

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة جيلالي بونعامة بخميس مليانة
Université Djilali Bounaama de Khemis Miliana
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre
Département de Biologie



Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention de diplôme de **Master** en

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Science Biologique

Spécialité : Physiologie Cellulaire et Physiopathologie

Analyse de certains paramètres histo-morphométriques du cancer colorectal

Présenté par :

Melle **Benfares Nassima**

Melle **Filali Wiam**

Melle **Mekki Salima**

Devant le jury :

M. SAHRAOUI H.	MCA	Président	U.D.B Khemis Miliana
M. CHAOUAD B.	MCB	Promoteur	U.D.B Khemis Miliana
Mme. MEKKI S.	MRB	Co-promoteur	Université de Mostaganem
Mme. BENKHEROUF A.	MAA	Examineur	U.D.B Khemis Miliana

Année universitaire : 2021/2022

Remerciements

*Nous tenons tout d'abord à remercier **Dieu** le tout puissant, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.*

*En second lieu, nous tenons à remercier notre encadreur **M. CHAOUAD Billel**, pour avoir dirigé ce sujet, pour son aide, ses encouragements, sa disponibilité et tous ces précieux conseils qu'elle nous a prodigués tout au long de la réalisation de ce mémoire.*

*Nous remercions plus respectueux à notre Co-promotrice, **Mme MEKKI Sihem**, qui a accepté de nous Co-encadrer pour la partie pratique pour son aide précieuse, ses encouragements, et son soutien favorable pour l'aboutissement de ce travail.*

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury, d'avoir acceptées d'évaluer notre travail :

- Nous remercions à **M. SAHRAOUI Abdelhamid** d'avoir accepté de présider notre jury de soutenance.*
- Nous adressons nos remerciements à **Mme BENKHEROUF Amina** pour l'honneur qu'il nous a fait d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

Nous voudrions aussi remercier tous les enseignants qui ont contribués à notre formation.

Enfin, nous tenons à remercier également tous ceux qui ont participé à la réalisation de ce modeste travail de près ou de loin.

Dédicace

*Tout d'abord louange à **Allah** qui m'a aidé à terminer ce travail, ce qui m'a inspiré la santé, la volonté et le courage pour affronter la pression et poursuivre la réussite de mes études, comme j'ai toujours souhaité*

*Je dédie ce mémoire aux deux mots les plus doux que ma langue répète, aux deux plus beaux être que j'ai connus, mes yeux à **mes chers parents**, le sommet de ma tête, que dieu les protège et prolonge leur vie.*

Pour eux sont plus précieux que mes jours, à ceux dont le nom est précieux et leurs photos ne quittent pas l'imagination

*A mes sœurs ; **Ahlame, Sara, Rania***

*A mon seul frère ; **Mohamed***

*Aux enfants de ma sœur ; **Jawad, Aymane, Iyad***

*À tous **mes oncles, tantes, cousins et cousines***

*A mes chers amis ; **Wiam, Marwa, Hanane, Salima, Hiziya, Nasrine, chaima, Baya, imane, Oum lkhir, fatiha**. Merci pour les agréables moments qu'on a passés ensemble. Merci pour la sympathie et l'affection que vous m'avez toujours portées, qu'elles demeurent éternelles. Puisse Dieu vous procurer bonheur, santé et réussite, Et je remercie particulièrement **ma chère amie Meryem**, merci pour ce que vous m'avez apporté et merci d'être à mes côtés. Je demande à Dieu de vous enlever tout ce qui vous afflige et ce qui vous blesse, et de vous accorder un bonheur sans fin*

A tous ce qui m'a enseigné tout au long de ma vie scolaire

À tous ceux que j'aime.



Nassima

Dédicace

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

Je dédie à ce travail à...

Mon cher père Mr. FILALI Lakhdar, mon abri ... mon refuge ... mon école. Tu as fait de moi ce que je suis et je te dois tout. Aucun mot ne saurait exprimer mon amour et ma considération pour ta personne, pour les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation, mon instruction et mon bien être. Mon formidable Papa, tu es un excellent laboureur, et j'espère être une récolte honorable. Que dieu te garde et te donne longue vie pour que je puisse te combler à mon tour.

Ma chère mère Mme. TORCHI Fatima, mon bulle d'oxygène, la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans. Tu m'as donné la vie et l'envie de vivre, les plus précieux de tous les cadeaux. Tu incarnes la bonté, le bonheur et la tendresse. Tu as toujours su donner et donner sans compter. Dans tes bras j'ai grandi, petit à petit ; et aujourd'hui je ne serais pas là sans toi ma chère maman. Ces quelques mots ne sauront te prouver maman combien je t'aime. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

Mon grand-père et à mes grand-mères

Mes chères sœurs, Anfel, Meryem

Mon chère Frère, Amine

Tous mes oncles, tantes, cousins et cousines

Toutes mes amies avec qui j'ai des souvenirs très agréables surtout Nassima, Meryem, Marwa, Salima, Nesrine, Hanane, Chaima, Safaa et Hiziya.



Wiam

Dédicace

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

A ma très chère mère, tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours tu n'as cesse de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, qu'Allah te protéger et te donne la santé.

A mon très chère père pour sacrifice, son éducation, son soutien moral et matériel tout a long de ma vie il était à mes cotes et partageait avec moi mes rêves et mes espoirs, que dieu le protège.

A mes chères sœurs Nawal, Nassira, Salsabil et mes chers frères Abderrazak et Sid Ahmed. Je vous souhaite pleine de succès et de bonheur dans votre vie.

Tous mes aimes et à ma proche amie Nesrine qui ont une place spéciale de mon cœur et pour tous les souvenirs pendant les années d'études ensemble.

A mes binômes Nassima et Wiam, que dieu les garde.

A mes chères copines Halima, wahiba, Hiba avec qui j'ai passé des moments inoubliables.

A toute la promo «physiologie cellulaire et physiopathologie ».



Salima

Résumé

Introduction : Les carcinomes colorectaux regroupent toutes les tumeurs malignes primitives ou secondaires développées sur le colon et le rectum. Les collagènes fibrillaires sont un composant structurel majeur de la matrice extracellulaire des stromas cancéreux qui contribuent aux métastases des cellules cancéreuses. .

Objectif : Dans cette étude nous nous sommes intéressés à analyser les collagènes fibrillaires ainsi que certains paramètres des glandes Lieberkühns chez des patients présentant un diagnostic positif d'un cancer colorectal.

Matériel et méthodes : La technique histochimique au rouge Sirius nous a permis de quantifier les collagènes fibrillaires dans les régions cancéreuses et non cancéreuses à l'aide de l'imageJ. L'étude morphométrique de grand et petit axes des glandes Lieberkühns ainsi que la hauteur cellulaire de ces glandes est réalisée à l'aide de logiciel Axiovision.

Résultats : Nos résultats obtenus à travers cette étude montrent que ce type de cancer touche une population d'âge moyen de 66 ans, avec des extrêmes allant de 46 à 86 ans. Une prédominance féminine a été trouvée dans notre population avec un sexe ratio de 1,22. Ces cancers touchent le rectum dans 25% et le colon dans 75% des cas. Sur le plan histologique, l'ADK bien différencié est le grade le plus fréquent (60%) où la majorité a été diagnostiquée à un stade avancé (stade III). Sur le plan quantification des collagènes fibrillaires, une augmentation significative de 59,57% de ces fibres a été enregistrée dans les régions cancéreuses par rapport aux régions non cancéreuses. Par ailleurs, nous avons signalé une modification morphologique des glandes Lieberkühns dans les régions cancéreuses caractérisée par une diminution de 11,65% de petit axe glandulaire, une augmentation de 9,25% de grand axe glandulaire, et une augmentation de 17,28% de la hauteur cellulaire. Ces 3 paramètres morphométriques sont corrélés inversement avec le pourcentage des collagènes fibrillaires.

Conclusion : Les altérations cellulaires et matricielles enregistrées mettent en évidence, donc, un remodelage du tissu colique pendant la carcinogénèse.

Mots clefs :

Cancer colorectal - Collagènes fibrillaires - Glandes Lieberkühns.

Sommaire

Sommaire	
Abréviations	
Introduction	01
Revue bibliographique	03
I. Physiopathologie du cancer colorectal	04
1. Rappels Anato-mo-histologiques du colon et du rectum	04
2. Épidémiologie du cancer colorectal	05
3. Facteurs de risques	06
4. Classification des cancers colorectaux	07
4.1. Classification anatomopathologique	07
4.1.1. Classification de Dukes	08
4.1.2. Classification d'Astler-Coller	08
4.1.3. Classification de Gunderson et Sosin	09
4.2. Classification histo-pronostique TNM	09
4.2.1. Stade Tumoral	09
4.2.1.1. Stades du cancer colorectal selon la classification TNM	10
4.2.1.2. Grade de différenciation	12
5. Physiopathologie du cancer colorectal	12
5.1. Polypes	12
5.2. Progression du polype au cancer	13
5.2.1. Changements histologiques-morphologiques	13
5.2.2. Changements génétiques	14
6. Voies de signalisation impliquées dans le CCR	16
6.1. Voie de signalisation Wnt	16
6.2. Voie de signalisation du TGF- β	18
6.3. Voie de signalisation du l'EGFR/MAPK	19
6.4. Voie de signalisation du PI3K	20
6.5. Voie de signalisation de P53	21
II. Collagènes fibrillaires de type I et III	22
1. Structure des collagènes de types I et III	24
2. Biosynthèse des collagènes de types I et III	25
2.1 Etapes intracellulaires	25
2.2 Etapes extracellulaires	26
3. Régulation de la biosynthèse des collagènes de types I et III	27
4. Dégradation des collagènes de types I et III	28
5. Implication physiopathologique des collagènes I et III	29

Matériels et méthodes	31
I. Matériels	32
1. Matériel Biologique	32
2. Matériel non biologique	32
2.1. Equipement et instruments	32
2.2. Produits et solutions histologiques	32
2.3. Outils informatiques	32
II. Méthodologie du travail	33
1. Critère d'inclusion	33
2. Critère d'exclusion	33
3. Collecte des données	33
4. Considérations Ethiques	33
5. Technique histologique	33
5.1. Fixation	33
5.2. Déshydratation	34
5.3. Eclaircissement	34
5.4. Imprégnation	34
5.5. Mise en bloc	34
5.6. Confection et l'étalement des coupes	34
5.7. Coloration	34
5.8. Montage et observation des lames	35
6. Quantification des collagènes fibrillaires	36
7. Etude morphométrique	37
8. Etude statistique	38
Résultats et discussion	39
I. Résultats	40
1. Etude descriptive des patients	40
1.1. Répartition des patients selon sexe	40
1.2. Répartition des patients selon l'âge	40
1.3. Répartition des patients selon l'âge et le sexe	41
2. Etude anatomopathologique	42
2.1. Répartition des patients selon la localisation du cancer	42
2.2. Répartition des patients selon le grade de différenciation du CCR	42
2.3. Répartition des patients selon le stade du cancer colorectal	43
3. Etude histologique	44
3.1. Histologie de la muqueuse colique dans les régions non cancéreuses	44

3.2. Histologie de la muqueuse colique dans les régions cancéreuses	45
3.2.1. Adénocarcinome bien différencié	45
3.2.2. Adénocarcinome moyennement différencié	46
3.2.3. Adénocarcinome peu différencié	47
4. Quantification des collagènes fibrillaires	47
5. Etude morphométrique	48
6. Etude de la corrélation	49
6.1. Corrélation entre l'âge et le pourcentage des collagènes fibrillaires	49
6.2. Corrélation entre le Sexe et le pourcentage des collagènes fibrillaires	50
6.3. Corrélation entre le pourcentage des collagènes fibrillaires dans les RNC et les RC	50
6.4. Corrélation entre le pourcentage des collagènes fibrillaires et les paramètres morphométriques	50
6.4.1. Dans les régions non cancéreuses	50
6.4.2. Dans les régions cancéreuses	51
II. Discussion	52
Conclusion et perspectives	55
Références bibliographiques	58
Index	
Annexe	

Abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
ADK	Adénocarcinome
AINS	Anti-inflammatoires non-stéroïdien
AJCC	American Joint Commitee on Cancer
AKT	Protéine kinase A
APC	Adenomatous Polyposis Coli
BCL-2	B-cell lymphoma 2
BMP3	Bône Morphogénétique protein3
CBP	Cirrhose biliaire primitive
CCND1	Cycline D1 Colorectal Caner
CCR	Cancer Colorectal
CDK	Kinases dépendantes des cyclines
CK1	Caséine kinase 1
DAB	Domaines Antibodies
DDRs	Discoidin domain receptors
DOK	Downstream of tyrosine kinase
Dsh	Dishevelled
EBP	Evidence-based practice
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
ERK	Extracellular signal-regulated kinase
FAD	Flavine adénine dinucléotide
FAP	Polypose adénomateuse familiale
FGF	Fibroblast Growth Factor fibrosarcoma
FZD	Protéine frizzled
GAG	Glycosaminoglycanes
GDP	Guanosine Diphosphate
GEF	Guanine exchange facteur
GIP	Glycosylinositolphosphat
GpG	Cytosine-phosphate-guanine
GPVI	Glycoprotein VI
Grb	Growth factor receptor-bound
GSK3	Glycogène synthèse kinase 3
GTP	Guanosine Triphosphate
HER	Human epidermal receptor
HNPCC	Hereditary Non-Polyposy Colorectal cancer
IDH	Indice de développement humain
INF-y	Interféron-y
JNK	Jun N-terminal kinase
KRAS	kirsten rat sarcoma
LAIR-1	Leukocyte-associated immunoglobulin-like receptor-1
LEF	Lymphoïde enhancer factor
LOX	Lipoxygenases

LRP	Low receptor protein
MAPK	Mitogen-activated proteinkinases
MEC	Matrice extra cellulaire
MEK	Mitogen-activated protein kinase
MLH1	MutL Homolog 1
MMP	Matrice Métalloprotéinases
MSH2	MutS Homolog 2
MSI	MicroSatellit Instability
mTOR	Mammalian target of rapamycin
MYC	Myelocytomatosis
NDRG4	N-Myc downstrea regulated gene 4
NK	Natural Killer
PDGF	Platelet-derived growth factor
PDK	Pyruvate dehydrogenase kinase
PG	Protéoglycanes
PI3K	Phospho inositide 3-kinase
PIP	Phosphatidyl inositol biphosphate
PMS2	Post meitotic segregation 2
PP2A	Protéine Phosphatase 2A
PTEN	Phosphatase and tensin
Raf	Rapidly Accelerated facteur
Ras	Rat sarcoma
RTK	Receptor tyrosine kinases
SAPK	Stress-Activated Protein Kinase
SMAD	Contraction of sma and Mad
SOS	Son of sevenless
SPJ	Syndrome de Peutz-Jaghers
TCF	T-cell Factor
TGFBR2	Transforming growth factor bêta receptor 2
TGF-β	Transforming growth factor bêta
TIMP	Tissue inhibitors of Metalloproteinases
TNM	Tumor Node Metastasis
TP53	Tumor protein 53
TSC	Tuberous Sclerosis Complex
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
Wnt	Wingless et Int

Introduction

Les cancers colorectaux (CCR) constituent un problème majeur de santé publique dans le monde en raison de leurs fréquences et leurs gravités. Annuellement, un total de près de 1 200 000 cas de cette pathologie est diagnostiqué et près du 500 000 personnes en meurent ([Abbes et al., 2018](#)). Les CCR occupent cependant le troisième rang des cancers malins en termes d'incidence et de mortalité ([Gustavsson et al., 2015](#)). En 2020, le CCR représente 10% de l'incidence mondiale du cancer et 9,4% des décès par cancer un peu moins que le cancer du poumon qui représente 18% des décès ([Xi et Xu, 2021](#)). Le nombre mondial de nouveaux cas de CCR devrait atteindre 3,2 millions en 2040, sur la base des projections du vieillissement, de la croissance démographique et du développement humain ([Xi et Xu, 2021](#)). L'augmentation de l'incidence du CCR est principalement attribuée à une forte exposition aux facteurs de risque environnementaux résultant d'une consommation excessive d'alcool, du tabagisme, du surpoids et d'un régime alimentaire riche en graisses et pauvre en fibres ([Aleksandrova et al., 2014](#)).

Les collagènes sont les macromolécules fibrillaires les plus omniprésentes et les plus complexes de la matrice extracellulaire (MEC) des vertébrés ([Kadler et al., 2007](#) ; [Ricard-Blum, 2011](#)). Ils représentent plus d'un quart des protéines de l'organisme ([Lullo et al., 2002](#)). Les recherches actuelles montrent que la matrice tumorale a une profonde influence sur la croissance et les métastases des tumeurs ([Crotti et al., 2017](#)). En tant que constituant essentiel de la matrice tumorale, les collagènes fournissent un support mécanique ou de signalisation pour la croissance tumorale et les métastases ([Chen et al., 2019](#) ; [Provenzano et al., 2006](#) ; [Huynh et al., 2020](#) ; [Whatcott et al., 2015](#)).

Des recherches approfondies montrent que le dépôt des collagènes de type I et III est considéré comme l'une des raisons qui augmentent le risque de malignité ([Bonnans et al., 2014](#)). Plus précisément, la progression tumorale s'accompagne d'un remodelage anormal de la matrice collagénique. Sur le plan histologique, le remodelage anormal du collagène se traduit principalement par un dépôt excessif, une modification des proportions et de la disposition des collagènes ([Beam et al., 2015](#) ; [Brauchle et al., 2018](#)). Dans les tissus normaux, les fibres de collagènes sont linéarisées et denses avec un arrangement directionnel, alors que dans les tissus tumoraux, en particulier ceux avec des métastases, les fibres des collagènes de la matrice tumorale sont frisées et disposées de façon irrégulière ([Paul et al., 2019](#)).

Dans le cadre de ce travail, nous nous sommes intéressés à étudier et analyser les collagènes fibrillaires et certains paramètres histo-morphométriques dans des préparations histologiques du cancer colorectal.

Ce mémoire est structuré en plusieurs parties. Dans la première partie bibliographique, des rappels sur la physiopathologie du cancer colorectal et les collagènes fibrillaires I et III sont abordés. La deuxième partie décrit les méthodologies utilisées tout au long de ce travail. Les résultats obtenus sur la quantification des collagènes fibrillaires, sa relation avec l'âge et le sexe, l'étude histologique et morphométrique du côlon dans les régions cancéreuses et non cancéreuses seront présentés dans la troisième partie. Finalement, une conclusion générale de ce travail et les perspectives seront présentées.

Revue bibliographique

I. Physiopathologie du cancer colorectal

1. Rappels Anatomo-histologiques du colon et du rectum

Le gros intestin fait partie du tube digestif qui mesure environ 1,5m de long et 8cm diamètre (Gaillot, 2006). Le gros intestin est responsable de la transformation des matières alimentaires indigestes (chyme) après l'absorption de la plupart des nutriments dans l'intestin grêle. Le gros intestin est composé de 4 parties. Il comprend le cæcum et le côlon ascendant, le côlon transverse, le côlon descendant et le côlon sigmoïde (Azzouz et Sharma, 2022). Le gros intestin joue un rôle essentiel en absorbant l'eau, les vitamines et les électrolytes des déchets.

Le rectum appartient également au petit bassin, il prolonge le côlon sigmoïde et commence en avant du corps de la troisième vertèbre sacrée (Mahadevan, 2020), partant de la charnière recto sigmoïdienne, et aboutissant au canal anal (Thierry et Housset, 2015). Il se compose de deux entités : Un segment pelvien et un segment périnéal.

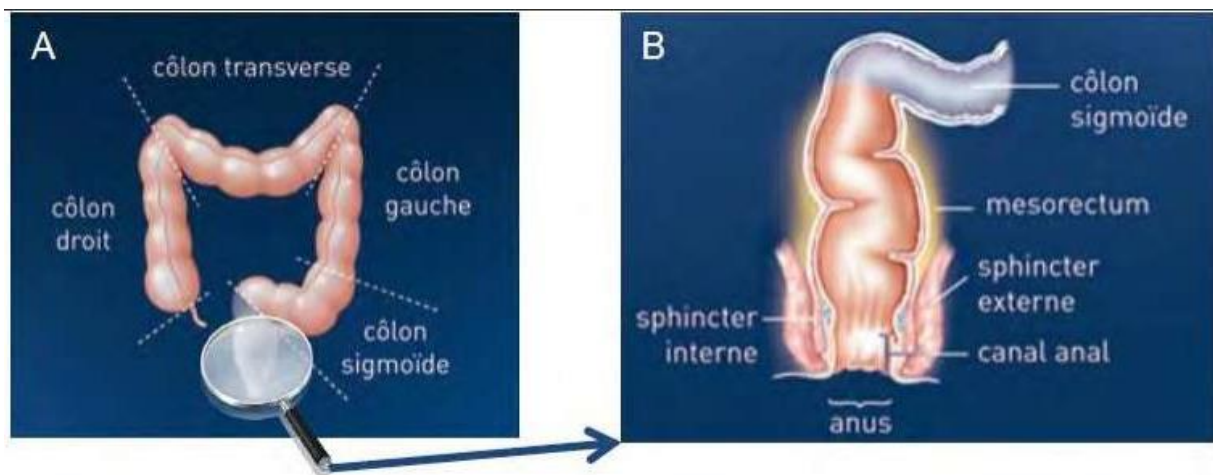


Figure 01 : Les différents segments du colon (A) et du rectum (B) (Gataa, 2016).

La paroi du colon et du rectum ont la même structure histologique et comprenant les couches de l'intérieur vers l'extérieur (Frederic *et al.*, 2012 ; Renate, 2008 ; Stevens, 1997) :

- ✓ **La muqueuse** : le revêtement interne du colon et du rectum, constituée d'épithélium, des cryptes des glandes, du chorion et de la musculaire muqueuse.
- ✓ **La sous-muqueuse** : C'est une couche de tissu conjonctif qui entoure la muqueuse et se compose de glandes muqueuses, de vaisseaux sanguins et lymphatiques, de nerfs et d'autres types de cellules, y compris les macrophages.
- ✓ **La musculaire muqueuse** : se compose de deux couches, l'une est circulaire interne, uniforme et bien développée et l'autre, couche longitudinale externe (ténia colis). Le plexus

d'Auerbach est entre les deux. Sachant que la musculaire muqueuse du rectum est caractérisée par une seule couche continue et distincte.

- ✓ **L'adventice** : Il s'agit d'une couche entourant la couche musculaire et se compose de tissu conjonctif lâche entrecoupé de fibroblastes et de collagène, et d'un nombre variable de cellules graisseuses. Cette couche contient des nerfs, de gros vaisseaux sanguins et des vaisseaux lymphatiques. Dans certains segments du côlon et du rectum, cette membrane externe est recouverte d'une fine couche du péritoine viscéral appelée mésothélium : la séreuse.

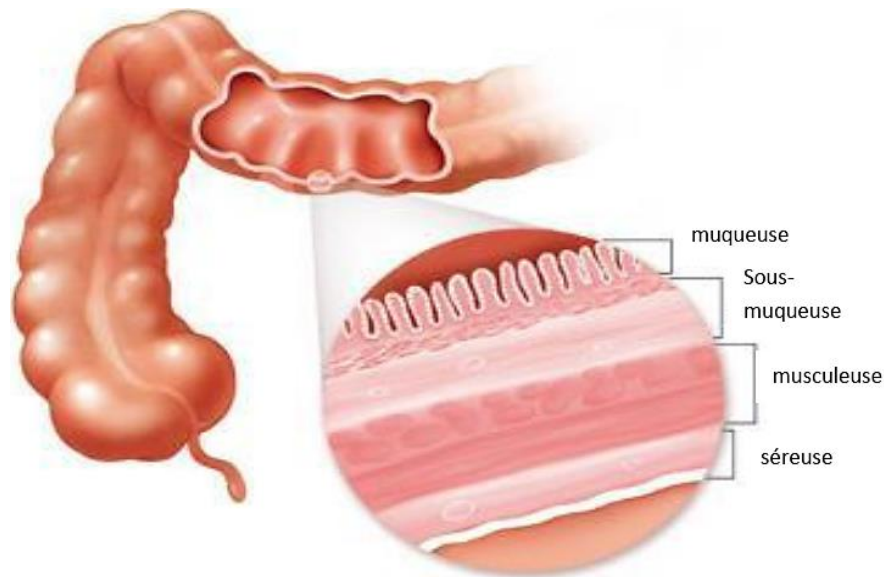


Figure 02 : Les différentes couches de la paroi du côlon-rectum (Gataa, 2016).

2. Épidémiologie du cancer colorectal

Le cancer colorectal est le deuxième cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes et le troisième chez les hommes (Bray *et al.*, 2021). On dénombre plus de 1,9 million de nouveaux cas en 2020. On estime qu'il est responsable de près de 935 000 décès par cancer (Bray *et al.*, 2021).

Au niveau mondial, c'est l'un des cancers dont l'incidence augmente et qui représentent 11% de tous les diagnostics de cancer (Wong *et al.*, 2021). Selon les données de GLOBOCAN 2020, il existe une grande variation géographique de l'incidence et de la mortalité entre les différents pays du monde (Figure 3) (Bray *et al.*, 2021). Il a été reconnu que l'augmentation la plus significative de l'incidence du CCR et de la mortalité se produit dans les pays à indice de développement humain (IDH) moyen et élevé qui adoptent le mode de vie occidental (Wong *et al.*, 2021).

Le taux de survie à cinq ans est de 90 % pour les cancers colorectaux diagnostiqués à un stade précoce, contre 13% pour ceux diagnostiqués tardivement. A l'âge de 0-74 ans, le risque cumulé de mourir d'un cancer du côlon est de 0,65% chez les hommes et de 0,45% chez les femmes (Arnold *et al.*, 2017 ; Bray *et al.*, 2021). Le taux de mortalité normalisé selon l'âge (mondial) pour 100 000 habitants du CCR chez les deux sexes est de 8,9 (Arnold *et al.*, 2017).

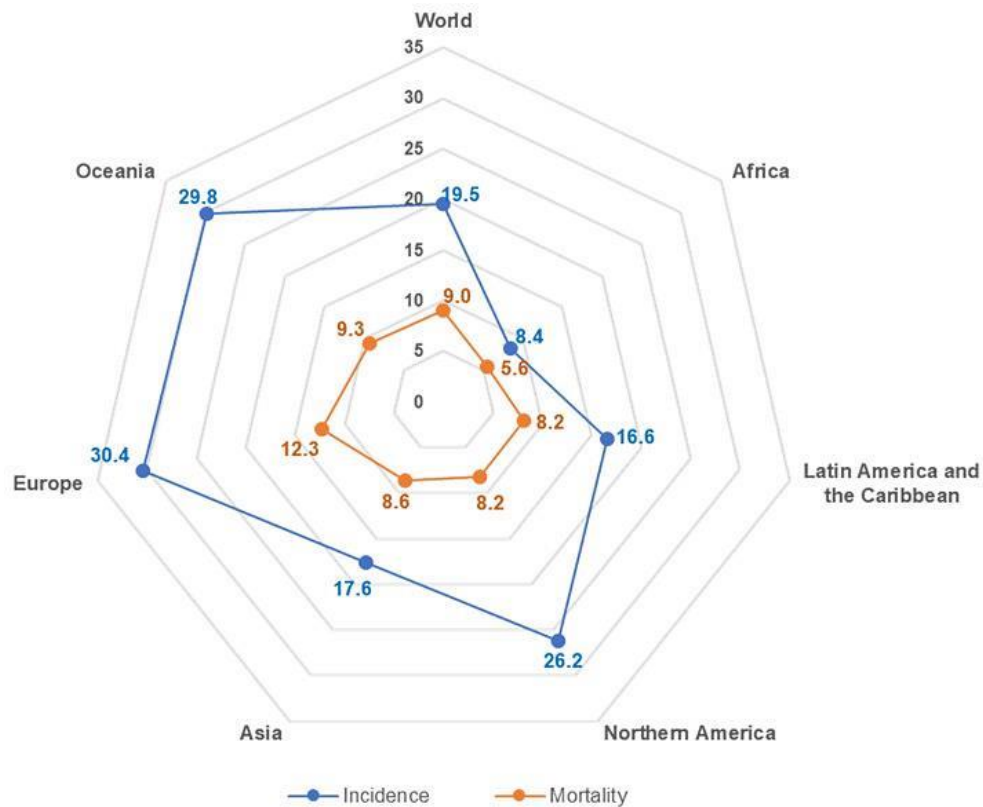


Figure 03 : Taux d'incidence et de mortalité normalisés pour le CCR pour les deux sexes en 2020, pour 100 000 (Sawicki *et al.*, 2021).

3. Facteurs de risques

Les facteurs de risque tant héréditaires qu'environnementaux jouent un rôle dans le développement du cancer colorectal. Le risque individuel de cancer colorectal dépend essentiellement de facteurs non modifiables tels que l'âge, le sexe et les antécédents familiaux, ainsi que de l'exposition, en principe modifiable, aux facteurs de risque. On estime que 30 à 50% du risque de cancer colorectal est attribuable à des facteurs liés au mode de vie tels que le tabagisme, la consommation de viande rouge et transformée, l'obésité, l'activité physique, le diabète et la consommation excessive d'alcool (Platz *et al.*, 2000).

Jusqu'à un tiers du risque de cancer colorectal peut être attribué à des facteurs héréditaires (Syndromes héréditaires du cancer colorectal). Les personnes qui ont des parents biologiques ayant des antécédents de cancer colorectal ou d'adénome colorectal sont plus à risque de

développer un cancer colorectal ([Butterworth et al., 2006](#)). Ce syndrome est causé par des mutations dans le gène de la polypose adénomateuse coli (APC) qui contrôle l'activité de la voie de signalisation Wnt ([Ishida et Koda, 2019](#)).

Les deux formes principales sont le cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC) et la polypose adénomateuse familiale (FAP) ([Lynch et Chapelle, 2003](#)). Différents syndromes de polypose adénomateuse sont également associés à un risque accru de ce type de cancer, comme le syndrome de Peutz-Jeghers, le syndrome de polypose juvénile et le syndrome de Cowden ([Half et Bresalier, 2004](#) ; [Lynch et Chapelle, 2003](#)).

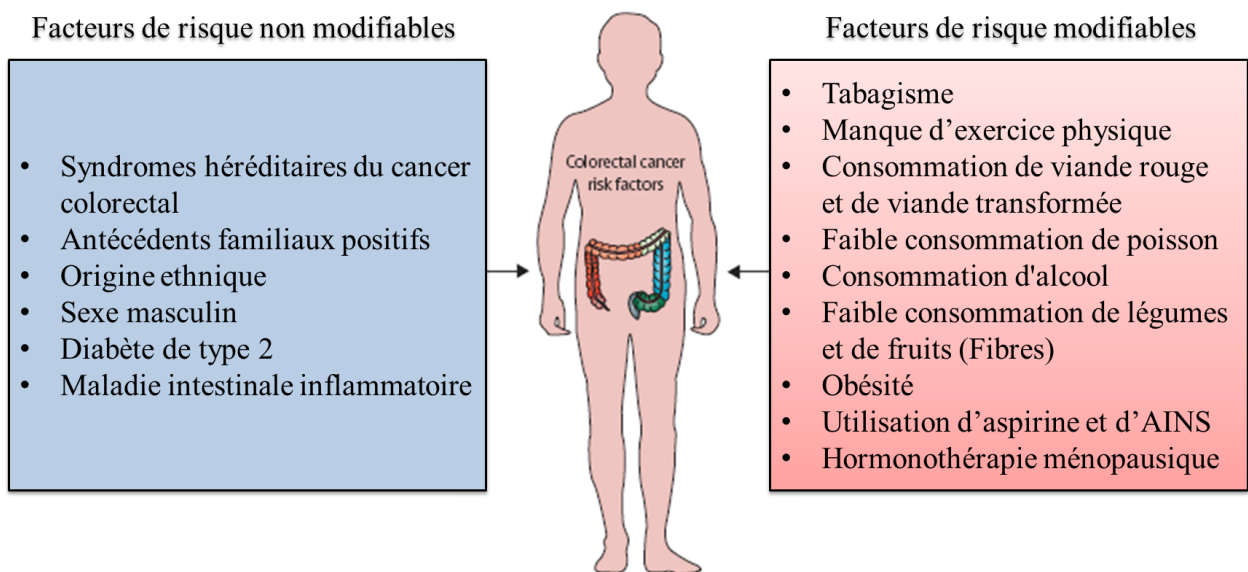


Figure 04 : Liste des facteurs de risque modifiables et non modifiables du cancer colorectal ([Dekker et al., 2019](#)).

4. Classification des cancers colorectaux

4.1. Classification anatomopathologique

Le cancer colorectal est fréquent et sévère, et constitue aujourd'hui un problème de santé publique. Plusieurs classifications permettent d'évaluer le degré d'envahissement profond : Classification de Dukes, classification d'Astler-Coller et classification de Gunderson-Sosin (tableau I).

Tableau I : Les différentes classifications anatomopathologiques du cancer du côlon (**Williams et Beart, 1992**).

Classification	Stade	Caractéristiques
Dukes, 1932	Stade A	- Cancer limitée à la paroi rectale.
	Stade B	- Propagation par continuité directe vers les tissus extra-rectaux, pas d'envahissement des ganglions Lymphatiques.
	Stade C	- Cancer métastases dans les ganglions lymphatique régionaux.
Astler et Coller, 1954	Stade A	- Cancer limité à la muqueuse.
	Stade B1	- Cancer étendu au muscle mais limité à la paroi sans envahissement ganglionnaire.
	Stade B2	- Cancer qui atteint le tissu péricolique, mais sans envahissement des ganglions lymphatiques
	Stade C1	- B1 avec envahissement ganglionnaire proximal.
	Stade C2	- B2 avec envahissement ganglionnaire proximal.
Gunderson et Sosin, 1974	Stade B3	- Adhère aux lésions ou envahit les organes adjacents.
	Stade C3	- Gros nodule envahissant les organes adjacents (stade métastatique D)

4.1.1. Classification de Dukes

Le système classique de Dukes a été présenté en 1932 (**Dukes, 1932**). Simple, basé sur seulement deux paramètres : la profondeur de la propagation primaire et l'envahissement des ganglions lymphatiques. Il était basé sur un nombre remarquable de 52 cas suivis pendant seulement 3 ans.

4.1.2. Classification d'Astler-Coller

Proposée en 1954, divise les cas C en fonction de la profondeur de la propagation primaire. Là encore, le nombre de cas à certains stades étaient faibles.

La majorité des patients se trouvant dans des groupes où les chances de survie à 5 ans se situaient entre 40 et 60 %. Néanmoins, cette classification s'est imposée dans de nombreux centres américains, ajoutant à la confusion, alors qu'un autre système ABC devenait disponible ([Astler et Coller, 1954](#)).

4.1.3. Classification de Gunderson et Sosin

Il différencie l'extension tumorale en structures adjacentes par extension directe, sans stade B3 ou avec extension ganglionnaire : stade C3 ([Gunderson et Sosin, 1974](#)).

4.2. Classification histo-pronostique TNM

Le système TNM, mis au point par l'Union internationale de lutte contre le cancer (UICC) et l'AJCC (American Joint Committee on Cancer), constitue la base de la stadification du CCR depuis des décennies. Les catégories TNM sont régulièrement révisées toutes les 5 ans (la plus récente est la septième édition) ([Dikken et al., 2012](#)).

Notamment, la version TNM utilisée par le pathologiste praticien varie selon les différents pays ([Ueno et al., 2012](#)), ce qui réduit considérablement la validité et entrave la comparaison des résultats entre les régions car les patients peuvent être déclassés ou surclassés selon la variation des définitions. Malgré cette lacune, le système TNM est simple à utiliser et la précision pronostique entre les différents stades est assez bonne ([Dikken et al., 2012 ; Hashiguchi et al., 2012 ; Williams et Beart, 1992](#)).

4.2.1. Stade Tumoral

La stadification décrit ou classe le cancer en fonction de la taille du cancer et de son emplacement au moment du diagnostic initial. Pour le cancer colorectal, il y a 5 stades représentés dans le tableau II ([Bosman et Carneiro, 2019](#)).

Tableau II : les stades tumoral du CCR (Bosman et Carneiro, 2019).

Stade	Description
0	Stade 0 du CCR appelé aussi carcinome in situ. Les cellules cancéreuses se trouvent uniquement dans la muqueuse du côlon ou du rectum, et peuvent être trouvés dans l'épithélium et peuvent également envahir la couche de tissu conjonctif de la muqueuse.
I	La tumeur a envahi la couche de tissu conjonctif entourant la muqueuse, la sous-muqueuse ou l'épaisse couche musculaire externe du côlon ou du rectum.
II	Stade II A : La tumeur a envahi la couche de tissu entre la musculuse et la séreuse, ou a envahi le tissu au-delà de la musculuse sans la séreuse.
	Stade II B : La tumeur a traversé les membranes (séreuse ou péritoine viscéral) qui recouvrent et soutiennent le colon et le rectum.
	Stade II C : La tumeur s'est déplacée à travers la paroi du colon ou du rectum vers d'autres organes ou régions du corps, comme la vessie, la prostate ou l'utérus.
III	Les cellules cancéreuses se trouvent dans les ganglions lymphatiques près du côlon ou du rectum. Ce stade est divisé en stade 3A, 3B et 3C, en fonction de l'étendu de la tumeur et du nombre de ganglion lymphatiques touchés par le cancer.
IV	Stade IV A : La tumeur peut avoir atteint un seul organe ou des ganglions lymphatiques éloignés.
	Stade IV B : La tumeur peut affecter plus d'un organe.
	Stade IV C : La tumeur peut avoir atteint le péritoine.

4.2.1.1. Stades du cancer colorectal selon la classification TNM

Le système de stadification le plus utilisé par les cliniciens est le système TNM (tableau III et figure 05) maintenu par l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) et l'Union internationale de lutte contre le cancer (UICC). Ce système code l'étendue de la tumeur primaire (T), des ganglions lymphatiques régionaux (N) et des métastases à distance (M). La dernière révision du TNM, présentée dans la 7e édition du manuel de classification des cancers de l'AJCC, entre en vigueur pour les cas diagnostiqués à partir du 1er janvier 2010 (Edge et Compton, 2010).

Tableau III : Les stades du CCR selon la classification TNM ([The American Joint Committee on Cancer, 2010](#)).

Tumeur primitive (T)	
Tx	- Tumeur primitive non évaluable
T0	- Pas de tumeur primitive
Tis	- Envahissement de l'épithélium ou de lamina propria
T1	- Envahissement de la sous-muqueuse
T2	- Envahissement de la musculuse
T3	- Envahissement de la sous-séreuse ou des tissus péricolo-rectaux non péritonisés
T4	- Atteinte de la séreuse ou des structures adjacentes - T4a : Perforation du péritoine viscéral - T4b : adhésion ou invasion d'un organe de voisinage
Ganglions lymphatiques régionaux (N)	
Nx	- Ganglions non évalués
N0	- Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	- 1 à 3 ganglions métastatiques régionaux - N1a : 1 ganglion métastatique - N1b : 2 ou 3 ganglions métastatiques - N1c : nodule(s) tumoraux, c'est-à-dire satellite(s) dans la sous-séreuse, ou dans les tissus non péritonéalisés péricoliques ou péirectaux sans métastase ganglionnaire régionale
N2	- 4 ou plus ganglions métastatiques régionaux - N2a : 4 à 6 ganglions métastatiques - N2b : 7 ou plus ganglions
Métastase (M)	
M0	- Pas de métastase
M1	- Métastases à distance - M1a : Métastase localisée à un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s), autre que régional - M1b : Métastases dans plusieurs organes ou péritonéales

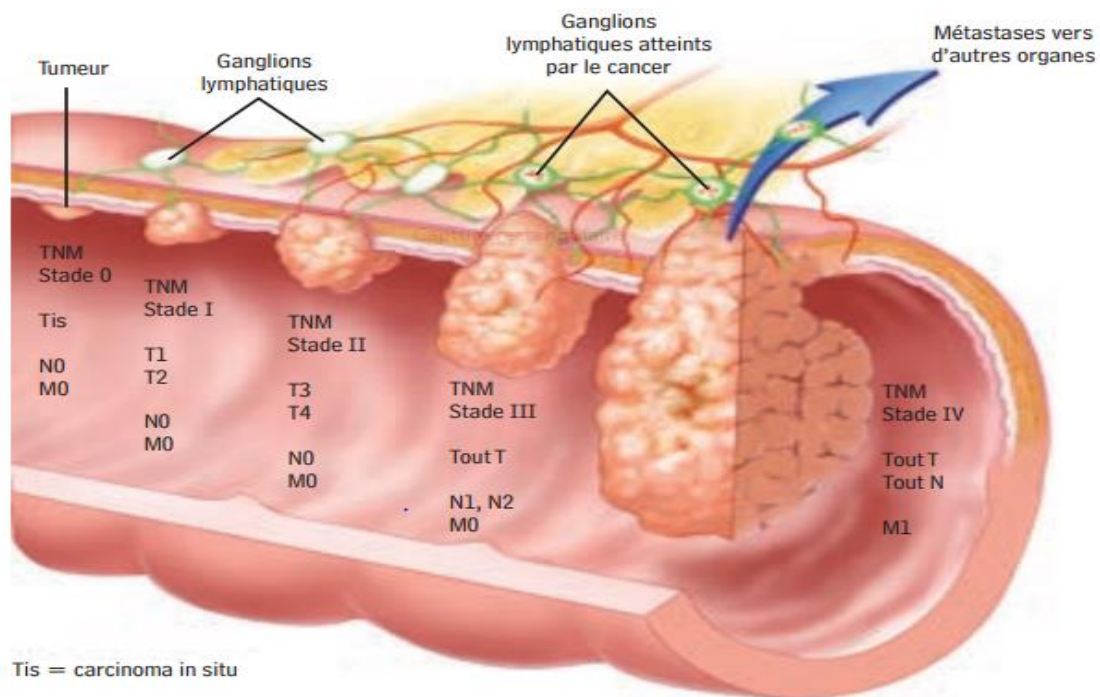


Figure 05 : Les stades du cancer colorectal selon la classification TNM (Guennouni, 2014).

4.2.1.2. Grade de différenciation

Le grade est un facteur qui rend compte de la biologie de la tumeur et les caractéristiques du cancer (Derwinger *et al.*, 2010). Le classement est basé sur le degré de formation de la glande, et sur la ressemblance avec le tissu d'origine. Le grade de différenciation tumorale est, selon plusieurs analyses multivariable, un facteur pronostique indépendant du stade dans le cancer colorectal, où un grade tumoral élevé est un facteur pronostique défavorable (Compton, 2003 ; Mori *et al.*, 2006). Le pathologiste assigne un grade de 1 à 3 ou 4 au cancer colorectal. Plus ce nombre est bas, plus le grade l'est aussi. Les cancers de bas grade sont formés de cellules cancéreuses bien différenciées par rapport à des cancers de haut grade sont formés de cellules cancéreuses peu différenciées ou indifférenciées.

5. Physiopathologie du cancer colorectal

La plupart des tumeurs se développent via un processus en plusieurs étapes impliquant des séries de changements histologiques, morphologiques et génétiques qui s'accumulent au cours du temps.

5.1. Polypes

Dans 80% des cas, les CCRs se développent typiquement à partir de changements focaux au sein de polypes adénomateux préexistants. Les polypes sont des tumeurs bénignes qui, progressivement, peuvent évoluer vers une tumeur maligne (~5% des polypes) en suivant la

séquence adénome-carcinome. Ces polypes sont des excroissances localisées ou d'agrégations de cellules anormales dans la muqueuse intestinale qui font saillie dans la lumière intestinale ou pédonculés (Midgley et Kerr, 1999). Bien que les CCRs surviennent fréquemment à partir de polypes, tous ne vont pas se transformer en tumeur maligne. On ne peut également pas exclure l'apparition de cancer de *novo* sur une muqueuse intestinale saine (Ponz et Gregorio, 2001).

Avec le temps, les cellules qui se divisent dans ces polypes peuvent accumuler suffisamment de changements génétiques pour acquérir la capacité d'envahir la paroi intestinale, ce qui est la marque du CCR, et finalement peuvent devenir plus altérées et se propager vers les ganglions lymphatiques locaux et, finalement, vers des sites métastatiques distants (Midgley et Kerr, 1999).

Heureusement, un seul petit pourcentage de polypes acquiert malignité et la progression complète de ces polypes vers un cancer prend généralement plusieurs années, voir une décennie (Stracci *et al.*, 2014).

Il existe deux principaux types de polypes à potentiel malin : les adénomes et les polypes dentelés sessiles (PSS), chacun d'entre eux étant associé à des risques différents d'évolution vers le CCR. Par définition, les adénomes sont petits, ronds caractérisés par la dysplasie (faible degré d'atypie cellulaire et structurelle), En revanche, les PSS sont plates et ressemblent à des tapis, avec glandes dentelées ou en dents de scie. Les SSP incluent les adénomes dentelés sessiles, les adénomes dentelés traditionnels et les polypes mixtes, qui ont tous été associés au développement du CCR (Conteduca *et al.*, 2013 ; Yamane, 2014).

Les polypes peuvent se développer sur toute la longueur du côlon et du rectum ; cependant, les polypes qui se développent dans le côté proximal (droit) du côlon, qui comprend le cæcum, le côlon transverse jusqu'à la flexion splénique incluse, représentent 42 % de tous les CCR aux États-Unis (Siegel *et al.*, 2012). Les polypes proximale sont souvent du type SSP et peuvent être difficiles à détecter car ils sont souvent aplatis ou déprimés et peuvent ne pas saigner ou s'ulcérer (Conteduca *et al.*, 2013).

5.2. Progression du polype au cancer

5.2.1. Changements histologiques-morphologiques

Les changements histologiques qui se produisent au cours du développement du CCR sont représentés dans la figure 6A. Comme les cellules dans le polype prolifère, la taille du polype augmente, et mutations génétiques et les changements épigénétiques peuvent commencer à s'accumuler, ce qui se traduit par une dysplasie cytologique et histologique (Lochhead *et al.*,

2014 ; Stevan, 2007). Au fur et à mesure que les dommages causés à l'ADN cellulaire augmentent, les caractéristiques de la dysplasie de haut grade peuvent se développer, ce qui implique un risque très élevé de progression vers un carcinome invasif (Stevan, 2007). S'ils ne sont pas retirés, ces polypes peuvent développer la capacité d'envahir les tissus voisins et de croître dans et au-delà de la paroi du côlon et du rectum. Cette croissance localisée et maligne peut devenir néo-vascularisée, permettant ainsi un accès facile aux systèmes lymphatique et circulatoire ce qui favorise la propagation des cellules cancéreuses vers des organes distants (Nagy *et al.*, 2009 ; Stevan, 2007). La détection précoce et la résection des polypes précancéreux sont essentielles pour interrompre la séquence adénocarcinome et prévenir le développement et la propagation du CCR.

5.2.2. Changements génétiques

La progression histologique d'un polype vers un cancer est le résultat d'une série et/ou d'une accumulation de changements génétiques et épigénétiques. Les mutations de l'ADN peuvent être acquises ou héritées. Véritablement les mutations héréditaires associées au CCR, telles que les gènes MLH1, MSH2, PMS2, et les mutations du gène APC, sont peu fréquentes et représentent près de 5% des CCR. Cependant, l'étude de ces mutations héréditaires, en plus des mutations sporadiques de l'APC et de la réparation mésappariements de l'ADN donne des informations essentielles sur la progression génétique par étapes des polypes pré-malins vers le cancer (Kinzler et Vogelstein, 1996 ; Nagy *et al.*, 2009).

Deux voies génétiques principales mènent au développement du CCR (figure 6B) (Bateman, 2014). Celles-ci correspondent généralement aux deux types de polypes à partir desquels le CCR se développe : les adénomes et les PSS. La voie de l'instabilité 70% de tous les cancers sporadiques et se caractérise par une cascade de mutations accumulées. En général, les premières mutations qui se développent sont dans le gène APC, qui affecte la ségrégation des chromosomes pendant la division cellulaire. Des mutations ultérieures se développent ensuite dans l'oncogène KRAS, qui a des effets en aval sur la croissance, la différenciation, la motilité et la survie des cellules. Au fil du temps, ces mutations peuvent causer une perte de fonction du gène p53, qui est un régulateur principal de la transcription et de l'apoptose, ce qui a un impact un large éventail de fonctions cellulaires qui aboutissent finalement à la carcinogenèse (Pino et Chung, 2010).

En revanche, le développement des PSS tend à commencer par des mutations du gène BRAF, ce qui entraîne une altération de la signalisation de la croissance et une perte d'apoptose (Bateman *et al.*, 1984 ; Kambara, 2004 ; Kang, 2011; Yamane, 2014) . Des mutations KRAS

peuvent aussi apparaître dans les SSP, mais elles sont beaucoup moins souvent associées aux PSS qu'aux polypes adénomateux (Bateman *et al.*, 1984 ; Kang, 2011). Une autre altération épigénétique commune observée dans les CCR à lésions dentelées est une hyperméthylation de promoteur de gènes aberrants. La méthylation de la région promotrice inhibe la transcription des gènes «off», ce qui a pour effet de désactiver les gènes affectés. Cette désactivation des gènes a un impact sur de nombreux gènes y compris ceux qui régulent d'autres gènes favorisant la croissance (Kang, 2011). Les gènes méthylés aberrants associés au phénotype méthylateur des îlots CpG incluent, entre autres, morphogénique 3 (BMP3) (Loh *et al.*, 2008) et le gène 4 régulé en aval de N-Myc (NDRG4) (Loh *et al.*, 2008 ; Melotte *et al.*, 2009).

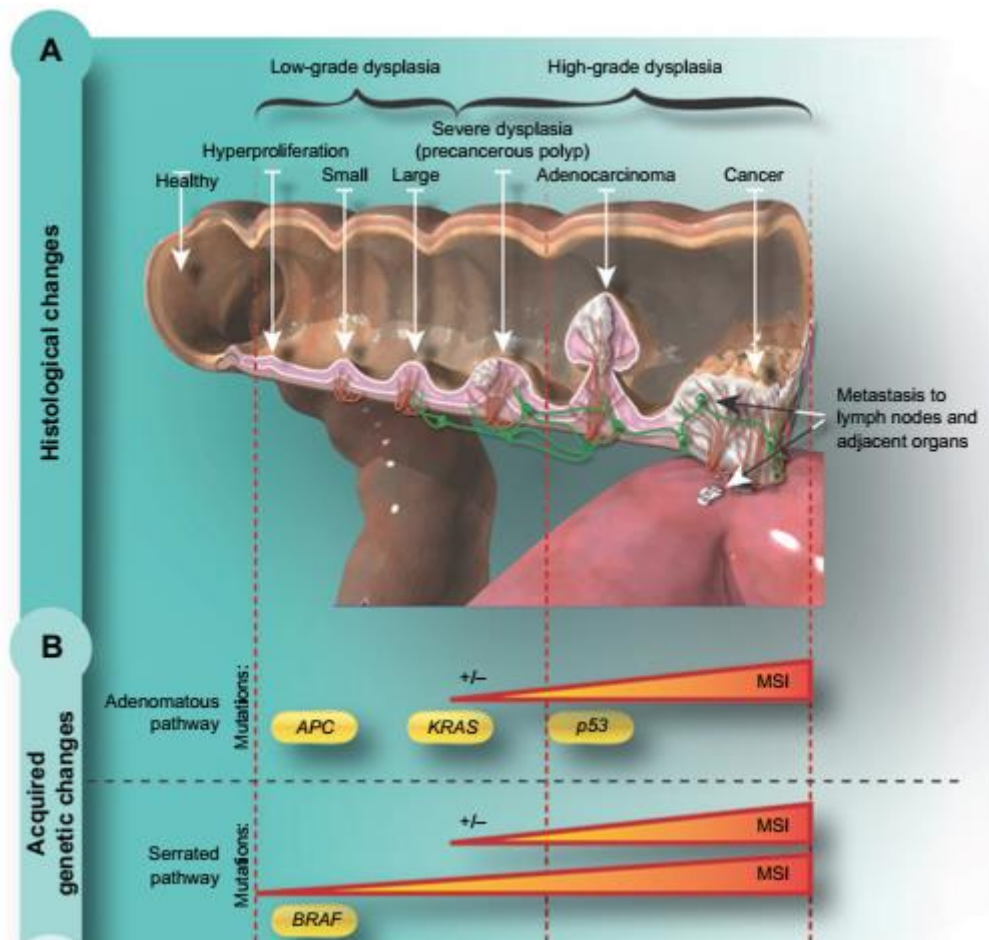


Figure 06 : Changement génétique au cours de développement du cancer colorectal (Balchen et Simon, 2016)

Un autre mécanisme à l'origine de la diversité génétique dans le CCR est l'instabilité des microsatellites (MSI), qui est causée par la perturbation des gènes de réparation de l'ADN. La MSI peut entraîner une répllication inégale de séquences d'ADN répétitives dans de courtes régions non codantes (microsatellites) et une susceptibilité accrue à des mutations génétique supplémentaires (Bateman *et al.*, 1984 ; Boland et Goel, 2010 ; Kang, 2011 ; Yamane, 2014). La MSI peut se produire à la fois dans les polypes adénomateux et dentelés et est associé à des

mutations germinales dans les gènes de réparation des mésappariements de l'ADN (par exemple, dans le cancer colorectal héréditaire sans polypose) ainsi que mutations sporadiques dues à une méthylation aberrante des régions promotrices de MLH1 (associée à un phénotype de méthylation des îlots CpG phénotype) (Boland et Goel, 2010 ; Kang, 2011 ; Koinuma *et al.*, 2004 ; Yamane, 2014).

6. Voies de signalisation impliquées dans le CCR

Cette description des altérations génétiques des cancers colorectaux n'a pas de sens si l'on identifie les voies de signalisation impliquées. Dans le cas du cancer colorectal, il existe plusieurs voies de signalisation qui sont fréquemment altérées. Nous envisagerons successivement la voie Wnt, la voie de signalisation du TGF bêta, la voie EGFR/MAPK, la voie PI3K, et la voie de P53.

6.1. Voie de signalisation Wnt

La famille Wnt est constituée de 19 glycoprotéines sécrétoires riches en cystéine qui jouent des rôles régulateurs dans de nombreux processus biologiques tels que la différenciation, la prolifération, la migration et la division cellulaire (Clevers et Nusse, 2012). De plus, la signalisation Wnt/ β -caténine joue un rôle important dans le maintien et la régénération des tissus dans les cheveux, la peau, l'intestin (Jeong *et al.*, 2018). Cette voie de signalisation est fondamentale pour le contrôle de l'embryogenèse et le renouvellement de l'épithélium des cryptes intestinales (Reya et Clevers, 2005).

L'altération de la voie Wnt/ β -caténine est dans 90% des cas l'élément initiateur du processus de cancérisation des muqueuses colique et rectale, et correspond à l'apparition d'un adénome précoce (cryptes dysplasiques).

Ces voies sont subdivisées en voies canoniques dépendantes de la β -caténine et en voies non canoniques indépendantes de la β -caténine. La voie de signalisation canonique Wnt maintient les compartiments des cellules souches de la crypte dans la cellule normale, jouant ainsi des rôles complémentaires dans la physiologie et la pathologie de la cellule. La mutation de cette voie conduit au CCR (Novellademunt *et al.*, 2015). La fonction de signalisation Wnt dépend de la quantité de β -caténine dans le cytoplasme. La β -caténine pourrait être dégradée par phosphorylation et ubiquitylation (Polakis, 2012).

Ces processus sont exécutés par le complexe de destruction (Figure 07), qui se compose des protéines centrales Axin, de la polypose adénomateuse du colibri (APC), de la caséine kinase 1 (CK1) et du glycogène synthèse kinase 3 (GSK3). Lorsque les ligands Wnt sont sécrétés et

accumulés, cela conduit à l'interaction entre la protéine frizzled (FZD) et la protéine liée au récepteur des lipoprotéines de basse densité (LRP), entraînant l'activation de la protéine DVL (Niehrs, 2012). Le type activé de DVL, qui est phosphorylé transloqué vers le récepteur FZD, dissocie ensuite la β -caténine du complexe de destruction et poursuit sa migration vers le noyau (Novellademunt *et al.*, 2015).

La β -caténine, qui s'accumule dans le noyau, pourrait être couplée au facteur de transcription des lymphocytes T (TCF) ou au lymphoïde enhancer factor (LEF), activant l'expression des gènes cibles impliqués dans la prolifération et la transmission, tels que c-MYC, c-Jun, CCND1 (le gène codant pour la cycline D1), EGFR, CD44, CD133 et le récepteur 5 à répétition riche en leucine (LGR5). En l'absence de Wnt, la β -caténine cytoplasmique existe dans le complexe de destruction, et elle est phosphorylée par CK et GSK3 β ensuite, il recrute le linker β -TrCP E3 (protéine contenant des répétitions β -transducine, une ubiquitine ligase E3) puis dégrade la β -caténine via le protéasome (figure 7) (Jeong *et al.*, 2018). L'activation de la voie de signalisation Wnt est nécessaire à la croissance tumorale dans le CCR avancé, cette voie peut donc être une cible thérapeutique efficace pour le traitement du CCR (Novellademunt *et al.*, 2015).

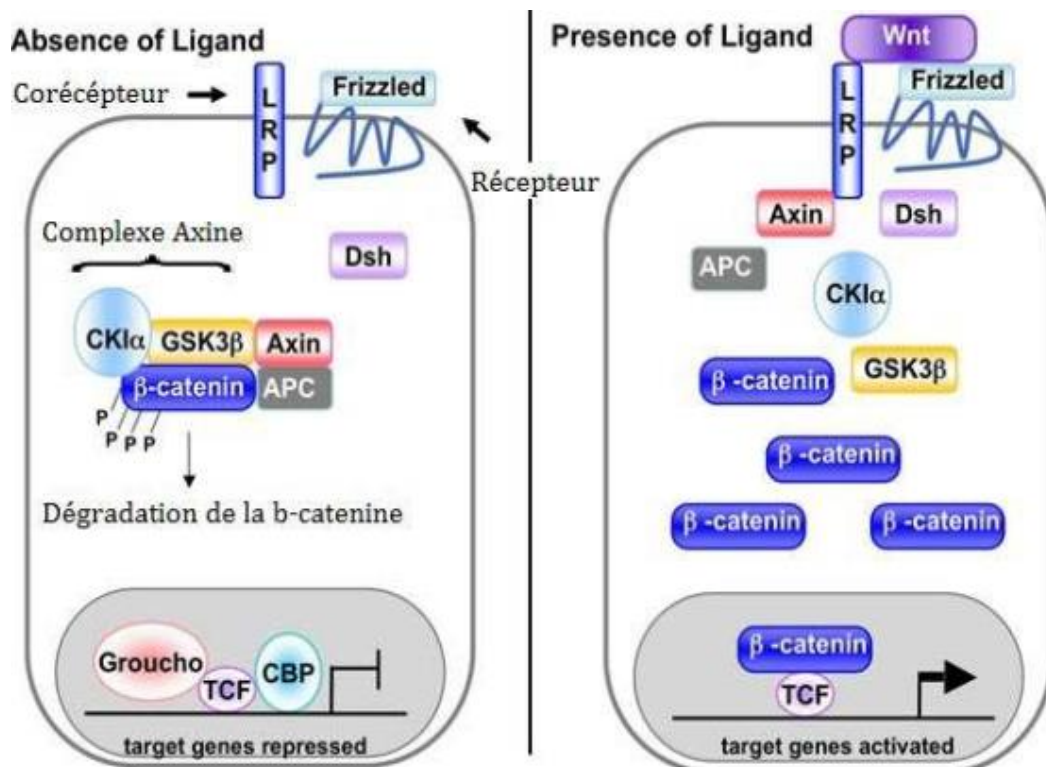


Figure 07 : La voie de signalisation de Wnt (L'allemain, 2006)

6.2. Voie de signalisation du TGF- β

La voie de signalisation TGF- β est impliquée dans le contrôle de plusieurs processus biologiques, notamment la prolifération cellulaire, la différenciation, la migration, l'apoptose et l'adhésion (Jung *et al.*, 2017). L'initiation de la signalisation du TGF- β se produit par la liaison des ligands du TGF- β au récepteur du TGF- β de type II ou TGFBR2 (Figure 08).

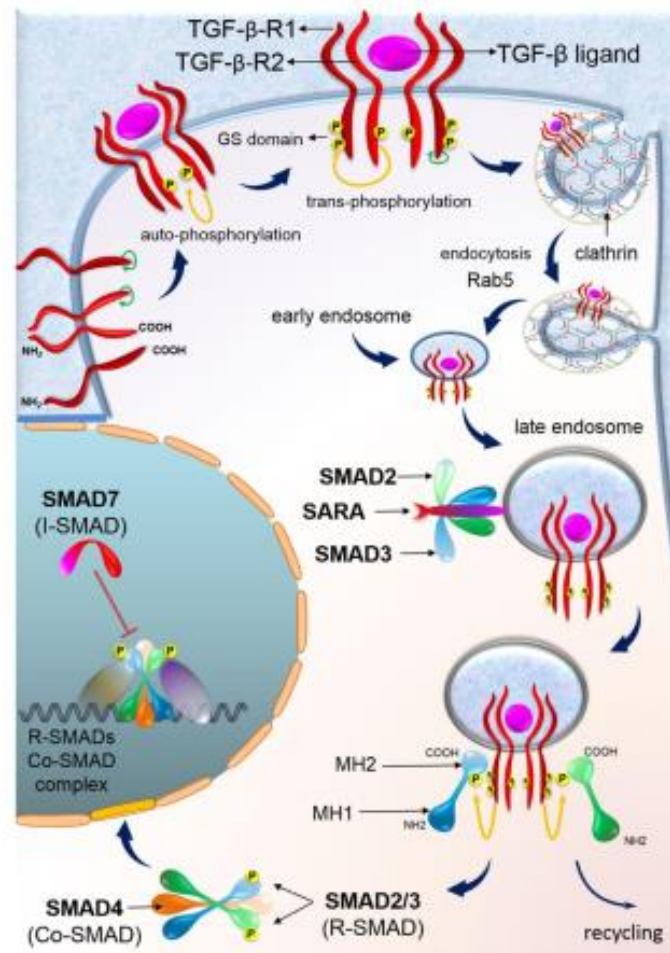


Figure 08 : Voie de signalisation du TGF- β (McLean et Guglielmo, 2010)

Les protéines pièges à ligands, qui peuvent se lier sélectivement à des ligands spécifiques, régulent l'accès des ligands aux récepteurs. Dix facteurs de transcription en aval, les protéines SMAD2 et SMAD3 sont phosphorylées et activées par le TGF- β II (TGFBR1) activé, leur permettant ainsi de se lier à SMAD4. En conséquence, les effecteurs R-SMAD forment un complexe avec SMAD4 pour se transloquer dans le noyau afin de réguler la transcription des gènes cibles (Bailey *et al.*, 2017 ; Staudacher *et al.*, 2017). SMAD6 peut inhiber la formation du complexe R-SMAD/SMAD4. De plus, SMAD7 a un effet inhibiteur sur l'interaction de R-SMAD avec TGFBR1 (Cheruku *et al.*, 2015). Au niveau de la phosphorylation de R-SMAD, d'autres protéines dont DPR2, PP2A, STRAP, EIF2A et EIF3/TRIP1 contribuent également à l'inhibition de la signalisation SMAD. Plusieurs protéines contribuent au recrutement des

protéines R-SMAD dans les TGFBR1 et améliorent l'activation de SMAD, notamment SARA, Endofn, Axin, DAB2 et DOK1. La voie de dégradation ubiquitine-protéasome régule les niveaux de protéine SMAD à l'état d'équilibre ([Jung et al., 2017](#)). La liaison des ligands aux récepteurs TGF- β provoque l'activation de plusieurs voies de signalisation non SMAD et de signalisation non canonique. Ces voies sont impliquées dans plusieurs cascades d'activation de kinases, telles que les voies MAPK, la signalisation PI3K, Notch et Wnt ([Staudacher et al., 2017](#)). Cependant, il a été montré que le TGF- β est fortement exprimé au cours des derniers stades de la carcinogenèse colorectale, augmentant la production de plusieurs facteurs de croissance mitogéniques, notamment le TGF- β , le FGF et l'EGF. De ce fait, il agit comme promoteur tumoral au dernier stade du CCR ([Jiang et al., 2019](#) ; [Xu et Pasche, 2007](#)).

6.3. Voie de signalisation du l'EGFR/MAPK

L'EGFR est une protéine transmembranaire appartenant à la famille des récepteurs ErbB, qui fonctionne comme un récepteur tyrosine kinase (RTK). La famille de récepteurs ErbB compte quatre membres étroitement apparentés dont ErbB-1 (HER1/EGFR), ErbB-2 (HER2), ErbB-3 (HER3) et ErbB-4 (HER4) ([Hirsh, 2018](#)). La voie de signalisation de l'EGFR (Figure 09) participe à de nombreux processus cellulaires, dont la croissance, la prolifération et la survie des cellules normales. La perturbation de la voie de l'EGFR module la croissance, la prolifération, la survie et la métastase des cellules néoplasiques ([Krasinskas, 2011](#)). MAPK fait partie de la grande famille des Ser/Tr kinases, qui déclenchent plusieurs cycles de cercles hiérarchiques de kinases activant la phosphorylation, de la surface cellulaire au noyau. les principales sous-familles de MAPK sont les kinases régulées par le signal extracellulaire (ERK MAPK, Ras/Raf1/MEK/ERK), les protéines kinases c-Jun N-terminales ou activées par le stress (JNK ou SAPK) et MAPK14 ([Slattery et al., 2018](#)).

De nombreux récepteurs des facteurs de croissance, dont l'EGFR, sont situés en amont des voies MAPK ([Wee et Wang, 2017](#)). Il existe trois petites GTPases Ras, dont H-Ras, N-Ras et K-Ras ([Han et al., 2017](#)). Suite à la liaison du ligand, les types de récepteurs homo ou hétérodimères apparaissent, qui contribuent à l'induction de l'autophosphorylation de résidus tyrosine sélectionnés sur le récepteur ([Frattini et al., 2015](#)). La cascade de signalisation EGFR a un complexe protéique adaptateur contenant la protéine 2 liée au récepteur du facteur de croissance (Grb2). Ce complexe actif Ras-GTP se lie aux résidus tyrosine phosphorylés. Après l'activation de RAS, il y a une cascade d'activation de RAF MEK et ERK par phosphorylation (Figure 09).

Comme indiqué, la voie de signalisation EGFR/MAPK a été liée aux processus oncogènes et joue donc un rôle important dans la croissance tumorale et la progression du CCR (Hutchinson *et al.*, 2015 ; Koveitypour *et al.*, 2019). L'expression aberrante de cette voie a été rapportée comme cible pour le traitement du CCR (Frattini *et al.*, 2015; Świdarska *et al.*, 2020).

6.4. Voie de signalisation du PI3K

PI3K est l'une des voies activées par la signalisation EGFR. PI3K est une molécule hétérodimérique composée de trois classes, les classes I à III, qui se distinguent par des différences dans leurs structures et leurs fonctions (Papadatos *et al.*, 2015). La classe de type Ia est le type le plus impliqué dans le cancer humain. Cette classe contient deux sous-unités pour PI3K, une sous-unité régulatrice (P85) et une sous-unité catalytique (P110).

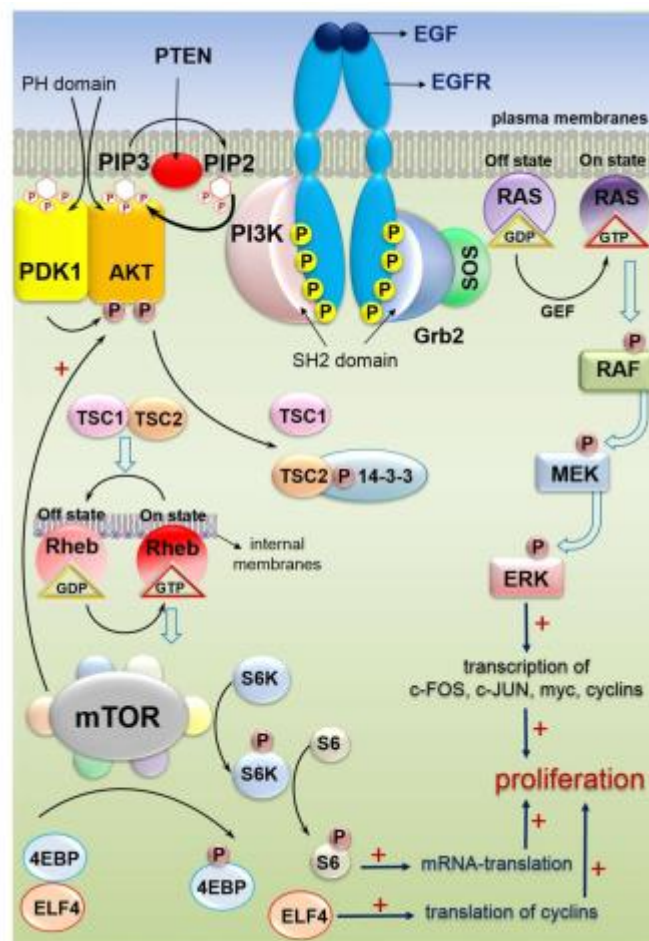


Figure 09 : Voies de signalisation EGFR et PI3K (Yu et Cui, 2016)

Les gènes des arbres, PIK3R1, PIK3R2, PIK3R3, codent pour différentes isoformes de P85 et différents types de P110, notamment alpha, bêta, gamma et delta, qui produisent respectivement PIK3CA, PIK3CB, PIK3CD (Kaya *et al.*, 2014). AKT, une sérine/thréonine protéine kinase (Ser/Tr Kinase), l'activation de PI3K pourrait également être déclenchée en

stimulant les facteurs extracellulaires via les récepteurs tyrosine kinases (RTK) ou en stimulant l'activation de Ras. La PI3k activée phosphoryle le phosphatidylinositol 4,5 biphosphate PIP2 et génère du phosphatidylinositol 3,4,5 triphosphate (PIP3) (Kaya *et al.*, 2014). PIP3 est alors activé AKT qui se traduit par la prolifération cellulaire et la survie des cellules. Dans l'ensemble, il a été rapporté que la voie de signalisation PI3K joue un rôle oncogène dans l'initiation et la progression du CCR (McDonald *et al.*, 2010).

6.5. Voie de signalisation de P53

Le gène suppresseur de tumeur TP53 situé en 17p est invalidé à la fois par des pertes alléliques et mutations ponctuelles. Ces anomalies surviennent tardivement dans la séquence adénome-cancer. La protéine p53 a plusieurs rôles, d'une part il bloque le cycle cellulaire en phase G1/S en cas de modifications ADN en induisant la transcription d'un gène inhibiteur du cycle cellulaire CIP/WAF1 pour permettre la réparation de l'ADN avant la division cellulaire et d'autre part, il induit l'apoptose en induisant la transcription du gène pro-apoptotique BAX (BCL-2-related protein X) si les modifications sont très importantes pour la réparation (Figure 10).

Le gène TP53 est muté dans environ la moitié des cancers colorectaux LOH+. La mutation de TP53 est un facteur de mauvais pronostic. D'autre part, le gène BAX est le siège d'altération dans près de 50% des tumeurs MSI+ (Aparicio, 2007 ; Simms *et al.*, 1998 ; Westra *et al.*, 2005).

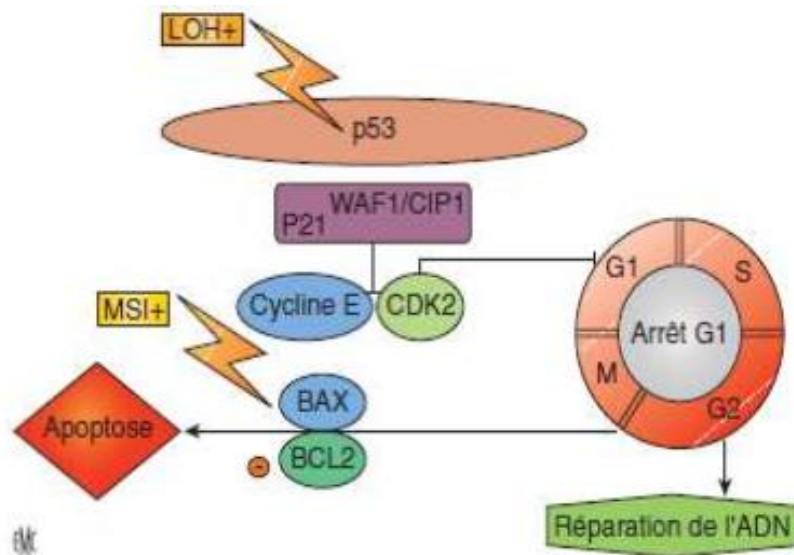


Figure 10 : La voie de signalisation de p53 (Aparicio, 2007).

II. Collagènes fibrillaires de type I et III

Le collagène est un composant majeur de la matrice extracellulaire (MEC). Ce dernier est un composant acellulaire présent dans tous les tissus conjonctifs. Elle consiste en un réseau macromoléculaire tridimensionnel complexe et hautement ordonné de biomolécules dans laquelle vont interagir les cellules normales et tumorales. Ceux-ci incluent des protéines fibreuses (Collagènes) et des composants à base de glycosaminoglycanes ou GAG (Aamodt et Grainger, 2016). La communication basée sur la MEC résulte d'une combinaison complexe des signaux biochimiques, topologiques et biomécaniques favorisant un dialogue mutuel avec les cellules, qui peuvent répondre en remodelant la MEC. Cette signalisation multidimensionnelle permet à la MEC de diriger les processus cellulaires, notamment la prolifération (Hynes, 2009), la différenciation (Discher *et al.*, 2005) et la migration cellulaires (Pelham et Wang, 1997).

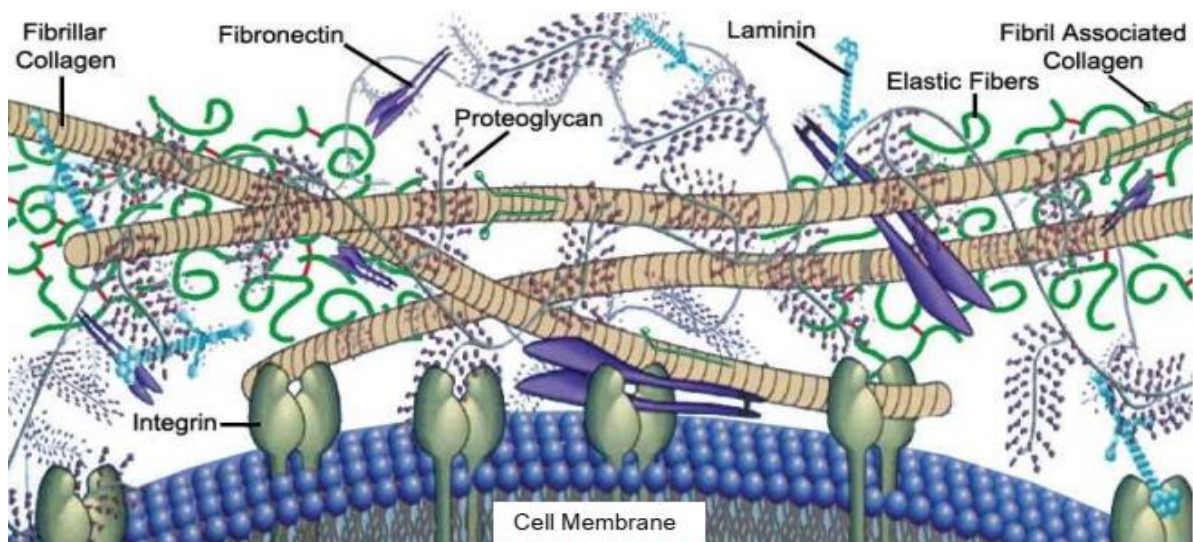


Figure 11 : Dessin représentatif de la disposition de la composition de la MEC (Aamodt *et al.*, 2016).

Au moins 28 types de collagène génétiquement différents ont été identifiés (tableau IV), chacun d'eux contient au moins un domaine collagénique dominant (Ramachandran, 2009). Ces domaines collagéniques ont une structure caractéristique en triple hélice formée par la répétition des séquences Gly-X-Y dans chaque polypeptide participant, où X est souvent la proline et Y l'hydroxyproline. Les monomères de collagène s'assemblent souvent en structures plus complexes d'organisations variées, telles que les fibrilles (types I-III, V et XI), les réseaux (types IV, VIII et X) et les filaments perlés (type VI) (Hulmes, 2002).

Les collagènes fibrillaires de types I et III sont les principaux composants structurels de l'ECM de la peau, des tissus cardiaques et vasculaires (Prockop *et al.*, 1995).

Tableau IV : Classification des différents types de collagènes (Eyre, 2002 ; Kadler *et al.*, 2007 ; Kielty et Grant, 2002)

Classification	Type	Distribution	Caractéristiques
Collagène Fibrillaires	I	Os, derme, tendons, ligaments, cornée	Le type le plus abondant
	II	Cartilage, humeur, vitrée, nucleus, pulposus	Majoritaire dans le cartilage
	III	Derme, paroi des vaisseaux, intestin	Souvent associé au type I
	V	Poumons, cornée, os	Peut s'associer au type I
	XI	Cartilage, corps, vitré, nucleus pulposus	Associé au type II
	XXIV	Expression sélective dans la cornée et les os en développement	Similaire au collagène de type V ; contient un motif TSP dans le N-propeptide
	XXVII	Cartilage embryonnaire, derme en développement, cornée, membrane limitant interne de la rétine et les principales artères du cœur	Gène Col27a1 156kb, 61 exons
Collagènes en réseaux	IV	Lame basale	Forme des réseaux 2D
Collagènes micro fibrillaires	VI	Derme, cartilage, placenta, poumon, paroi des vaisseaux	S'organise en fibrilles formant un collier de perles
Fibrilles d'ancrage	VII	Peau, jonction démo--épidermique, muqueuse orale, cervix, membrane fœtale	
Réseaux hexagonaux	VIII	Vaisseaux (endothélium), cornée	
	X	Cartilage, plaque de croissance	De fortes interactions inter-et intramoléculaires entre les domaines NC1 Mutations dans Col X-NC-1-SMCD
FACIT	IX	Cartilage	Lié de manière covalente aux fibrilles de collagène II ; le domaine NC4 se projette dans la matrice du cartilage ; contient du sulfate de chondroïtine
	XII	Tendons ligaments	Grand domaine NC3 de forme cruciforme ; associé aux fibrilles de collagène de type I.
	XIV	Peau, tendons	Associé au collagène de type I
Collagènes trans-membranaire	XIII	Cœur, vaisseaux	
	XVII	Epithéliums ; molécule d'adhésion épithéliale ; ectodomaine clivé par les protéinases ADAM	
Multiplexines	XV	Œil, muscles et micro vaisseaux	
	XVI	Intégré dans les fibrilles de collagène et les microfibrilles de fibrilline-1	S'intégré dans des fibrilles discrètes de Col II/XI
	XVIII	Rétine, iris	

Durant cette étude, nous nous sommes concentrés sur deux types de collagène fibreux en particulier, les collagènes des types I et III. Ces deux éléments sont connus d'être fortement impliqués dans la régulation de nombreuses fonctions cellulaires, telles que l'adhésion, la migration, l'invasion, la prolifération cellulaire ou l'induction de l'apoptose dans des contextes physiologiques et pathologiques.

1. Structure des collagènes de types I et III

La caractéristique principale des collagènes est la triple hélice, la structure colloïdale sous la forme d'une hélice droite de 1,5 nm de diamètre (Brodsky et Ramshaw, 1997 ; Mizuno *et al.*, 2004), qui est un trait caractéristique des collagènes fibrillaires des types I et III (Glanville *et al.*, 1976). Elle est constituée de trois chaînes polypeptidiques appelées chaînes α (Gobeaux, 2007 ; Ramachandran, 2009). Chaque molécule de collagène de type I est typiquement composée de deux chaînes $\alpha 1$ et d'une chaîne $\alpha 2$ [$\alpha 1(I)$ $\alpha 2(I)$]. Initialement, les gènes du collagène de type I ont été assignés indépendamment au chromosome 7 (Sykes *et al.*, 1978) et au chromosome 17 (Raj *et al.*, 1977), et localisés en 17q21-q22 (Church *et al.*, 1980).

Le collagène de type III est un homotrimère de trois chaînes $\alpha(III)$, codé par le gène COL3A1 situé sur le chromosome 2q31 (Hayman *et al.*, 2014) et principalement incorporé dans un composite avec le collagène de type I. Les deux collagènes sont composés d'environ 1000 acides aminés (Marini *et al.*, 2007) enroulés les uns autour des autres en une triple hélice caractéristique, dont un sur trois est une Glycine, comportant une très grande séquence (Gly-X-Y)_n centrale. Dans le cas du collagène de type I et III (Gobeaux, 2007 ; Ramachandran, 2009), la proline ou l'hydroxyproline se retrouve souvent en position X et Y ce qui donne de la stabilité à la triple hélice (Glanville *et al.*, 1976).

La répétition régulière de la glycine permet la trimérisation des chaînes α hélicoïdales sous forme d'une super hélice droite. Cette triple hélice droite est stabilisée par de nombreuses liaisons hydrogènes inter caténares (Pérez *et al.*, 2010). La glycine est orientée vers le centre, tandis que les acides aminés dont les chaînes latérales sont plus longues et sont orientés vers l'extérieur, ce qui permet un emballage étroit le long de l'axe central de la triple hélice (Exposito *et al.*, 2010).

La molécule élémentaire des collagènes des types I et III ainsi formée est appelée tropocollagène. Contrairement à d'autres types de collagènes, les collagènes des types I et III sont organisés dans la quasi-totalité de leurs structures sous forme de triple hélice (figure 12).

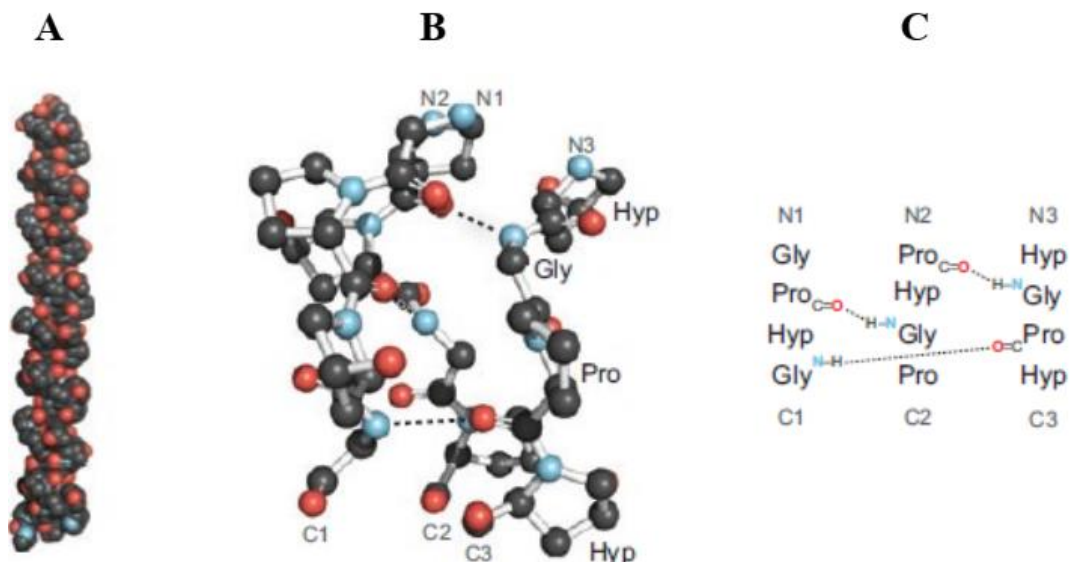


Figure 12 : Représentation de la triple hélice de collagène (Shoulders *et al.*, 2009).

2. Biosynthèse des collagènes de types I et III

La plupart des collagènes se forment de la même manière, en particulier les types I et III, mais le processus suivant est caractéristique du type I.

Comme toutes les protéines de la MEC, le collagène de type I est synthétisé par les fibroblastes. Sa biosynthèse comporte plusieurs étapes allant de la synthèse du procollagène (étape intracellulaire) à l'organisation des molécules matures de tropocollagène en réseaux fibrillaires (étape extracellulaire).

2.1 Etapes intracellulaires

Après la transcription des gènes COL1A1 et COL1A2 codant respectivement pour les chaînes $\alpha 1$ et $\alpha 2$, l'ARN mature est traduit et les extrémités C-terminales des deux chaînes $\alpha 1$ et d'une chaîne $\alpha 2$ se combinent pour former une structure globulaire : l'extrémité C-terminale du propeptide. Les triplets Gly-X-Y des chaînes s'alignent ensuite pour former une triple hélice, selon un mode d'association en « fermeture éclair » jusqu'à l'extrémité N-terminale où se forme le propeptide N-terminal globulaire. La structure en triple hélice résultante flanquée de deux propeptides N-terminaux et C-terminaux est appelée procollagène (Figure 13). Le transport des protéines nouvellement synthétisées commence à leur site de synthèse, le RE, un réseau de tubules membranaires et de citernes dynamiquement interconnectés. Les vésicules se détachent ensuite du RE par fission membranaire et se déplacent vers le compartiment intermédiaire du RE et du Golgi. À partir de là, les transporteurs contenant les cargaisons sécrétoires sont transportés vers le complexe de Golgi pour être secrétés dans le milieu extracellulaire (Nagai *et al.*, 2000).

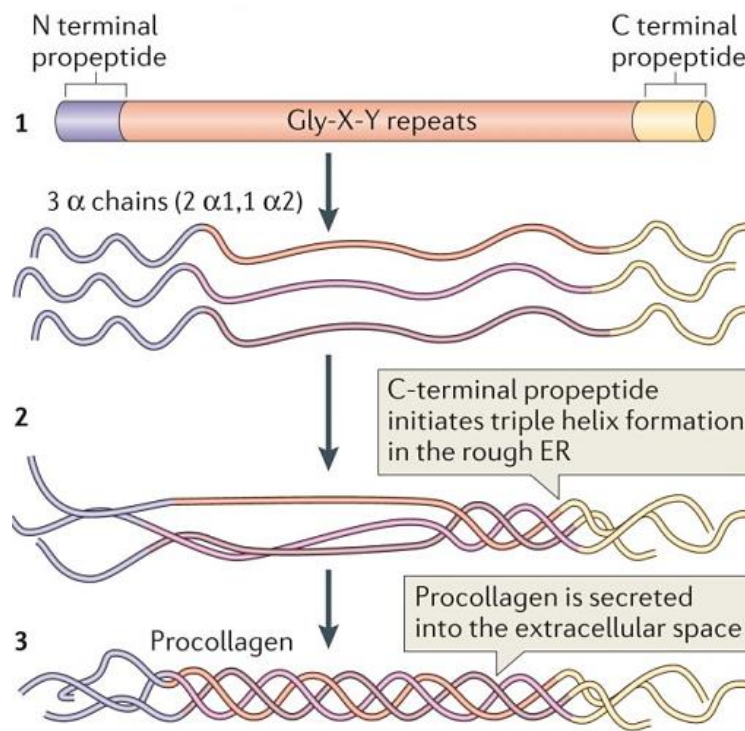


Figure 13 : Biosynthèse du procollagène (Mouw *et al.*, 2014).

2.2 Etapes extracellulaires

Une fois dans le milieu extracellulaire, pendant la sécrétion du procollagène dans la MEC, le traitement protéolytique des grands domaines pro peptidiques NH₂ et COOH du procollagène conduit à la production de molécules de collagène matures par l'action de la procollagène peptidase qui est une protéine métalloprotéinase (Hulmes, 2002 ; Pappano *et al.*, 2003 ; Porter *et al.*, 2005). Les molécules de collagène matures ainsi obtenues, sont appelées procollagène (300 nm de longueur). Il consiste en une structure en triple hélice flanquée de régions non hélicoïdales d'environ 20 acides aminés : télépeptides N-terminaux et C-terminaux (Figure 14).

La perte des propeptides entraîne une stabilité réduite des molécules de tropocollagènes qui seront auto-assemblés par groupes de 6, parallèles les uns aux autres avec un déplacement de 67 nm pour former des microfibrilles (Hulmes, 2002 ; Schmitt *et al.*, 1942). Lors de la biosynthèse du collagène, des liaisons covalentes sont introduites dans l'assemblage supramoléculaire pour assurer la stabilité et améliorer les propriétés mécaniques (Eyre *et al.*, 2008 ; Lucero *et al.*, 2006). Les lysyl oxydases extracellulaires catalysent et facilitent la désamination oxydative des résidus peptidyl lysine ciblés, ce qui entraîne la formation d'aldols ou de β -cétoamines en réagissant avec les aldéhydes ou les groupes amine sur les lysines, entre les monomères de collagène, pour former des réticulations covalentes intramoléculaires et intermoléculaires (Eyre *et al.*, 1973 ; Molnar *et al.*, 2003 ; Murray *et al.*, 1978). Les terminaisons N et C de monomères

de collagène voisins interagissent entre eux et sont réticulés de manière covalente par la lysyl oxydase, à l'intérieur des microfibrilles et entre elles ([Lucero et al., 2006](#) ; [Orgel et al., 2000](#)). Enfin, les fibrilles de collagène s'associent avec d'autres macromolécules telles que les protéoglycanes (PG) et d'autres collagènes fibrillaires pour former des agrégats supramoléculaires au sein desquels les cellules vivent, et qui confère l'intégrité et la forme des tissus (figure 14) ([Lullo et al., 2002](#)).

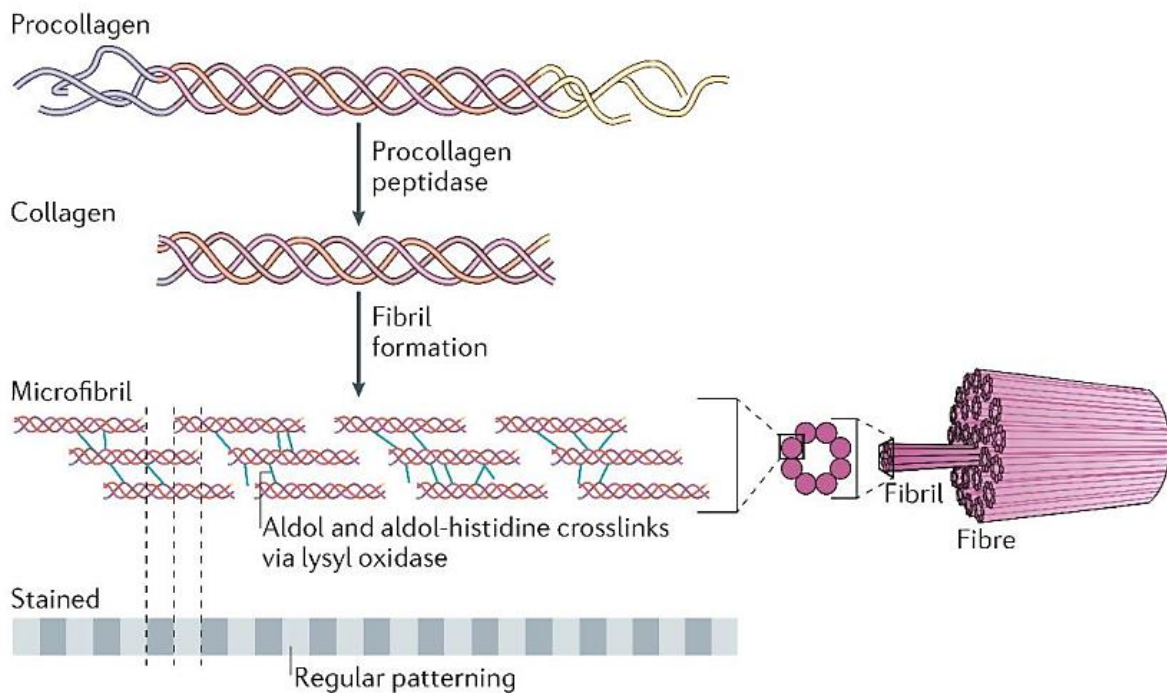


Figure 14 : Biosynthèse des fibres de collagène de type I ([Mouw et al., 2014](#)).

3. Régulation de la biosynthèse des collagènes de types I et III

Les collagènes des types I et III est synthétisé à des niveaux relativement élevés au cours du développement embryonnaire. Cette synthèse ralentit au cours de la vie, atteignant des niveaux considérablement inférieurs chez l'adulte ([Monya, 2011](#)).

La régulation de la synthèse du collagène des types I et III se fait principalement au niveau transcriptionnel, mais aussi au niveau de son assemblage et de sa dégradation. Bien qu'il reste encore beaucoup à découvrir sur les mécanismes de régulation de la transcription, certaines molécules sont connues pour modifier les niveaux d'expression du collagène ([Ghosh, 2002](#)).

Le TGF- β (Transforming Growth Factor) augmente la transcription des gènes correspondants aux protéines de la matrice extracellulaire ([Massague, 2000](#)), mais rend aussi plus stable les ARNm du collagène. Il stimule la prolifération de fibroblastes et inhibe les métalloprotéases. Cette protéine est sécrétée par de nombreuses cellules, notamment les macrophages, les

lymphocytes, les fibroblastes, les cellules endothéliales et certaines cellules rénales, telles que les cellules mésangiales, les cellules des tubules proximaux et les cellules des canaux collecteurs. Le PDGF (Platelet-derived growth factor). Par ailleurs, l'angiotensine II, les produits de peroxydation liquides ou l'hypoxie augmentent la synthèse de TGF- β 3 et ont donc un effet profibrotique. L'effet du TGF- β 3 sur la production de matrice extracellulaire par les fibroblastes peut être démontré *in vivo* dans plusieurs modèles ([Roberts et al., 1986](#)).

L'interféron- γ (IFN- γ) est une cytokine produite par les lymphocytes T auxiliaires de type Th1 et les cellules NK. L'IFN- γ a réduit la prolifération des fibroblastes et la synthèse de collagène de type I dans ces cellules ([Monya, 2011](#)).

Le TNF- α (Tumor necrosis factor α) et l'interleukine-1 sont deux autres cytokines qui régulent la production des collagènes, toutes deux produites par les macrophages. Bien que leurs mécanismes d'action diffèrent, leurs résultats sont similaires : ils stimulent la prolifération des fibroblastes, mais inhibent la production de collagène de type I et augmentent la production de collagénase interstitielle, qui favorise la dégradation du collagène ([Monya, 2011](#)).

On peut également citer la prostaglandine E2, les interleukines 4 et 10, l'oncostatine M, les corticoïdes, l'acide rétinolique, la vitamine C, l'EGF, l'IFG1 et le FGF. Cela montre la complexité du mécanisme de régulation du collagène et les nombreuses cascades de signalisation qui contrôlent sa synthèse. Il existe une forte relation entre la production de collagène, le développement cellulaire, l'inflammation et la cicatrisation.

4. Dégradation des collagènes de types I et III

La dégradation des collagènes peut se produire par voie intracellulaire ou extracellulaire. Les métalloprotéinases matricielles (MMP), qui sont des endopeptidases dépendantes du zinc, jouent un rôle crucial dans la dégradation extracellulaire des collagènes. Plusieurs conditions pathologiques impliquent des changements dans la synthèse et l'activité des métalloprotéinases. Les MMP sont regroupées en collagénases, gélatinases, stromelysines et MMP de type membranaire (MT-MMP) et nouvelles MMP, en fonction de la spécificité de leur substrat et de leur structure primaire. L'activité des MMP est régulée par la transcription des gènes, l'activation des formes inactives de la proenzyme et l'action des inhibiteurs tissulaires spécifiques des MMP ou TIMP ([U, 1997](#)).

La collagénase-1 (collagénase des fibroblastes, MMP-1), la collagénase-2 (collagénase des neutrophiles, MMP-8) et la collagénase-3 (MMP-13) peuvent cliver les collagènes fibrillaires à environ trois quarts du chemin depuis l'extrémité amino-terminale, ce qui entraîne deux

fragments distincts susceptibles d'être dénaturés et de subir une protéolyse supplémentaire (Freije *et al.*, 1994). La MMP-8 dégrade préférentiellement le collagène de type I, tandis que la MMP-1 clive le collagène de type III et la MMP-13 celui de type II (Knäuper *et al.*, 1996 ; U, 1997). En outre, la MMP-13 humaine clive le collagène de type I dans le domaine amino-terminal non hélicoïdal du télopeptide (Krane *et al.*, 1996).

Outre la dégradation du collagène extracellulaire par des endoprotéinases spécifiques, telles que les MMPs, les fragments de fibres de collagène peuvent être endocytosés et dégradés dans les lysosomes. De plus, une partie du collagène nouvellement synthétisé peut être dégradé avant même qu'il ne soit avant même d'avoir été sécrété par la cellule (Everts *et al.*, 1996).

En plus de la dégradation du collagène de type IV dans les membranes basales, La destruction des collagènes stromaux de type I et III est une étape essentielle dans le comportement invasif et métastatique des cellules tumorales (Kahari *et al.*, 1997) . Les TIMPs jouent un rôle clé dans les tissus malins, non seulement en contrôlant l'activité des MMP, mais également en affectant la prolifération et la survie des cellules (Blavier *et al.*, 1999).

5. Implication physiopathologique des collagènes I et III

Les collagènes de type I et III sont les deux protéines les plus abondantes dans le corps humain, et les protéines structurales par excellence chez les vertébrés. Chez les mammifères, il s'agit même des protéines les plus abondantes puisqu'on les retrouve dans toutes les matrices extracellulaires (Fratzl, 2008 ; Izquierdo, 2016). C'est leurs maillages qui confèrent au MEC ses propriétés biomécaniques (résistance aux diverses sollicitations mécaniques, torsion, traction). En plus de leur fonction architecturale, le collagène de type I et III modulent leur comportement en interagissant avec les cellules environnantes via des récepteurs spécifiques. Le collagène de type I et III jouent également un rôle dans l'adhésion, la migration, la prolifération et la différenciation des cellules par leur interaction avec les récepteurs membranaires comme l'intégrine $\alpha 1\beta 1$, le DDRs (discoidin domain receptors), la glycoprotéine VI ou encore le LAIR-1 (leukocyte-associated immunoglobulin-like receptor-1) (Kim *et al.*, 2005 ; Leitinger, 2011).

Les modifications des propriétés biochimiques et biophysiques du collagène des types I et III provoquent des modifications structurelles qui entraînent une perte de la fonction tissulaire. En effet, de nombreuses maladies impliquent des mutations des gènes COL1A1/COL1A2, ou des gènes codant pour des enzymes impliquées dans la maturation du collagène comme l'ostéogénèse imparfaite (Ralston *et al.*, 2006), le syndrome d'Ehlers-Danlos et l'anévrisme artériel (Kontusaari *et al.*, 1990).

Les collagènes des types I et III peuvent avoir des rôles paradoxaux dans le cancer. Dans certains cas, les échafaudages formés à partir de fibres de collagène peuvent agir comme une barrière physique à la progression tumorale, empêchant la croissance et la propagation de la tumeur comme le cas des tumeurs du foie, où la capsule fibreuse entourant la tumeur primaire inhibe son expansion (Tsung-Han Wu *et al.*, 2012). Dans d'autres cas, la surexpression du collagène de type I augmente plutôt la migration et l'invasion cellulaire comme le cas dans les cancers du sein, les cancers colorectaux et le cancer du poumon où l'élévation de l'expression du collagène de type I est associée à un risque accru de métastases (Ramaswamy *et al.*, 2003).

La surexpression du collagène de type I n'est pas le seul facteur impliqué dans la progression tumorale. En effet, du fait de l'activité des cellules tumorales et stromales, le collagène associé à la tumeur subit des changements structurels qui altèrent ses propriétés mécaniques (Brábek *et al.*, 2010). Ainsi, la LOX, une enzyme dont l'expression est fréquemment élevée dans les tumeurs, augmente la formation de liaisons croisées intra- et inter-collagènes, et modifie la taille et le diamètre des fibres de collagène et donc la rigidité de la matrice (Cox *et al.*, 2013). Ces modifications ont des répercussions importantes sur la prolifération cellulaire et le pouvoir métastatique des tumeurs (Cox *et al.*, 2013 ; Levental *et al.*, 2009). Il a également été montré que l'organisation du réseau de collagène, en particulier l'arrangement des fibrilles de collagène de type I, est capable de favoriser la formation de corps invasifs linéaires dans les cellules tumorales avec une dégradation locale des protéines matricielles (Juin *et al.*, 2012).

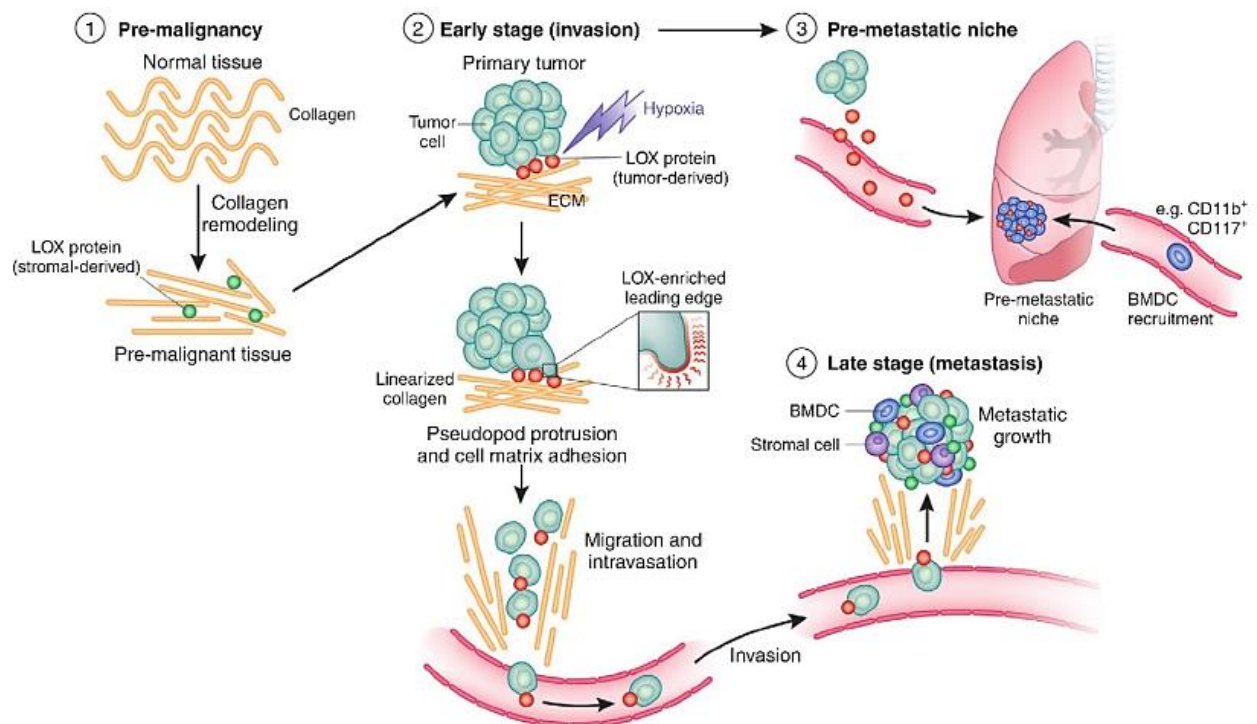


Figure 15 : Rôle de la LOX dans l'invasion et la mise en place de métastases (Cox *et al.*, 2011).

Matériels et méthodes

I. Matériel

1. Patients

Notre étude comporte deux parties :

- ✓ La première parties est une étude descriptive rétrospective consiste à la collection des données sur 20 patients atteints du cancer colorectal aux différents services d'anatomie pathologiques suivants :
 - Service d'anatomopathologie de l'hôpital de Douera : 10 patients,
 - Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologique à Ain Defla : 3 patients,
 - Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologique à Khemis Miliana : 5 patients,
 - Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologique à Blida : 2 patients.

- ✓ La deuxième partie de notre travail réalisée au niveau du laboratoire de zoologie-Faculté SNV-Djilali Bounaama KHEMIS MILIANA, est une étude histologique par le rouge Sirius. En effet, nous avons choisi 6 patients, dont la fixation de la pièce opératoire après colectomie est de bonne qualité, afin de réaliser une étude morphométrique et de la quantification des collagènes fibrillaires dans les régions cancéreuses et non cancéreuses dans la muqueuse colique.

2. Matériel non biologique

Les matériels non biologiques utilisés dans le cadre de notre travail sont :

2.1. Equipement et instruments

Lamelles, papier filtre, micropipette, pince, éprouvette, microscope optique, appareil photo numérique.

2.2. Produits et solutions histologiques

Rouge Sirius, Alcools (éthanol), Acide picrique, cyclohexane, Eukit,

2.3. Outils informatiques

- XLSTAT pour l'étude statistique,
- Axio Vision 4.8 de CARL ZEISS pour l'étude morphométrique,
- imageJ pour la quantification des collagènes fibrillaires,
- Mendeley pour la rédaction bibliographique.

II. Méthodologie du travail

1. Critère d'inclusion

Nous avons inclus dans notre étude tous les patients présentant des tumeurs malignes colorectales.

2. Critère d'exclusion

- Les patients présentant une localisation d'une autre tumeur primitive.
- Les patients n'ayant pas une preuve histopathologique.

3. Collecte des données

Pour la réalisation de ce travail ; nous avons consultées :

- Les dossiers médicaux des malades.
- Les comptes rendus d'anatomie pathologique des patients.

Les données collectées sont l'âge, le sexe, la localisation du cancer, et le grade du cancer ont été saisies et traitées à l'aide du logiciel Excel.

4. Considérations Ethiques

Le recueil des données a été effectué dans le respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.

5. Technique histologique

Nos échantillons sont soumis aux techniques histologiques classiques. Ces techniques comprennent les étapes suivantes :

5.1. Fixation

Le but de la fixation est de conserver les structures et de durcir les pièces, mais visent à préserver au maximum leurs caractéristiques morphologiques et biochimiques. Elle doit se faire immédiatement après le prélèvement, par immersion du matériel dans un grand volume de liquide de fixateur. Le fixateur utilisé est le formol tamponné 10%, l'échantillon fixé est ensuite lavée pendant 48h à l'eau courant afin d'éliminer l'excès de liquide fixateur.

5.2. Déshydratation

Elle s'effectue par un passage d'échantillon dans des bains d'alcool de degré croissant (50°, 70°, 90°, 96°, 100°) de 1h30 chacun, afin d'enlever le fixateur et éliminer l'eau contenue dans les cellules pour une bonne pénétration de la paraffine qui est non-miscible à l'eau.

5.3. Eclaircissement

Appelée aussi clarification, elle permet l'élimination complètement les traces d'alcool par l'immersion de l'échantillon dans deux bains de butanol de 1h30 pour chacun. Le 2^{ème} bain constitue un bain d'attente.

5.4. Imprégnation

L'échantillon est ensuite imprégné dans un bain constitué de moitié butanol, moitié paraffine. Pendant 2 heures, suivies de deux bains de paraffine pure fondue à 60°C dans l'étuve pendant 2h chacun pour but d'assurer l'entrée progressif de la paraffine dans l'échantillon.

5.5. Mise en bloc

Consiste à faire des blocs ou cube de paraffine avec le matériel biologique enrobé. L'échantillon est prélevé du milieu d'inclusion à l'aide d'une pince chauffée puis émerge dans la paraffine liquide contenue dans des moules spéciaux (barres de Leuckart) placé sur une plaque en verre, avant que les blocs se durcissent, on les a identifiés par des étiquettes portant le numéro de patient. Après solidification, les blocs sont retirés en écartant les barres et on obtient un bloc homogène et facile à couper.

5.6. Confection et l'étalement des coupes

La pièce de paraffine sont coupés en tranches ultra-fine à 5µm d'épaisseur ont été obtenues à l'aide d'un microtome, après avoir taillé, fixé et coupé les blocs. Les coupes sont ensuite étalées dans un bain-marie réglé à 40C° afin de les déposées sur des lames en verre. Un séchage de 24 h est nécessaire avant de procéder à la coloration.

5.7. Coloration

La coloration est une étape indispensable car elle permet de visualiser la morphologie cellulaire et de mettre en évidence les différents constituants tissulaires et d'ailleurs d'en évaluer l'état pathologique. Elles utilisent des colorants qui vont se fixer préférentiellement à certaines molécules. Avant toute coloration, il nécessaire de déparaffiner les coupes en immergeant les lames dans 3 bains de cyclohexane de 5 minutes chacun puis les hydrater par deux bains d'alcool

absolu 100° de 3 minutes chacun, puis par un bain d'alcool 80° de 2 minutes et finalement dans un bain de l'eau courant et bain de l'eau distillée.



Figure 16 : Déparaffinage et réhydratation des lames

La coloration utilisée dans le cadre de notre travail est la coloration histochimique au Rouge Sirius qui permet la mise en évidence des fibres de collagènes I et III en les colorants en rouge.

Cela se fait par immersion les lames dans cette colorant (filtré avant l'emploi) de 15 minutes puis rinçage par des bains d'alcool de degré croissant (95°, 100°).



Figure 17 : La coloration des lames.

5.8. Montage et observation des lames

Après avoir subi une déshydratation par des bains d'éthanol de degré croissant puis par 3 bains de cyclohexane, les coupes colorées sont montées entre lame et lamelle avec un liquide de montage (Eukit). L'observation est réalisée à l'aide d'un microscope optique et la prise des photos par un appareil photo numérique.

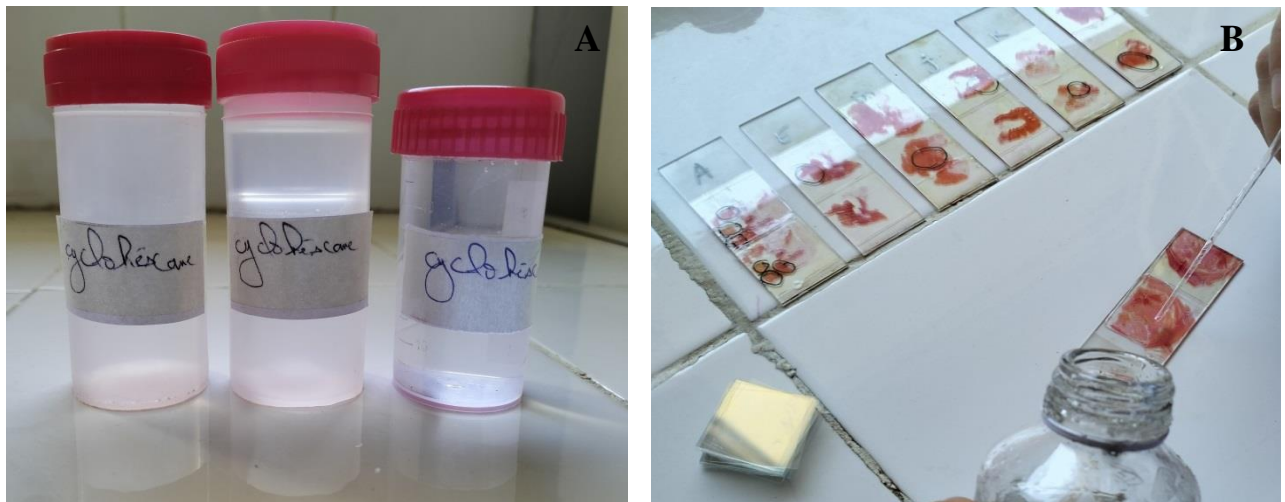


Figure 18 : La déshydratation (A) et montage des lames (B)

6. Quantification des collagènes fibrillaires

La coloration au rouge Sirius nous a permis de quantifier les collagènes fibrillaires dans les régions cancéreuses et non cancéreuses du colon à l'aide de l'image J (1.47u-National institutes of health. USA). Pour chaque patient (n=6), la quantification des collagènes interstitiels, en pourcentage, est évaluée par le rapport surface colorée/surface totale sur 3 sections tissulaires de la muqueuses coliques choisies aléatoirement au grossissement 400 (Fig. 19).

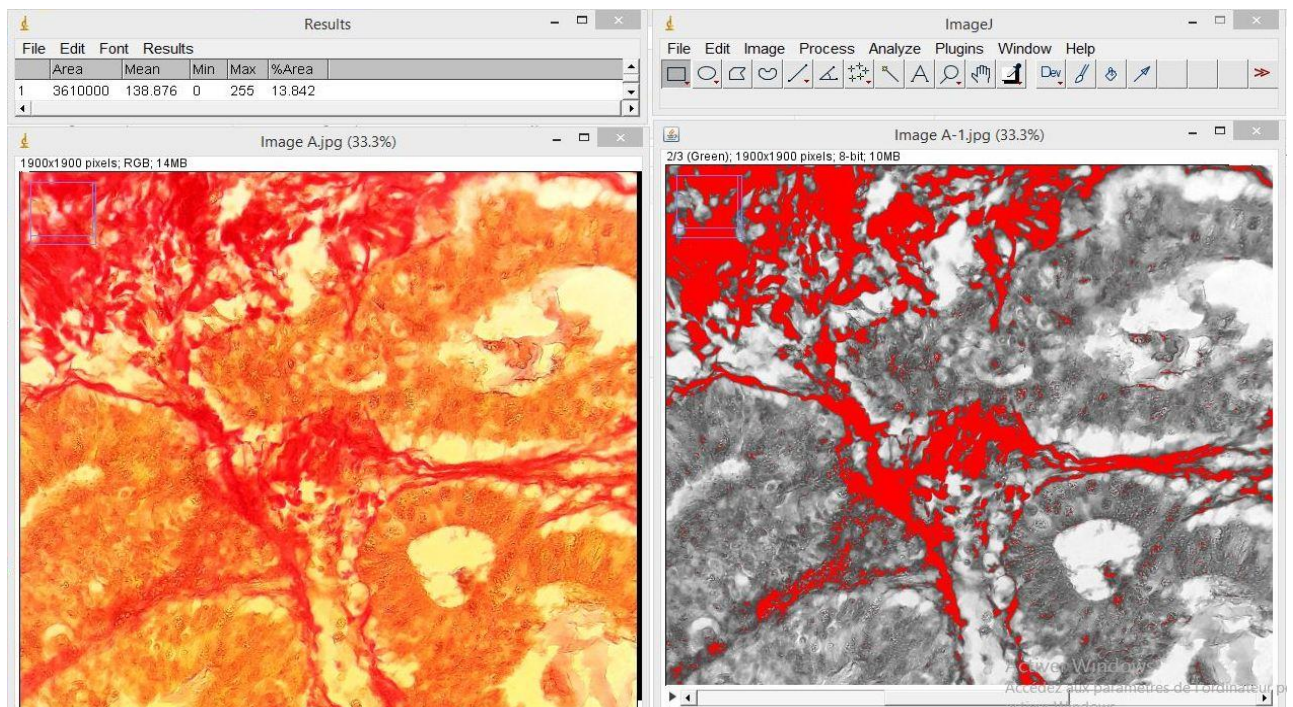


Figure 19 : Quantification des collagènes fibrillaire dans les régions cancéreuses et non cancéreuses du colon chez les patients par l'image J.

7. Etude morphométrique

Nous avons complété notre étude histologique par une étude morphométrique sur certains paramètres des glandes Lieberkuhns. Pour cela nous avons utilisé AxioVision 4.8, un logiciel informatique développé par Carl Zeiss, après étalonnage par un micromètre (conversion des pixels en micromètres). Toutes les photos histologiques sont prises au même grossissement (Grossissement 400). Après observation de plusieurs lames nous avons ainsi effectué 100 mesures pour chacun de ces paramètres dans les 2 régions cancéreuses et non cancéreuses (Figure 20) :

- Le grand axe des glandes Lieberkuhns,
- Le petit axe des glandes Lieberkuhns,
- La hauteur des glandes calciformes.

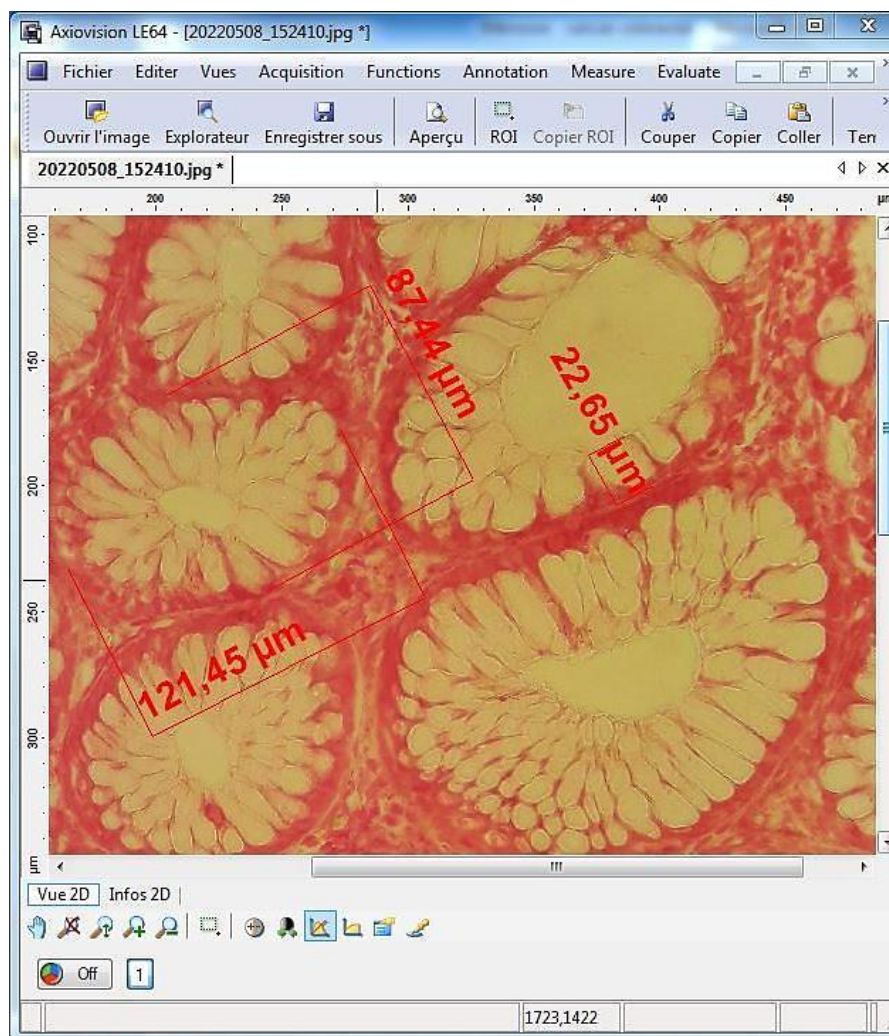


Figure 20 : Etude morphométrique sur certains paramètres des glandes Lieberkuhns.

8. Etude statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de logiciel XLSTAT. Pour chaque paramètre quantitatif (âge, pourcentage des collagènes, grand et petit axes des glandes et la hauteur cellulaire des glandes), la moyenne, l'écart-type et le SEM sont calculés. Les paramètres qualitatifs (sexe, stades, localisations du cancer, grade de différenciation) sont analysés par une étude statistique descriptive.

La comparaison des moyennes (pourcentage des collagènes entre les région cancéreuse et non cancéreuse, grand et petit axes des glandes et la hauteur cellulaire des glandes entre région cancéreuse et non cancéreuse) est effectuée par le test non paramétrique Mann-Whitney avec un niveau de signification statistique fixé à $p < 0,05$.

Le test de corrélation entre âge/sexe, pourcentage des collagènes dans les régions cancéreuses (RC) et non cancéreuses (RNC) est réalisé par le test de Pearson.

Pour l'ensemble des tests réalisés, la valeur de degré de signification P, est considérée comme :

- non significative si $p > 0,05$
- peu significatif si $p < 0,05$
- significatif si $p < 0,01$
- très significatif si $p < 0,001$
- très hautement significatif si $p < 0,0001$

Résultats et discussion

I. Résultats

1. Etude descriptive des patients

1.1. Répartition des patients selon sexe

La répartition des patients selon le sexe est représentée dans le tableau V et la figure 21 :

Tableau V : Répartition des patients CCR selon le sexe.

Sexe	Nombre de Patients	Pourcentage (%)
F	11	55
M	9	45
Total	20	100

La répartition des patients CCR selon le sexe indique une légère prédominance féminine avec 11 cas, soit 55%, par rapport au sexe masculin avec 9 cas (45%) de la population étudiée. Un sexe ratio F/M de 1,22 donc est enregistré.

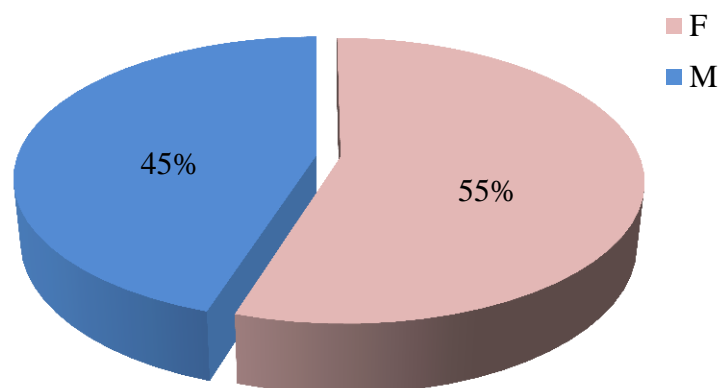


Figure 21 : Répartition des patients selon le sexe.

1.2. Répartition des patients selon l'âge

La répartition de nos patients présentant un CCR selon l'âge est représenté dans le tableau VI et la figure 22.

Tableau VI : Répartition des patients CCR selon l'âge.

Age	Nombre de patients	Pourcentage(%)
46-56	3	15
56-66	7	35
66-76	6	30
76-86	4	20
Total	20	100

La répartition des patients CCR selon la tranche d'âge montre une moyenne d'âge de 66 ans avec des extrêmes variant entre 46 ans et 83 ans. La tranche d'âge la plus touchée est la classe [56-66] avec un nombre de 7 patients soit 35%. La classe [46-56] est la classe la moins touchée par le CCR avec un nombre de 3 cas (15%).

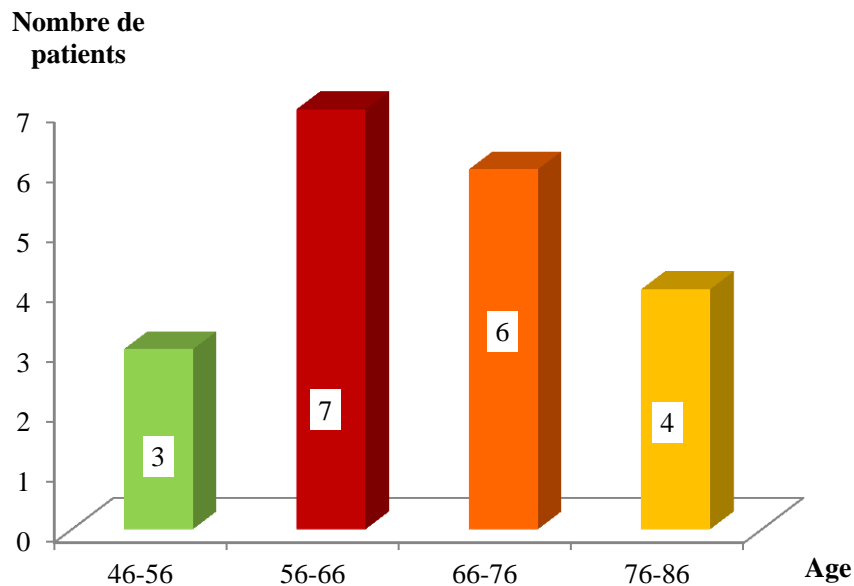


Figure 22 : Répartition des patients selon la tranche d'âge.

1.3. Répartition des patients selon l'âge et le sexe

La répartition des patients selon l'âge et le sexe est représentée dans la figure 23.

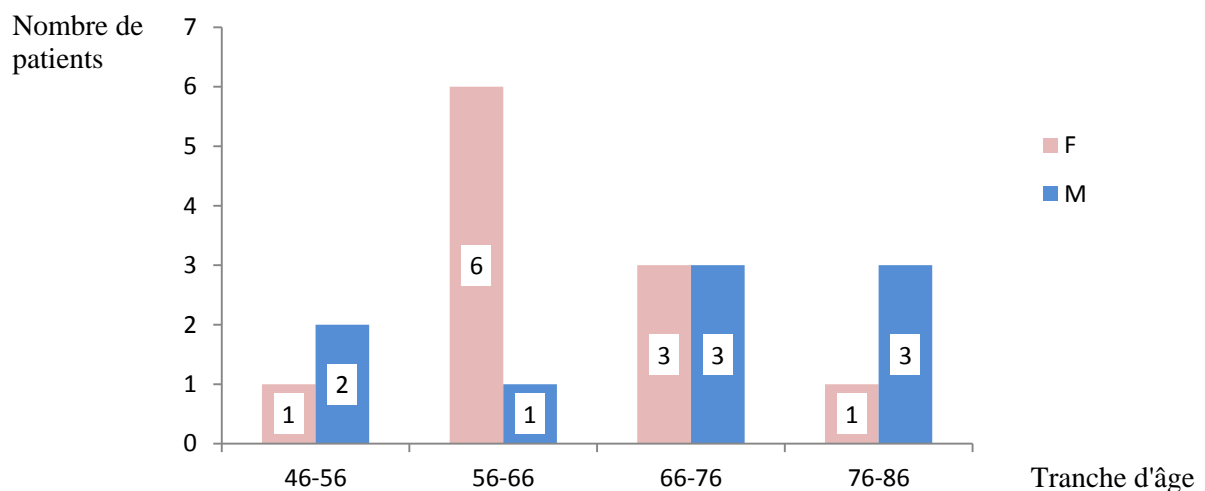


Figure 23 : Répartition des patients selon le sexe et tranche d'âge.

La répartition des patients CCR en fonction du sexe et de la tranche d'âges nous a permis de constater que le sexe féminin est prédominant dans la tranche d'âge 56 à 66 ans tandis que le sexe masculin est prédominant dans la tranche d'âge 76 à 86 ans.

2. Etude anatomopathologique

2.1. Répartition des patients selon la localisation du cancer

Le tableau VII et la figure 24 montre la répartition des patients selon la localisation du cancer.

Tableau VII: Répartition des patients CCR selon la localisation.

Localisation	Nombre de Patients	Pourcentage (%)
Colon droit	4	20
Colon transverse	2	10
Colon gauche	2	10
Colon sigmoïde	7	35
Rectum	5	25
Total	20	100

La répartition des patients CCR selon la localisation de ce type de cancer indique que les parties les plus touchées sont le colon sigmoïde avec 35% des cas et le rectum avec 25%. D'une façon générale on peut conclure que le colon est le plus affecté par le cancer chez les deux sexes par rapport au rectum (75% vs 25%).

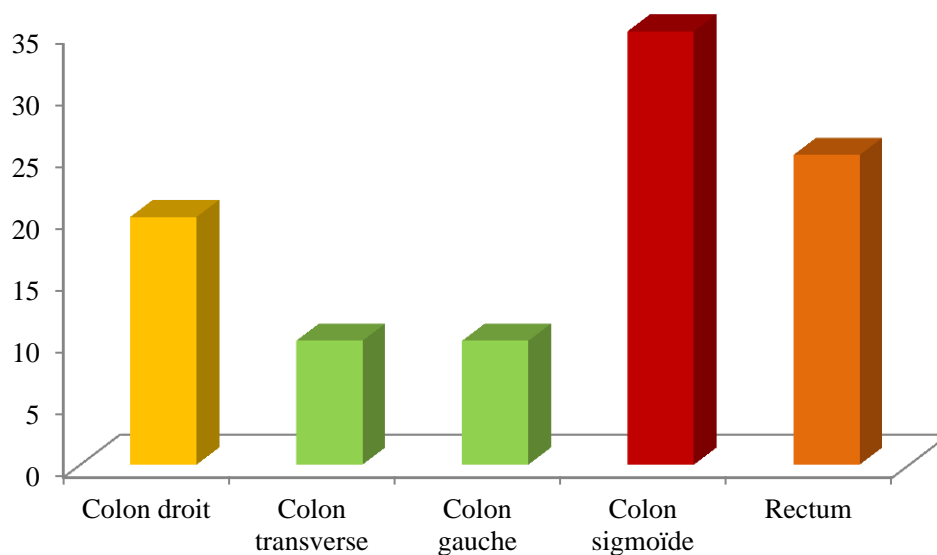


Figure 24 : Répartition selon localisation de CCR.

2.2. Répartition des patients selon le grade de différenciation du CCR

Les résultats du tableau VIII et la figure 25 représentent la répartition des patients selon le grade de différenciation du CCR

Tableau VIII : Répartition des patients CCR selon le grade de différenciation.

Grade de différenciation	Nombre de patients	Pourcentage (%)
ADK bien différencié	12	60
ADK moyennement différencié	4	20
ADK bien à moyennement différencié	3	15
ADK peu différencié	1	5
Total	20	100

L'analyse des différents grades de différenciation des CCR a révélé que le grade d'ADK bien différencié est le grade le plus fréquent dans notre étude. Il représente en effet 60% des cas. Les grades d'ADK peu différencié, moyennement différencié, et bien à moyennement différencié représente respectivement 5%, 20% et 15% des cas.

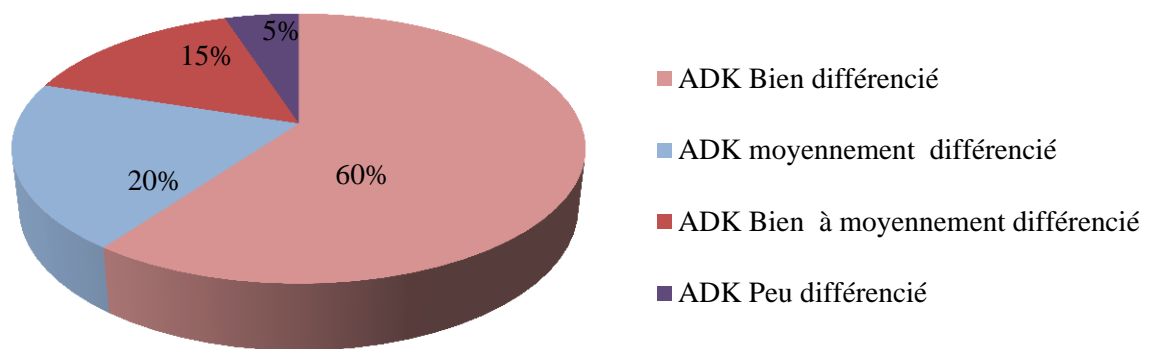


Figure 25 : Répartition des patients selon le grade de différenciation du CCR.

2.3. Répartition des patients selon le stade du cancer colorectal

La répartition des patients selon le stade du cancer est réalisée sur 13 patients. Elle est représentée dans le tableau IX et la figure 26.

Tableau IX : Répartition des patients CCR selon le stade.

Stades	Nombre de patients	Pourcentage (%)
I	1	8
II	4	31
III	7	54
IV	1	8
Total	13	100

Le stade III du cancer colorectal est le stade le plus fréquent avec un pourcentage de 54% suivi par le stade II (31%). Les stades les moins fréquents dans notre population sont les stades I et IV avec un pourcentage de 8% chacun.

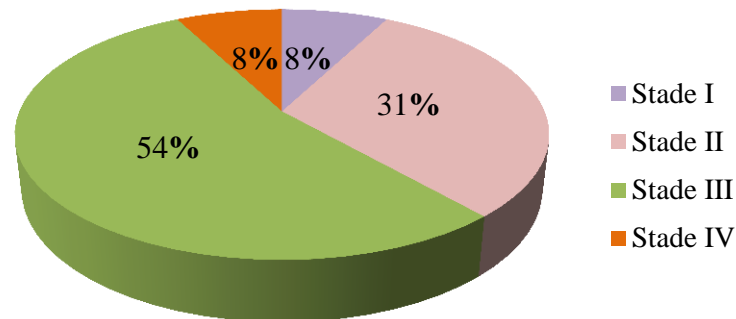


Figure 26 : Répartition des patients selon le stade du cancer colorectal.

3. Etude histologique

Dans le cadre de notre travail, la coloration au rouge Sirius a été utilisée afin de visualiser et d'analyser les coupes histologiques du côlon dans les régions cancéreuses et non cancéreuses. La détermination de ces régions est effectuée par des anapathologistes.

3.1. Histologie de la muqueuse colique dans les régions non cancéreuses

Au faible grossissement, la muqueuse colique (M) dans les régions non cancéreuses (Fig. 27A) est formée d'une couche épithéliale et invaginée, en contact avec la lumière intestinale (LI). La muqueuse colique repose sur le chorion (Ch), un tissu conjonctif riche en fibres de collagènes et en vaisseaux sanguins.

Au fort grossissement (Fig. 27B), la muqueuse est formée de plusieurs glandes tubulaires droites et serrées, appelées glandes de Lieberkühn (GL) de taille régulière avec lumière (L) grande et claire, entourées d'une faible quantité de collagènes fibrillaires (Col). Les glandes de Lieberkühn sont constituées d'un simple feuillet de cellules épithéliales cylindriques représentées par les entérocytes (E) et quelques cellules caliciformes (CC) ou cellules à mucus.

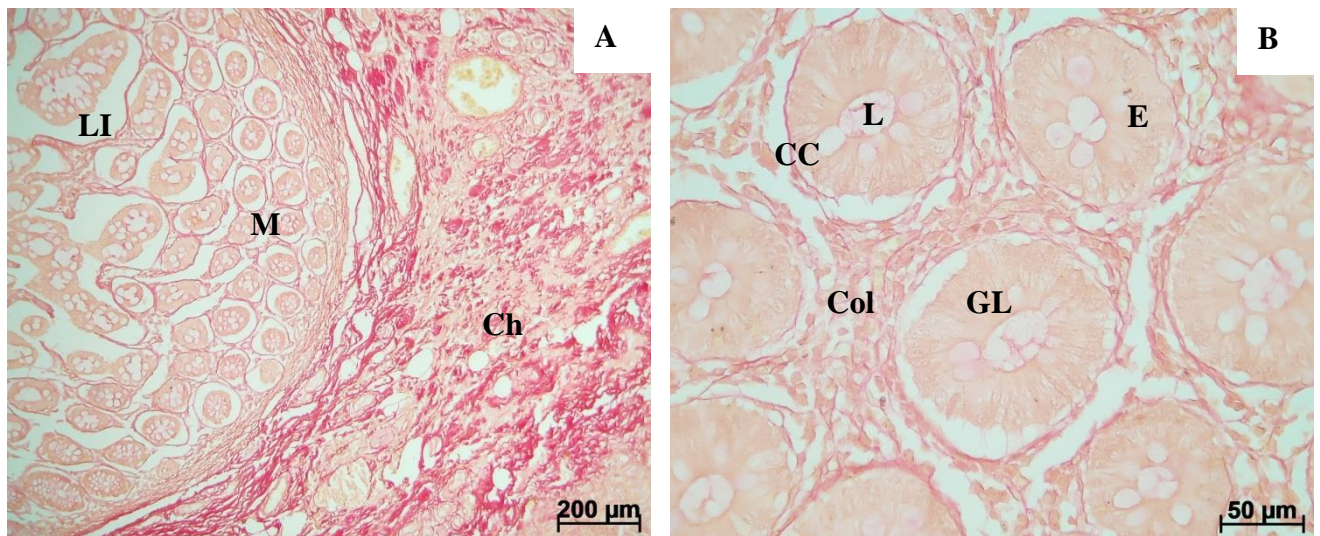


Figure 27 : Coupes histologiques de la muqueuse colique dans les régions non cancéreuses colorées au rouge sirius (A : Gx 100, B : Gx 400).

M : Muqueuse colique, **LI :** Lumière intestinale, **Ch :** Chorion. **GL :** Glandes de Lieberkühn. **L :** lumière.
Col : Collagènes fibrillaires. **E :** Entérocytes. **CC :** Cellules caliciformes.

3.2. Histologie de la muqueuse colique dans les régions cancéreuses

Après l'analyse des coupes histologiques à différent grossissement du colon dans les régions cancéreuses et après comparaison avec les régions non cancéreuses, nous constatons plusieurs altérations qui touchent la structure de la muqueuse du colon selon le grade du cancer :

3.2.1. Adénocarcinome bien différencié

La muqueuse de l'adénocarcinome bien différencié (Fig. 28) est caractérisée par des glandes Lieberkühniennes bien formées presque similaire au tissu d'origine normal, de taille et de forme variable avec une lumière grande et claire. L'épithélium glandulaire est formé de cellules cylindriques, unistratifié à pluristratifié. Ces glandes baignent dans un stroma fibro-vasculaire en quantité équilibré avec la prolifération épithéliale et caractérisé par des collagènes fibrillaires alignées les unes sur les autres.

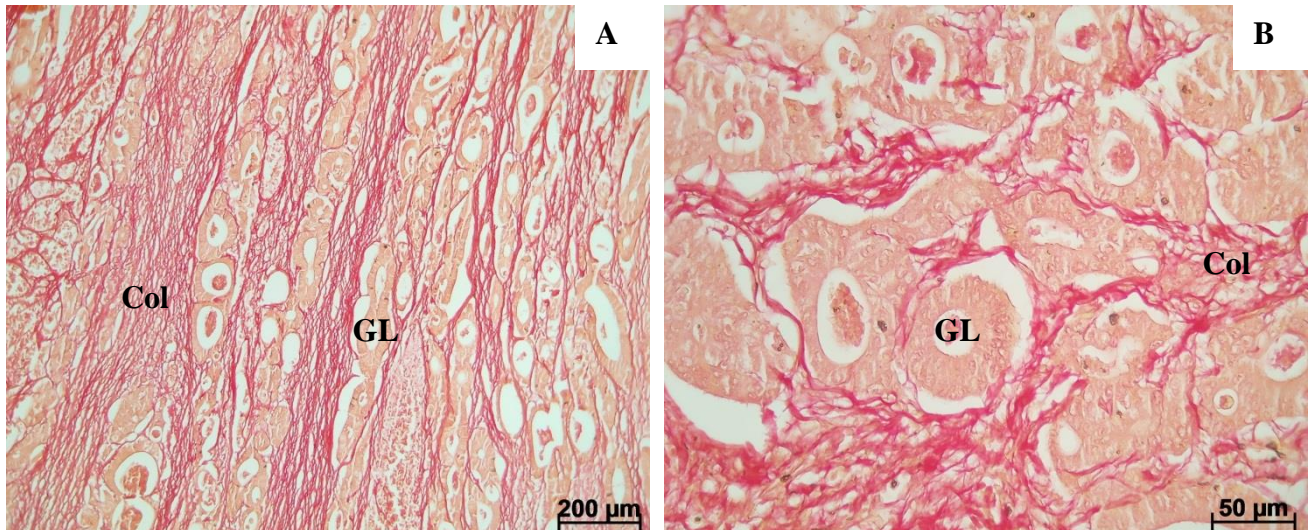


Figure 28 : Coupes histologiques de la muqueuse colique dans les régions cancéreuses (ADK bien différenciée) colorées au rouge sirius (A : Gx 100, B : Gx 400).

Col : Collagènes fibrillaires alignées. GL : Glandes de Lieberkühn presque similaire au tissu d'origine.

3.2.2. Adénocarcinome moyennement différencié

La muqueuse de l'adénocarcinome moyennement différencié est caractérisée par une infiltration sous forme massive creusée par des structures glandulaires compliquées qui s'accompagne par un aspect cribyforme (Fig. 29). Les glandes Lieberkühniennes étaient de taille irrégulière et tassées avec diminution de la surface de la lumière glandulaire par rapport à l'adénocarcinome bien différencié, qui par endroit sont éparpillés dans un stroma fibreux.

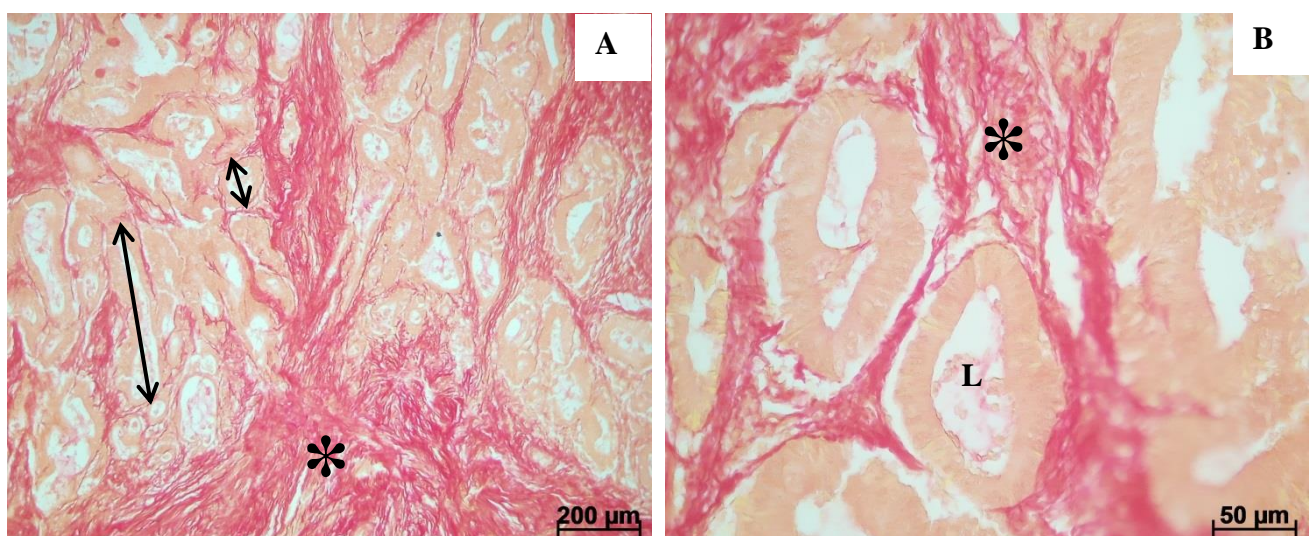


Figure 29 : Coupes histologiques de la muqueuse colique dans les régions cancéreuses (ADK moyennement différenciée) colorées au rouge sirius (A : Gx 100, B : Gx 400).

Glandes Lieberkühniennes de taille et irrégulière (flèches noires). Grand stroma fibreux (étoiles noires).

3.2.3. Adénocarcinome peu différencié

L'adénocarcinome peu différencié caractérisé par des cellules cancéreuses indifférenciées et une perte totale de l'organisation glandulaire (Fig. 30). Le stroma fibreux est réduit avec diminution de la quantité des collagènes fibrillaires.

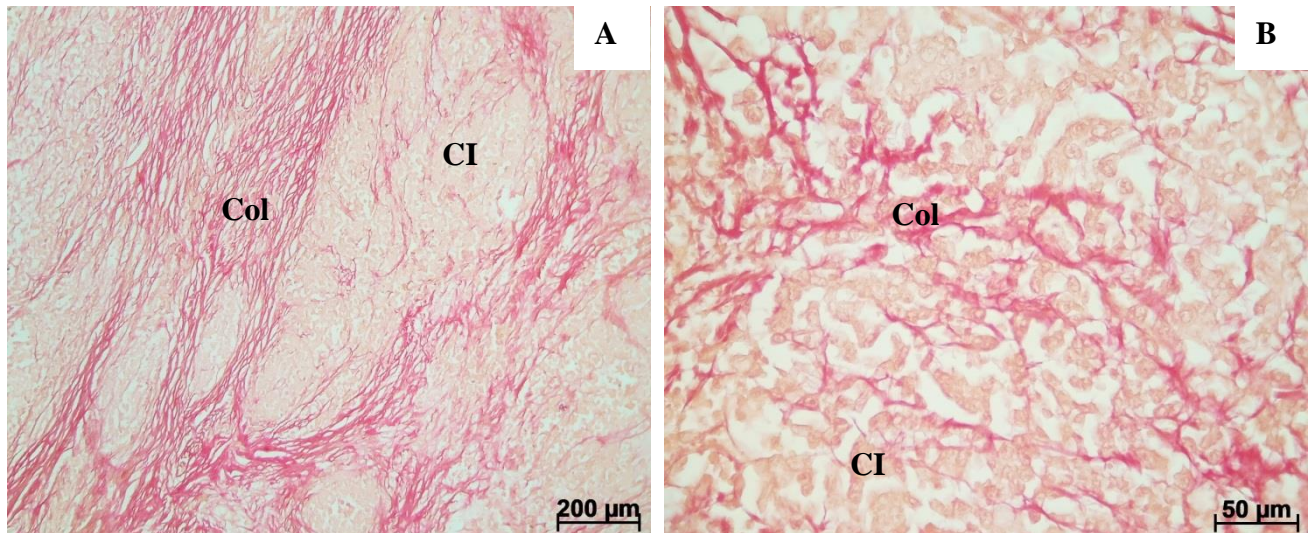


Figure 30 : Coupes histologiques de la muqueuse colique dans les régions cancéreuses (ADK peu différenciée) colorées au rouge sirius (A : Gx 100, B : Gx 400).

Col : Collagènes fibrillaires. **CI** : cellules cancéreuses indifférenciées.

4. Quantification des collagènes fibrillaires

La différence des dépôts collagéniques dans les régions cancéreuses et non cancéreuses de la muqueuse colique nous a incités à quantifier les collagènes fibrillaires dans chaque zone. Les résultats de la quantification des collagènes fibrillaires exprimée en pourcentage dans les régions cancéreuses (RC) et non cancéreuses (RNC) de la muqueuse colique sont représentés dans le tableau X et la figure 31.

Tableau X : Quantification des collagènes fibrillaires dans les RC et RNC chez les patients CCR

Pourcentage des collagènes fibrillaires	Moyenne	SEM	Max	Min
RNC	14,59	2,54	22,295	7,20
RC	22,93 (p<0.05)	2,28	32,35	17,83

Les résultats de la quantification des collagènes fibrillaires indiquent une différence significative ($p < 0,05$) entre la région cancéreuse et non cancéreuse. En effet, le pourcentage des collagènes passe de 14,59% dans les régions non cancéreuses à 22,93% dans les régions cancéreuses et marque une augmentation de 59,57%.

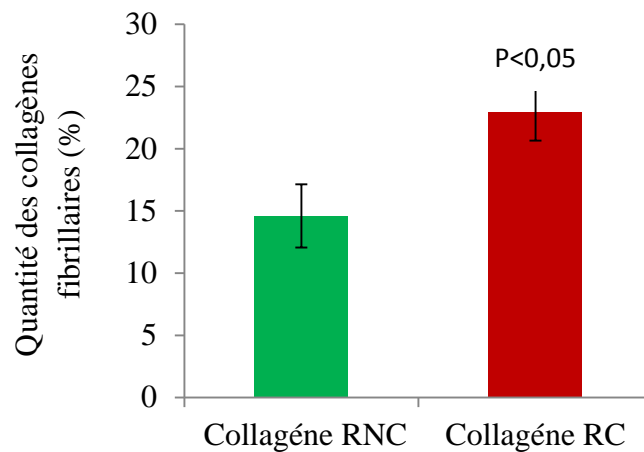


Figure 31 : Quantification des collagènes fibrillaires dans les RC et RNC de la muqueuse colique chez les patients CCR.

5. Etude morphométrique

L'étude histologique du colon et du rectum est complétée par une approche morphométrique portant sur le diamètre des glandes (grand et petit axes) ainsi que la hauteur cellulaire dans les régions cancéreuses et non cancéreuses. Les résultats de cette étude sont consignés dans le tableau XI et figure 32.

Tableau XI : Etude morphométrique de certains paramètres histologiques dans les régions cancéreuses et non cancéreuses chez des patients présentant un ADK

Paramètre	Région	Moyenne	SEM	Min	Max
Petit axe glandulaire (μm)	RNC	57,6	1,77	20,98	108,64
	RC	50,89 ($p < 0,01$)	2	14,14	102,66
Grand axe glandulaire (μm)	RNC	89,87	2,85	32,32	185,25
	RC	98,19 ($p < 0,05$)	3,06	34,12	187,13
Hauteur cellulaire (μm)	RNC	18,63	0,78	7,49	39,03
	RC	21,85 ($p < 0,05$)	0,96	7,55	44,88

$p < 0,01$ et $p < 0,05$: RNC vs RC

Nous avons enregistré une diminution significative ($P < 0,01$) de petit axe glandulaire dans les régions cancéreuses par rapport aux non cancéreuses. Le grand axe glandulaire, en revanche, subit une augmentation significative ($P < 0,05$) de 9,25%. Egalement, nous avons constaté dans les régions cancéreuses, une augmentation significative ($P < 0,05$) de 17,28% de la hauteur cellulaire comparativement aux régions non cancéreuses.

Ces modifications morphométriques indiquent un changement structural et fonctionnel des glandes Lieberkühniennes dans les régions cancéreuses parallèle à l'accumulation des collagènes fibrillaires.

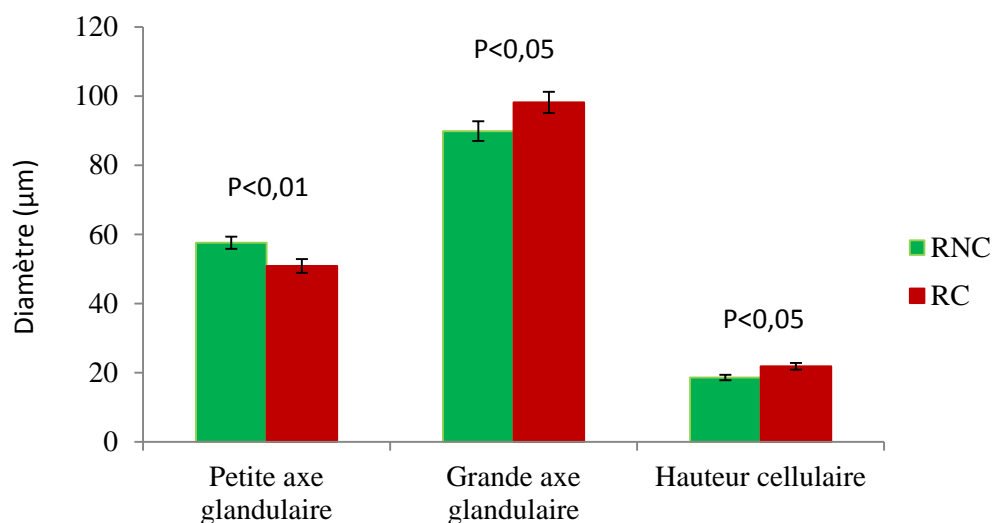


Figure 32 : Diamètre et hauteur cellulaire des glandes Lieberkühniennes.

6. Etude de la corrélation

6.1. Corrélation entre l'âge et le pourcentage des collagènes fibrillaires

L'étude de la corrélation entre l'âge et la quantité des collagènes fibrillaires dans les RNC et les RC chez nos patients est réalisée par le test de Pearson (tableau XII) :

Tableau XII : Etude de la corrélation entre Age, Pourcentage des collagènes fibrillaires dans RNC et RC

	RNC	RC
Age	0.050	0.306

Nos résultats montrent une faible corrélation non significative entre l'âge et le pourcentage des collagènes fibrillaires dans les RNC et dans les RC.

6.2. Corrélation entre le sexe et le pourcentage des collagènes fibrillaires

L'étude de la corrélation entre le sexe des patients et le pourcentage des collagènes fibrillaires dans les RNC et les RC est réalisée par le test bilatéral (tableau XIII) :

Tableau XIII : Etude de la corrélation entre le sexe et le pourcentage des collagènes fibrillaires dans les RNC et les RC.

	RNC	RC
Sexe (H)	0.929	0.947

Nos résultats montrent une forte corrélation entre le sexe masculin et le pourcentage des collagènes fibrillaires à la fois dans les régions non cancéreuses et cancéreuses.

6.3. Corrélation entre le pourcentage des collagènes fibrillaires dans les RNC et les RC

L'étude de la corrélation entre le pourcentage des collagènes fibrillaires dans les régions non cancéreuses et les régions cancéreuses chez nos patients est réalisée par le test de Pearson (tableau XIV) :

Tableau XIV: Etude de la corrélation entre le pourcentage des collagènes fibrillaires dans les RNC et les RC.

Pourcentage des collagènes fibrillaires	RC
RNC	0.917 (P<0,05)

Nos résultats montrent une forte corrélation positive entre le pourcentage des collagènes fibrillaires dans les régions non cancéreuses et les régions cancéreuses.

6.4. Corrélation entre le pourcentage des collagènes fibrillaires et les paramètres morphométriques

6.4.1. Dans les régions non cancéreuses

L'étude de la corrélation entre le pourcentage des collagènes fibrillaires et les paramètres morphométriques (petit et grand axes glandulaire, hauteur cellulaire) dans les régions non cancéreuses est réalisés par le test de Pearson et représentée dans le tableau XV.

Tableau XV : Etude de la corrélation entre le pourcentage des collagènes fibrillaires et les paramètres morphométriques dans les régions non cancéreuses.

	PA	GA	HC
Pourcentage des collagènes fibrillaires	-0,715	-0,370	-0,497

PA : Petite axe des glandes, GA : Grande axe des glandes, HC : Hauteur cellulaire.

Nos résultats montrent une corrélation significative et proportionnellement inverse entre le pourcentage des collagènes fibrillaires et les paramètres morphométriques des glandes Lieberkühniennes.

6.4.2. Dans les régions cancéreuses

L'étude de la corrélation entre le pourcentage des collagènes fibrillaires et les différents paramètres morphométriques dans les régions cancéreuses est réalisée par le test de Pearson (tableau XVI) :

Tableau XVI : Etude de la corrélation entre le pourcentage des collagènes fibrillaires et les paramètres morphométriques dans les régions cancéreuses.

	PA	GA	HC
Pourcentage des collagènes fibrillaires	-0,631	-0,773	-0,760

PA : Petite axe des glandes, GA : Grande axe des glandes, HC : Hauteur cellulaire.

Nos résultats montrent également une corrélation significative et proportionnellement inverse entre le pourcentage des collagènes fibrillaires et les paramètres morphométriques analysés des glandes Lieberkühniennes.

Nous avons signalé, par ailleurs, que la corrélation entre les collagènes fibrillaires et le grand axe glandulaire est plus importante dans les RC par rapport à la corrélation dans les RNC. En revanche, la corrélation entre les collagènes fibrillaires et la hauteur cellulaire est plus importante dans les RNC par rapport à la corrélation dans les RC.

II. Discussion

L'objectif de cette est l'analyse les collagènes fibrillaires ainsi que certains paramètres des glandes Lieberkühns par une approche histo-morphométrique chez des patients présentant un cancer colorectal.

Nos résultats de l'étude descriptive sur nos patients montrent une prédominance féminine. Ces résultats sont analogues à ceux obtenus par [Kassab et al. \(2013\)](#), [Nawal et al. \(2009\)](#) et [Sentissi et al. \(2010\)](#) qui montrent une prédominance féminine (51%) chez des patients CCR par rapport aux hommes (49%) avec une sex-ratio de 1,04. Nos résultats sont, en revanche, différents de ceux obtenus par [Abid et al. \(2004\)](#) ; [Amira et al. \(2010\)](#) et [Tebibel et al. \(2014\)](#) qui indiquent que le sexe masculin est prédominant avec un sexe ratio de 1,06 ; 1,5 ; et 1,99 respectivement. [Meddah et al. en 2009](#) indiquent, à son tour, une prédominance masculine de 54% contre 46% chez les femmes.

Dans notre étude ; nous avons trouvé que le risque d'atteinte du cancer colorectale commence à partir de 50 ans. Ces résultats sont semblables à ceux de [Darré et al. en 2014](#) chez qui la tranche d'âge la plus touchée était celle de 55 à 65 ans. Selon [Abbes et al. en 2018](#), le pic d'âge est évalué à 60-70 ans. [Sule et al. en 2001](#) indiquent que le cancer colorectal touche les sujets âgés de moins de 40 ans. D'un autre côté, plusieurs auteurs s'accordent pour souligner la gravité des cancer colorectaux chez les sujets jeunes, âgés de moins de 40 ans du fait de la fréquence des formes histologiquement agressive telles que les formes mucineuse et indifférenciée ([Stang et al., 2007](#)). Nous avons aussi constaté que le sexe féminin est prédominant dans la tranche d'âge 56 à 66 ans tandis que le sexe masculin est prédominant dans la tranche d'âge 76 à 86 ans. Ces résultats sont similaires aux données obtenues par l'étude de [Tebibel et al., \(2014\)](#) et [Laouar et Daoudi, \(2016\)](#) qui indiquent que le pic de fréquence du CCR se situe entre 50 et 59 ans chez les femmes, tandis que chez les hommes, elle est entre 60 et 69 ans.

Quant à la localisation du cancer colorectal, nous avons signalé que 75% est localisé dans le colon contre 25% dans le rectum. Ces résultats est similaire avec ceux de l'étude de [Lelong et al. en 2004](#) où le cancer du côlon représente globalement 2/3 des CCR et le cancer du rectum représente 1/3. [Bouchouk et bougheriou en 2017](#) s'accordent que le cancer colique est plus dominant que le cancer rectal. Plusieurs études par contre indiquent une prédominance du cancer rectal ([Darré et al., 2014](#) ; [El Housse et al., 2015](#) ; [Mallem, 2010](#) ; [Sedkaoui, 2015](#)).

Nous avons aussi enregistré que le grade d'adénocarcinome bien différencié est le grade prédominant de nos patients avec un pourcentage de 60%. Ces résultats sont similaires à ceux de [Jaramillo et al.](#) en 1995 et [Cho et al.](#) en 2004 qui ont montré que l'ADK bien différencié est le grade le plus fréquent et le plus dominant. [Dendane](#) en 2014 ont indiqué que la proportion de grade de l'ADK bien différencié est un bon facteur prédictif de prolifération épithéliale. [Laouar et Daoudi](#) en 2016 et [Bouchouk et bougheriou](#) en 2017 ont rapporté aussi que l'ADK bien différencié est dominant, suivi du grade moyennement et bien à moyennement différencié puis l'ADK peu différencié. Après la stadification de nos patients, nous avons signalés que les stades III et II sont les plus fréquentes par rapport aux autres stades, donc la majorité des cas sont diagnostiqués à un stade avancé. Selon l'étude [Benbadis et bendjelloul](#) en 2015, le stade II est le plus fréquent avec un pourcentage très élevé par rapport aux autres stades. Les résultats des études faites par [Ghalek](#) en 2011 indiquent que les stades III et II sont les plus fréquents.

Quant à la quantification des collagènes fibrillaires, nos résultats mettent en évidence une augmentation significative de la quantité des collagènes dans les régions cancéreuses du colon par rapport aux régions saines. Ces résultats sont en accorde avec ceux observés par plusieurs auteurs. En effet, [Naba et al.](#) (2014) ont signalé que les collagènes de type I et III sont fortement exprimés dans le cancer colorectal. [Martens et al.](#) (1992) ont prouvé que les collagènes au niveau du colon humain sont produits par les fibroblastes. Une étude a montré une augmentation de l'expression de collagène de type I pendant la tumorigenèse dans le colon ([Zou et al., 2013](#)). [Rodia et al.](#) en 2016 montrent une augmentation du collagène dans le sang des patients atteints de CCR par rapport aux individus en bonne santé. [Vellinga et al.](#) en 2016 ont constatés, que la densité élevée du collagène de type I est un facteur pronostique du cancer du côlon, et qu'un environnement riche en collagène de type I est capable de stimuler l'expression et l'invasion des gènes médiateurs. En plus de la densité, la topologie du collagène (alignement des fibres) et l'élasticité (rigidité) semblent aussi être associées à la tumorigenès ([Le et al., 2020](#)). Aussi, [Brauchle et al.](#) en 2018 ont démontré que l'alignement des fibres de collagènes est accru dans le cancer colorectal. Cet alignement des fibres de collagènes est plus important dans les tissus cancéreux par rapport aux tissus normaux et il est associé à une rigidité accrue. Une autre étude a montré que la densité et l'alignement des fibres de collagène étaient plus élevés dans le front d'invasion tumorale que dans la tumeur primaire et le tissu normal ([Blockhuys et al., 2017](#)).

De nombreuses études antérieures ont trouvé une augmentation de l'incidence du cancer colorectal et donc une augmentation de la proportion de collagènes dans les tissus cancéreux par rapport aux tissus sains avec la différence d'âge et de sexe ([Griffin et al., 1991](#) ; [Jensen, 1984](#)) ce qui cohérent avec nos résultats. Aussi, [White et al.](#) en 2018 ont montré que le cancer

colorectal est une maladie fortement influencée par le sexe et l'âge. Egalement une étude de cohorte récente a également indiqué que le risque de cancer colorectal augmentait avec l'âge et le sexe (Lieberman *et al.*, 2014). Des facteurs liés à l'âge et au sexe affectent le cancer colorectal et augmentent l'expression des collagènes dans les tissus cancéreux. Parmi les facteurs hormonaux le manque d'œstrogènes chez les femmes âgées qui augmentent le risque du cancer colorectal (Lieberman *et al.*, 2014).

L'étude morphométrique que nous avons réalisée montre que le collagène provoque une hypertrophie des cellules glandulaires avec un changement structural des glandes lieberkühns. En effet, Ronneberger *et al.* en 2015 ont été démontré une forte relation entre le degré de tumeur et le degré de déviation et de l'hypertrophie des cellules glandulaires en raison de la quantité de fibres de collagènes considérée. Egalement, Naik *et al.* en 2008 ont utilisé des caractéristiques morphologiques représentant la forme et la taille des glandes pour distinguer la différence entre les régions cancéreuses et saines et le grade du cancer colorectal et de la prostate. Farjam *et al.* en 2007 ont formulé un indice de cancer basé sur la taille et la forme des glandes, qui correspondent à la malignité du cancer, et sert à différencier les tissus sains et les tissus malins. Dans les tumeurs malignes, la morphologie irrégulière et dégénérée de la glande a été largement utilisée dans la routine de l'examen histopathologique pour évaluer le degré de malignité du colon (Awan *et al.*, 2017 ; Farjam *et al.*, 2007 ; Lee *et al.*, 2014). De nombreuses preuves indiquent une instabilité génétique, ce qui peut être démontré par l'élargissement et la diversité de la forme et de la taille des glandes (Awan *et al.*, 2017 ; Naik *et al.*, 2008 ; Nguyen *et al.*, 2012) et de la polarité (Janowczyk *et al.*, 2018 ; Lee *et al.*, 2014) et qui joue un rôle majeur dans le cancer colorectal. Egalement, les caractéristiques histologiques de la glande à savoir la forme, la taille, la direction et les relations spatiales de la glande, ainsi que la quantité des fibres de collagènes qu'elle contient, jouent un rôle important dans l'incidence du cancer colorectal (Fleming *et al.*, 2012 ; Janowczyk *et al.*, 2018 ; Naik *et al.*, 2008).

Les coupes histologiques du cancer colorectal ont permis de révéler plusieurs altérations de la matrice extracellulaire, En effet, nous observons une accumulation des collagènes fibrillaires au niveau des espaces entourant les glandes dans la tumeur colique. Nos résultats sont en accord avec ceux obtenus par plusieurs travaux sur le cancer colorectal (Chen *et al.*, 2019 ; Le *et al.*, 2020 ; Martens *et al.*, 1992 ; Naba *et al.*, 2014 ; van Huizen *et al.*, 2019 ; Zou *et al.*, 2013). Hongo *et al.* en 2013 ont noté l'influence de la densité et de la régulation du collagène sur la division et la migration des cellules cancéreuses dans le cancer colorectal. Le collagène facilite la formation de souches et de métastases dans le cancer colorectal par le biais de la voie de signalisation intégrine/PI3K/AKT/Snail (Xiangbin Wu *et al.*, 2019).

Conclusion

Notre étude menée chez des patients atteints du cancer colorectal a pour objectif d'analyser certains paramètres histologiques à savoir les collagènes fibrillaires et la morphométrie des glandes Lieberkühns, siège du processus cancéreux.

La technique histochimique au rouge Sirius nous a permis de quantifier les collagènes fibrillaires dans les régions cancéreuses et non cancéreuses à l'aide de l'imageJ. L'étude morphométrique de grand et petit axes des glandes Lieberkühns ainsi que la hauteur cellulaire de ces glandes est réalisée à l'aide de logiciel Axiovision.

Nos résultats obtenus à travers cette étude montrent que ce type de cancer touche une population d'âge moyen de 66 ans, avec des extrêmes allant de 46 à 86 ans. Une prédominance féminine a été trouvée dans notre population avec une sex-ratio de 1,22. Ces cancers touchent le colon dans 75% et le rectum dans 25% des cas. Sur le plan histologique, l'ADK bien différencié est le grade le plus fréquent (60%) où la majorité a été diagnostiquée à un stade avancé (stade III).

Sur le plan quantification des collagènes fibrillaires, une augmentation significative de 59,57% de ces fibres a été enregistrée dans les régions cancéreuses du colon par rapport aux régions non cancéreuses. Par ailleurs, nous avons signalé une modification morphologique des glandes Lieberkühns dans les régions cancéreuses caractérisée par une diminution de 11,65% de petit axe glandulaire, une augmentation de 9,25% de grand axe glandulaire, et une augmentation de 17,28% de la hauteur cellulaire. Ces 3 paramètres morphométriques sont corrélés inversement avec le pourcentage des collagènes fibrillaires.

Les altérations cellulaires et matricielles enregistrées mettent en évidence, donc, un remodelage du tissu colique pendant la carcinogenèse.

Afin de mieux comprendre les mécanismes moléculaires impliqués dans ce remodelage du tissu colique, il serait intéressant de :

- Quantifier les MMPs en particulier la MMP-2 et 9 par zymographie pour la détermination d'un éventuel remodelage de la matrice extracellulaire,
- Analyser et quantifier par immunohistochimie les collagènes I et III
- Déterminer le statut inflammatoire et la balance oxydant/anti-oxydant,

Référence bibliographique

- Aamodt J.M., Grainger D.W. (2016).** Extracellular matrix-based biomaterial scaffolds and the host response. *Biomaterials*. **86**: 68–82. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.02.003>
- Abbes A., Rechreche H., Brinet R., Boulkhiout S., Souilah N., Benali M. (2018).** Retrospective study of epidemiological, clinicopathological and biological profiles of 62 colorectal cancers cases in Jijel province (Algeria). *J. Fundam. Appl. Sci.* **10(1)**: 59. <https://doi.org/10.4314/jfas.v10i1.5>
- Aleksandrova K., Pischon T., Jenab M., Bueno-de-Mesquita H.B., Fedirko V., Norat T., Romaguera D., Knüppel S., Boutron-Ruault M.-C., Dossus L., Dartois L., Kaaks R., Li K., Tjønneland A., Overvad K., Quirós J.R., Buckland G., Sánchez M.J., Dorronsoro M., ... Boeing H. (2014).** Combined impact of healthy lifestyle factors on colorectal cancer: a large European cohort study. *BMC Med.* **12(1)**: 168. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0168-4>
- Amira Arfaoui Toumi, Lilia Kriaa Ben Mahmoud, Meriem Khiari, Ahlem Lahmer, Lasaad Gharbi, Monia Dhraïef T., khalfallah, Sabeah Regaya Mzabi S.B. (2010).** Étude épidémiologique, anatomopathologique et évaluation des facteurs pronostiques des adénocarcinomes colorectaux mucineux vs non mucineux. (A propos d'une série de 196 patients. *Tunis. Med.* **88(n°01)**: 12–17.
- Aparicio T. (2007).** Carcinogenèse colique, données fondamentales. *EMC - Gastro-Entérologie*. **2(2)**: 1–13. [https://doi.org/10.1016/S1155-1968\(07\)43140-6](https://doi.org/10.1016/S1155-1968(07)43140-6)
- Arnold M., Sierra M.S., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. (2017).** Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. **66(4)**: 683–691. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310912>
- Astler V.B., Collier F.A. (1954).** The prognostic Significance of Direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann. Surg.* **139(6)**: 846–852. <https://doi.org/10.1097/00000658-195406000-00015>
- Awan R., Sirinukunwattana K., Epstein D., Jefferyes S., Qidwai U., Aftab Z., Mujeeb I., Snead D., Rajpoot N. (2017).** Glandular Morphometrics for Objective Grading of Colorectal Adenocarcinoma Histology Images. *Sci. Rep.* **7(1)**: 16852. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16516-w>
- Azzouz L.L., Sharma S. (2022).** Physiology, Large Intestine. In *StatPearls*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29939634>
- Bailey K.L., Agarwal E., Chowdhury S., Luo J., Brattain M.G., Black J.D., Wang J. (2017).** TGFβ/Smad3 regulates proliferation and apoptosis through IRS-1 inhibition in colon cancer cells. *PLoS One*. **12(4)**: e0176096. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176096>
- Balchen V., Simon K. (2016).** Colorectal cancer development and advances in screening. *Clin. Interv. Aging*. **Volume 11**: 967–976. <https://doi.org/10.2147/CIA.S109285>
- Bateman A.C. (2014).** Pathology of serrated colorectal lesions. *J. Clin. Pathol.* **67(10)**: 865–874. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2014-202175>
- Bateman J.F., Mascara T., Chan D., Cole W.G. (1984).** Abnormal type I collagen metabolism by cultured fibroblasts in lethal perinatal osteogenesis imperfecta. *Biochem. J.* **217(1)**: 103–115. <https://doi.org/10.1042/bj2170103>
- Beam J., Botta A., Ye J., Soliman H., Matier B.J., Forrest M., MacLeod K.M., Ghosh S.**

- (2015). Excess Linoleic Acid Increases Collagen I/III Ratio and “Stiffens” the Heart Muscle Following High Fat Diets. *J. Biol. Chem.* **290(38)**: 23371–23384. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.682195>
- Benbadis s. bendjelloul r. (2015).** *Cancer colorectal entre facteurs de risque et polymorphisme de l'apolipoprotéine.* frères mentouri constantine.
- BLAVIER L., HENRIET P., IMREN S., DECLERCK Y.A. (1999).** INHIBITION OF MATRIX METALLOPROTEINASES THERAPEUTIC APPLICATIONS. Tissue Inhibitors of Matrix Metalloproteinases in Cancer. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **878(1 INHIBITION OF)**: 108–119. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb07677.x>
- Blockhuys S., Agarwal N.R., Hildesjö C., Jarlsfelt I., Wittung-Stafshede P., Sun X.-F. (2017).** Second harmonic generation for collagen I characterization in rectal cancer patients with and without preoperative radiotherapy. *J. Biomed. Opt.* **22(10)**: 1. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.22.10.106006>
- Boland C.R., Goel A. (2010).** Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* **138(6)**: 2073–2087.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.12.064>
- Bonnans C., Chou J., Werb Z. (2014).** Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **15(12)**: 786–801. <https://doi.org/10.1038/nrm3904>
- Bosman FT, Carneiro F H.R. (2019).** *Who classification of tumours of the digestive System* (4th, volume ed.). Journal of Biological Chemistry.
- Bouchouk m et bougheriou I. (2017).** *aspects anatomo-histopathologiques du cancer colorectal.* Mira - bejaia.
- Brábek J., Mierke C.T., Rösel D., Veselý P., Fabry B. (2010).** The role of the tissue microenvironment in the regulation of cancer cell motility and invasion. *Cell Commun. Signal.* **8(1)**: 22. <https://doi.org/10.1186/1478-811X-8-22>
- Brauchle E., Kasper J., Daum R., Schierbaum N., Falch C., Kirschniak A., Schäffer T.E., Schenke-Layland K. (2018).** Biomechanical and biomolecular characterization of extracellular matrix structures in human colon carcinomas. *Matrix Biol.* **68-69**: 180–193. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.03.016>
- Bray F, Colombet M, Mery L, Pineros M, Znaor A, Zanetti R F.J. (2021).** *Cancer Incidence in Five continents Volume XI.* IARC Scientific Publication.
- Brodsky B., Ramshaw J.A.M. (1997).** The collagen triple-helix structure. *Matrix Biol.* **15(8-9)**: 545–554. [https://doi.org/10.1016/S0945-053X\(97\)90030-5](https://doi.org/10.1016/S0945-053X(97)90030-5)
- Butterworth A.S., Higgins J.P.T., Pharoah P. (2006).** Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: A meta-analysis. *Eur. J. Cancer.* **42(2)**: 216–227. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.09.023>
- Chen D., Chen G., Jiang W., Fu M., Liu W., Sui J., Xu S., Liu Z., Zheng X., Chi L., Lin D., Li K., Chen W., Zuo N., Lu J., Chen J., Li G., Zhuo S., Yan J. (2019).** Association of the Collagen Signature in the Tumor Microenvironment With Lymph Node Metastasis in Early Gastric Cancer. *JAMA Surg.* **154(3)**: e185249. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2018.5249>
- Cheruku H.R., Mohamedali A., Cantor D.I., Tan S.H., Nice E.C., Baker M.S. (2015).** Transforming growth factor- β , MAPK and Wnt signaling interactions in colorectal cancer.

- EuPA Open Proteomics*. **8**: 104–115. <https://doi.org/10.1016/j.euprot.2015.06.004>
- Cho E., Smith-Warner S.A., Spiegelman D., Beeson W.L., van den Brandt P.A., Colditz G.A., Folsom A.R., Fraser G.E., Freudenheim J.L., Giovannucci E., Goldbohm R.A., Graham S., Miller A.B., Pietinen P., Potter J.D., Rohan T.E., Terry P., Toniolo P., Virtanen M.J., ... Hunter D.J. (2004).** Dairy Foods, Calcium, and Colorectal Cancer: A Pooled Analysis of 10 Cohort Studies. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **96(13)**: 1015–1022. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh185>
- Church R.L., SundarRaj N., McDougall J.K. (1980).** Regional chromosome mapping of the human skin type I procollagen gene using adenovirus 12-fragmentation of human-mouse somatic cell hybrids. *Cytogenet. Genome Res.* **27(1)**: 24–30. <https://doi.org/10.1159/000131460>
- Clevers H., Nusse R. (2012).** Wnt/ β -Catenin Signaling and Disease. *Cell*. **149(6)**: 1192–1205. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.012>
- Compton C.C. (2003).** Colorectal Carcinoma: Diagnostic, Prognostic, and Molecular Features. *Mod. Pathol.* **16(4)**: 376–388. <https://doi.org/10.1097/01.MP.0000062859.46942.93>
- CONTEDEUCA V., SANSONNO D., RUSSI S., DAMMACCO F. (2013).** Precancerous colorectal lesions. *Int. J. Oncol.* **43(4)**: 973–984. <https://doi.org/10.3892/ijo.2013.2041>
- Cox T.R., Bird D., Baker A.-M., Barker H.E., Ho M.W.-Y., Lang G., Erler J.T. (2013).** LOX-Mediated Collagen Crosslinking Is Responsible for Fibrosis-Enhanced Metastasis. *Cancer Res.* **73(6)**: 1721–1732. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-2233>
- Cox T.R., Erler J.T. (2011).** Remodeling and homeostasis of the extracellular matrix: implications for fibrotic diseases and cancer. *Dis. Model. Mech.* **4(2)**: 165–178. <https://doi.org/10.1242/dmm.004077>
- Crotti S., Piccoli M., Rizzolio F., Giordano A., Nitti D., Agostini M. (2017).** Extracellular Matrix and Colorectal Cancer: How Surrounding Microenvironment Affects Cancer Cell Behavior? *J. Cell. Physiol.* **232(5)**: 967–975. <https://doi.org/10.1002/jcp.25658>
- Darré T., Amégbor K., Napo-Koura G., Bagny A., Bouglouga O., Lawson A.L., Sewa E., Tchangai B., Sakiye A., Allasani F. (2014).** Profil histo-épidémiologique des cancers colorectaux au Togo. *J. Africain d'Hépatogastroentérologie.* **8(4)**: 226–229. <https://doi.org/10.1007/s12157-014-0568-2>
- Dekker E., Tanis P.J., Vleugels J.L.A., Kasi P.M., Wallace M.B. (2019).** Colorectal cancer. *Lancet.* **394(10207)**: 1467–1480. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32319-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32319-0)
- DENDANE A.O. et G. (2014).** Etude clinico épidémiologique du cancer colorectal au chu de Tlemcen. Abou Bakr Belkaid.
- Derwinger K., Kodeda K., Bexé-Lindskog E., Taflin H. (2010).** Tumour differentiation grade is associated with TNM staging and the risk of node metastasis in colorectal cancer. *Acta Oncol. (Madr).* **49(1)**: 57–62. <https://doi.org/10.3109/02841860903334411>
- Di Lullo G.A., Sweeney S.M., Körkkö J., Ala-Kokko L., San Antonio J.D. (2002).** Mapping the Ligand-binding Sites and Disease-associated Mutations on the Most Abundant Protein in the Human, Type I Collagen. *J. Biol. Chem.* **277(6)**: 4223–4231. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110709200>
- Dikken J.L., van de Velde C.J.H., Gönen M., Verheij M., Brennan M.F., Coit D.G. (2012).**

- The New American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer Staging System for Adenocarcinoma of the Stomach: Increased Complexity without Clear Improvement in Predictive Accuracy. *Ann. Surg. Oncol.* **19(8)**: 2443–2451. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2403-6>
- Discher D.E., Janmey P., Wang Y. (2005).** Tissue Cells Feel and Respond to the Stiffness of Their Substrate. *Science* (80-). **310(5751)**: 1139–1143. <https://doi.org/10.1126/science.1116995>
- Dukes C.E. (1932).** The classification of cancer of the rectum. *J. Pathol. Bacteriol.* **35(3)**: 323–332. <https://doi.org/10.1002/path.1700350303>
- Durrant D.E., Morrison D.K. (2018).** Targeting the Raf kinases in human cancer: the Raf dimer dilemma. *Br. J. Cancer.* **118(1)**: 3–8. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.399>
- Edge S.B., Compton C.C. (2010).** The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann. Surg. Oncol.* **17(6)**: 1471–1474. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-0985-4>
- 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. *J. Africain Du Cancer / African J. Cancer.* **7(2)**: 95–99. <https://doi.org/10.1007/s12558-014-0352-3>
- Everts V., van der Zee E., Creemers L., Beertsen W. (1996).** Phagocytosis and intracellular digestion of collagen, its role in turnover and remodelling. *Histochem. J.* **28(4)**: 229–245. <https://doi.org/10.1007/BF02409011>
- Exposito J.-Y., Valcourt U., Cluzel C., Lethias C. (2010).** The fibrillar collagen family. *Int. J. Mol. Sci.* **11(2)**: 407–426. <https://doi.org/10.3390/ijms11020407>
- Eyre D. (2002).** Collagen of articular cartilage. *Arthritis Res.* **4(1)**: 30. <https://doi.org/10.1186/ar380>
- Eyre D.R., Glimcher M.J. (1973).** Collagen cross-linking. Isolation of cross-linked peptides from collagen of chicken bone. *Biochem. J.* **135(3)**: 393–403. <https://doi.org/10.1042/bj1350393>
- Eyre D.R., Weis M.A., Wu J.-J. (2008).** Advances in collagen cross-link analysis. *Methods.* **45(1)**: 65–74. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2008.01.002>
- Farjam R., Soltanian-Zadeh H., Jafari-Khouzani K., Zoroofi R.A. (2007).** An image analysis approach for automatic malignancy determination of prostate pathological images. *Cytom. Part B Clin. Cytom.* **72B(4)**: 227–240. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.20162>
- Fleming, M., Ravula, S., Tatishchev, S. F. & Wang H.L. (2012).** Colorectal carcinoma: pathologic aspects. *Gastrointest. Oncol.* **3**: 153–173. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2012.030>
- Frattini M., Saletti P., Molinari F., De Dosso S. (2015).** EGFR signaling in colorectal cancer: a clinical perspective. *Gastrointest. Cancer Targets Ther.* **21**. <https://doi.org/10.2147/GICTT.S49002>
- Fratzl P. (2008).** Collagen: Structure and Mechanics, an Introduction. In *Collagen* (pp. 1–13). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-0-387-73906-9_1

- Frederic Martini, Michael J. Timmons R.B.T. (2012).** *Human Anatomy (7th Edition)* (Pearson Benjamin Cumming (ed.); 7, illustr).
- Freije J.M., Díez-Itza I., Balbín M., Sánchez L.M., Blasco R., Tolivia J., López-Otín C. (1994).** Molecular cloning and expression of collagenase-3, a novel human matrix metalloproteinase produced by breast carcinomas. *J. Biol. Chem.* **269(24)**: 16766–16773. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)89457-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)89457-7)
- Gabriel W.B., Dukes C., Bussey H.J.R. (2005).** Lymphatic spread in cancer of the rectum. *Br. J. Surg.* **23(90)**: 395–413. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800239017>
- Gaillot D. (2006).** Anatomie chirurgicale du côlon. *EMC - Tech. Chir. - Appar. Dig.* **1(2)**: 1–8. [https://doi.org/10.1016/S0246-0424\(06\)43514-7](https://doi.org/10.1016/S0246-0424(06)43514-7)
- Gataa Z. (2016).** *Evaluation Du Statu Antioxydant chez des Patients Attientes de Cancer Colorectal-Etude Cas -Témoins-*. Tlemcen.
- Ghalek M. (2011).** *étude épidémiologique anatomopathologique et génotypique du cancer du colon dans une population de l'Ouest algérien.* d'Oran.
- Ghosh A.K. (2002).** Factors Involved in the Regulation of Type I Collagen Gene Expression: Implication in Fibrosis. *Exp. Biol. Med.* **227(5)**: 301–314. <https://doi.org/10.1177/153537020222700502>
- Glanville R.W., Fietzek P.P. (1976).** Amino acid sequence of the N-terminal non-triple helical cross link region of type III collagen. *FEBS Lett.* **71(1)**: 99–102. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(76\)80907-6](https://doi.org/10.1016/0014-5793(76)80907-6)
- Gobeaux F. (2007).** *PHASES DENSES DE COLLAGÈNE DE TYPE I: TRANSITION ISOTROPE/CHOLESTÉRIQUE, FIBRILLOGENÈSE ET MINÉRALISATION.* UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE.
- Griffin P.M., Liff J.M., Greenberg R.S., Clark W.S. (1991).** Adenocarcinomas of the colon and rectum in persons under 40 years old. *Gastroenterology.* **100(4)**: 1033–1040. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(91\)90279-T](https://doi.org/10.1016/0016-5085(91)90279-T)
- Guennouni N. (2014).** *Cancer Colorectal Et Utilité Clinique Des Marqueurs Biologiques.* Mohammed V-Souissi.
- Gunderson L.L., Sosin H. (1974).** Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following “curative surgery” for adenocarcinoma of the rectum: Clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Cancer.* **34(4)**: 1278–1292. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197410\)34:4<1278::AID-CNCR2820340440>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197410)34:4<1278::AID-CNCR2820340440>3.0.CO;2-F)
- Gustavsson B., Carlsson G., Machover D., Petrelli N., Roth A., Schmoll H.-J., Tveit K.-M., Gibson F. (2015).** A Review of the Evolution of Systemic Chemotherapy in the Management of Colorectal Cancer. *Clin. Colorectal Cancer.* **14(1)**: 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2014.11.002>
- Half E.E., Bresalier R.S. (2004).** Clinical management of hereditary colorectal cancer syndromes. *Curr. Opin. Gastroenterol.* **20(1)**: 32–42. <https://doi.org/10.1097/00001574-200401000-00008>
- Han C.W., Jeong M.S., Jang S.B. (2017).** Structure, signaling and the drug discovery of the Ras oncogene protein. *BMB Rep.* **50(7)**: 355–360.

<https://doi.org/10.5483/BMBRep.2017.50.7.062>

- Hashiguchi Y., Hase K., Kotake K., Ueno H., Shinto E., Mochizuki H., Yamamoto J., Sugihara K. (2012).** Evaluation of the seventh edition of the tumour, node, metastasis (TNM) classification for colon cancer in two nationwide registries of the United States and Japan. *Color. Dis.* **14(9)**: 1065–1074. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2011.02917.x>
- Hayman E., Abayazeed A., Moghadamfalahi M., Cain D. (2014).** Vascular type Ehlers-Danlos Syndrome with fatal spontaneous rupture of a right common iliac artery dissection: case report and review of literature. *J. Radiol. Case Rep.* **8(2)**: <https://doi.org/10.3941/jrcr.v8i2.1568>
- Hirsh V. (2018).** Turning EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer into a chronic disease: optimal sequential therapy with EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Ther. Adv. Med. Oncol.* **10**: 175883401775333. <https://doi.org/10.1177/1758834017753338>
- Hongo K., Tsuno N.H., Kawai K., Sasaki K., Kaneko M., Hiyoshi M., Murono K., Tada N., Nirei T., Sunami E., Takahashi K., Nagawa H., Kitayama J., Watanabe T. (2013).** Hypoxia enhances colon cancer migration and invasion through promotion of epithelial-mesenchymal transition. *J. Surg. Res.* **182(1)**: 75–84. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2012.08.034>
- Hulmes D.J.S. (2002).** Building Collagen Molecules, Fibrils, and Suprafibrillar Structures. *J. Struct. Biol.* **137(1-2)**: 2–10. <https://doi.org/10.1006/jsbi.2002.4450>
- Hutchinson R.A., Adams R.A., McArt D.G., Salto-Tellez M., Jasani B., Hamilton P.W. (2015).** Epidermal growth factor receptor immunohistochemistry: new opportunities in metastatic colorectal cancer. *J. Transl. Med.* **13(1)**: 217. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0531-z>
- Huynh R.N., Yousof M., Ly K.L., Gombedza F.C., Luo X., Bandyopadhyay B.C., Raub C.B. (2020).** Microstructural densification and alignment by aspiration-ejection influence cancer cell interactions with three-dimensional collagen networks. *Biotechnol. Bioeng.* **117(6)**: 1826–1838. <https://doi.org/10.1002/bit.27308>
- Hynes R.O. (2009).** The Extracellular Matrix: Not Just Pretty Fibrils. *Science (80-.)*. **326(5957)**: 1216–1219. <https://doi.org/10.1126/science.1176009>
- Ishida, H., & Koda, K. (Eds.). (2019). *Recent Advances in the Treatment of Colorectal Cancer*. Springer Singapore. <https://doi.org/10.1007/978-981-13-3050-6>
- Izquierdo E. (2016).** *Caractérisation des effets de la chaleur sur des cuirs de tannage végétal et développement d'une stratégie de restauration par voie enzymatique*. Université de Cergy-Pontoise.
- Janowczyk A., Shankar E., Leo P., Madabhushi A., Elliott R., Gupta S. (2018).** Combination of nuclear NF-κB/p65 localization and gland morphological features from surgical specimens appears to be predictive of early biochemical recurrence in prostate cancer patients. In M. N. Gurcan & J. E. Tomaszewski (Eds.), *Medical Imaging 2018: Digital Pathology* (p. 9). SPIE. <https://doi.org/10.1117/12.2292652>
- Jaramillo E., Watanabe M., Slezak P., Rubio C. (1995).** Flat neoplastic lesions of the colon and rectum detected by high-resolution video endoscopy and chromoscopy. *Gastrointest. Endosc.* **42(2)**: 114–122. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(95\)70066-8](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(95)70066-8)

- Jensen O.M. (1984).** Different age and sex relationship for cancer of subsites of the large bowel. *Br. J. Cancer.* **50(6)**: 825–829. <https://doi.org/10.1038/bjc.1984.262>
- 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 Precis. Oncol.* **2(1)**: 5. <https://doi.org/10.1038/s41698-018-0049-y>
- Jiang Z., Cao Q., Dai G., Wang J., Liu C., Lv L., Pan J. (2019).** Celestrol inhibits colorectal cancer through TGF- β 1/Smad signaling. *Onco. Targets. Ther.* **Volume 12**: 509–518. <https://doi.org/10.2147/OTT.S187817>
- Juin A., Billottet C., Moreau V., Destaing O., Albiges-Rizo C., Rosenbaum J., Génot E., Saltel F. (2012).** Physiological type I collagen organization induces the formation of a novel class of linear invadosomes. *Mol. Biol. Cell.* **23(2)**: 297–309. <https://doi.org/10.1091/mbc.e11-07-0594>
- Jung B., Staudacher J.J., Beauchamp D. (2017).** Transforming Growth Factor β Superfamily Signaling in Development of Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* **152(1)**: 36–52. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.015>
- Kadler K.E., Baldock C., Bella J., Boot-Handford R.P. (2007).** Collagens at a glance. *J. Cell Sci.* **120(12)**: 1955–1958. <https://doi.org/10.1242/jcs.03453>
- Kahari V.-M., Saarialho-Kere U. (1997).** Matrix metalloproteinases in skin. *Exp. Dermatol.* **6(5)**: 199–213. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.1997.tb00164.x>
- Kambara T. (2004).** BRAF mutation is associated with DNA methylation in serrated polyps and cancers of the colorectum. *Gut.* **53(8)**: 1137–1144. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.037671>
- Kang G.H. (2011).** Four Molecular Subtypes of Colorectal Cancer and Their Precursor Lesions. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **135(6)**: 698–703. <https://doi.org/10.5858/2010-0523-RA.1>
- Kassab A., Landolsi S., Miled A., Ben Ahmed S., Olfa G. (2013).** Existe-t-il une relation entre les habitudes alimentaires en Tunisie et le cancer colorectal ? Éléments de réponse à partir d'un échantillon de population. *Immuno-Analyse Biol. Spécialisée.* **28(5-6)**: 327–334. <https://doi.org/10.1016/j.immbio.2013.05.003>
- Kaya Temiz T., Altun A., Turgut N.H., Balcı E. (2014).** Investigation of the effects of drugs effective on PI3K-AKT signaling pathway in colorectal cancer alone and in combination. *Cumhur. Med. J.* **36(2)**: 167. <https://doi.org/10.7197/cmj.v36i2.5000033144>
- Kielty C.M., Grant M.E. (2002).** The Collagen Family: Structure, Assembly, and Organization in the Extracellular Matrix. *Connect. Tissue Its Heritable Disord.* 159–221. <https://doi.org/10.1002/0471221929.ch2>
- Kim J.K., Xu Y., Xu X., Keene D.R., Gurusiddappa S., Liang X., Wary K.K., Höök M. (2005).** A Novel Binding Site in Collagen Type III for Integrins α 1 β 1 and α 2 β 1. *J. Biol. Chem.* **280(37)**: 32512–32520. <https://doi.org/10.1074/jbc.M502431200>
- Kinzler K.W., Vogelstein B. (1996).** Lessons from Hereditary Colorectal Cancer. *Cell.* **87(2)**: 159–170. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81333-1](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81333-1)
- Knäuper V., López-Otin C., Smith B., Knight G., Murphy G. (1996).** Biochemical Characterization of Human Collagenase-3. *J. Biol. Chem.* **271(3)**: 1544–1550. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.3.1544>

- Koinuma K., Shitoh K., Miyakura Y., Furukawa T., Yamashita Y., Ota J., Ohki R., Choi Y.L., Wada T., Konishi F., Nagai H., Mano H. (2004).** Mutations of BRAF are associated with extensive MLH1 promoter methylation in sporadic colorectal carcinomas. *Int. J. Cancer.* **108(2)**: 237–242. <https://doi.org/10.1002/ijc.11523>
- Kontusaari S., Tromp G., Kuivaniemi H., Romanic A.M., Prockop D.J. (1990).** A mutation in the gene for type III procollagen (COL3A1) in a family with aortic aneurysms. *J. Clin. Invest.* **86(5)**: 1465–1473. <https://doi.org/10.1172/JCI114863>
- Koveitypour Z., Panahi F., Vakilian M., Peymani M., Seyed Forootan F., Nasr Esfahani M.H., Ghaedi K. (2019).** Signaling pathways involved in colorectal cancer progression. *Cell Biosci.* **9(1)**: 97. <https://doi.org/10.1186/s13578-019-0361-4>
- Krane S.M., Byrne M.H., Lemaître V., Henriët P., Jeffrey J.J., Witter J.P., Liu X., Wu H., Jaenisch R., Eeckhout Y. (1996).** Different Collagenase Gene Products Have Different Roles in Degradation of Type I Collagen. *J. Biol. Chem.* **271(45)**: 28509–28515. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.45.28509>
- Krasinskas A.M. (2011).** EGFR Signaling in Colorectal Carcinoma. *Patholog. Res. Int.* **2011**: 1–6. <https://doi.org/10.4061/2011/932932>
- L’allemain G. (2006).** *Rôle des voies de Wnt dans l’oncogénèse.* **93**: 88–97.
- Laouar H et Daoudi S. (2016).** *Le cancer colorectal Profil épidémiologique anatomopathologique-immunohistochimique.* desfrères Mentouri Constantine.
- Le C.C., Bennisroune A., Langlois B., Salesse S., Boulagnon-Rombi C., Morjani H., Dedieu S., Appert-Collin A. (2020).** Functional Interplay Between Collagen Network and Cell Behavior Within Tumor Microenvironment in Colorectal Cancer. *Front. Oncol.* **10**: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00527>
- Lee G., Sparks R., Ali S., Shih N.N.C., Feldman M.D., Spangler E., Rebbeck T., Tomaszewski J.E., Madabhushi A. (2014).** Co-Occurring Gland Angularity in Localized Subgraphs: Predicting Biochemical Recurrence in Intermediate-Risk Prostate Cancer Patients. *PLoS One.* **9(5)**: e97954. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097954>
- Leitinger B. (2011).** Transmembrane Collagen Receptors. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **27(1)**: 265–290. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-092910-154013>
- Lelong B, Moutardier V D.J. (2004).** Colorectal cancer: what should be the management of primary tumour? *Praticien.* **54(2)**: 155–166.
- Levental K.R., Yu H., Kass L., Lakins J.N., Egeblad M., Erler J.T., Fong S.F.T., Csiszar K., Giaccia A., Weninger W., Yamauchi M., Gasser D.L., Weaver V.M. (2009).** Matrix Crosslinking Forces Tumor Progression by Enhancing Integrin Signaling. *Cell.* **139(5)**: 891–906. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.10.027>
- Lieberman D.A., Williams J.L., Holub J.L., Morris C.D., Logan J.R., Eisen G.M., Carney P. (2014).** Race, Ethnicity, and Sex Affect Risk for Polyps >9 mm in Average-Risk Individuals. *Gastroenterology.* **147(2)**: 351–358. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.04.037>
- Lochhead P., Chan A.T., Giovannucci E., Fuchs C.S., Wu K., Nishihara R., O’Brien M., Ogino S. (2014).** Progress and Opportunities in Molecular Pathological Epidemiology of Colorectal Premalignant Lesions. *Am. J. Gastroenterol.* **109(8)**: 1205–1214.

<https://doi.org/10.1038/ajg.2014.153>

- Loh K., Chia J.A., Greco S., Cozzi S.-J., Buttenshaw R.L., Bond C.E., Simms L.A., Pike T., Young J.P., Jass J.R., Spring K.J., Leggett B.A., Whitehall V.L.J. (2008).** Bone morphogenic protein 3 inactivation is an early and frequent event in colorectal cancer development. *Genes, Chromosom. Cancer.* **47(6):** 449–460. <https://doi.org/10.1002/gcc.20552>
- Lucero H.A., Kagan H.M. (2006).** Lysyl oxidase: an oxidative enzyme and effector of cell function. *Cell. Mol. Life Sci.* **63(19-20):** 2304–2316. <https://doi.org/10.1007/s00018-006-6149-9>
- Lynch H.T., de la Chapelle A. (2003).** Hereditary Colorectal Cancer. *N. Engl. J. Med.* **348(10):** 919–932. <https://doi.org/10.1056/NEJMra012242>
- Mahadevan V. (2020).** Anatomy of the rectum and anal canal. *Surg.* **38(1):** 7–11. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2019.10.016>
- Mallem D. (2010).** *Les cancers colorectaux dans les wilayas de Batna, Etude épidémiologique clinique et thérapeutique.* Batna EL Hadj Lakhdar.
- Marini J.C., Forlino A., Cabral W.A., Barnes A.M., San Antonio J.D., Milgrom S., Hyland J.C., Körkkö J., Prockop D.J., De Paepe A., Coucke P., Symoens S., Glorieux F.H., Roughley P.J., Lund A.M., Kuurila-Svahn K., Hartikka H., Cohn D.H., Krakow D., ... Byers P.H. (2007).** Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of type I collagen: regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans. *Hum. Mutat.* **28(3):** 209–221. <https://doi.org/10.1002/humu.20429>
- Martens M.F., Huyben C.M., Hendriks T. (1992).** Collagen synthesis in fibroblasts from human colon: regulatory aspects and differences with skin fibroblasts. *Gut.* **33(12):** 1664–1670. <https://doi.org/10.1136/gut.33.12.1664>
- Massague J. (2000).** NEW EMBO MEMBERS REVIEW: Transcriptional control by the TGF-beta/Smad signaling system. *EMBO J.* **19(8):** 1745–1754. <https://doi.org/10.1093/emboj/19.8.1745>
- McDonald G.T., Sullivan R., Paré G.C., Graham C.H. (2010).** Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase promotes tumor cell resistance to chemotherapeutic agents via a mechanism involving delay in cell cycle progression. *Exp. Cell Res.* **316(19):** 3197–3206. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2010.08.007>
- McLean S., Di Guglielmo G.M. (2010).** TGFβ (transforming growth factor β) receptor type III directs clathrin-mediated endocytosis of TGFβ receptor types I and II. *Biochem. J.* **429(1):** 137–145. <https://doi.org/10.1042/BJ20091598>
- Meddah D., Meddah B., Tir Touil A., Ghalek M., Sahraoui T. (2009).** Étude épidémiologique du cancer du côlon chez des patients de l'Ouest algérien. *J. Africain Du Cancer / African J. Cancer.* **1(1):** 31–35. <https://doi.org/10.1007/s12558-008-0006-8>
- Melotte V., Lentjes M.H.F.M., van den Bosch S.M., Hellebrekers D.M.E.I., de Hoon J.P.J., Wouters K.A.D., Daenen K.L.J., Partouns-Hendriks I.E.J.M., Stessels F., Louwagie J., Smits K.M., Weijenberg M.P., Sanduleanu S., Khalid-de Bakker C.A.J., Oort F.A., Meijer G.A., Jonkers D.M.A.E., Herman J.G., de Bruïne A.P., van Engeland M. (2009).** N-Myc Downstream-Regulated Gene 4 (NDRG4): A Candidate Tumor Suppressor

- Gene and Potential Biomarker for Colorectal Cancer. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **101(13)**: 916–927. <https://doi.org/10.1093/jnci/djp131>
- Midgley R., Kerr D. (1999).** Colorectal cancer. *Lancet.* **353(9150)**: 391–399. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07127-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07127-X)
- Mizuno K., Hayashi T., Peyton D.H., Bächinger H.P. (2004).** Hydroxylation-induced Stabilization of the Collagen Triple Helix. *J. Biol. Chem.* **279(36)**: 38072–38078. <https://doi.org/10.1074/jbc.M402953200>
- Molnar J., Fong K.S.K., He Q.P., Hayashi K., Kim Y., Fong S.F.T., Fogelgren B., Molnarne Szauter K., Mink M., Csiszar K. (2003).** Structural and functional diversity of lysyl oxidase and the LOX-like proteins. *Biochim. Biophys. Acta - Proteins Proteomics.* **1647(1-2)**: 220–224. [https://doi.org/10.1016/S1570-9639\(03\)00053-0](https://doi.org/10.1016/S1570-9639(03)00053-0)
- Monya L. (2011).** *Extraction et purification du collagène à partir de la peau et des écailles du tilapia du Nil adulte (Oreochromis niloticus)*. Université d'oran.
- Mori T., Hirota T., Ohashi Y., Kodaira S. (2006).** Significance of Histologic Type of Primary Lesion and Metastatic Lymph Nodes as a Prognostic Factor in Stage III Colon Cancer. *Dis. Colon Rectum.* **49(7)**: 982–992. <https://doi.org/10.1007/s10350-006-0531-4>
- Mouw J.K., Ou G., Weaver V.M. (2014).** Extracellular matrix assembly: a multiscale deconstruction. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **15(12)**: 771–785. <https://doi.org/10.1038/nrm3902>
- Naba A., Clauser K.R., Whittaker C.A., Carr S.A., Tanabe K.K., Hynes R.O. (2014).** Extracellular matrix signatures of human primary metastatic colon cancers and their metastases to liver. *BMC Cancer.* **14(1)**: 518. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-518>
- Nagai N., Hosokawa M., Itohara S., Adachi E., Matsushita T., Hosokawa N., Nagata K. (2000).** Embryonic Lethality of Molecular Chaperone Hsp47 Knockout Mice Is Associated with Defects in Collagen Biosynthesis. *J. Cell Biol.* **150(6)**: 1499–1506. <https://doi.org/10.1083/jcb.150.6.1499>
- Nagy J.A., Chang S.-H., Dvorak A.M., Dvorak H.F. (2009).** Why are tumour blood vessels abnormal and why is it important to know? *Br. J. Cancer.* **100(6)**: 865–869. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604929>
- Naik S., Doyle S., Agner S., Madabhushi A., Feldman M., Tomaszewski J. (2008).** Automated gland and nuclei segmentation for grading of prostate and breast cancer histopathology. *2008 5th IEEE Int. Symp. Biomed. Imaging From Nano to Macro.* 284–287. <https://doi.org/10.1109/ISBI.2008.4540988>
- Nawal O., Aquodad N., Benajeh D., El Abkari M., Ibrahimi A. (2009).** Particularités épidémiologiques du cancer colorectal au CHU Hassan-II de Fès-Maroc. *Rev. Epidemiol. Sante Publique.* **57**: S46. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2009.02.159>
- Nguyen K., Sabata B., Jain A.K. (2012).** Prostate cancer grading: Gland segmentation and structural features. *Pattern Recognit. Lett.* **33(7)**: 951–961. <https://doi.org/10.1016/j.patrec.2011.10.001>
- Niehhs C. (2012).** The complex world of WNT receptor signalling. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **13(12)**: 767–779. <https://doi.org/10.1038/nrm3470>
- Novellasdemunt L., Antas P., Li V.S.W. (2015).** Targeting Wnt signaling in colorectal cancer. A Review in the Theme: Cell Signaling: Proteins, Pathways and Mechanisms. *Am. J.*

- Physiol. Physiol.* **309(8)**: C511–C521. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00117.2015>
- Orgel J.P., Wess T.J., Miller A. (2000).** The in situ conformation and axial location of the intermolecular cross-linked non-helical telopeptides of type I collagen. *Structure*. **8(2)**: 137–142. [https://doi.org/10.1016/S0969-2126\(00\)00089-7](https://doi.org/10.1016/S0969-2126(00)00089-7)
- Papadatos-Pastos D., Rabbie R., Ross P., Sarker D. (2015).** The role of the PI3K pathway in colorectal cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **94(1)**: 18–30. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2014.12.006>
- Pappano W.N., Steiglitz B.M., Scott I.C., Keene D.R., Greenspan D.S. (2003).** Use of Bmp1 / Tll1 Doubly Homozygous Null Mice and Proteomics To Identify and Validate In Vivo Substrates of Bone Morphogenetic Protein 1/Tolloid-Like Metalloproteinases. *Mol. Cell. Biol.* **23(13)**: 4428–4438. <https://doi.org/10.1128/MCB.23.13.4428-4438.2003>
- Paul C.D., Hruska A., Staunton J.R., Burr H.A., Daly K.M., Kim J., Jiang N., Tanner K. (2019).** Probing cellular response to topography in three dimensions. *Biomaterials*. **197**: 101–118. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.01.009>
- Pelham R.J., Wang Y. (1997).** Cell locomotion and focal adhesions are regulated by substrate flexibility. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **94(25)**: 13661–13665. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.25.13661>
- Pérez S., Bertoft E. (2010).** The molecular structures of starch components and their contribution to the architecture of starch granules: A comprehensive review. *Starch - Stärke*. **62(8)**: 389–420. <https://doi.org/10.1002/star.201000013>
- Pino M.S., Chung D.C. (2010).** The Chromosomal Instability Pathway in Colon Cancer. *Gastroenterology*. **138(6)**: 2059–2072. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.12.065>
- Platz E.A., Willett W.C., Colditz G.A., Rimm E.B., Spiegelman D., Giovannucci E. (2000).** Proportion of colon cancer risk that might be preventable in a cohort of middle-aged US men. *Cancer Causes Control*. **11(7)**: 579–588. <https://doi.org/10.1023/A:1008999232442>
- Polakis P. (2012).** Wnt Signaling in Cancer. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **4(5)**: a008052–a008052. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008052>
- Ponz de Leon M., Di Gregorio C. (2001).** Pathology of colorectal cancer. *Dig. Liver Dis.* **33(4)**: 372–388. [https://doi.org/10.1016/S1590-8658\(01\)80095-5](https://doi.org/10.1016/S1590-8658(01)80095-5)
- PORTER S., CLARK I.M., KEVORKIAN L., EDWARDS D.R. (2005).** The ADAMTS metalloproteinases. *Biochem. J.* **386(1)**: 15–27. <https://doi.org/10.1042/BJ20040424>
- Prockop D.J., Kivirikko K.I. (1995).** COLLAGENS: Molecular Biology, Diseases, and Potentials for Therapy. *Annu. Rev. Biochem.* **64(1)**: 403–434. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.64.070195.002155>
- Provenzano P.P., Eliceiri K.W., Campbell J.M., Inman D.R., White J.G., Keely P.J. (2006).** Collagen reorganization at the tumor-stromal interface facilitates local invasion. *BMC Med.* **4(1)**: 38. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-4-38>
- Raj C.V.S., Church R.L., Klobutcher L.A., Ruddle F.H. (1977).** Genetics of the connective tissue proteins: Assignment of the gene for human type I procollagen to chromosome 17 by analysis of cell hybrids and microcell hybrids. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **74(10)**: 4444–4448. <https://doi.org/10.1073/pnas.74.10.4444>

- Ralston S.H., de Crombrughe B. (2006).** Genetic regulation of bone mass and susceptibility to osteoporosis. *Genes Dev.* **20(18)**: 2492–2506. <https://doi.org/10.1101/gad.1449506>
- RAMACHANDRAN G.N. (2009).** Stereochemistry of collagen*. *Int. J. Pept. Protein Res.* **31(1)**: 1–16. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3011.1988.tb00001.x>
- Ramaswamy S., Ross K.N., Lander E.S., Golub T.R. (2003).** A molecular signature of metastasis in primary solid tumors. *Nat. Genet.* **33(1)**: 49–54. <https://doi.org/10.1038/ng1060>
- Randriamiarisoa Heriniaina Daddy. (2016).** *Les cancer colorectaux vus a l'uper d'anatomie et cytologie pathologiques du CHU/JRA.* D'antanarivo.
- Renate Lullmann-Rauch. (2008).** *Histologie* (1 ère édit).
- Reya T., Clevers H. (2005).** Wnt signalling in stem cells and cancer. *Nature.* **434(7035)**: 843–850. <https://doi.org/10.1038/nature03319>
- Ricard-Blum S. (2011).** The Collagen Family. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **3(1)**: a004978–a004978. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a004978>
- Roberts A.B., Sporn M.B., Assoian R.K., Smith J.M., Roche N.S., Wakefield L.M., Heine U.I., Liotta L.A., Falanga V., Kehrl J.H. (1986).** Transforming growth factor type beta: rapid induction of fibrosis and angiogenesis in vivo and stimulation of collagen formation in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **83(12)**: 4167–4171. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.12.4167>
- Rodia M.T., Ugolini G., Mattei G., Montroni I., Zattoni D., Ghignone F., Veronese G., Marisi G., Lauriola M., Strippoli P., Solmi R. (2016).** Systematic large-scale meta-analysis identifies a panel of two mRNAs as blood biomarkers for colorectal cancer detection. *Oncotarget.* **7(21)**: 30295–30306. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8108>
- Ronneberger O., Fischer P., Brox T. (2015).** *U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation* (pp. 234–241). https://doi.org/10.1007/978-3-319-24574-4_28
- Rucker R.B., Murray J. (1978).** Cross-linking amino acids in collagen and elastin. *Am. J. Clin. Nutr.* **31(7)**: 1221–1236. <https://doi.org/10.1093/ajcn/31.7.1221>
- Sawicki T., Ruszkowska M., Danielewicz A., Niedźwiedzka E., Arlukowicz T., Przybyłowicz K.E. (2021).** A Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis. *Cancers (Basel).* **13(9)**: 2025. <https://doi.org/10.3390/cancers13092025>
- Schmitt F.O., Hall C.E., Jakus M.A. (1942).** Electron microscope investigations of the structure of collagen. *J. Cell. Comp. Physiol.* **20(1)**: 11–33. <https://doi.org/10.1002/jcp.1030200103>
- Sedkaoui c. (2015).** *Chimiothérapie et thérapie ciblée dans le cancer colorectalmétastatique.* mouloud mammeri de tizi-ouzou.
- Sentissi S., Amrani L., Serraj I., Galab M., Ibrahimi A., Amrani N. (2010).** Caractéristiques épidémiologiques du cancer colorectal : étude multicentrique. *Acta Endoscopica.* **40(6)**: 419–423. <https://doi.org/10.1007/s10190-010-0090-3>
- Shoulders M.D., Raines R.T. (2009).** Collagen Structure and Stability. *Annu. Rev. Biochem.* **78(1)**: 929–958. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.77.032207.120833>

- Siegel R.L., Ward E.M., Jemal A. (2012).** Trends in Colorectal Cancer Incidence Rates in the United States by Tumor Location and Stage, 1992–2008. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **21(3)**: 411–416. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-1020>
- Simms L.A., Radford-Smith G., Biden K.G., Buttenshaw R., Cummings M., Jass J.R., Young J., Meltzer S.J., Leggett B.A. (1998).** Reciprocal relationship between the tumor suppressors p53 and BAX in primary colorectal cancers. *Oncogene.* **17(15)**: 2003–2008. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1202109>
- Slattery M.L., Mullany L.E., Sakoda L.C., Wolff R.K., Samowitz W.S., Herrick J.S. (2018).** The MAPK-Signaling Pathway in Colorectal Cancer: Dysregulated Genes and Their Association With MicroRNAs. *Cancer Inform.* **17**: 117693511876652. <https://doi.org/10.1177/1176935118766522>
- Stang A., Stabenow R., Stegmaier C., Eisinger B., Bischof-Hammes E., Jöckel K.-H. (2007).** Unexplained inversion of the incidence ratio of colon and rectal cancer among men in East Germany. A time trend analysis including 147,790 cases. *Eur. J. Epidemiol.* **22(4)**: 245–255. <https://doi.org/10.1007/s10654-007-9114-5>
- Staudacher J.J., Bauer J., Jana A., Tian J., Carroll T., Mancinelli G., Özden Ö., Krett N., Guzman G., Kerr D., Grippo P., Jung B. (2017).** Activin signaling is an essential component of the TGF- β induced pro-metastatic phenotype in colorectal cancer. *Sci. Rep.* **7(1)**: 5569. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05907-8>
- Stevan A.Frank. (2007).** *Dynamics of cancer:Incidence,Inheritance,and Evolution(Princeton Series in Evolutionary Biology.* Princeton University Press.
- Stevens Alan J.L. (1997).** *Histologie Humaine* (Second Edi). Mosbay.
- Stracci F., Zorzi M., Grazzini G. (2014).** Colorectal Cancer Screening: Tests, Strategies, and Perspectives. *Front. Public Heal.* **2**: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2014.00210>
- Sule, A ZB M Mandong D.I. (2001).** Malignant colorectal tumours: a ten year review in Jos, Nigeria. *J. Biol. Chem.* **4**: 251–255.
- Świdarska E., Strycharz J., Wróblewski A., Szemraj J., Drzewoski J., Śliwińska A. (2020).** Role of PI3K/AKT Pathway in Insulin-Mediated Glucose Uptake. In *Blood Glucose Levels.* IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.80402>
- SYKES B., SOLOMON E. (1978).** Assignment of a type I collagen structural gene to human chromosome 7. *Nature.* **272(5653)**: 548–549. <https://doi.org/10.1038/272548a0>
- Tebibel S ., Zouaghi Y ., Atallah S ., Mechaty C . M. et K. (2014).** Colorectal Cancer: Epidemiological Study, Clinical, Pathological an Immunohistochemical Examination in Patients of Eastern AlgeriaCResearchArticle. *Int. J. Pharm. Sci. Rev.* **26**: 13–18.
- The American Joint Committee on Cancer. (2010).** *Cancer colon et rectum, stade TNM* (7 ème).
- Thierry A, Housset M N.B.R.P. (2015).** *Le cancer colorectal en questions 3 ème Edition.la Fondation A.R.C.A.D.*
- U K.V.-M.& S.-K. (1997).** Matrix metalloproteinases in skin. *Exp. DennaMog.* 208.
- Ueno H., Mochizuki H., Akagi Y., Kusumi T., Yamada K., Ikegami M., Kawachi H., Kameoka S., Ohkura Y., Masaki T., Kushima R., Takahashi K., Ajioka Y., Hase K.,**

- Ochiai A., Wada R., Iwaya K., Shimazaki H., Nakamura T., Sugihara K. (2012). Optimal Colorectal Cancer Staging Criteria in TNM Classification. *J. Clin. Oncol.* **30(13)**: 1519–1526. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.4692>
- van Huizen N.A., Coebergh van den Braak R.R.J., Doukas M., Dekker L.J.M., IJzermans J.N.M., Luider T.M. (2019). Up-regulation of collagen proteins in colorectal liver metastasis compared with normal liver tissue. *J. Biol. Chem.* **294(1)**: 281–289. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.005087>
- Vellinga T.T., den Uil S., Rinkes I.H.B., Marvin D., Ponsioen B., Alvarez-Varela A., Fatrai S., Scheele C., Zwijnenburg D.A., Snippert H., Vermeulen L., Medema J.P., Stockmann H.B., Koster J., Fijneman R.J.A., de Rooij J., Kranenburg O. (2016). Collagen-rich stroma in aggressive colon tumors induces mesenchymal gene expression and tumor cell invasion. *Oncogene.* **35(40)**: 5263–5271. <https://doi.org/10.1038/onc.2016.60>
- Vous et le cancer colorectal Un guide pour les personnes vivant avec le cancer colorectal L'information* (Quatrième). (2008).
- Wee P., Wang Z. (2017). Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation Signaling Pathways. *Cancers (Basel).* **9(5)**: 52. <https://doi.org/10.3390/cancers9050052>
- Westra J.L., Schaapveld M., Hollema H., de Boer J.P., Kraak M.M.J., de Jong D., ter Elst A., Mulder N.H., Buys C.H.C.M., Hofstra R.M.W., Plukker J.T.M. (2005). Determination of TP53 Mutation Is More Relevant Than Microsatellite Instability Status for the Prediction of Disease-Free Survival in Adjuvant-Treated Stage III Colon Cancer Patients. *J. Clin. Oncol.* **23(24)**: 5635–5643. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.096>
- Whatcott C.J., Diep C.H., Jiang P., Watanabe A., LoBello J., Sima C., Hostetter G., Shepard H.M., Von Hoff D.D., Han H. (2015). Desmoplasia in Primary Tumors and Metastatic Lesions of Pancreatic Cancer. *Clin. Cancer Res.* **21(15)**: 3561–3568. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1051>
- White A., Ironmonger L., Steele R.J.C., 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. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4786-7>
- Williams S.T., Beart R.W. (1992). Staging of colorectal cancer. *Semin. Surg. Oncol.* **8(2)**: 89–93. <https://doi.org/10.1002/ssu.2980080208>
- Wong M.C.S., Huang J., Lok V., Wang J., Fung F., Ding H., Zheng Z.-J. (2021). Differences in Incidence and Mortality Trends of Colorectal Cancer Worldwide Based on Sex, Age, and Anatomic Location. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **19(5)**: 955–966.e61. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.02.026>
- World Health Statistic.* (2020).
- Wu T.-H., Yu M.-C., Chen T.-C., Lee C.-F., Chan K.-M., Wu T.-J., Chou H.-S., Lee W.-C., Chen M.-F. (2012). Encapsulation is a significant prognostic factor for better outcome in large hepatocellular carcinoma. *J. Surg. Oncol.* **105(1)**: 85–90. <https://doi.org/10.1002/jso.22060>
- Wu X., Cai J., Zuo Z., Li J. (2019). Collagen facilitates the colorectal cancer stemness and metastasis through an integrin/PI3K/AKT/Snail signaling pathway. *Biomed. Pharmacother.* **114**: 108708. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108708>

- Xi Y., Xu P. (2021).** Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Transl. Oncol.* **14(10)**: 101174. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101174>
- Xu Y., Pasche B. (2007).** TGF- β signaling alterations and susceptibility to colorectal cancer. *Hum. Mol. Genet.* **16(R1)**: R14–R20. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl486>
- Yamane L. (2014).** Serrated pathway in colorectal carcinogenesis. *World J. Gastroenterol.* **20(10)**: 2634. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i10.2634>
- Yu J.S.L., Cui W. (2016).** Proliferation, survival and metabolism: the role of PI3K/AKT/mTOR signalling in pluripotency and cell fate determination. *Development.* **143(17)**: 3050–3060. <https://doi.org/10.1242/dev.137075>
- Zou X., Feng B., Dong T., Yan G., Tan B., Shen H., Huang A., Zhang X., Zhang M., Yang P., Zheng M., Zhang Y. (2013).** Up-regulation of type I collagen during tumorigenesis of colorectal cancer revealed by quantitative proteomic analysis. *J. Proteomics.* **94**: 473–485. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2013.10.020>

Index

1. Index des figures

Figure 01 :	Les différents segments du colon (A) et du rectum (B)	04
Figure 02 :	Les différentes couches de la paroi du côlon-rectum	05
Figure 03 :	Taux d'incidence et de mortalité normalisés pour le CCR pour les deux sexes en 2020, pour 100 000	06
Figure 04 :	Liste des facteurs de risque modifiables et non modifiables du cancer colorectal	07
Figure 05 :	Les stades du cancer colorectal selon la classification TNM	12
Figure 06 :	Changement génétique au cours de développement du cancer colorectal ...	15
Figure 07 :	La voie de signalisation de Wnt	17
Figure 08 :	Voie de signalisation du TGF- β	18
Figure 09 :	Voies de signalisation EGFR et PI3K	20
Figure 10 :	La voie de signalisation de p53	21
Figure 11 :	Dessin représentatif de la disposition de la composition de la MEC	22
Figure 12 :	Représentation de la triple hélice de collagène.....	25
Figure 13 :	Biosynthèse du procollagène	26
Figure 14 :	Biosynthèse des fibres de collagène de type I	27
Figure 15 :	Rôle de la LOX dans l'invasion et la mise en place de métastases	30
Figure 16 :	Déparaffinage et réhydratation des lames	35
Figure 17 :	La coloration des lames	35
Figure 18 :	La déshydratation (A) et montage des lames (B).....	36
Figure 19 :	Quantification des collagènes fibrillaire dans les régions cancéreuses et non cancéreuses du colon chez les patients par l'image J.....	36
Figure 20 :	Etude morphométrique sur certains paramètres des glandes Lieberkuhns....	37
Figure 21 :	Répartition des patients selon le sexe	40
Figure 22 :	Répartition des patients selon la tranche d'âge	41
Figure 23 :	Répartition des patients selon le sexe et tranche d'âge	41
Figure 24 :	Répartition selon localisation de CCR	42
Figure 25 :	Répartition des patients selon le grade de différenciation du CCR	43
Figure 26 :	Répartition des patients selon le stade du cancer colorectal	44
Figure 27 :	Coupes histologiques de la muqueuse colique dans les régions non cancéreuses colorées au rouge sirius	45

Figure 28 : Coupes histologiques de la muqueuse colique dans les régions cancéreuses colorées au rouge sirius	46
Figure 29 : Coupes histologiques de la muqueuse colique dans les régions cancéreuses colorées au rouge sirius	46
Figure 30 : Coupes histologiques de la muqueuse colique dans les régions cancéreuses colorées au rouge sirius	47
Figure 31 : Quantification des collagènes fibrillaires dans les RC et RNC de la muqueuse colique chez les patients CCR	48
Figure 32 : Diamètre et hauteur cellulaire des glandes Lieberkühniennes	49

2. Index des tableaux

Tableau I : Les différentes classifications anatomopathologiques du cancer du côlon	08
Tableau II : les stades tumoral du CCR	10
Tableau III : Les stades du CCR selon la classification TNM	11
Tableau IV : Classification des différents types de collagènes	23
Tableau V : Répartition des patients CCR selon le sexe.....	40
Tableau VI : Répartition des patients CCR selon l'âge.....	40
Tableau VII : Répartition des patients CCR selon la localisation.....	42
Tableau VIII : Répartition des patients CCR selon le grade de différenciation.....	43
Tableau IX : Répartition des patients CCR selon le stade.....	43
Tableau X : Quantification des collagènes fibrillaires dans les RC et RNC chez les patients CCR.....	47
Tableau XI : Etude morphométrique de certains paramètres histologiques dans les régions cancéreuses et non cancéreuses chez des patients présentant un ADK.....	48
Tableau XII : Etude de la corrélation entre Age, Pourcentage des collagènes fibrillaires dans RNC et RC	49
Tableau XIII : Etude de la corrélation entre le sexe et le pourcentage des collagènes fibrillaires dans les RNC et les RC.	50
Tableau XIV : Etude de la corrélation entre le pourcentage des collagènes fibrillaires dans les RNC et les RC.....	50
Tableau XV : Etude de la corrélation entre le pourcentage des collagènes fibrillaires et les paramètres morphométriques dans les régions non cancéreuses.....	51
Tableau XVI : Etude de la corrélation entre le pourcentage des collagènes fibrillaires et les paramètres morphométriques dans les régions cancéreuses.....	51

Annexe

Fiche technique de la coloration au Rouge Sirius

1. Préparation du colorant

Rouge Sirius : Rouge Sirius: **0,05 g** + Acide picrique à saturation dans l'eau distillée : **50 ml**

2. Mode opératoire

- Déparaffinage dans trois bains de cyclohexane.
- Hydratation dans les alcools (100°, 80°).
- Réhydrater à l'eau courante puis à l'eau distillée.
- Coloration au Rouge Sirius (filtré avant l'emploi) pendant 15 minutes.
- Rinçage dans un bain d'alcool à 95°, puis dans deux bains d'alcool absolu.
- Mettre la lame dans trois bains de cyclohexane.
- Montage lame/lamelle avec l'Eukit.
- Observation au microscope optique.

1.3. Résultats

Le Rouge Sirius colore le collagène en rouge, le cytoplasme et les noyaux en jaune.

Tableau I : Pourcentages des collagènes fibrillaires dans les régions non cancéreuses et régions cancéreuse chez les patients.

Patients		Régions non cancéreuses	Régions cancéreuses
1	Régions 1	11,434	15,926
	Régions 2	10,803	17,039
	Régions 3	9,749	28,71
	Moyenne	10,662	20,55833333
	Ecartype	0,851303119	7,081450722
	SEM	0.491500084	4.088477479
2	Régions 1	7,015	22,442
	Régions 2	5,357	14,629
	Régions 3	9,249	16,435
	Moyenne	7,207	17,83533333
	Ecartype	1,953090884	4,090408578
	SEM	1.127617548	2.361598495
3	Régions 1	12,321	15,845
	Régions 2	16,394	28,459
	Moyenne	14,3575	22,152
	Ecartype	2,88004592	8,919444938
	SEM	2.0365	6.307000001
4	Régions 1	9,878	14,696
	Régions 2	9,772	19,554
	Régions 3	13,842	20,256
	Moyenne	11,164	18,16866667
	Ecartype	2,319821545	3,027831127
	SEM	1.339349593	1.748119118
5	Régions 1	30,101	20,256
	Régions 2	25,258	26,28
	Régions 3	11,526	18,540
	Moyenne	22,295	23,268
	Ecartype	9,635464856	4,25961125
	SEM	5.563038228	2.459287702
6	Régions 1	24,924	26,919
	Régions 2	17,814	28,618
	Régions 3	22,986	11,532
	Moyenne	21,908	22,35633333
	Ecartype	3,675539144	9,412560456
	SEM	2.122073514	5.434344315

Tableau II : Etude morphométrique de certains paramètres histologiques du cancer colorectal (hauteur des cellules glandulaires Lieberkühniennes, petit et grand axes des glandes Lieberkühns dans les zones cancéreuses et non cancéreuses)

	Petit axe glandulaire (μm)		Grand axe glandulaire (μm)		Hauteur cellulaire (μm)	
	RNC	RC	RNC	RC	RNC	RC
1	62,99	70,46	78,85	105,71	21,25	13,26
2	58,61	63,69	71,72	85,02	19,31	13,07
3	62,33	30,84	71,75	82,16	22,44	21,2
4	70,56	36,22	45,74	50,61	10,23	14,01
5	61,97	82,28	124,41	143,73	19,69	13,12
6	42,75	52,12	95,82	102,54	21,26	20,61
7	91,96	48,8	71,12	80,45	22,92	41,08
8	48,55	71,3	92,61	98,53	20,33	39,99
9	41,28	33,77	61,75	68,06	15,42	22,85
10	53,23	48,79	72,78	80,79	28,94	17,58
11	60,18	39,5	62,35	81,95	21,04	9,01
12	66,34	77,76	118,97	125,15	20,67	24,55
13	69,54	89,13	85,81	130,67	24,19	39,88
14	25,44	68,85	71,44	116,91	25,07	29,9
15	39,51	52,56	82,14	135,24	21,08	20,76
16	36,59	69,39	112,52	123,31	24,82	22,43
17	39,87	46,34	125,1	187,13	22,08	24,35
18	55,58	21,43	98,15	123,99	20,83	21,41
19	66,17	94,57	105,75	120,46	12,53	33,61
20	39,13	51,56	109,51	131,54	17,23	40,69
21	38,63	46,79	98,99	101,05	9,18	11,23
22	42,46	83,05	98,6	110,3	11,49	33,04
23	41,88	53,23	88,15	94,59	13,64	13,05
24	47,99	50,55	95,11	115,54	18,35	20,75
25	63,7	21,45	104,61	121,16	18,55	19,48
26	55,96	22,45	76,62	84,15	23,49	20,51
27	45,94	83,9	88,35	112,57	16,94	25,04
28	48,8	39,59	88,63	150,37	13,73	28,66
29	39,23	52,79	114,23	121,95	11,04	26,67
30	86,09	52,52	102,66	118,12	29,4	40,19
31	66,81	52,36	87,21	120,02	34,69	30,41
32	76,64	51,9	120,86	135,84	33,75	35,78
33	64,05	80,86	110,4	121,83	25,79	24,56
34	63,06	41,54	115,2	75,63	25,62	29,44
35	52,86	47,11	101,64	108,78	23,84	21,07
36	98,67	67,94	123,22	122,01	26,82	31,33

37	65,62	95,28	127,83	105,32	25,78	34,57
38	56,28	58,47	185,25	132,96	32,74	30,33
39	74,46	31,93	121,02	131,94	30,72	22,75
40	91,12	31,74	56,54	70,28	12,03	36,52
41	98,92	91,55	89,02	112,35	39,03	29,35
42	65,9	76,96	101,16	105,82	33,03	28,9
43	75,42	78,29	124,88	138,74	25,89	35,05
44	52,91	45,28	82,53	123,74	26,95	36,77
45	45,77	50,48	41,15	56,35	34,6	37,38
46	66,96	38,53	56,08	71,61	35,9	44,88
47	54,31	44,97	55,48	85,62	37,1	42,9
48	65,86	41,64	48,7	89,5	32,46	28,66
49	72,23	76,62	98,83	120,42	27,24	18,09
50	72,55	34,03	87,39	69,45	22,21	12,66
51	43,71	57,63	68,222	71,84	24,46	38,32
52	53,49	50,3	96,25	66,26	29,81	23,51
53	108,64	61,91	160,12	123,32	19,22	38,7
54	66,26	26,28	32,32	45,82	9,66	11,02
55	70,35	38,77	49,08	61,74	10,37	14,28
56	52,39	23,27	32,33	45,19	9,66	7,55
57	41,9	34,76	60,16	72,24	11,74	10,44
58	60,42	21,7	66,98	48,49	13,62	8,9
59	29,65	33,75	62,03	69,37	10,76	15,11
60	46,47	36,13	80,14	90,06	15,7	10,94
61	50,65	34,22	65,93	68,75	10,11	9,36
62	94,32	23,75	85,47	56,72	9,44	8,64
63	26,67	23,46	70,65	94,21	8,11	14,18
64	81,71	19,71	84,54	50,44	10,52	12,09
65	29,49	33,67	73,34	70,04	7,49	12,54
66	37,13	45,74	61,04	65,99	10,36	11,52
67	39,51	47,82	74,17	162,26	10,09	15,43
68	46,65	38,41	125,04	55,89	11,05	19,74
69	39,42	35,94	55,79	80,07	11,88	16,24
70	41,99	14,14	42,61	34,12	9,29	12,22
71	57,06	37,44	124,7	48,61	9,03	13,76
72	39,19	39,65	74,99	61,07	11,6	14,6
73	29,27	102,66	85,02	136,6	11,98	7,8
74	40,48	63,3	81,69	122,61	10,48	16,14
75	80,77	74,96	92,91	125,37	12,31	23,25
76	73,03	61,77	96,12	79,07	15,19	19,83
77	54,98	72,28	71,33	124,54	10,32	31,03

78	67,52	34,38	89,54	114,19	19,53	26,96
79	68,7	49,09	107,31	61,71	11,99	20,87
80	74,59	84,93	89,34	92,6	15,94	18,21
81	70,65	59,42	97,95	84,67	20,74	21,43
82	82,44	56,74	155,5	95,03	13,15	14,49
83	75,48	82,66	154,97	93,41	23,63	25,09
84	53,06	59,53	110,21	62,54	10,7	20,53
85	72,4	64,62	139,36	97,43	20,21	24,5
86	61,81	30,34	67,17	96,8	11,02	13,73
87	79,66	41,2	81,87	91,86	10,51	7,97
88	65,56	31,07	64,32	94,48	13,09	14,07
89	44,92	32,17	64,93	163,82	10,68	11,36
90	60,03	45,1	83,2	126,05	12,68	10,45
91	46,79	30,44	108,31	124,18	10,64	9,48
92	80,13	31,58	62,98	95,72	15,04	17,99
93	44,8	38,27	132,19	63,1	19,45	15,67
94	41,62	37,85	82,93	123,3	17,6	20,73
95	51,25	28,65	95,53	94,73	16,53	16,47
96	49,9	62,56	60,12	85,04	18,55	21,47
97	31,96	57,25	95,19	98,36	19,08	20,92
98	20,98	65,69	99,14	152,75	20,22	22,87
99	51,02	59,5	78,16	111,37	14,53	18,33
100	45,73	59,63	145,46	64,03	19,88	21,61
Moyenne	57,6	50,89	89,87	98,19	18,63	21,86
Ecart-type	17,663685	19,9146593	28,415555	30,45077916	7,795595	9,5688895
SEM	1,7752672	2,00149857	2,8558708	3,06041845	0,7834868	0,96170958
Max	108,64	102,66	185,25	187,13	39,03	44,88
Min	20,98	14,14	32,32	34,12	7,49	7,55

Abstract

Introduction: Colorectal carcinomas include all primary or secondary malignancies arising in the colon and rectum. Fibrillar collagens are a major structural component of the extracellular matrix of cancerous stromas that contribute to cancer cell metastasis.

Objective: In this study we were interested in analyzing fibrillar collagens as well as some parameters of the Lieberkühns glands in patients with a positive diagnosis of colorectal cancer.

Material and methods: The Sirius red histochemical technique allowed us to quantify fibrillar collagens in cancerous and non-cancerous regions using ImageJ. The morphometric study of major and minor axes of Lieberkühns glands as well as the cellular height of these glands is performed using Axiovision software.

Results: Our results obtained through this study show that this type of cancer affects a population of average age of 66 years, with extremes ranging from 46 to 86 years. A female prevalence was found in our population with a sex ratio of 1.22. These cancers affect the rectum in 25% and the colon in 75% of cases. Histologically, well-differentiated ADK is the most frequent grade (60%) where the majority was diagnosed at an advanced stage (stage III). In the quantification of fibrillar collagens, a significant increase of 59.57% of these fibers was recorded in the cancerous regions compared to the non-cancerous regions. In addition, we reported a morphological change of Lieberkühns glands in cancerous regions characterized by an 11.65% decrease of small glandular axis, a 9.25% increase of large glandular axis, and a 17.28% increase of cell height. These 3 morphometric parameters correlated inversely with the percentage of fibrillar collagens.

Conclusion: The cellular and matrix alterations recorded highlight, therefore, a remodeling of the colonic tissue during carcinogenesis.

ملخص

المقدمة: تضم سرطانات القولون والمستقيم مجموع الاورام الخبيثة الاولية او الثانوية المتطورة على مستوى القولون و المستقيم. تعتبر الكولاجينات الليفية احد المكونات الاساسية لمصفوفة خارج الخلية المكونة للسدى السرطاني الذي يساهم في انتقال وهجرة الخلايا السرطانية.

الهدف: يتناول موضوع دراستنا تحليل الكولاجينات الليفية اضافة الى دراسة بعض الخصائص الخلوية لغدد ليبيركون عند مرضى موجبي التشخيص لسرطان القولون و المستقيم.

المنهجية: سمحت لنا التقنية الكيميوونسيجية باستعمال ملون rouge Sirius استنادا على برنامج ImageJ بالقياس الكمي للكولاجينات الليفية في المناطق السرطانية و الغير السرطانية. كما سمح لنا برنامج Axio vision بالدراسة المورفومترية للمحور الكبير والصغير و ارتفاع خلايا غدد ليبيركون.

النتائج: من خلال هذه الدراسة اظهرت النتائج المحصل عليها ان هذا النوع من السرطان يؤثر على الفئة التي تبلغ اعمارهم 66 سنة مع وجود تطرف عند الفئة العمرية 46 و 86 سنة. كما ورد اغلبية اينات بنسبة 1.22 . تصيب هذه السرطانات المستقيم بنسبة 25% و القولون بنسبة 75% من الحالات. على المستوى النسيجي ADK جيد التمايز وهو الاكثر شيوعا (60%) حيث تم تشخيص الغالبية في مرحلة متقدمة (المرحلة3). من حيث القياس الكمي للكولاجينات الليفية سجلت زيادة معنوية بنسبة (59.75%) لهذه الالياف في المناطق السرطانية مقارنة بالمناطق الغير سرطانية. علاوة على ذلك اشرنا الى وجود تغيرات مورفولوجية لغدد ليبيركون في المناطق السرطانية مقارنة بالغير سرطانية تمثلت بانخفاض قدره 11.65% للمحور الغدي القصير. زيادة قدرها 9.25% و 17.28% للمحور الغدي الكبير و الارتفاع الخلوي على الترتيب. ارتبطت هذه الخصائص المورفومترية الثلاثة عكسيا مع نسبة الكولاجينات الليفية.

الخاتمة: التغيرات الخلوية و المصفوفية المسجلة دلت على وجود اعادة تشكيل انسجة القولون خلال الورم.