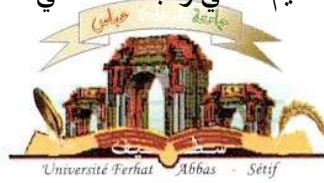


الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université Ferhat Abbas Sétif1
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie



جامعة فرحات عباس، سطيف 1
والحياة الطبيعية علوم كلية

DEPARTEMENT DE BIOCHIMIE

N° /SNV2025

MEMOIRE

Présenté par

Berretil Asma

Pour l'obtention du diplôme de

Master

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : immunologie

THÈME

**Nouvelles Approches dans le diagnostic et le
traitement du cancer colorectal : compréhension
des mécanismes et innovations thérapeutiques**

Soutenu publiquement le :

Devant le jury :

Dr. Necereddine MESSAHEL

M C B. U F A Sétif 1

Président

Dr. Hocine BADACHE

M C B. U F A Sétif 1

Encadrant

Dr. Chahra BOUDOUKHA

M C A. U F A Sétif 1

Examinatrice

Année universitaire : 2024/2025



Remerciements



Avant tout propos, je rends grâce à Allah, le Tout-Puissant, Maître des cieux et de la terre, miséricordieux, qui m'a donné la patience, le courage et la volonté nécessaires pour entamer, poursuivre et achever ce travail.



*Je tiens à exprimer nos plus sincères remerciements à **Dr. Badache Hocine** qui m'a fait l'honneur de diriger ce modeste travail. Je le remercie profondément pour la qualité exceptionnelle de son encadrement, sa rigueur scientifique, sa patience, sa gentillesse, ainsi que pour ses conseils précieux, ses orientations judicieuses, sa bienveillance et la confiance qu'il m'a accordée tout au long de l'élaboration de ce mémoire. Toute notre gratitude et notre respect.*

Merci Monsieur.



*Notre vive reconnaissance va au **Dr. Necereddine MESSAHÉL** Maître de conférences B à l'Université Ferhat Abbas Sétif 01 d'avoir accepté de présider le jury de soutenance.*



*Nos vifs remerciements vont également à **Dr. Chahra BOUDOUKHA** Maître de conférences A à l'université de Sétif 01, pour l'intérêt qu'elle a porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par ses propositions.*



Enfin nous remercions gracieusement toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

DEDICACE

À moi...

Félicitations pour avoir tenu bon, pour chaque nuit blanche, chaque larme cachée, chaque bataille silencieuse que j'ai menée seule. Ce diplôme, c'est bien plus qu'un simple papier... c'est la preuve de ma force, de ma persévérance et de ma foi en moi-même. Je suis fière de moi... et je le mérite.

*À la femme qui m'a tout appris sans jamais rien demander en retour, À celle dont l'amour m'a portée jusqu'ici... À celle dont laquelle je puise ma force, à mon ange et mon paradis...
ma chère maman **Hayet***

*À celui dont je porte le nom avec fierté et honneur, à l'homme à la noble réputation et à l'esprit éclairé, à celui qui m'a toujours encouragée à persévérer tout au long de ma vie, à mon pilier dans cette vie et à ma source de sécurité... mon cher père **Mahmoud***

*Ce diplôme est le fruit de vos sacrifices, de vos prières et de votre amour inconditionnel.
Merci du fond du cœur à vous deux, Je vous dédie cette réussite.*

À mes sœurs, à mon frère, qui n'ont cessé de me conseiller, de m'encourager et de me soutenir tout au long de mes études. Que Dieu les protège et leur accorde la chance et le bonheur.

*À mes amies et proches chères à mon cœur sans, surtout **Ahlem**, pour tous les efforts qu'elle m'a donnés, merci pour tous les moments que nous avons passés ensemble.*

Et à tous ceux qui ont aidé de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci.

Asma ♥

يعد سرطان القولون المستقيم من الأسباب الرئيسية للاعتلال والوفيات في العالم. تعتمد فيزيولوجيته المرضية على تغييرات جينية وجزئية معقدة، بالإضافة إلى آليات كيميائية حيوية تشتمل بشكل وثيق على المناعة والالتهاب. يهدف هذا البحث إلى تحليل هذه الآليات لفهم أفضل للتفاعلات بين الورم والجهاز المناعي والبيئة الدقيقة المعوية واستكشاف الآفاق العلاجية التي تترتب على ذلك. تُبرز الدراسة الدور الحاسم للخلايا المناعية، مثل الخلايا اللمفاوية التائية والبلاعم والخلايا الشحيرية في مراقبة وتقدم الأورام. من جهة أخرى، تلعب المؤشرات البيولوجية دوراً مهماً في الكشف المبكر وعلاج سرطان القولون والمستقيم. تُعد استراتيجيات الهروب المناعي، لا سيما عبر المسارات المختلفة، أهدافاً مفضلة لنهج علاجية جديدة. علاوة على ذلك، يظهر تأثير الخلايا الدقيقة المعوية حاسماً، حيث يواجه كل من الاستجابة المناعية والتسامح تجاه الخلايا الورمية. كما يتم التأكيد على تأثير السيتوكينات والوسطاء الالتهابيين، الذين يُعتبرون منظمين أساسيين للاتصال الخلوي، كعامل رئيسي في تطور الأورام. أخيراً، تفتح التطورات العلاجية الحديثة، وخاصة استخدام الأجسام المضادة أحادية النسيلة الموجهة ضد نقاط التحكم المناعي مضاد PD1/PD-L1، مضاد CTL4، آفاقاً جديدة لرعاية مخصصة لسرطان القولون والمستقيم. تساهم هذه الأساليب، التي تدمج البيانات البيوكيميائية والمناعية، في تطوير طب دقيق يهدف إلى تحسين التوقعات وجودة حياة المرضى.

الكلمات الدالة: سرطان القولون المستقيم، الفيزيولوجية المرضية، المناعة، الالتهاب، التطورات العلاجية الحديثة.

Résumé

Le cancer colorectal constitue l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde. Sa physiopathologie repose sur des altérations génétiques et moléculaires complexes, mais également sur des mécanismes biochimiques impliquant étroitement l'immunité et l'inflammation. Ce mémoire a pour objectif d'analyser ces mécanismes afin de mieux comprendre les interactions entre la tumeur, le système immunitaire et le microenvironnement intestinal, et d'explorer les perspectives thérapeutiques qui en découlent. L'étude met en évidence le rôle crucial des cellules immunitaires, telles que les lymphocytes T, les macrophages et les cellules dendritiques, dans la surveillance et la progression tumorale. D'autre part, les biomarqueurs comme les micro-ARN, CTC et ADNc jouent un rôle important dans la détection précoce et le traitement de cancer colorectal. Les stratégies d'échappement immunitaire, notamment via les voies PD-1/PD-L1 et CTLA-4, constituent des cibles privilégiées pour de nouvelles approches thérapeutiques. Par ailleurs, l'influence du microbiote intestinal apparaît déterminante, modulant à la fois la réponse immunitaire et la tolérance vis-à-vis des cellules tumorales. L'impact des cytokines et des médiateurs inflammatoires, véritables régulateurs de la communication cellulaire, est également souligné comme facteur clé de l'évolution tumorale. Enfin, les avancées thérapeutiques récentes, en particulier l'utilisation des anticorps monoclonaux dirigés contre les points de contrôle immunitaire (anti-PD-1/PD-L1, anti-CTLA4), ainsi que les altérations épigénétiques ouvrent de nouvelles perspectives pour une prise en charge personnalisée du cancer colorectal. Ces approches, intégrant les données biochimiques et immunologiques, participent au développement d'une médecine de précision visant à améliorer le pronostic et la qualité de vie des patients.

Mots clés : cancer colorectal, physiopathologie, immunité, inflammation, avancées thérapeutiques récentes.

Abstract

Colorectal cancer is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. Its pathophysiology is based on complex genetic and molecular alterations, as well as biochemical mechanisms closely involving immunity and inflammation. This thesis aims to analyze these mechanisms in order to better understand the interactions between the tumor, the immune system, and the intestinal microenvironment, and to explore the resulting therapeutic perspectives. The study highlights the crucial role of immune cells, such as T lymphocytes, macrophages, and dendritic cells, in tumor surveillance and progression. Additionally, biomarkers such as microRNAs, CTC, and ctDNA play an important role in the early detection and treatment of colorectal cancer. Immune escape strategies, particularly via the PD-1/PD-L1 and CTLA-4 pathways, are key targets for new therapeutic approaches. Furthermore, the influence of the gut microbiota appears to be decisive, modulating both the immune response and tolerance toward tumor cells. The impact of cytokines and inflammatory mediators, true regulators of cellular communication, is also highlighted as a key factor in tumor progression. Finally, recent therapeutic advances, particularly the use of monoclonal antibodies targeting immune checkpoints (anti-PD-1/PD-L1, anti-CTLA4), open new perspectives for personalized management of colorectal cancer. These approaches, incorporating biochemical and immunological data, contribute to the development of precision medicine aimed at improving the prognosis and quality of life for patients.

Keywords: colorectal cancer, pathophysiology, immunity, inflammation, recent therapeutic advances

Table des matières

Dédicace.....	i
Remerciement.....	ii
ملخص.....	iii
Résumé.....	iv
Abstract.....	v
Table des matières.....	vi
Liste des abréviations.....	ix
Liste des figure.....	x
Introduction.....	1
Chapitre 01 : Généralités sur le cancer colorectal.....	2
1.Définition.....	2
2.Épidémiologie.....	2
2.1 Au niveau mondial.....	2
2.2 Au niveau national.....	2
3. Facteurs de risques de cancer colorectal.....	2
3.1 Facteurs de risque non modifiables.....	3
3.1.1 Origine ethnique :.....	3
3.1.2 Sexe :.....	3
3.1.3 Âge :.....	3
3.1.4 Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :.....	3
3.1.5 Irradiation abdominale :.....	3
3.1.6 Mucoviscidose :.....	3
3.2 Facteurs de risque modifiable.....	3
3.2.1 Régime alimentaire:.....	3
3.2.2 Obésité :.....	4
3.2.3 Alcool :.....	4
3.2.4 Tabagisme :.....	4
3.2.5 Diabète :.....	4
3.2.6 Microbiote intestinal :.....	4
4. Classification histologique de cancer colorectal.....	4
4.1 Les adénocarcinomes.....	4
4.1.1 L'adénocarcinome tubuleux lieberkuhnien.....	5
4.1.2 L'adénocarcinome mucineux.....	5
4.1.3 L'adénocarcinome à cellules en bague à chaton.....	5

4.1.4 L'adénocarcinome médullaire.....	5
4.1.5 L'adénocarcinome micro-papillaire	5
4.2 Le carcinome à cellules fusiformes ou avec composante sarcomatoïde :.....	5
4.3 Carcinome peu différencié de type rhabdoïde:.....	5
4.4 Autre types beaucoup plus rares.....	6
4.4.1 Les lymphomes	6
4.4.2 Les tumeurs du stroma	6
4.4.3 Les tumeurs carcinoïdes	6
5. Biomarqueurs dans le diagnostic du cancer colorectal.....	7
5.1. Les micro-ARN.....	7
5.1.1 Micro-ARN comme biomarqueurs dans le cancer colorectal	7
5.1.2 Micro-ARN comme cible thérapeutique dans le cancer colorectal.....	7
5.1.3 Micro-ARN comme marqueur de la réponse thérapeutique.....	7
5.3. ADN tumoral circulant (ADNtc).....	8
Chapitre 02 : Mécanismes de pathogenèse.....	9
1. La Biologie de cancer colorectal.....	9
2. Pathogenèse du cancer colorectal (CCR)	9
2.1 Génétique	10
2.2 Voies de signalisation.....	13
2.2.1 Voie CIN.....	13
2.2.2 Voie MSI.....	13
2.2.3 Voie Wnt/ β -caténine	13
2.2.4 Voie PI3K	14
2.2.5 Voie VEGF/VEGFR.....	14
2.2.6 Voie de signalisation Notch.....	14
2.2.7 Voie de signalisation médiée par le gène p53	15
2.2.8 Voie de signalisation TGF- β	15
3. Rôle des bactéries	16
4. Microbiote intestinal	17
5. Colibactine	17
6. Rôle de l'inflammation.....	18
7. Cytokines du foyer tumoral.....	18
8. Implication des lymphocytes	19
8.1 Les lymphocytes T cytotoxiques CD8+ (CTL).....	19
8.2 Lymphocytes T auxiliaires.....	19
8.3 Lymphocytes Th1	19

8.4 Lymphocytes Th2 et Th17	20
8.5 Cellules Nk	20
8.6 Lymphocytes B	20
8.7 Lymphocytes Tfh et TLSS	21
3.Oncogenèse dans le cancer colorectal	21
3.1 Activation des voies de signalisation	22
3.2 Mutations	22
3.3 Récepteur du facteur de croissance épidermique	23
3.4 Syndromes génétiques	24
Chapitre 03 : Approches thérapeutiques du cancer colorectal	25
1.1 La chimiothérapie	25
1.2 La radiothérapie	25
1.3 L'immunothérapie	25
1.4 Probiotiques et prébiotiques	26
2 Autres approches thérapeutiques associées au microbiote	26
2.1 Inhibiteurs de PD-1 et PD-L1	27
2.2 Inhibiteurs de CTLA-4	27
2.3 Combinaison d'inhibiteurs de CTLA-4 et de PD-1/PD-L1	27
2.4 Combinaison d'inhibiteurs de VEGF/VEGFR et de PD-1/PD-L1	28
2.5 Association d'inhibiteurs de STAT3 et de PD-1/PD-L1	28
3.La thérapie génique	28
3.1 Le système CRISPR/Cas9	28
3.2 Application du système CRISPR/Cas9	29
3.3 Défis et avancés du système	29
4. Epigénétique et cancer colorectal	30
5. Orientation de recherches futures	30
5.1 Nouveaux biomarqueurs	30
5.2 Stratégies de dépistage	30
5.3 L'exploration des facteurs physiologiques associés	31
5.4 Vaccins contre le cancer	31
Conclusion	32
Références	33

Liste des abréviations

CCR : Cancer Colorectal

BRAF : Protéine B-Raf

MALT : Tissu lymphoïde associé aux muqueuses

KRAS : Gène de sarcome de Kirsten

APC : Gène de la polypose adénomateuse colique

TP53 : Gène code la protéine p53

CAC : Score calcique des artères coronaires

CCRIs : Système d'information sur la recherche en carcinogénèse

MAPK : Protéine Kinase Activée par les Mitogènes

MSI : L'instabilité des microsatellites

PI3K : Phosphatidylinositol 3-kinase

VEGF : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

VEGFR : Récepteur de Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

EGFR : Récepteur de Facteur de croissance épidermique

STAT3 : Transducteur de signal et activateur de la transcription 3

PD-1 : Protéine 1 de mort cellulaire programmé

PD-L1 : Ligand de mort programmé 1