L., Chaoui, Z., Kabbaj, N., Guedira, M., ... & Aqodad, N. (2009). (004) Epidemiological characteristics profile of the colorectal cancer: A multicentric study. *Arab Journal of Gastroenterology, 2* (10), AB11.

Shibutani, M., Maeda, K., Nagahara, H., Ohtani, H., Sakurai, K., Toyokawa, T., Kubo, N., Tanaka, H., Muguruma, K., Ohira, M., & Hirakawa, K. (2014). Significance of CEA and CA19-9 combination as a prognostic indicator and for recurrence monitoring in patients with stage II colorectal cancer. *Anticancer research, 34* (7), 3753-3758.

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.

Short, E., & Sampson, J. (2019). The role of inherited genetic variants in colorectal polyposis syndromes. *Advances in genetics*, *103*, 183-217.

Shrubsole, M. J., Wu, H., Ness, R. M., Shyr, Y., Smalley, W. E., & Zheng, W. (2008). Alcohol drinking, cigarette smoking, and risk of colorectal adenomatous and hyperplastic polyps. *American journal of epidemiology*, *167* (9), 1050-1058.

Simon, D., & Balkau, B. (2010). Diabetes mellitus, hyperglycaemia and cancer. *Diabetes & metabolism, 36* (3), 182-191.

Singh, H., Longo, D. L., & Chabner, B. A. (2015). Improving prospects for targeting RAS. *Journal of clinical oncology*, *33* (31), 3650-3659.

Snyder, C., & Hampel, H. (2019, January). Hereditary Colorectal Cancer Syndromes. In *Seminars in oncology nursing*. WB Saunders.

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.

Song, M., & Chan, A. T. (2019). Environmental factors, gut microbiota, and colorectal cancer prevention. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *17* (2), 275-289.

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.

Stoffel, E. M., & Yurgelun, M. B. (2016, October). Genetic predisposition to colorectal cancer: Implications for treatment and prevention. In *Seminars in oncology* (Vol. 43, No. 5, pp. 536-542). WB Saunders.

Su, N., Wei, K., Zhao, N., Wang, L., Duan, G. J., Ren, X. D., ... & 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*.

T

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.

Tebibel, S,. Zouaghi ,Y., Atallah, S., Mechati, C., Messaoudi, S., & Kabbouche, S. (2014). Colorectal cancer: Epidemiological study, clinical, pathological an immunohistochemical. Examination in patients of Eastern Algeria. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 26* (2): 13-18.

Tetsu, O., & McCormick, F. (1999). β-Catenin regulates expression of cyclin D1 in colon carcinoma cells. *Nature, 398* (6726), 422.

Tian, Y., Tang, B., Wang, C., Sun, D., Zhang, R., Luo, N., Han, Z., Liang, R., Gao, Z., & Wang, L. (2016). Metformin mediates resensitivity to 5-fluorouracil in hepatocellular carcinoma via the suppression of YAP. Oncotarget, 7 (29), 46230.

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.

Tseng, C. H. (2017). Metformin is associated with a lower risk of colorectal cancer in Taiwanese patients with type 2 diabetes: A retrospective cohort analysis. *Diabetes & metabolism*, *43* (5), 438-445.

Turner, N. C., Ro, J., André, F., Loi, S., Verma, S., Iwata, H., ... & Giorgetti, C. (2015). Palbociclib in hormone-receptor–positive advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*, *373* (3), 209-219.

U

Usunier, B. (2016). *Étude de l'effet de l'injection de Cellules Stromales Mésenchymateuses sur un modèle de fibrose colorectale radio-induite chez le rat* (Doctoral dissertation, Université Pierre et Marie Curie-Paris VI).

V

Valle, L., de Voer, R. M., Goldberg, Y., Sjursen, W., Försti, A., Ruiz-Ponte, C., ... & Castellvi-Bel, S. (2019). Update on genetic predisposition to colorectal cancer and polyposis. *Molecular aspects of medicine*.

Vancura, A., Bu, P., Bhagwat, M., Zeng, J., & Vancurova, I. (2018). Metformin as an anticancer agent. *Trends in pharmacological sciences*.

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).

W

Wang, W., Kandimalla, R., Huang, H., Zhu, L., Li, Y., Gao, F., ... & Wang, X. (2019, April). Molecular subtyping of colorectal cancer: recent progress, new challenges and emerging opportunities. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 55, pp. 37-52). Academic Press.

Wang, Y., Yang, L., Zhou, M., Shen, L., Zhang, J., Deng, W., Liang, L., Hu, R., Yang, W., Yao, Y., & Zhang, Z. (2018). Disparities in survival for right-sided vs. left-sided colon cancers in young patients: a study based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results database (1990–2014). *Cancer management and research, 10*, 1735.

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

White, A., Ironmonger, L., Steele, R. J., Ormiston-Smith, N., Crawford, C., & Seims, A. (2018). A review of sex-related differences in colorectal cancer incidence, screening uptake, routes to diagnosis, cancer stage and survival in the UK. *BMC cancer, 18* (1), 906.

Witold, K., Anna, K., Maciej, T., & Jakub, J. (2018). Adenomas–Genetic factors in colorectal cancer prevention. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, *23* (2), 75-83.

X

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

Y

Yang, A. D., Fan, F., Camp, E. R., van Buren, G., Liu, W., Somcio, R., ... & Ellis, L. M. (2006). Chronic oxaliplatin resistance induces epithelial-to-mesenchymal transition in colorectal cancer cell lines. *Clinical cancer research, 12* (14), 4147-4153.

Yoon, Y. S., Keum, N., Zhang, X., Cho, E., & Giovannucci, E. L. (2015). Hyperinsulinemia, insulin resistance and colorectal adenomas: A meta-analysis. *Metabolism, 64* (10), 1324-1333.

Z

Zhang, C., & Wang, Y. (2019). Metformin attenuates cells stemness and epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer cells by inhibiting the Wnt3a/β-catenin pathway. *Molecular medicine reports*, *19* (2), 1203-1209.

Zhou, T., Xu, X., Du, M., Zhao, T., & Wang, J. (2018). A preclinical overview of metformin for the treatment of type 2 diabetes. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *106*, 1227-1235.

Zhu, B., Wu, X., Wu, B., Pei, D., Zhang, L., & Wei, L. (2017). The relationship between diabetes and colorectal cancer prognosis: a meta-analysis based on the cohort studies. *PloS one, 12* (4), e0176068.

Résumé

Le cancer colorectal (CCR) constitue un véritable problème de santé public en Algérie, sa fréquence est en croissance progressive d'une année à l'autre. De nombreuses études sur le CCR sont destinées à améliorer les pratiques médicales, le diagnostic et la thérapeutique. C'est dans cette optique que s'inscrit notre travail dont l'objectif principal était d'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques et de survie des CCR dans la région de l'Est-Algérien. Une étude cas-témoins a été effectuée en fonction de fréquence des marqueurs tumoraux dans le cadre de démontrer l'effet protecteur de la metformine chez des patients atteints du CCR et du cancer du sein atteints du diabète de type 2 pris en charge au niveau de l'hôpital Mohammed Seddik Benyahia dans la wilaya de Jijel pendant une période de 4 ans (2014 -2018).

Nous avons constaté que le CCR était le cancer le plus répandu des cancers digestifs, avec une prédominance féminine et une moyenne d'âge de 55 ans. Les résultats ont révélé un taux d'incidence plus élevé en 2016. La médiane de survie globale était de 3 ans, cette estimation a pour raison l'évaluation de plusieurs facteurs pronostiques. Nous avons obtenus de positifs résultats indiquant que la metformine possède un véritable effet sur la progression tumorale et l'amélioration de la survie de nos patients.

Mot clés : cancer colorectal, diabète de type 2, metformine, marqueurs tumoraux, survie.

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is a real public health problem in Algeria and its frequency is gradually increasing from a year to another. Many studies based on the CCR are intended to improve medical practices, diagnosis and therapy. That is what this work is all about in which our essential objective was the study of epidemiological, clinical and survival aspects of CRC in the East-Algerian region. A case-control study was performed according to tumor markers frequencies in order to demonstrate the protective effect of metformin in patients with CRC and breast cancer with type 2 diabetes treated at the level of Mohammed Seddik Benyahia hospital in Jijel during a period of 4 years (2014-2018).

We found that CRC is the most widespread cancer of digestive cancers, with a female predominance and an average age of 55 years. The results has shown an incidence rate remained high in 2016. The global survival was 3 years, this estimate is due to the evaluation of several prognostic factors. We have obtained positive results that indicate that metformin has a real effect on tumor progression and improves the survival of our patients.

Key words: colorectal cancer, type 2 diabetes, metformin, tumor markers, survival.

ملخص

يشكل سرطان القولون والمستقيم مشكلة حقيقية للصحة العامة في الجزائر و وتيرة تطوره في تزايد مستمر من سنة لأخرى. إن دراسات عديدة حول هذا النوع من السرطان قد خصصت لتحسين الممارسات الطبية، التشخيص، والعلاج؛ وفي هذا الاتجاه تندرج دراستنا هذه التي كان هدفها الأساسي هو دراسة المظاهر الوبائية، الإكلينيكية والبقاء على قيد الحياة لدى المصابين بسرطان القولون والمستقيم في منطقة الشرق الجزائري. لقد أنجزت دراسة مرتبطة بوتيرة تطور معدل دلالات الأورام ؛ بهدف توضيح تأثير حامي للمتفورمين لدى المصابين بسرطان القولون والمستقيم و سرطان الثدي المصابين بالسكري الصنف الثاني و الذين يتلقون العلاج على مستوى مستشفى محمد الصديق بن يحي بولاية جيجل في فترة زمنية قدرها 4 سنوات (2014-2018).

لقد لاحظنا أن سرطان القولون والمستقيم هو السرطان الأكثر انتشارا بين سرطانات الجهاز الهضمي، و أن نسبة إصابات النساء هي الأعلى وأن معدل العمر هو خمس وخمسون سنة (55سنة). النتائج أبرزت وتيرة إصابات بدت عالية في 2016م. إن دراسة بقاء المرضى على قيد الحياة أبرزت أن معدلها هو (3) ثلاث سنوات وهو تقدير ناتج عن عدة عوامل استشرافية. لقد تحصلنا على نتائج إيجابية تبين أن "المتفورمين" تؤثر فعليا على تطور الأورام وتؤثر على تحسين معدل بقاء المرضى على قيد الحياة.

كلمات مفتاحية: سرطان القولون والمستقيم، السكري الصنف الثاني، المتفورمين، دلالات الأورام، البقاء على قيد الحياة.