

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université SAAD DAHLAB BLIDA

Faculté des Sciences Agro-Vétérinaires et Biologiques



Département de Biologie

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du Diplôme de Master en Science de la nature
et de la vie

Option

Biosignalisation Cellulaire et Moléculaire, Immunologie

Thème

***EXPRESSION DU CDX2 DANS LES CANCERS
COLORECTAUX***

Présenté par :

M^{me} TAIB Nassiba épouse SIKAOUI

Soutenu le : 03/10/2013

Devant le jury composé de:

M^r GRANDI M .	MAA	USDB	Président
M^{me} BENAZOUZ F.	MAA	USDB	Examinatrice
M^{me} HERKAT S .	MAA	USDB	Examinatrice
M^{me} OUAHIOUNE W.	MCA	USDB	Promotrice

Promotion 2012-2013

Remerciement

Je remercie d'abord ALLAH le tout puissant qui est toujours présent avec moi dans le meilleur et dans le pire, qui m'a guidé et qui m'a donné la force et la volonté de réaliser ce travail.

*Au terme de ce travail, il m'est très agréable d'exprimer toute ma gratitude, ma reconnaissance et mes très vifs remerciements à Madame le Professeur **OUAHIOUNE Wahiba**, Encadreur de mon mémoire et chef du service Anatomie et Cytologie Pathologiques de Douera d'avoir accepté de diriger ce travail avec beaucoup de disponibilité et d'efficacité, pour m'avoir fait partager son expérience, , pour son aide permanente sur tous les plans, pour les conseils et encouragements qu'elle a su me prodiguer pendant toute la durée de ce mémoire.*

Je tiens à remercier l'ensemble des membres du jury d'avoir accepté d'examiner ce travail, et tout particulièrement.

*Monsieur **GRANDI . M** Maître assistant A à la faculté de Biologie l'Université de Blida qui m'a fait honneur d'accepter de présider mon jury de mémoire.*

*Madame **BENAZOUZ . F** Maître assistant A à la faculté de Biologie l'Université de Blida et*

*Madame **HERKAT . S** Maître assistant A à la faculté de Biologie l'Université de Blida qui ont accepté de juger ce travail. Je leur suis très reconnaissante d'y avoir consacré une partie de leur temps si précieux.*

Remerciement

Enfin mes pensées vont vers mes parents, mon époux, ma fille, mes frères et sœurs et mes beaux parents. C'est grâce à leur soutien que j'ai pu réaliser ce travail. Ils savent déjà combien je leur dois.

*Comme un vol de gerfauts hors du charnier natal
Nous partons vivres d'un rêve héroïque et brutal
Espérant des lendemains épiques
Un avenir glorieux et magique
Souhaitant que le fruit de nos efforts fournis
Jour et nuit, nous mènera vers le bonheur fleuri
Aujourd'hui, ici rassemblés auprès des jurys,
Nous prions dieu que cette soutenance
Fera signe de persévérance
Et que nous serions enchantés Par notre travail honoré.*

Je dédie ce mémoire à.....

*A la mémoire de ma grand-mère **jemma Fatma**. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation*

A ceux qui sont les plus chères au monde, mes parents :

Mon père, a vous pour m'avoir soutenu moralement et matériellement jusqu'à ce jour. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Père, ce travail est le tien.

Ma mère, affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et

de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Chère mère, ce travail est le fruit de tes efforts.

A mon mari qui m'a motivé et soutenue tout au long de ce travail .Ton encouragement et ton soutien étaient la bouffée d'oxygène qui me ressourçait dans les moments pénibles, de solitude et de souffrance.

J'espère que ce travail soit l'expression de ma pleine reconnaissance et gratitude à vous,

Mes beaux parents Boudjemaa et Fatima, pour votre amour, votre affection et votre compréhension.

A mon frère Mohamed et ma fille Lyna, le chemin est dur et encore long , il faudrait du courage et beaucoup de chance , que dieu vous garde.

A mes sœurs : Sara et son mari Aïssa, Amina et Fatma. Je n'oublie jamais votre générosité illimitée. En souvenir d'une enfance dont nous avons partagé les meilleurs et les plus agréables moments.

Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, ce travail est un témoignage de mon attachement et de mon amour

A mon beau frère Arafat et sa femme Afifa et leurs enfants Dodi, Zakia et Abd el moumen.

A mes grandes mères et mes tantes.

A tous les membres de ma famille, petits et grands : Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection.

A tous mes amis qui ont une place spéciale dans ma vie et à qui je souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.

A tous ceux qui ont contribué de loin ou de près à la réalisation de ce travail.



هذه دراسة بأثر رجعي على مدى 3 سنوات (من جانفي 2010 إلى ديسمبر 2012). يتعلق الأمر بـ 70 حالة من سرطان القولون والمستقيم (CRC)، التي تم جمعها في مخبر علم التشريح وعلم الخلايا المرضية. كان الهدف من دراستنا وصف المعلومات السريرية والمرضية، فضلا عن تقييم التعبير من CDX2 في هذا النوع من السرطان. نتائج دراستنا جمعت في ثلاث نقاط رئيسية هي: وبائية، هناك تردد من سرطانات القولون المقعد مقارنة بسرطان المستقيم، تم العثور على غلبة طفيفة للذكور وغالبية السرطانات لوحظت بين 40 و 80 سنة. على مستوى التشريح المرضي، وأيضا différencié غدية هو الأكثر شيوعا بعيدا مع 67٪ من الحالات. تشريحيًا، وتصنف وفقا لغدية وفرة الهياكل الغدية في ثلاثة أشكال: ADK متباينة بشكل جيد، متميزة ومتباينة إلى حد ما سيئة. تم تنفيذ هذه التقنية المناعية على عينة من 17 كتل البارافين من أجل تحديد طريقة التعبير من CDX2 في هذا النوع من السرطان، وسمح لنا أن نستنتج أن هذا التعبير يختلف مع درجة التمايز كان الورم في أشكال مكثفة ومتباينة بشكل جيد يتناقض مع درجة التمايز، وذلك في شكل منفصلة ومتمايزة quasiement معتدلة غائبة في شكل سيئة متباينة.

بناء على هذه النتائج، يمكننا أن نستنتج أن CDX2 هو علامة محددة من السرطانات القولون والمستقيم والتي يمكن استخدامها في فحص وعلاج أورام القولون والمستقيم.

Résumé

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur une période de 3 ans (allant de janvier 2010 à décembre 2012). Elle concerne 70 cas de cancers colorectaux (CCR), colligés au service d'anatomie et de cytologie pathologique de douera. L'objectif de notre étude était de décrire les paramètres cliniques et anatomo-pathologique des CCR, ainsi que d'évaluer l'expression du CDX2 dans ce type de cancer. Les résultats de notre étude sont réunis sur trois principaux points: Sur le plan épidémiologique on note une fréquence des cancers de siège colique par rapport à ceux du rectum, une légère prédominance masculine est constaté et la majorité des cancers s'observe entre 40 et 80 ans . Sur le plan anatomopathologique , l'adénocarcinome bien différencié est de loin le plus fréquent avec 67% des cas. Sur le plan histologique, l'adénocarcinome est classé en fonction de l'abondance de structures glandulaires en trois formes : l'ADK bien différencié , le moyennement différencié et le peu différencié. La technique d'immunohistochimie a été réalisé sur un échantillon de 17 blocs de paraffine dans le but de déterminer le mode d'expression du CDX2 dans ce type de cancer, et nous a permis déduire que cette expression varie en fonction du degré de différenciation de la tumeur ; elle est intense dans les formes bien différenciés et diminue avec le degré de différenciation ; elle est discrète dans la forme moyennement différencié et quasiment absente dans la forme peu différencié. D'après ces résultats , nous pouvons conclure que le CDX2 est un marqueur spécifique des cancers colorectaux qui peut être utilisé dans le cadre du dépistage ou du traitement des tumeurs colorectales.

Mots clés : Cancer colorectal, adénocarcinome , CDX2.

Abstract

This is a retrospective study over a period of 3 years (from January 2010 to December 2012). It concerns 70 cases of colorectal cancer (CRC), collected in the anatomy and pathological cytology will equip service. The aim of our study was to describe the clinical and pathological parameters of CCR, as well as evaluate the expression of CDX2 in this type of cancer. The results of our study together on three main points: Epidemiologically there is a frequency of cancers of the colon seat compared to the rectum, a slight male predominance is found and the majority of cancers observed between 40 and 80 year. On the pathological level, well différencié adenocarcinoma is the most frequent away with 67% of cases. Histologically, adenocarcinoma is classified according to the abundance of glandular structures in three forms: ADK well differentiated, moderately differentiated and the poorly differentiated. The immunohistochemical technique was performed on a sample of 17 paraffin blocks in order to determine the mode of expression of CDX2 in this type of cancer, and allowed us to deduce that this expression varies with the degree of differentiation the tumor is in intense and well differentiated forms decreases with the degree of differentiation, and is in the discrete form and moderately differentiated quasiement absent in the poorly differentiated form. Based on these results, we can conclude that the CDX2 is a specific marker of colorectal cancers that can be used in the screening and treatment of colorectal tumors.

Keywords: Colorectal cancer, adenocarcinoma, CDX2.

ملخص

هذه دراسة بأثر رجعي على مدى 3 سنوات (من جانفي 2010 إلى ديسمبر 2012). يتعلق الأمر بـ 70 حالة من سرطان القولون والمستقيم (CRC)، التي تم جمعها في مخبر علم التشريح وعلم الخلايا المرضية بمستشفى الدويرة. كان الهدف من دراستنا وصف المعلومات السريرية والمرضية، فضلا عن تقييم التعبير من CDX2 في هذا النوع من السرطان. نتائج دراستنا جمعت في ثلاث نقاط رئيسية هي: وبائية، هناك تردد من سرطانات القولون المقعد مقارنة بسرطان المستقيم، تم العثور على غلبة طفيفة للذكور وغالبية السرطانات لوحظت بين 40 و 80 سنة. على مستوى التشريح المرضي، السرطان الأكثر تميزا هو الأكثر شيوعا بعيدا مع 67% من الحالات. تشريحيًا، وتصنف وفقا لوفرة الغدد في ثلاثة أشكال: السرطانات الغدية متباينة بشكل جيد، ومتباينة إلى حد ما و سيئة. تم تنفيذ تقنية النسيج المناعي على عينة من 17 كتل البارافين من أجل تحديد طريقة التعبير من CDX2 في هذا النوع من السرطان، وسمح لنا أن نستنتج أن هذا التعبير يختلف مع درجة التمايز. كان الورم في أشكال مكثفة ومتباينة بشكل جيد يتناقض مع درجة التمايز، وذلك في شكل منفصلة ومتمايزة معتدلة غائبة في شكل سيئة متباينة. بناء على هذه النتائج، يمكننا أن نستنتج أن CDX2 هو علامة محددة من السرطانات القولون والمستقيم والتي يمكن استخدامها في فحص وعلاج أورام القولون والمستقيم.

الكلمات الرئيسية: سرطان القولون والمستقيم، سرطان الغدد.

Liste des abréviations

A

Ac : Anticorps.

ADK : Adénocarcinome.

ADN: Acide Désoxyribonucléique.

Ag: Antigène.

AJCC : American Joint Committed on Cancer.

ARN: Acide Ribonucléique.

C

Cad: Drosophila homeotic gene **caudal**.

CCR: Cancers Colorectaux.

CDX₂: Caudal homeobox transcription factor 2.

CU: Colite Ulcéreuse.

D

DAB: 3,3-DiAminoBenzidine.

E

EHS: Etablissement Hospitalier Spécialisé.

H

HE: Hématoxyline, Eosine.

HNPPC: Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer.

HRP: HorseRadish Peroxidase.

Liste des abréviations

I

IHC: Immuno**H**isto**C**himie.

IgM: Immunoglobuline **M**.

INSP: Institut National de la Santé **P**ublique.

L

LMNH : Lymphomes **M**alins Non **H**odgkiniens.

M

Mic : Micrométastase.

O

OMS : Organisation **M**ondiale de la Santé.

P

PBS : Phosphate **B**uffered Saline.

S

SAB : Strept**A**vidine **B**iotine.

T

TRS : Target **R**etrieval Solution.

U

UICC : Union International Contre le **C**ancer

Liste des abréviations

V

VIP : Vaso-active Intestinal Polypeptide.

VMI : Veines Mésentériques Inférieures.

VMS : Veines Mésentériques Supérieures.

Liste des Figures

Figure1 : Anatomie du colon.....	4
Figure 2 : Glandes de Lieberkühn en coupe longitudinale.....	7
Figure 3 : Structure de la paroi colique.....	8
Figure 4 : Les mutations génétiques à l'origine du CCR.....	15
Figure 5 : Les voies de signalisation impliquant CDX2.....	23
Figure 6 : Répartition des CCR en fonction de l'âge.....	31
Figure 7 : Répartition des CCR en fonction du sexe.....	32
Figure 8 : Répartition des CCR en fonction du siège.....	33
Figure 9 : Répartition des CCR en fonction du degré de différenciation.....	33
Figure 10 : Expression du CDX2 dans une muqueuse de type colique normale.....	34
Figure 11 : Expression du CDX2 dans un adénocarcinome bien différencié.	35
Figure 12 : Expression du CDX2 dans un adénocarcinome moyennement différencié.....	36
Figure 13 : Expression du CDX2 dans un adénocarcinome peu différencié.	37

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Taux d'expression du CDX2 dans les CCR.....	38
--	----

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
Chapitre I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	
I. Rappels sur le colon et le rectum.....	3
I.1. Anatomie du Colon.....	3
I.1.1. Dimensions et morphologie externe.....	3
I.1.2. Structure.....	5
I.1.3. Moyens de fixation	6
I.1.4. Vascularisation	6
I.1.8. Fonctions.....	8
I.2. Anatomie du Rectum	9
I.2.1. Dimensions.....	9
I.2.2. Subdivision et Morphologie externe.....	10
I.2.3. Structure.....	10
I.2.4. Vascularisation.....	10
I.2.5. Fonctions.....	11
II. cancers colorectaux.....	12
II.1. Epidémiologie.....	12
II.1.1. Fréquence.....	12
II.1.2. Age et sexe.....	12
II.2. Etiologie.....	13
II.2.1. Etats précancéreux.....	13
II.2.2. Maladies inflammatoires de l'intestin.....	13
II.2.3. Facteurs génétiques.....	14
II.2.4. Facteurs alimentaires.....	15
II.3. Anatomie-pathologique.....	16
II.3.1. Adénocarcinomes	16
II.3.1.1. Aspects macroscopiques.....	16
II.3.1.2. Classification histogénétique de l'OMS 2000.....	17

II.3.1.3. Classification.....	18
II.3.2. Autres cancers.....	20
III. CDX2.....	20

Chapitre II : MATERIEL ET METHODES

II.1. Matériel

II.2. Méthodes

II.2.1. Technique de coloration HE (Hématoxyline, Eosine).....	26
II.2.2. Technique d'immunohistochimie.....	28

CHAPITRE III: RESULTATS ET DISCUSSION

III.1 RESULTATS

III.1.1. Paramètres cliniques.....	31
I.1. Répartition des CCR selon l'âge	31
I.2. Répartition selon le sexe.....	32
I.3. Répartition selon le siège.....	32
III.1.2. Etude anatomopathologique.....	33
III.1.3. Analyse immunohistochimique.....	34
III.1.4. Expression du CDX2.....	38
III.2. DISCUSSION.....	40
CONCLUSION	43
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	44

ANNEXE

Le cancer colorectal (CCR) est par sa fréquence et sa gravité, un problème important de santé publique dans les pays développés à population vieillissante. Près d'un million de cancer colorectal est diagnostiqué, et près d'un demi-million de personnes en meurent chaque année (Abed, 2012).

Le cancer colorectal occupe le second rang des affections malignes en termes d'incidence et de mortalité dans les pays riches (Amérique du Nord, Nouvelle Zélande, Australie, Europe). En France, le cancer colorectal est le premier cancer chez les deux sexes. Le CCR est plus rare en Amérique du Sud, en Asie à l'exception du Japon. Il reste rare en Afrique noire (Mallem, 2012).

En Algérie, le CCR est classé en troisième position, après le cancer du poumon et de la vessie, chez l'homme. Chez la femme, il vient après le cancer du sein et du col utérin (Mallem, 2012).

La plupart des cancers colorectaux apparaissent après l'âge de 60 ans, sauf pour les sujets présentant une prédisposition génétique (Abed, 2012).

Les cancers colorectaux sont représentés dans l'immense majorité des cas par les adénocarcinomes. Beaucoup plus rarement, on observe d'autres variétés histologiques tels que les LMNH, les tumeurs carcinoïdes, etc.... (Simony, 2007).

Le gène candidat pour le CCR est le gène caudal homéotique CDX2 (13q12-13), qui est largement exprimé au cours de l'embryogénèse. Il est exclusivement exprimé chez les adultes dans les cellules épithéliales intestinales. Il code pour un facteur de transcription homéotique qui joue un rôle important dans la prolifération des cellules épithéliales, la différenciation et la détermination du destin cellulaire dans différents organes le long de la partie inférieure du tractus gastro-intestinal (Reda et al., 2011).

L'expression du CDX2 diminue dans les cancers colorectaux. De ce fait, le CDX2 exerce une fonction de gène suppresseur de tumeur dans l'épithélium intestinal (Flexib et al., 2004).

INTRODUCTION

Notre travail consiste à faire une étude épidémiologique rétrospective des cancers colorectaux à partir de patients colligés au service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques de l'EHS de Douera (Alger) et d'évaluer l'expression du CDX2 dans les différentes formes de ce cancer.

Après une introduction, nous rapportons dans ce travail des rappels sur le colon et le rectum dans un premier chapitre. Nous exposons le matériel et les différentes techniques utilisées dans le deuxième chapitre. L'ensemble des résultats obtenus sont rapportés et discutés dans le troisième chapitre suivis par une conclusion.

I- Rappels sur le colon et le rectum

I.1. Anatomie du Colon

Le colon communément appelé gros intestin (Peter et al., 2011) est la partie du tube digestif comprise entre l'intestin grêle et le rectum. De façon plus précise, il débute à la jonction iléo-caecale et se termine au niveau de la charnière recto-sigmoïdienne (Abed, 2012). Il est subdivisé en 8 parties successives: le caeco-appendice, le colon ascendant, l'angle colique droit, le colon transverse, l'angle colique gauche, le colon descendant, le colon iliaque et le colon sigmoïde (Mallem, 2012).

En fonction de la vascularisation, on individualise 2 territoires :

Le colon droit et le colon transverse tributaires de l'artère mésentérique supérieure ; d'une part, et Le colon gauche, tributaire de l'artère mésentérique inférieure d'autre part.

Le colon droit comprend : le caecum, le colon ascendant, l'angle colique droit et les deux tiers droits du colon transverse. Alors que le colon gauche comprend: le tiers gauche du colon transverse, l'angle colique gauche, le colon descendant, le colon iliaque et le colon pelvien ou sigmoïde (Mallem, 2012) (Fig.1).

I.1.1. Dimensions et Morphologie externe

Le colon est étendu sur une longueur d'environ 1m45 à 1m65, selon la taille de l'individu (Larsen, 2012). Son calibre est variable selon le segment et tend à se réduire progressivement (Harris et al ., 2003).

Trois éléments distinguent le colon (Abed, 2012) :

- a) Des bosselures qui correspondent à des haustrations séparées par des rétrécissements qui font saillie dans la lumière sous la forme de plis semi-lunaires.
- b) Des bandelettes blanchâtres résultant d'une organisation de la couche musculaire externe longitudinale. Ces bandelettes sont au nombre de 3 du cæcum au sigmoïde. Elles constituent une zone épaissie au niveau du colon.

c) Les appendices épiploïques correspondent à des petites franges graisseuses implantées sur la paroi externe, plus nombreuses sur le colon gauche.

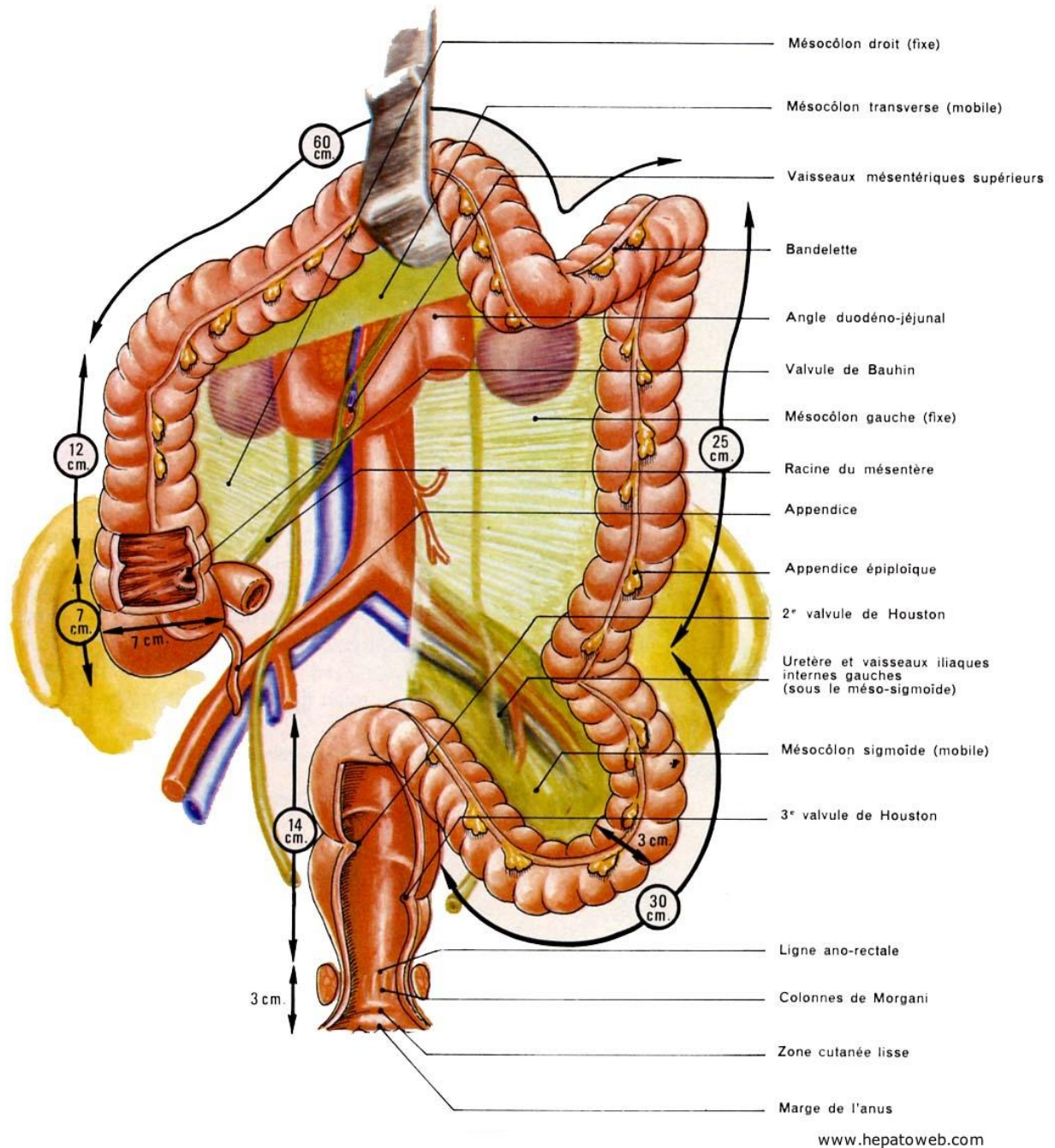


Figure1 : Anatomie du colon (Guyton, 1989).

I.1.2. Structure

En microscopie optique, la paroi colique a 4 tuniques avec une muqueuse colique présentant 3 caractéristiques permettant de l'identifier :

- Absence de villosités intestinales d'où l'aspect lisse de la muqueuse,
- Les glandes coliques ou glandes LIEBERKUHN sont longues, très serrées les unes aux autres et orientées perpendiculairement,
- Une couche lymphoïde faite de points lymphoïdes et surtout de volumineux nodules (les follicules clos du colon) (Abed, 2012).

Les 4 couches se disposant de la surface à la profondeur en :

A. Muqueuse

Elle comprend trois couches :

a) Une couche de cellules épithéliales : elles forment l'épithélium glandulaire de type Lieberkuhnien (Fig.2) composé de plusieurs types de cellules :

- Les entérocytes ou cellules absorbantes constituent la majeure partie de l'épithélium superficiel. Leur plateau strié est fait de microvillosités plus courtes et moins nombreuses que dans l'intestin grêle. Cet épithélium s'invagine pour former les glandes de Lieberkuhn.
- Les cellules caliciformes (Fig.3) s'intercalent entre les cellules épithéliales dans l'épithélium superficiel et constituent la majorité des cellules des glandes.
- Les cellules endocrines siègent surtout au fond des glandes. Elles sécrètent de l'entéro-glucagon et du VIP (vaso-active intestinal polypeptide). La moitié profonde des glandes contient les cellules souches. Chez l'homme la durée de migration d'une cellule depuis le fond de la glande jusqu'à la surface est de 4 à 6 jours.

b) La lamina propria : composée d'un stroma conjonctivo – vasculaire riche en follicules lymphoïdes surtout chez le sujet jeune.

c) La muscularis mucosae : qui est mince et faite de fibres musculaires lisses. Son effraction au cours des adénocarcinomes définit le caractère invasif du cancer (Caroline, 2010).

d) Sous-muqueuse

C'est elle qui assure la vascularisation de la paroi digestive (BEAUNIS et al., 1968), elle est constituée d'une couche conjonctive dense et riche en fibres élastiques, servant de support aux réseaux artériels, veineux et lymphatiques (Caroline, 2010).

e) Musculeuse

Qui est faite de fibres musculaires lisses disposées en couches. Elle est subdivisée en 2 sous couches : L'une superficielle longitudinale (BEAUNIS et al ., 1968) ,l'autre profonde circulaire (Abed, 2012).

f) Sous séreuse

Il s'agit du péritoine viscéral entourant la quasi-totalité du colon (Caroline, 2010), recouvrant le tissu adipeux (Catala et al ., 2007).

I.1.3. Moyens de fixation

Le colon est sur toutes ses faces, entouré par la séreuse péritonéale qui le relie au péritoine pré aortique en entourant une lame porte vaisseaux : le méso-colon (Halimi et al ., 2009).

De façon globale, les moyens de fixation sont assurés par des fascias pour les segments fixes, et par des méso pour les segments mobiles (Abed, 2012).

I.1.4. Vascularisation

I.1.4.1. Vascularisation artérielle

- Le colon droit et les 2 /3 droits du transverse sont vascularisés par les branches droites de l'artère mésentérique supérieure (les branches gauches vascularisent la totalité du grêle).

Le colon gauche, le 1/3 gauche du transverse et le colon iléo- pelvien sont vascularisés par l'artère mésentérique inférieure (Halimi et al ., 2009).

I.1.4.2. Vascularisation veineuse

Le drainage veineux assuré par les veines mésentériques supérieure (VMS) et inférieure (VMI) présente la même distribution que celle des artères qui les accompagnent (Keith, 2001).

I.1.4.3. Vascularisation Lymphatique

Il existe 5 relais ganglionnaires dont la lymphe est drainée successivement vers :

- les nœuds épicoliques situés à la surface de la paroi intestinale,

- les nœuds paracoliques situés le long du bord mésentérique,
- les nœuds intermédiaires ou mésocoliques situés le long des artères coliques,
- les nœuds mésentériques inférieurs et supérieurs, généralement drainés par les troncs intestinaux (Keith, 2001).

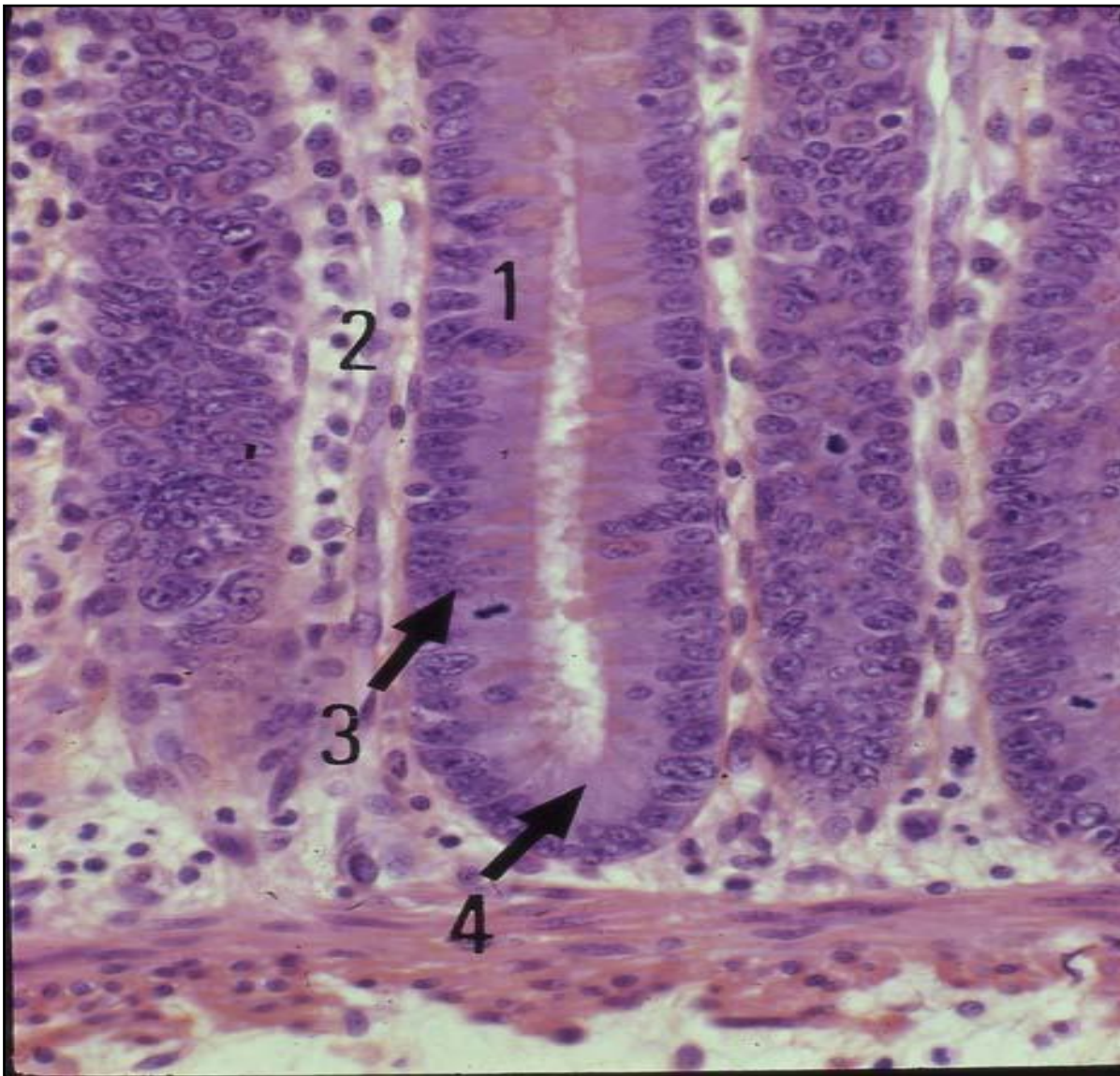


Figure 2 : Glandes de Lieberkühn en coupe longitudinale.

1 ° l'épithélium. 2° la lamina propria. 3° le noyau d'une cellule épithéliale. Il est situé dans la partie attenante au tissu conjonctif, c'est le pôle dit "basal". 4° le cytoplasme occupant le pôle dit "apical", situé du côté de la lumière (Atlas d'histologie humaine et animale ,2007).

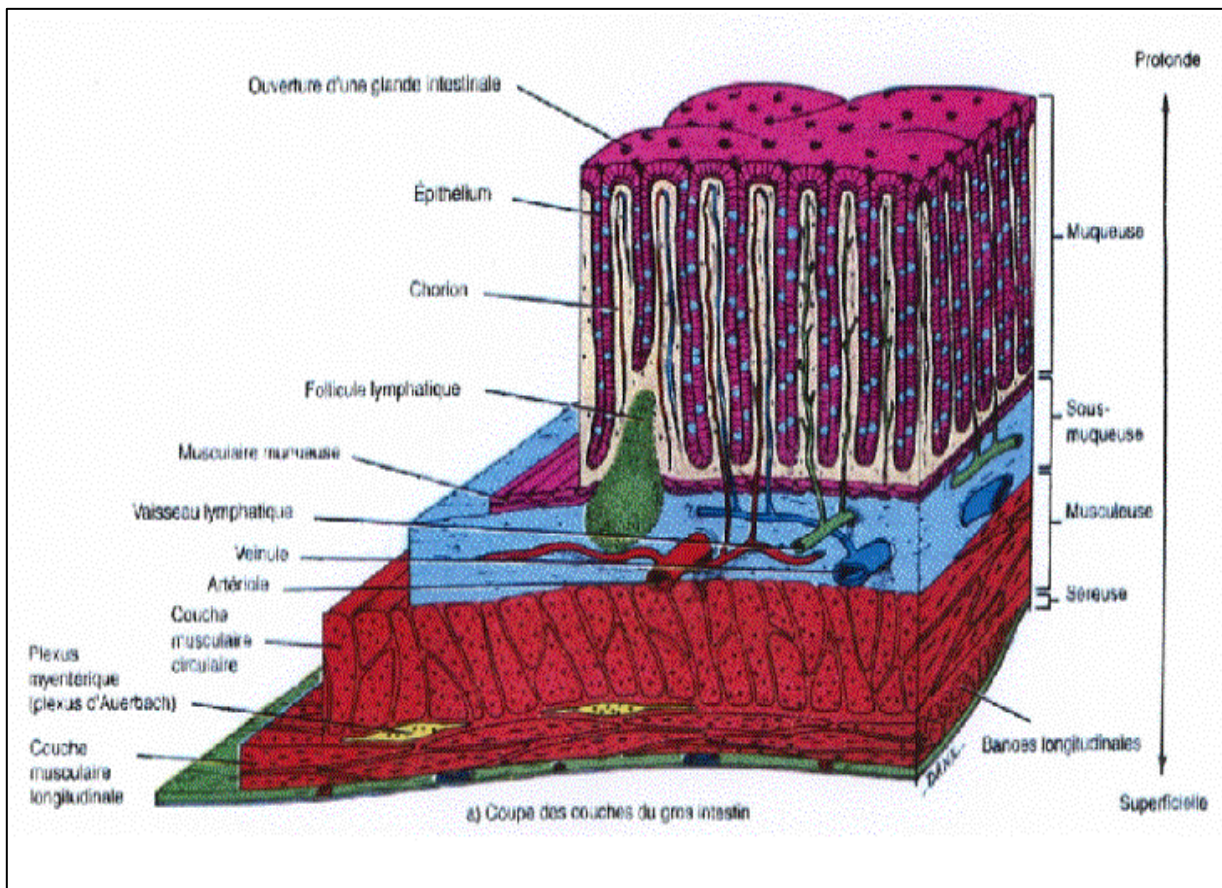


Figure3 : Structure de la paroi colique (Abed, 2012). .

I.1.5. Fonctions

Le colon contribue à 3 fonctions importantes :

- Absorption.
- Stockage.
- Elimination et défécation.

I.1.5.1. Absorption

L'iléon déverse dans le caecum chaque jour 500 ml à 1500 ml d'eau, réabsorbés à 90% au niveau du colon (Labayle, 2001). Les nutriments de petite taille moléculaire ainsi que l'eau,

les sels minéraux et les vitamines passent vers le milieu sanguin et lymphatique en traversant la paroi intestinale et la paroi vasculaire, c'est l'absorption intestinale (Orcini et al ., 2005). Les ions sodium sont absorbés activement avec le chlore, tandis que l'eau passe passivement vers le sang (Brooker, 2001).

I.1.5.2. Stockage

Le colon forme et stocke les selles en vue de leur élimination (défécation) (Bresnick, 2004).

I.1.5.3. Elimination, défécation

La structure de cet organe indique d'une manière plus ou moins marquée que l'excrétion est la fonction essentielle. Les fibres très multipliées et disposées sous la forme de bandelettes fortes et épaisses raccourcissent le tube intestinal par leur contraction, et hâtent ainsi la progression des matières qu'il contient (Bichat, 1990).

I.2. Anatomie du rectum

Ainsi nommé à cause de sa direction généralement moins flexueuse que celle des autres parties du canal intestinal (Cruveilhier et al ., 1865). le rectum est le segment du tube digestif qui fait suite au colon pelvien à hauteur de la 3^{ème} vertèbre sacrée et se termine au niveau de l'orifice anal (Mellal, 2001). Son segment cranial est appelé ampoule rectale et son segment distal le canal anal (Ebert et al ., 2008).

I.2.1. Dimensions

Le rectum a une longueur d'ensemble de 12 à 14 cm dont 3 à 4 cm pour le canal anal (Ebert et al ., 2008). Le rectum est plus large à sa partie moyenne qu'à ses extrémités ; cependant, son extrémité supérieure est beaucoup moins remarquable sous ce rapport que l'inférieure car, l'anus est le point le plus rétréci de cet intestin (Blandin ,1883).

Sa forme est cylindrique plus régulière que celle du colon (François et al., 1823) ; mais, il est légèrement incliné de gauche à droite dans son tiers supérieur et présente un certain renflement tout près de son extrémité anale (Galet, 1835).

I.2.2. Subdivision et morphologie

Du point de vue morphologique et topographique, on distingue au rectum 2 points :

Une portion pelvienne ou ampoule rectale située dans la cavité pelvienne (Mellal, 2001), et une portion périnéale ou canal anal située dans l'épaisseur du périnée.

La surface externe du rectum lisse, blanchâtre, ne présente aucune de ces bosselures irrégulières qui l'on remarque sur le colon (François et al., 1823). Ceci tient à la disposition des fibres longitudinales uniformément distribuées sur le contour de l'intestin et non réunies en forme de bandelettes. Ces fibres très rapprochées les unes des autres, paraissent en dehors sous l'aspect de stries parallèles et verticales, ce qui donne au rectum une apparence assez analogue à celle de l'œsophage vu à l'extérieur (Cruveilhier, 1868).

I.2.3. Structure

Le rectum est formé de 4 tuniques de la surface vers la profondeur (Mellal, 2001) :

- a) La muqueuse de type intestinal et glandulaire.
- b) La sous muqueuse lâche qui permet le glissement de la muqueuse sur la musculuse.
- c) La musculuse : formée d'une couche superficielle de fibres musculaires longitudinales et d'une couche profonde de fibres circulaires.
- d) La séreuse : correspondant au péritoine viscéral recouvrant uniquement la partie supérieure des faces antérolatérales du rectum pelvien.

I.2.4. Vascularisation**I.2.4.1. Les artères**

Le rectum est irrigué de chaque côté par les artères hémorroïdales supérieures, moyennes et inférieures.

I.2.4.2. Les veines

Les veines hémorroïdales ou veines rectales longent les artères

I.2.4.3. Lymphatiques

Les lymphatiques du rectum se répartissent en 3 groupes : inférieures, moyennes et supérieures (Mellal, 2001).

I.2.5. Fonctions

Le rectum sert à recueillir et à entreposer les résidus alimentaires (fèces) entassés et digérés (Ebert et al ., 2008). Son évasement ovoïde est principalement destiné à cette fonction (Blandin ,1883). Dans la partie supérieure, le rectum est très extensible et les fèces y sont conservées et rassemblées. Il jouit d'une contractilité très développée, contractilité que la volonté ou des circonstances qui lui sont étrangères peuvent mettre en jeu et qui concourt pour une grande part à l'excrétion des fèces et qui souvent suffit seule à cette action (Moore et al., 2001) .



Chapitre I : Rappels bibliographiques



Chapitre II :

Matériel et

Méthodes



Chapitre III :

Résultats et discussion



Introduction



Conclusion



Dédicaces



***Remerciem
ents***



Références bibliographiques



Annexe

II- Cancers Colorectaux

II.1. Epidémiologie

II.1.1. Fréquence

A l'échelle planétaire, les cancers colorectaux se situent au 3^{ème} rang en termes d'incidence avec pas moins de 945000 nouveau cas et 500000 décès par an. Ils représentent ainsi, la 4^{ème} cause de décès par cancer dans le monde (Abed, 2012).

En Algérie, selon l'enquête nationale, de l'Institut National de la Santé Publique (INSP 2002), le cancer colorectal est au 2^{ème} rang, pour les deux sexes, avec une prévalence de 2269 cas, soit 7,8% (Bounedjar et al., 2012). Les cancers coliques représentent à eux seules 2/3 des cancers colorectaux (Mallem, 2012).

II.1.2. Age et sexe

Il s'agit essentiellement d'un cancer de l'âge mûr (Abed, 2012). Le cancer colique est rare avant 50 ans (6 % des cas). L'incidence augmente ensuite rapidement avec l'âge (Bouvier et al, 2008). La proportion des cas diagnostiqués double chaque décennie entre 40 et 70 ans chez les deux sexes. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 69,5 ans chez l'homme et 72,8 ans chez la femme. L'augmentation de l'incidence du cancer colique pourrait être liée au vieillissement de la population (Mallem, 2012).

On note une légère prédominance masculine, avec un sex-ratio de 1,5. L'incidence est la même dans les deux sexes jusqu'à l'âge de 65 ans, puis apparaît une prédominance masculine secondaire à une fréquence plus grande des cancers du côlon ascendant et du sigmoïde (Mallem, 2012).

II.2. Etiologie

II.2.1. Etats précancéreux

Les adénomes : de nombreux travaux ont été consacrés à l'identification des lésions précurseurs des CCR sporadiques. En 1990, dans un article princeps Fearon et Vogelstein ont proposé un modèle de cancérogenèse multi étape et établis la notion de séquence adénome –cancer (Bouvier et al.,2002).L'adénome est une tumeur épithéliale bénigne dysplasique. 60 à 80% des CCR proviennent de la transformation d'une lésion préexistante : l'adénome (ou "polype" adénomateux).

Le risque de transformation cancéreuse de l'adénome augmente avec sa taille : 0,5 % si la taille est inférieure à 1 cm ; 5 % entre 1 et 2 cm ; 30 % si supérieure à 2 cm. 25 à 30 % des adénomes se transforment en cancer (Bosset et al., 2005).

La classification OMS distingue trois sous-types histologiques de polypes adénomateux:

- l'adénome tubuleux (75 %),
- l'adénome tubulo-villeux (20 %),
- l'adénome vilieux (5 %) (Muller et al., 2002).

Les adénomes vilieux, ou tubulo – vilieux ont un risque de dégénérescence supérieur à celui des adénomes tubuleux (Seitz et al., 2005).

II.2.2. Maladies inflammatoires de l'intestin

II.2.2.1. La colite ulcéreuse (CU)

Le risque de CCR est augmenté au cours de la CU. Selon une méta-analyse récente, ce risque est de 2 %, 8 % et 18 % après respectivement 10, 20 et 30 ans d'évolution de la maladie (Flourié et al., 2004).

II.2.2.2. La maladie de CROHN

Elle augmenterait également le risque de CCR en cas de pancolite, surtout lorsqu'elle est apparue avant 30 ans, mais ce risque reste beaucoup plus faible que dans la CU (Papay et al., 2013).

II.2.3. Facteurs génétiques

On estime que 10 % des CCR surviennent sur prédisposition génétique.

II.2.3.1. Syndromes héréditaires prédisposant au CCR

Il existe 2 maladies héréditaires prédisposant au CCR :

A. La polypose adénomateuse familiale (FAP syndrome)

Transmise sur le mode autosomique dominant, elle est responsable de 0,5 % des CCR. Elle se caractérise par l'apparition de centaines, voire de milliers d'adénomes colorectaux après la puberté.

La transformation cancéreuse des adénomes est de 100 % après 50 ans (Bosset et al., 2005).

La maladie est liée à une mutation constitutionnelle du gène APC, situé sur le bras long du chromosome 5 (en 5q21) (Muller et al., 2002). (Le gène APC intervient à l'état normal dans la dégradation intracellulaire des caténines. Sa mutation entraîne l'accumulation des B caténines dans le cytoplasme et le noyau des cellules. Dans le noyau, elles forment un complexe avec le facteur de transcription Tcf qui va activer des gènes de croissance et de prolifération cellulaire, c-Myc par exemple) (Bosset et al., 2005).

B. Le cancer héréditaire sans polypose (HNPCC syndrome)

Il est responsable de 2 à 5% des CCR. Il est défini cliniquement par la réunion de 3 critères (critères d'Amsterdam) :

- Trois sujets atteints de CCR (ou épidémiologiquement liés), avec un des parents lié au premier degré aux 2 autres ;
- Deux générations successives concernées ;
- Un cas avant 50 ans (Margand et al., 2010).

On distingue :

- a) Le Syndrome de Lynch I, où la prédisposition ne concerne que le CCR ;
- b) Le Syndrome de Lynch II, où l'on observe un risque élevé de CCR et de cancers extra coliques (endomètre, ovaire, estomac, intestin grêle, voies biliaires, voies excrétrices urinaires) (Lefevre et al., 2012).

Les gènes mutés appartiennent à la famille des gènes impliqués dans le système de réparation de mésappariement de l'ADN (gènes hMSH2, hMLH1 le plus souvent) (Muller et al., 2002).

Les gènes cibles sont K-ras (oncogènes) ou APC ou P53. Le phénotype correspondant à cette anomalie peut être reconnu, il est dit RER+ (erreur de réplication positive) (Bosset et al., 2005).

II.2.3.2. Le CCR sporadique

La cancérogénèse est due à l'accumulation de mutations successives dans le temps apparaissant dans les cellules intestinales (mutation somatique), selon le schéma suivant (Fig.4). Les mutations intéressent à la fois des oncogènes et des gènes suppresseurs [33].

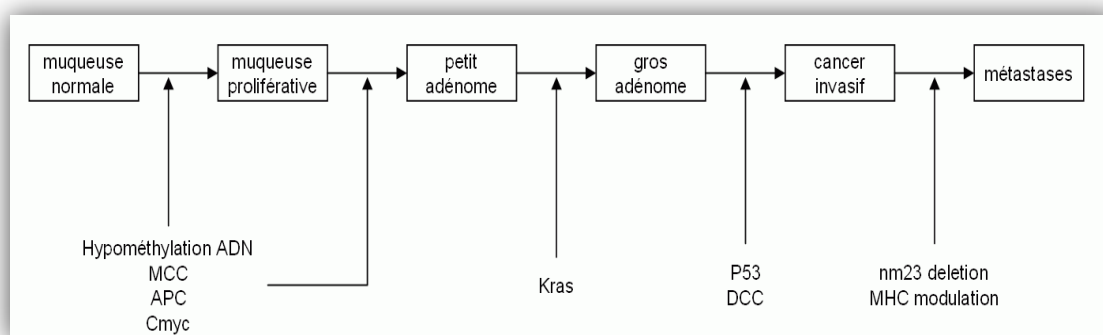


Figure 4 : Les mutations génétiques à l'origine du CCR (BOSSET, 2005)

II.2.4. Facteurs alimentaires

Les régimes riches en graisses animales, en cholestérol et pauvres en fibres végétales favoriseraient le cancer colique. Cette alimentation augmenterait la concentration intra colique en stérols et en acides biliaires secondaires. Ceux-ci stimuleraient la prolifération de l'épithélium colique. La consommation de légumes, de fibres, d'huile d'olive diminuerait le risque de cancer colique. De même que le calcium et la vitamine C (Abed, 2012).

L'alcool et le tabac paraissent impliqués dans les phases initiales de la cancérogénèse. La sédentarité et un excès de poids sont des facteurs de risque (Muller et al., 2002).

II.3. Anatomie pathologique

II.3.1. Adénocarcinomes

Les adénocarcinomes constituent l'immense majorité des cancers colorectaux, ils représentent 95% des cas. Ils compliquent un adénome dans 60% à 80% des cas (Simony, 2007).

II.3.1.1. Aspects macroscopiques

Il n'y a pas de différences morphologiques entre les cancers du côlon et du rectum, ils seront étudiés ensemble. Comme dans tous les cancers de surface, l'aspect macroscopique est une combinaison de végétations d'ulcérations, et d'infiltration. On distingue (Simony, 2007):

a) La forme ulcéro infiltrante : c'est la plus fréquente des formes macroscopiques (65 %) ; elle correspond à une ulcération mesurant plusieurs cm de diamètre.

A la coupe, le cancer est une masse blanchâtre, parfois parsemée de petites plages nécrotiques et abcédées, assez bien limitée latéralement. Elle envahit la paroi intestinale plus au moins profondément, en particulier la musculuse qui peut être dépassée infiltrant le méso. Cette forme macroscopique est surtout fréquente dans le côlon gauche.

b) La forme végétante : c'est une masse exophytique sessile, irrégulière et friable, faisant saillie dans la lumière colique. Elle réalise souvent un bourgeon ulcéré en surface. La masse tumorale peut atteindre 10 cm de diamètre. Cet aspect macroscopique, est surtout fréquent dans le côlon droit, il entraîne rarement une sténose et se manifeste surtout par un saignement. La forme végétante pure représente environ 25 % des formes macroscopiques.

c) La forme infiltrante pure (linite plastique) : la forme primitive est exceptionnelle, elle est le plus souvent secondaire à une linite gastrique. Elle épaisse et rigidifie la paroi colique comme une linite plastique gastrique. Cette forme macroscopique se voit essentiellement au niveau du rectum (50%), les autres localisations sont coliques, surtout le côlon gauche.

d) Les petits cancers : sont en général polypoïdes, exceptionnellement vermiforme, sessiles, en faible relief sur la muqueuse. Il faut rappeler que le carcinome est souvent entouré de polypes adénomateux (20 à 30 %).

II.3.1.2. Classification histogénétique de l'OMS (2000)

Les adénocarcinomes se développent à partir de l'épithélium glandulaire. On distingue la forme histologique courante, et les formes histologiques particulières.

A. La forme histologique courante

Il s'agit adénocarcinome LIEBERKÜHNIEN plus au moins différencié. En effet, selon les caractères d'organisation des cellules tumorales, on distingue (Simony, 2007):

a) L'adénocarcinome bien différencié (70 % à 75%)

Caractérisé par une structure glandulaire avec des tubes réguliers, bordés par un revêtement fait de cellules cylindriques à noyau uniforme en taille et en forme. L'épithélium glandulaire reste unistratifié.

b) L'adénocarcinome moyennement différencié (10 %)

Caractérisé par des tubes glandulaires légèrement irréguliers, riches en mitoses. On note également des massifs cellulaires pleins creusés de cavités cribriformes. La polarité cellulaire est peu nette ou absente.

c) L'adénocarcinome peu ou indifférencié (5 %)

Caractérisé par de très rares tubes glandulaires très irréguliers. Au sein d'un stroma fibro-inflammatoire abondant baignent des cellules isolées, ou groupées en amas ou des travées de cellules indifférenciées.

B. Les formes histologiques particulières**a) L'adénocarcinome mucineux (colloïde muqueux)**

Le plus fréquent après le carcinome Lieberkühnien, il représente environ 10 % à 15 % des adénocarcinomes. Plus de 50 % de la surface de la tumeur est constituée par de la mucine. L'aspect macroscopique est gélatineux colloïde (Simony, 2007).

b) Le Carcinome à cellules indépendantes (carcinomes anaplasiques)

Rare, il représente environ 04 % des adénocarcinomes. Plus de 50 % des cellules tumorales sont des cellules indépendantes avec une gouttelette de mucus intracytoplasmique (Simony, 2007).

c) L'adénocarcinome à cellules claires

Quelques cas seulement, ont été décrits. Il ressemble à l'adénocarcinome à cellules claires du rein (tumeur de Grawitz). Les cellules néoplasiques contiennent du glycogène (Simony, 2007).

d) Le Carcinome adénosquameux (carcinome malpighien)

C'est un adénocarcinome contenant de nombreux foyers malpighiens (Simony, 2007).

II.3.1.3. Classification

La nécessité d'adopter des classifications ayant pour but de faire entrer les lésions, donc les patients, dans des groupes homogènes, s'est très vite imposée comme le préalable à une prise en charge optimale des patients. Il existe classiquement 2 grands groupes de classifications.

Le premier groupe est purement histologique, il apprécie le type histologique et le degré de différenciation cellulaire d'une tumeur. Le système le plus utilisé dans ce groupe est la classification histogénétique de l'OMS. Nous l'aborderons en premier.

Le deuxième groupe correspond à La classification internationale TNM de l'AJCC de l'année 2009 qui évalue l'extension anatomique de la maladie ; elle est aujourd'hui la plus communément et la plus universellement utilisée. Elle se fait après examen anatomopathologique (p) et tient compte de 3 paramètres :

- T : extension de la tumeur primitive
- N : absence ou présence d'un envahissement ganglionnaire lymphatique régional;
- M : absence ou présence de métastases à distance.

Les 3 lettres, assorties chacune d'un indice, constituent la codification de la tumeur :

- pTis: Carcinome in situ, intra épithélial ou intra muqueux (infiltrant le chorion)
- pT1: Tumeur infiltrant la sous-muqueuse ;
- pT2: Tumeur infiltrant la musculuse ;
- pT3: Tumeur infiltrant la sous-séreuse ou le tissu péri-colique et péri-rectale non recouvert de péritoine ;
- pT4 : Tumeur infiltrant le péritoine viscéral (T4a), ou envahissement /adhérant des organes ou structures de voisinage (T4b).

Pour le rectum, une atteinte du sphincter externe est un T3 alors que celle du muscle élévateur de l'anus un T4.

Une atteinte péritonéale viscérale est désormais définie par :

- a) Présence d'amas tumoraux à la surface séreuse avec une réaction inflammatoire, une hyperplasie mésothéliale, une ulcération/ érosion
- b) Cellules tumorales sur la surface séreuse avec ulcération sous- jacente du péritoine viscéral.

- ✓ pN0 : Absence de métastase ganglionnaire
- ✓ pN1a : 1 ganglion lymphatique régional métastatique
- ✓ pN1b : 2 à 3 ganglions lymphatiques régionaux métastatiques
- ✓ pN1c : Dépôt(s) tumoral (aux) dans la sous séreuse non péritonéalisée sans ganglions lymphatiques régionaux métastatiques
- ✓ pN2a : 4 à 6 ganglions lymphatiques régionaux métastatiques
- ✓ pN2b : ≥ 7 ganglions lymphatiques régionaux métastatiques

Une micro métastase (N1 mic ou M1) est définie par une taille $> 0,2$ mm et ≤ 2 mm (préciser leur nombre)

Des amas tumoraux $< 0,2$ mm découverts par immunohistochimie sont classés N0 (un amas dans un ganglion, plusieurs amas dans un même ganglion , ou plusieurs amas dans plusieurs ganglions) (préciser leur nombre)

- ✓ pM0 : Absence de métastase à distance ;
- ✓ pM1a : Métastase dans un seul organe ou site (foie, poumon, ovaire ganglions non régionaux.....)
- ✓ pM1b : Métastase dans plus d'un organe/site ou atteinte péritonéale.

II.3.2. Autres cancers

- a) Lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH).
- b) Les carcinoïdes.
- c) Les mélanomes.
- d) Les sarcomes colorectaux.

III. CDX2

Le gène CDX2 code pour un facteur de transcription nucléaire homéotique qui appartient à la famille des gènes caudaux à homéoboite CDX (Reda et al., 2011).

Il tire son nom du gène caudal homéotique de la drosophile (*cad*) qui est impliqué dans la segmentation et la formation de structures postérieures de la drosophile (Drummond et al., 1997).

L'homéoboite est une séquence d'ADN de 180 paires de base, hautement conservée, et qui code pour un motif de 60 acides aminés appelé homéodomaine. Ce dernier acquiert une conformation structurale en hélice-tour-hélice et constitue le domaine d'interaction avec la molécule d'ADN (Yagi et al., 1999).

Le gène qui code pour le CDX2 est un hexapeptide, situé sur le chromosome 13q12-13 (Reda et al., 2011). Le CDX2 est assez largement exprimé au cours de l'embryogénèse, alors que son expression est restreinte aux cellules épithéliales du tractus gastro-intestinal dans les tissus adultes (Gross et al., 2008).

Les gènes homéotiques jouent un rôle important dans le contrôle du développement embryonnaire. Le CDX2 est crucial pour la structuration axiale du tube digestif lors du développement embryonnaire. Il est impliqué dans les processus de prolifération cellulaire intestinale, la différenciation (Fig. 5), l'adhésion et l'apoptose (Christopher et al., 2003; Takao et al., 2003).

La majorité des gènes homéotiques sont considérés comme des proto-oncogènes (Olivier et al., 1997). Dans les cancers colorectaux, l'expression du CDX2 diminue proportionnellement au degré de différenciation de la tumeur.

Il a été observé aussi que l'expression du CDX2 dans les cellules cancéreuses coliques était inhibée par l'activation de voies oncogéniques, telles que Ras (Flexib et al., 2004).

Dans les cellules indifférenciées, les complexes cyclines E/A/Cdk2 activent la progression du cycle cellulaire et inhibent la différenciation en phosphorylant CDX2, induisant sa dégradation dans le protéasome cytoplasmique. Lorsque les cellules sont induites à se différencier, l'engagement des cadhérines provoque le recrutement et l'activation de la PI3 kinase (PI3K) qui à son tour, active la kinase Akt et induit l'inhibition des ERK1/2, ce qui augmente l'expression de p27kip1 qui inhibe l'activité des complexes cyclines E/A/Cdk2 et le cycle cellulaire en phase G1. ERK1/2 modifie le niveau de phosphorylation de CDX2 de façon directe ou indirecte (ligne pointillée). Une surexpression de CDX2 mène à une diminution de

la cycline D. La PI3K stimule aussi l'organisation du cytosquelette et la maturation des jonctions, ce qui stimule la p38MAP-kinase qui se rend au noyau ou elle phosphoryle CDX2, augmentant son activité transcriptionnelle, favorisant ainsi la différenciation (Fig 5).

L'ensemble de ces observations suggère que la chute d'expression du CDX2 dans les cancers colorectaux résulte principalement de phénomènes de régulation négative par des voies de signalisation oncogéniques et non de mutations et/ou de recombinaisons génomiques au niveau du locus CDX2 (Flexib et al., 2004).

L'épithélium intestinal est en constant renouvellement grâce à l'établissement d'un équilibre entre la prolifération et la différenciation cellulaires. De nombreuses pathologies de l'épithélium intestinal, en l'occurrence le cancer colorectal, découlent directement du dérèglement des mécanismes régissant cet équilibre (Bourdeau et al., 2011).

Dans les cellules indifférenciées, les complexes cyclines E/A/Cdk2 activent la progression du cycle cellulaire et inhibent la différenciation en phosphorylant CDX2, induisant sa dégradation dans le protéasome cytoplasmique. Lorsque les cellules sont induites à se différencier, l'engagement des cadherines provoque le recrutement et l'activation de la PI3 kinase (PI3K) qui à son tour, active la kinase Akt et induit l'inhibition des ERK1/2, ce qui augmente l'expression de p27kip1 qui inhibe l'activité des complexes cyclines E/A/Cdk2 et le cycle cellulaire en phase G1. ERK1/2 modifie le niveau de phosphorylation de CDX2 de façon directe ou indirecte (ligne pointillée). Une surexpression de CDX2 mène à une diminution de la cycline D. La PI3K stimule aussi l'organisation du cytosquelette et la maturation des jonctions, ce qui stimule la p38MAP-kinase (isoforme α) qui se rend au noyau ou elle phosphoryle CDX2, augmentant son activité transcriptionnelle, favorisant ainsi la différenciation (Fig .5).

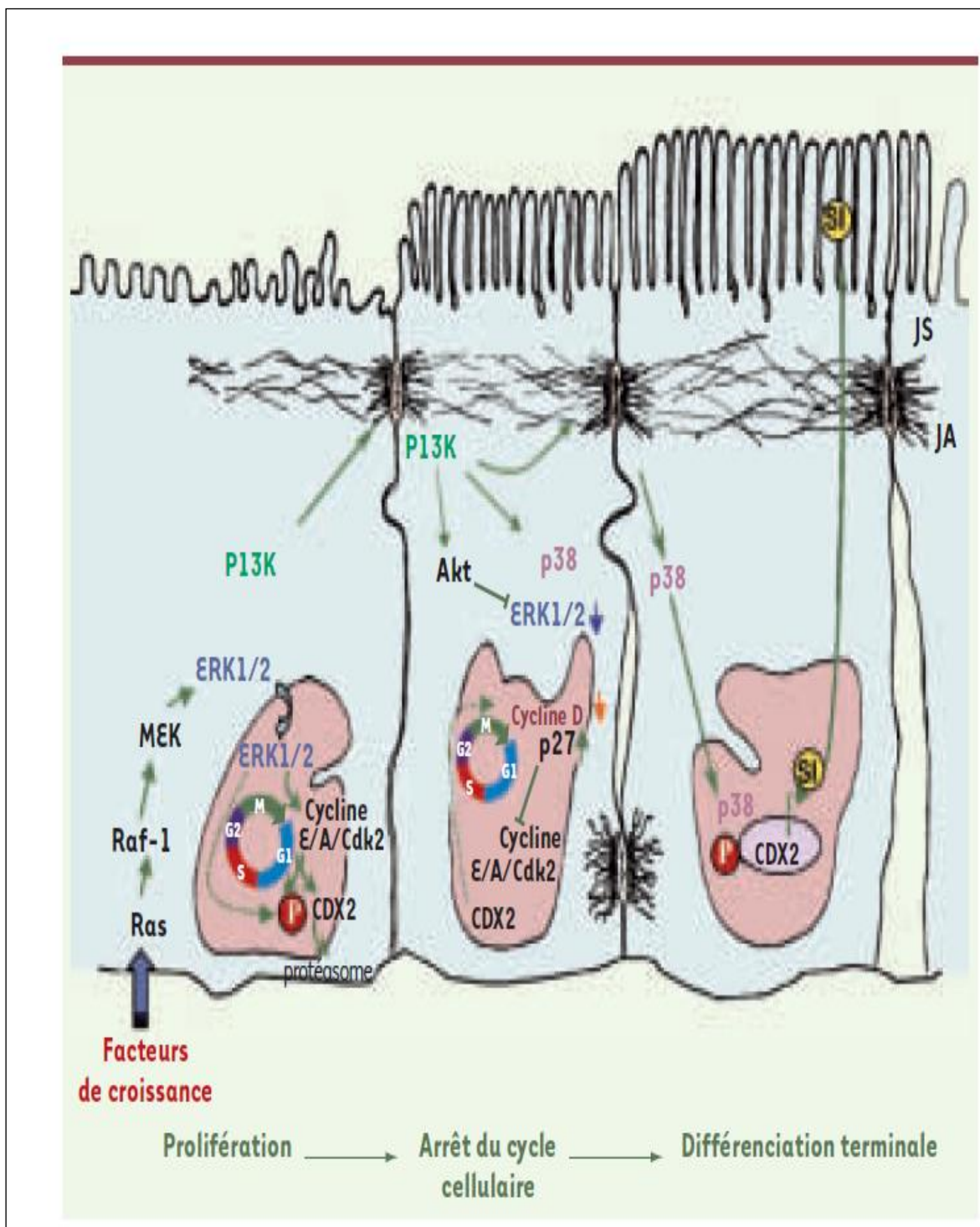


Fig 5 : Les voies de signalisation impliquant CDX2 (Bourdeau et al, 2011).

Le fait que le niveau d'expression de CDX2 chute dans les cancers colorectaux, et le fait qu'il soit la cible de voies de signalisation pro-oncogéniques ont conduit différentes équipes à émettre l'hypothèse selon laquelle CDX2 exercerait une fonction de gène suppresseur de tumeurs dans l'épithélium intestinal, et à proposer son utilisation dans le cadre du dépistage ou du traitement des tumeurs colorectales (Flexib et al., 2004).

Contrairement à d'autres gènes suppresseurs de tumeurs du colon comme l'APC et la P53 qui agissent également en dehors de l'intestin, le CDX2 est le premier suppresseur de tumeur intestinale spécifique. Il montre donc un modèle d'immunomarquage nucléaire (Takao et al., 2003).

II.2.Méthodes

II.2.1.Technique histologique de coloration HE (Hématoxyline, Eosine)

A. Principe

La coloration HE est la technique la plus couramment utilisée en histologie animale et en anatomie pathologique de routine, permettant l'identification des caractères histologiques de tissus en associant une coloration nucléaire par l'hématoxyline de Harris à une coloration cytoplasmique par l'éosine. Le colorant basique, l'hématoxyline, colore les structures acides en bleu violacé. Les noyaux ont une forte affinité pour ce colorant en raison de leur richesse respective en ADN et en ARN. En revanche, l'éosine est un colorant acide qui colore les structures basiques en rouge ou en rose (Flexib et al., 2004).

B. Mode opératoire

Le matériel histologique est fixé, inclus, coupé et coloré afin de pouvoir l'observer au microscope.

a) Préparation des tissus

- Fixation

Elle a pour but la conservation des structures, le durcissement des pièces ainsi que l'immobilisation des antigènes *in situ*. Les prélèvements sont trempés dans du formol à 10%, pH4, durant 24 heures, puis soigneusement rincés pour éliminer toute trace de fixateur.

- Déshydratation

Les prélèvements sont déshydratés dans des bains d'alcool à concentrations croissantes (de 80% à 100%) pendant 2 heures chacun, puis trempés dans 3 bains de Xylène pendant 2 heures chacun (autotechnicon) pour subir l'éclaircissement qui consiste à éliminer l'alcool utilisé dans la déshydratation.

- L'inclusion à la paraffine

Les prélèvements sont ensuite inclus dans des moules de paraffine hydrophobe fondu à 62°C (distributeur de paraffine LEICA) puis refroidis à 4°C, afin de permettre la réalisation de coupes fines et régulières.

- La confection des coupes

Les coupes de bloc de paraffine sont réalisées avec un microtome, permettant d'obtenir des sections de 3 à 5 µm d'épaisseur, qui seront ensuite étalées sur des lames rodées à l'aide d'un bain marie.

- Séchage des lames pendant une nuit à 40°C dans un incubateur.

b) Coloration HE (Hématoxyline éosine)

- Déparaffinage

On fait passer les coupes dans six bains de Xylène, pendant 1 minute chaque fois pour les déparaffiner afin d'enlever la paraffine du tissu pour que les colorants puissent le pénétrer.

- Hydratation

Les coupes sont placées dans 4 bains d'alcool à des concentrations décroissantes ; 2 bains d'alcool à 100% et 2 bains d'alcool à 95%, pendant 1 minute dans chaque bain, puis rincées à l'eau courante.

- Coloration des noyaux en bleu

Les lames sont plongées dans un bain de l'hématoxyline de Harris pendant 5 à 10 minutes, puis lavées dans deux bacs d'eau du robinet pendant 2 à 3 minutes à chaque fois et plongées dans l'eau acidifiée pendant 1 min, pour faire la différenciation.

- Bleuittement

On plonge les lames dans l'eau ammoniacale, puis on les rince à l'eau courante.

- Coloration du cytoplasme

On plonge les lames dans un bain d'éosine pendant 2 à 5 minutes pour la coloration du cytoplasme en rose puis on les rince à l'eau du robinet.

- Déshydratation et séchage dans l'étuve

La déshydratation se fait dans 4 bains d'alcool à des concentrations croissantes pendant 1 minute chacun : 2 bains d'alcool à 95% et 2 bains d'alcool à 100%, puis les sécher dans l'étuve.

- Eclaircissement

Il est effectué dans 4 bains de xylène pendant 1 minute à chaque fois. Cette étape permet d'éliminer l'alcool à partir du tissu et de le remplacer par le réactif de compensation.

- Montage et observation au microscope optique

Après le montage d'une lamelle sur chaque coupe à l'aide d'un Eukit, les lames sont nettoyées puis observées au microscope photonique. Le montage a pour but de préserver les colorations.

II.2. 2. Technique d'immunohistochimie (IHC)

A. Principe

L'immunohistochimie (Immunologie / Histochemie) consiste à mettre en évidence une protéine d'intérêt (CDX2) dans un échantillon tissulaire ou cellulaire grâce à un anticorps spécifique. Les techniques immunohistochimiques jouent aujourd'hui un rôle irremplaçable en pathologie tumorale aussi bien pour poser le diagnostic que pour évaluer le pronostic, voire guider la stratégie thérapeutique. Le principe de cette technique consiste en une réaction immunologique suivie d'une révélation enzymatique (Simony, 2007).

B. Mode opératoire

L'immunohistochimie se déroule comme suit :

1. Préparation des tissus

La préparation des tissus se fait de la même façon que la technique **HE** allant de la fixation des prélèvements à la confection des coupes. A la différence de la technique HE, les lames utilisées en immunohistochimies sont des lames silanisées qui permettent une bonne adhérence du tissu.

2. L'immunohistochimie par la méthode Streptavidine biotine (SAB)

Le complexe Ag-Ac formé est rendu visible par une réaction colorimétrique enzymatique, et se déroule de la manière suivante :

1^{ère} étape

a. Déparaffinage

Le déparaffinage des coupes tissulaires se fait dans 3 bains de Xylène successifs de 5 minutes chacun dans le but d'enlever la paraffine du tissu afin que les colorants puissent le pénétrer.

b. Réhydratation

La réhydratation des coupes est réalisée dans 3 bains d'éthanol successifs durant 5 minutes chacun. Elle a pour objet de retirer le xylène du tissu et de le remplacer par l'eau. .

c. Blanchiment

Il se fait dans de l'eau distillée pendant 5 minutes.

2^{ème} étape : Démasquage des sites antigéniques

Son but est de remédier aux effets secondaires de la fixation formolée. Il se fait par la chaleur à l'aide de la solution de démasquage TRS au bain marie à 97°C pendant 40 minutes. Ensuite on procède au refroidissement pendant 20 minutes à température ambiante. Et en fin le rinçage à l'eau distillée et le cerclage des coupes retenues sur les lames avec le Dakopen.

3^{ème} étape : Blocage des peroxydases endogènes tissulaires

Cette étape a pour but le blocage de l'activité des peroxydases endogènes présentes dans certaines cellules (polynucléaires, monocytes). Il est réalisé en utilisant 100 µl de l'eau oxygénée (H₂O₂) à 3% pendant 10 minutes, puis rinçage des lames à l'eau distillée et les plonger dans un bain de tampon PBS 2 fois 5 minutes chacun .

4^{ème} étape : Application de l'anticorps primaire

Tout le tissu est couvert par l'Ac primaire prédilué (100µl) : anti-CDX2. Les lames sont ensuite incubées pendant 45 minutes dans une chambre humide fermée à température ambiante puis rincées dans deux bains successifs de PBS durant 5minutes chacun.

5^{ème} étape : Application du système de visualisation EnVision

Application du kit EnVision qui contient l'Ac secondaire biotinylé, ainsi que le couple stréptavidine-HRP et Incubation pendant 30 minutes. On procède par suite à la révélation par le chromogène de la peroxydase DAB (3,3-Diaminobenzidine) pendant 15 minutes. Et enfin le contrôle des lames au microscope puis rinçage à l'eau distillée (2 bacs pendant 5 minutes).

6^{ème} étape : Contre coloration et montage

Les lames sont imprégnées dans des bacs de coloration à l'hématoxyline de Mayer durant 2 minutes, rincées à l'eau courante, bleuittées dans l'eau ammoniaquée, puis rincées à l'eau distillée. Le montage des lames se fait avec une colle aqueuse (Farmount), puis elles sont recouvertes avec des lamelles pour les Observer au microscope photonique.

7^{ème} étape : Evaluation de l'immunomarquage

L'expression du CDX2 a été évaluée par une méthode qualitative et quantitative en se basant sur la présence ou l'absence du marquage sur les pièces analysées. Les tumeurs sont classées soit positives (+ : positivité focale, ++ : positivité modérée, +++ : positivité forte) soit négatives (-).

III.1. RESULTATS

III.1.1. Paramètres cliniques

Sur une durée de trois ans (de 2010 à 2012), 70 cas de cancers colorectaux ont été recensés au niveau du service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques de l'EHS de Douera.

III.1.1.1. Répartition selon l'âge

Dans notre série, l'âge moyen des cancers colorectaux est de 57,6 ans avec des extrêmes de 15 et 90 ans. Chez l'homme, l'âge moyen des CCR est de 56,64 ans avec des extrêmes de 15 et 90 ans, alors que l'âge moyen des CCR chez la femme est de 58,9 ans avec des extrêmes de 28 et 90 ans. La tranche d'âge la plus représentée pour les deux sexes est comprise entre 61 et 80 ans (40%), suivie de la tranche comprise entre 41 et 60 ans (37,5%), ensuite celle comprise entre 21 et 40 ans (15,7%). Les patients de plus de 80 ans et de moins de 20 ans représentent respectivement 7,1 et 1,4 % (Fig.6).

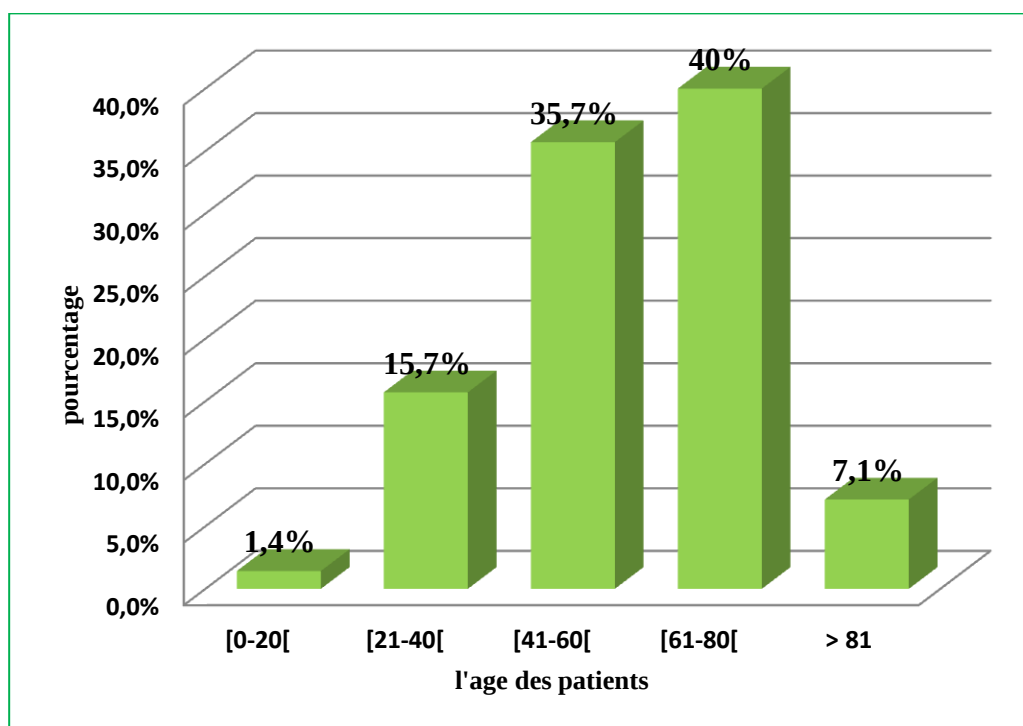


Figure 6 : Répartition des CCR en fonction de l'âge.

III.1.1.2. Répartition selon le sexe

Il s'agit de 39 hommes pour 31 femmes, avec un sexe ratio homme/femme de 1,3 (Fig.7).

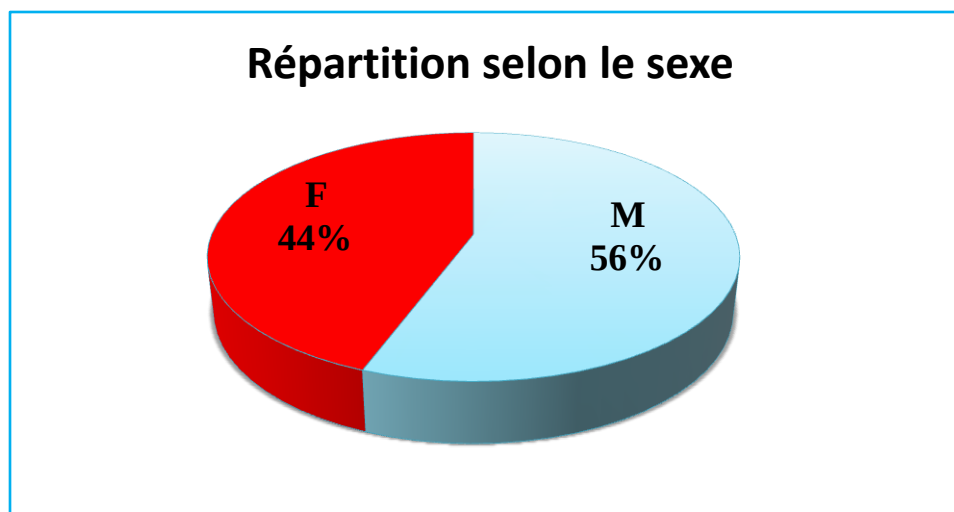


Figure 7 : Répartition des CCR en fonction du sexe.

III.1.1.3. Répartition des CCR selon le siège

Sur les 70 cas des cancers colorectaux, 40 siègent au niveau du colon et se répartissent comme suit : colon droit 26 patients (65%), colon gauche 8 patients (20%) et sigmoïde 6 patients (15%). Les 30 cas restants se trouvent au niveau du rectum (Fig.8).

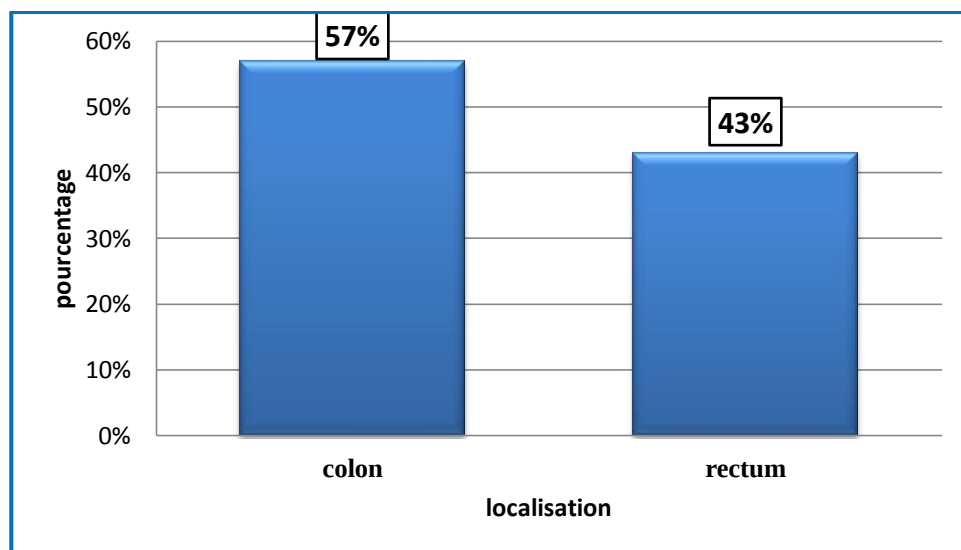


Figure 8 : Répartition des CCR en fonction du siège.

III.1.2. Etude anatomopathologique

Dans notre série, les adénocarcinomes représentent la totalité des formes histologiques des CCR.

L'adénocarcinome bien différencié est le type histologique le plus souvent rencontré. Il représente 67% des cas. Les ADK moyennement et peu différenciés représentent respectivement 27% et 4% des cas (Fig.9).

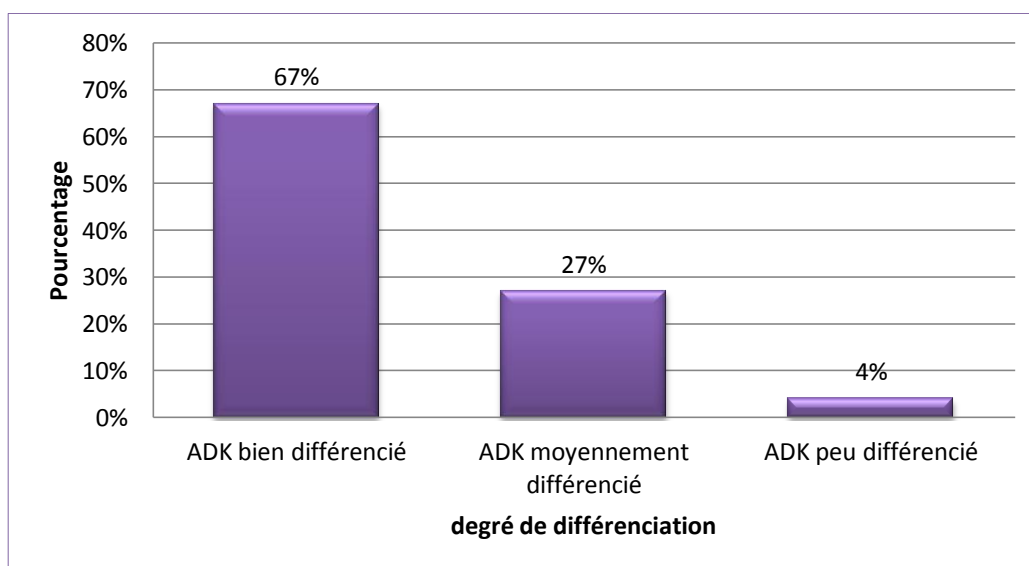


Figure 9 : Répartition des CCR en fonction du degré de différenciation.

III.1.3. Analyse immunohistochimique

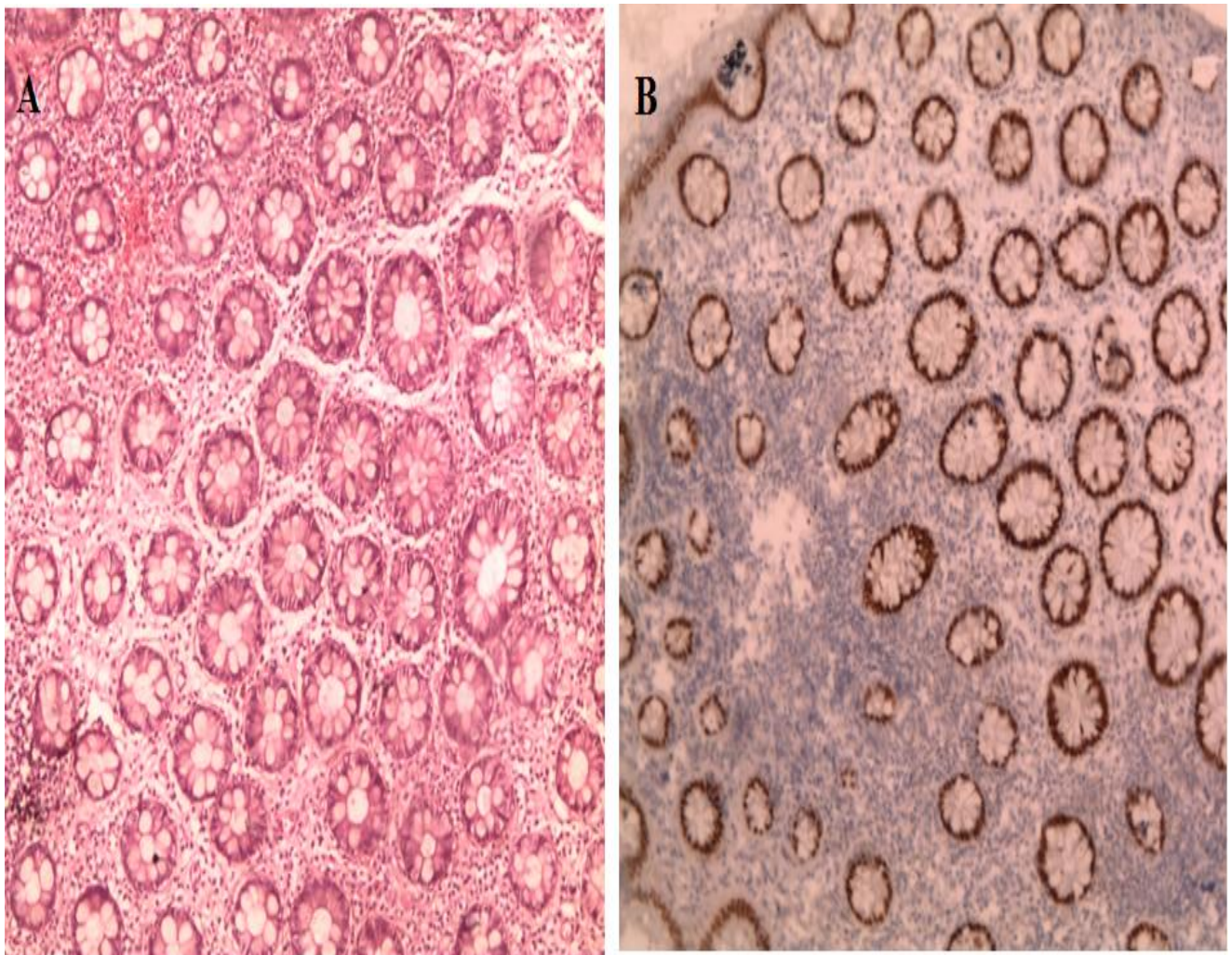


Figure 10 : Expression du CDX2 dans une muqueuse normale A (Gr X 10):HE,
B (GrX10):IHC.

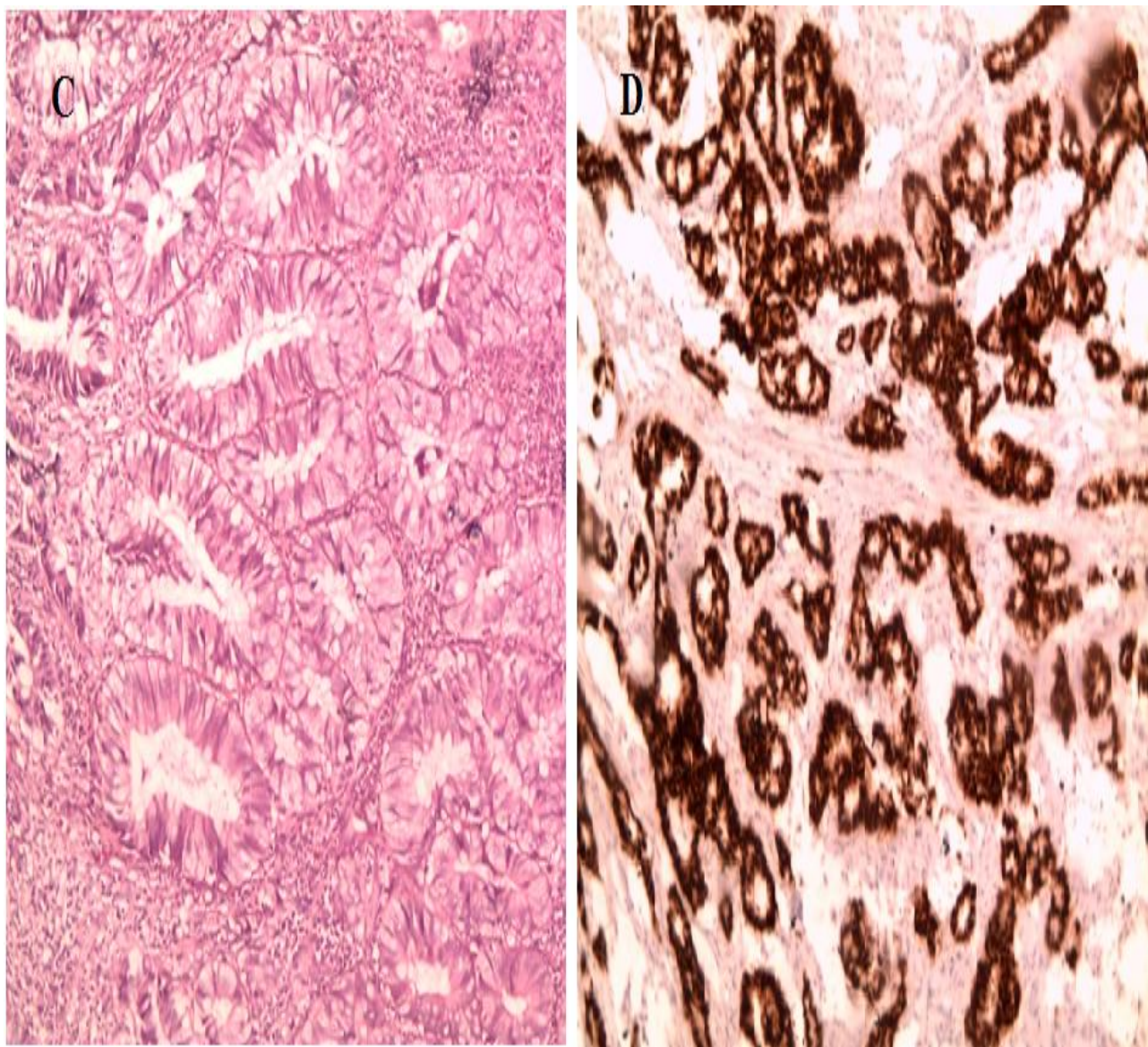


Figure 11: Expression du CDX2 dans un adénocarcinome bien différencié C (Gr X 10):HE, expression nucléaire diffuse et intense des cellules tumorales au CDX2 D(GrX10) : IHC.

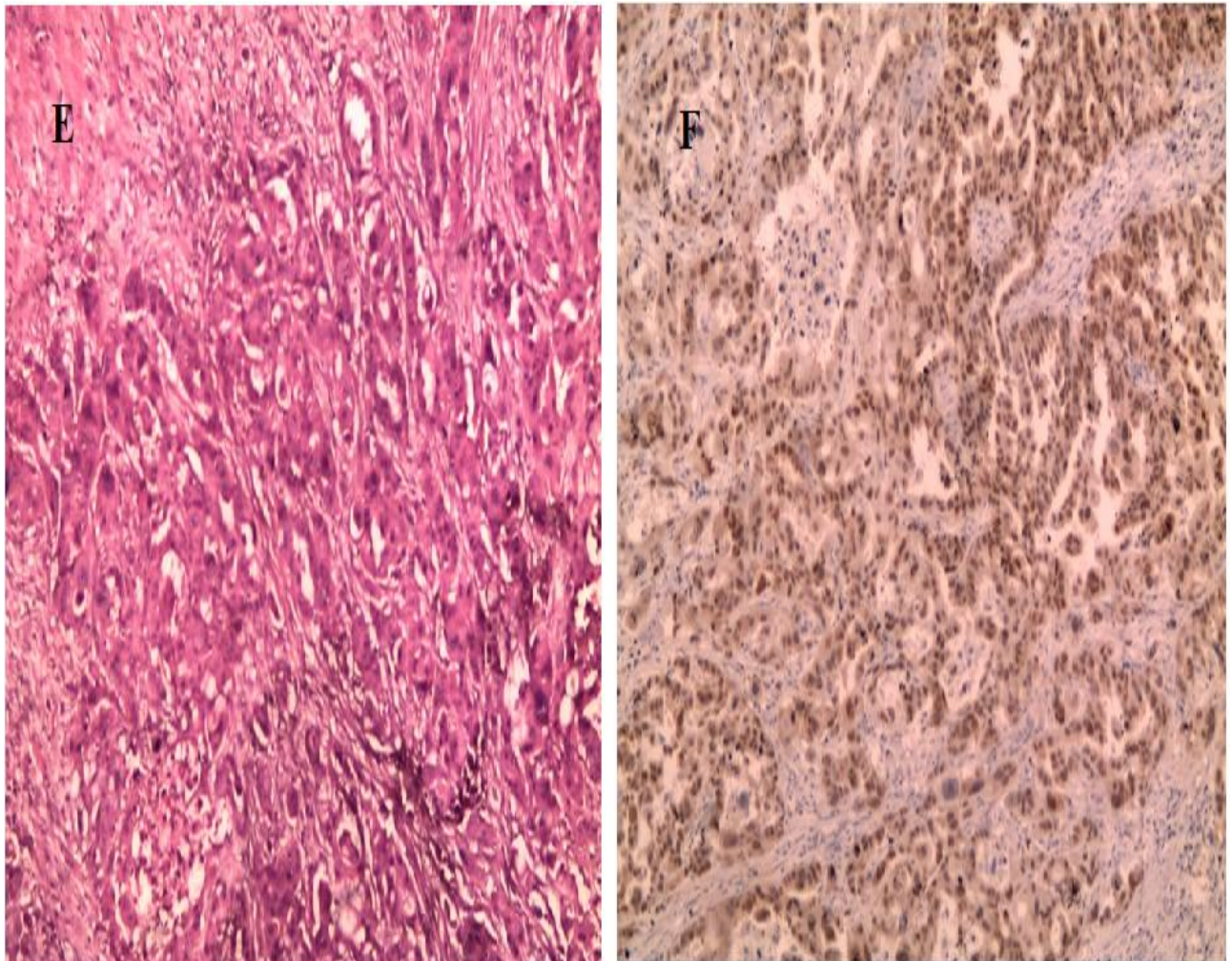


Figure 12: Expression du CDX2 dans un adénocarcinome moyennement différencié E (Gr X 10), expression nucléaire modérée du CDX2 F (GrX10): IHC.

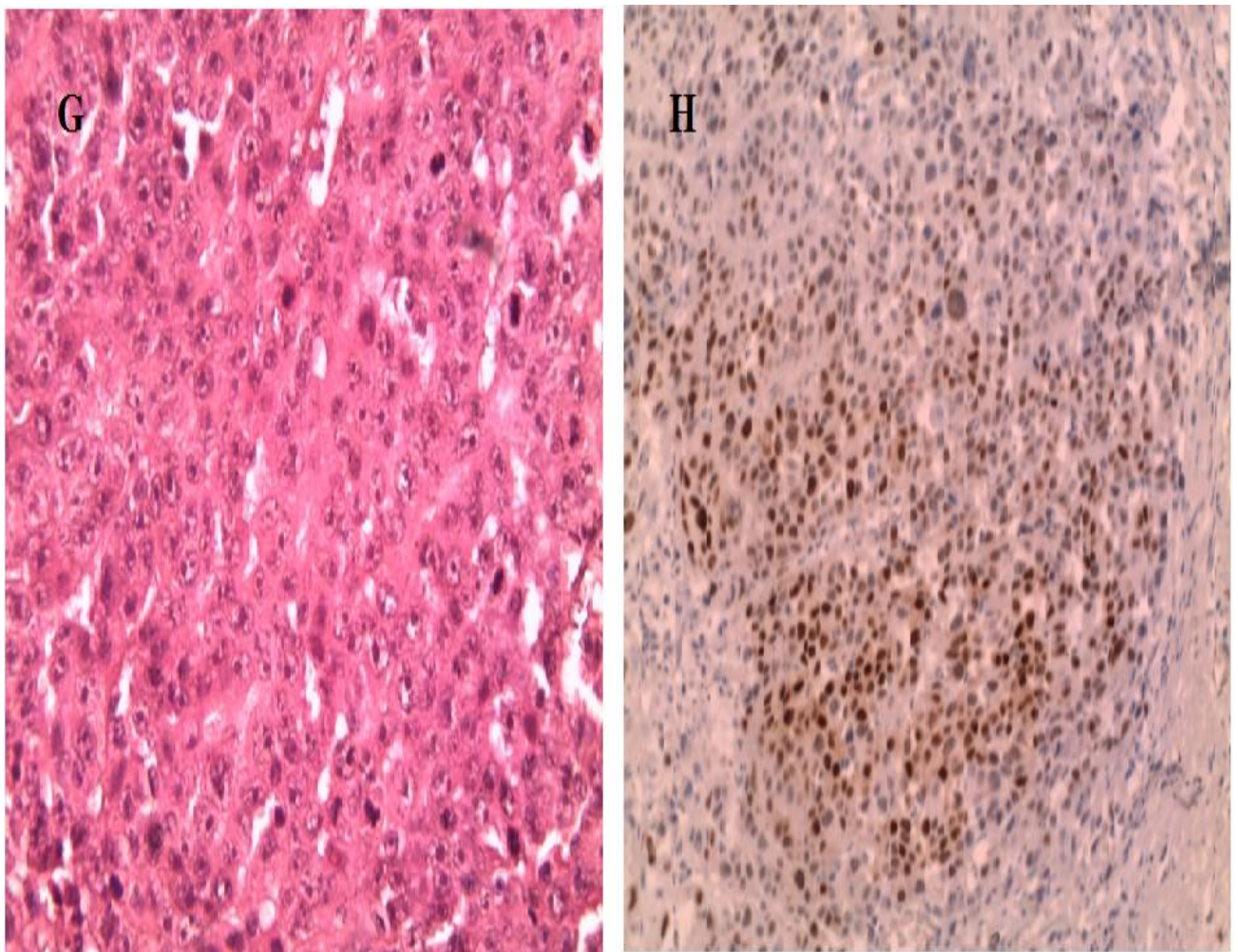


Figure 13: Expression du CDX2 dans un adénocarcinome peu différencié G (Gr X 40): HE, expression nucléaire focale et modérée du CDX2 D (GrX20): IHC .

L'analyse des résultats de la technique HE réalisé sur 17 échantillons nous montrent que les CRC sont à 100% des cas des adénocarcinomes avec une prédominance des formes bien et moyennement différenciées.

La muqueuse colique normale présente un épithélium glandulaire de type lieberkuhnien, formé de cellules cylindriques hautes, basophiles et un stroma fibro-vasculaire (Fig.10 A).

Les adénocarcinomes bien différenciés ressemblent nettement au tissu normal (Fig. 11 C) ; en effet ils conservent les caractères architecturaux glandulaires du tissu normal. Les ADK moyennement différenciés perdent un peu cette architecture glandulaire (Fig. 12 E). A l'opposé, l'ADK peu différencié ne montre aucune différenciation glandulaire et ses cellules sont très pléomorphes (Fig. 13 G).

III.1.4. Expression du CDX2 :

Les résultats quantitatifs de l'immunomarquage avec le CDX2 sont spécifiés dans le **Tableau 1**.

		Nombre de cas d'expression du CDX2 (%)					Pourcentage de positivité (%)
		Total	-	+	++	+++	
CDX2	Bien différencié	8 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (100%)	
	Moyennement différencié	8 (100%)	3 (38%)	3 (38%)	1 (12%)	1(12%)	
	Peu différencié	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Total	17 (100%)	3 (18%)	4 (23%)	1(6%)	9(53%)	14 (82%)

-:Marquage nucléaire négatif;+:positivité focale;+:positivité modérée;+:positivité forte.

Tableau 1 : Taux d'expression du CDX2 dans les CCR.

L'expression du CDX2 dans les CRC est variable : Elle peut être forte, modérée, focale ou bien absente. La quasi-totalité (82%) des cancers colorectaux ont une réactivité positive pour le CDX2.

Toutes les formes bien différenciées expriment de façon forte le CDX2 dans leurs noyaux (Fig. 11 B). Dans le même sillage, 1 (12%) cas des ADK moyennement différenciés a une réactivité positive forte, 1(12%) et 3(38%) ont une réactivité modérée et focale respectivement (Fig. 12 F), alors qu'un seul cas (12%) ne présente aucune réactivité pour le CDX2. Cette variété d'expression du CDX2 dans cette forme est due à la présence des foyers qui sont bien différenciés et à des endroits où les structures glandulaires sont peu différenciées donc c'est une forme mixte entre les ADK bien et moyennement différenciés, dont laquelle une hétérogénéité d'expression du CDX2 est marquée. Pour les ADK peu différenciés, un seul cas (100%) présente une expression focale pour le CDX2 (Fig. 13 H).

This is a retrospective study over a period of 3 years (from January 2010 to December 2012). It concerns 70 cases of colorectal cancer (CRC), collected in the anatomy and pathological cytology will equip service. The aim of our study was to describe the clinical and pathological parameters of CCR, as well as evaluate the expression of CDX2 in this type of cancer. The results of our study together on three main points: Epidemiologically there is a frequency of cancers of the colon seat compared to the rectum, a slight male predominance is found and the majority of cancers observed between 40 and 80 year. On the pathological level, well différencié adenocarcinoma is the most frequent away with 67% of cases. Histologically, adenocarcinoma is classified according to the abundance of glandular structures in three forms: ADK well differentiated, moderately differentiated and the poorly differentiated. The immunohistochemical technique was performed on a sample of 17 paraffin blocks in order to determine the mode of expression of CDX2 in this type of cancer, and allowed us to deduce that this expression varies with the degree of differentiation the tumor is in intense and well differentiated forms decreases with the degree of differentiation, and is in the discrete form and moderately differentiated quasiement absent in the poorly differentiated form. Based on these results, we can conclude that the CDX2 is a specific marker of colorectal cancers that can be used in the screening and treatment of colorectal tumors.

Keywords: Colorectal cancer, adenocarcinoma, CDX2.

	absente	focale	modérée	forte
Bien différencié	0	0	0	8
Moyennement différencié	3	3	1	1
Peu différencié	0	1	0	0

		Nombre de cas d'expression du CDX2 (%)					Pourcentage de positivité (%)
		Total	-	+	++	+++	
CDX2	Bien différencié	8 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (100%)	
	Moyennement différencié	8 (100%)	3 (38%)	3 (38%)	1 (12%)	1(12%)	
	Peu différencié	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Total	17 (100%)	3 (18%)	4 (23%)	1(6%)	9(53%)	14 (82%)

-: Marquage nucléaire négatif; +: positivité focale; ++: positivité modérée; +++: positivité forte.

Les facteurs de transcription nucléaires impliqués dans la différenciation cellulaire, fournissent d'excellents marqueurs utilisés dans la biologie du développement et les études de l'oncogenèse [1].

Le CDX2 représente l'un des derniers facteurs de transcription découverts [3], et qui est essentiel pour le développement normal des mammifères. Chez les animaux adultes, y compris les humains, il est exprimé dans les cellules épithéliales intestinales, où il agit comme un facteur de transcription [2], impliqué dans la prolifération, la différenciation, et la détermination du destin cellulaire le long du tractus gastro-intestinal [16].

Le CDX2 est utilisé comme un marqueur du diagnostic des CCR et permet aussi l'évaluation du degré de différenciation de ce type des cancers. En effet, son expression est corrélée au degré de différenciation des CCR.

Dans notre étude, l'expression du CDX2 est positive dans 82% des cas avec une positivité diffuse et focale dans les formes bien et moyennement différenciées respectivement ; alors qu'elle est absente dans les formes indifférenciées.

Nos résultats sont similaires à celui rapportés par Werling et al où ils ont montré que les adénocarcinomes gastriques ont une expression positive pour le CDX2.

De même, Moskaluk et al ont analysé le marquage par le CDX2 dans 745 cas des cancers humains, et ils ont arrivés aux mêmes résultats.

La relation entre l'expression du CDX2 et le degré de différenciation des CCR suggère que le CDX2 peut servir comme un marqueur spécifique pour l'épithélium gastro-intestinal.

Cette relation peut être expliquée par le fait que le CDX2 joue le rôle d'un gène suppresseur de tumeur dans l'épithélium intestinal, donc son expression diminue au fur et à mesure que la tumeur se développe.

Des études ont montré la fonction de suppresseur de tumeur de CDX2 en mutant ce gène chez des souris, et ont remarqué que ces souris développent les tumeurs.

III.2. DISCUSSION

Dans ce travail réalisé au niveau du service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques de l'EHS de Douera, nous avons relevé certaines données épidémiologiques que nous avons comparé avec des données nationales et internationales.

Dans notre série, le cancer du côlon constitue la majorité des cancers colorectaux. Il représente 57% des cas. Le cancer du rectum est moins fréquent, il représente 43% des cas. Ce qui signifie que le cancer du colon représente les 2/3 et le cancer du rectum 1/3 des CCR. Nos résultats sont similaires à ceux rapportés par Boutron et *al* (2005).

Dans notre série, le cancer du colon droit occupe la première place, suivi par le cancer du colon gauche et enfin le cancer du colon sigmoïde. Nos résultats ne sont pas similaires à ceux rapportés par ADLOFF et *al* (1990) et MOREAUX et *al* (1997), où la prédominance de cancer sigmoïde est marquée suivie par le cancer du colon droit.

Notre série se caractérise par une prédominance masculine avec un sex ratio de 1,3 ; ces résultats sont proches de ceux de Viguié et *al* (2003) où le sex ratio est de 1,5.

D'après nos résultats, le cancer colorectal apparaît à un âge plus précoce que celui rapporté dans la littérature. En effet, l'âge moyen au diagnostic est inférieur d'une dizaine d'années par rapport à l'âge moyen dans la littérature occidentale, il est de 57,6 ans dans notre série contre un âge moyen de 70 ans dans l'étude de Cerbelaud et *al* (2008). En Algérie, l'étude rétrospective réalisée par K. BOUZID et *al*, sur une série de 1186 patients porteurs d'un cancer colorectal admis au service d'oncologie médicale du centre de Pierre et Marie Curie à Alger entre l'année 1994 et 2002, a retrouvé un âge moyen voisin de celui de notre série (55 ans).

Similairement aux données de Cerbelaud et *al* (2008), les CCR apparaissent à un âge plus tardif chez le sexe féminin. Ainsi, l'âge moyen au diagnostic chez la femme dans notre étude est de 58,9 ans contre 56,6 ans chez l'homme. Dans la littérature occidentale, l'âge moyen lors du diagnostic est de 69,5 chez l'homme contre 72,8 chez la femme.

Dans notre série, les adénocarcinomes représentent la totalité des cas avec une prédominance des formes bien différenciées (67%). Ces résultats se rapprochent des données rapportés par ABAZA et al (2010) , ADLOFF et al (1990).

Les facteurs de transcription nucléaires impliqués dans la différenciation cellulaire, fournissent d'excellents marqueurs utilisés dans la biologie du développement et les études de l'oncogenèse (Kaimatchiev et al.,2004) .

Le CDX2 représente l'un des derniers facteurs de transcription découverts (Bakaris et al .,2008), et qui est essentiel pour le développement normal des mammifères. Chez les animaux adultes, y compris les humains, il est exprimé dans les cellules épithéliales intestinales, où il agit comme un facteur de transcription (Christopher et al.,2003) , impliqué dans la prolifération, la différenciation, et la détermination du destin cellulaire le long du tractus gastro-intestinal (Bakaris et al .,2008).

Le CDX2 est utilisé comme un marqueur du diagnostic des CCR en permettant l'évaluation du degré de différenciation de ce type des cancers. En effet, son expression est corrélée au degré de différenciation des CCR.

Dans notre étude, l'expression du CDX2 est positive dans 82% des cas avec une positivité variable, elle est forte dans les ADK bien différenciées ; alors qu'elle est majoritairement modérée ou focale dans les formes moyennement différenciées des ADK ; tandis qu'elle est focale dans les formes peu différenciés des ADK.

Ces résultats suggèrent que la diminution d'expression du CDX2 dans les ADK coliques est corrélée au degré de différenciation de la tumeur. En effet, plus la forme de la tumeur est proche de l'état normal des cellules, plus elle exprime le CDX2.

Nos résultats sont similaires à ceux rapportés par Werling et al (2003) où ils ont démontré que les adénocarcinomes colorectaux ont une expression positive pour le CDX2 et que cette expression est proportionnelle au degré de la tumeur.

De même, Moskaluk et al (2003) ont analysé le marquage par le CDX2 dans 745 cas des cancers humains, et ils ont arrivés aux mêmes résultats.

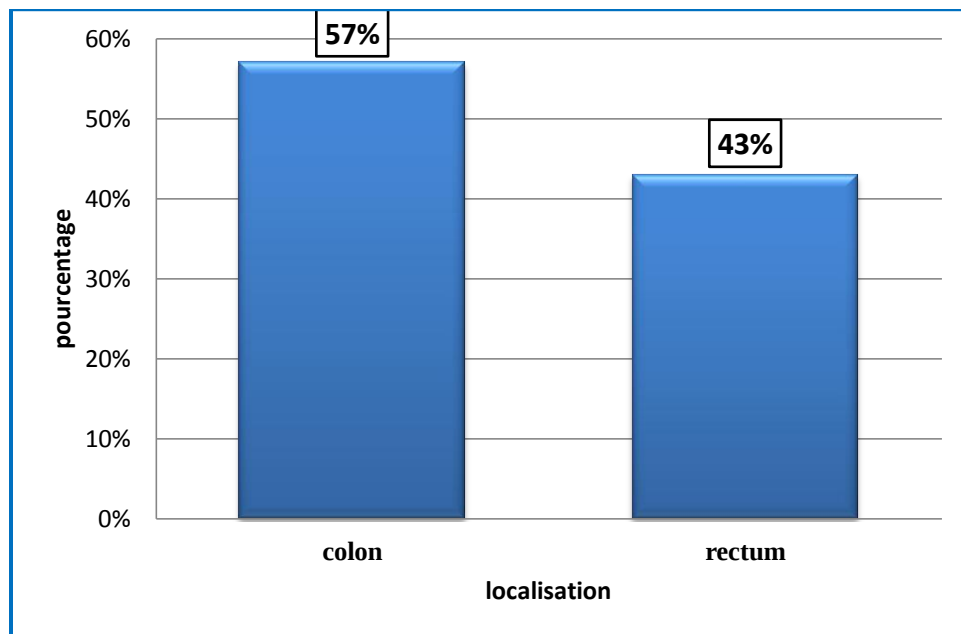
La relation entre l'expression du CDX2 et le degré de différenciation des CCR suggère que le CDX2 peut servir comme un marqueur spécifique pour l'épithélium gastro-intestinal (Kaimatchiev et al.,2004) .

Cette relation proportionnelle au degré de différenciation de la tumeur peut être expliquée par le fait que le CDX2 joue le rôle d'un gène suppresseur de tumeur dans l'épithélium intestinal, donc son expression diminue au fur et à mesure que la tumeur se développe et infiltre la paroi .

De ce fait, le CDX2 est le premier gène suppresseur de tumeur intestinale spécifique qui peut être utilisé dans le cadre du dépistage ou du traitement des tumeurs colorectales. Son rôle est également très important dans la détection de l'origine des cancers métastatiques.

- Proportion des cancers du colon et du rectum :

Siège	Nombre	%
Colon	40	57
Rectum	30	43
Total	70	100



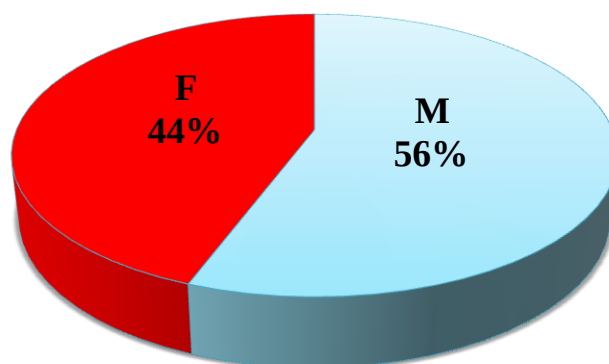
IL FAUT COMMENTER TES RESULTATS

- Répartition des patients selon le sexe :

Sexe	Nombre	%
Masculin	39	56
Féminin	31	44
Total	70	100

IL FAUT COMMENTER TES RESULTATS

Répartition selon le sexe

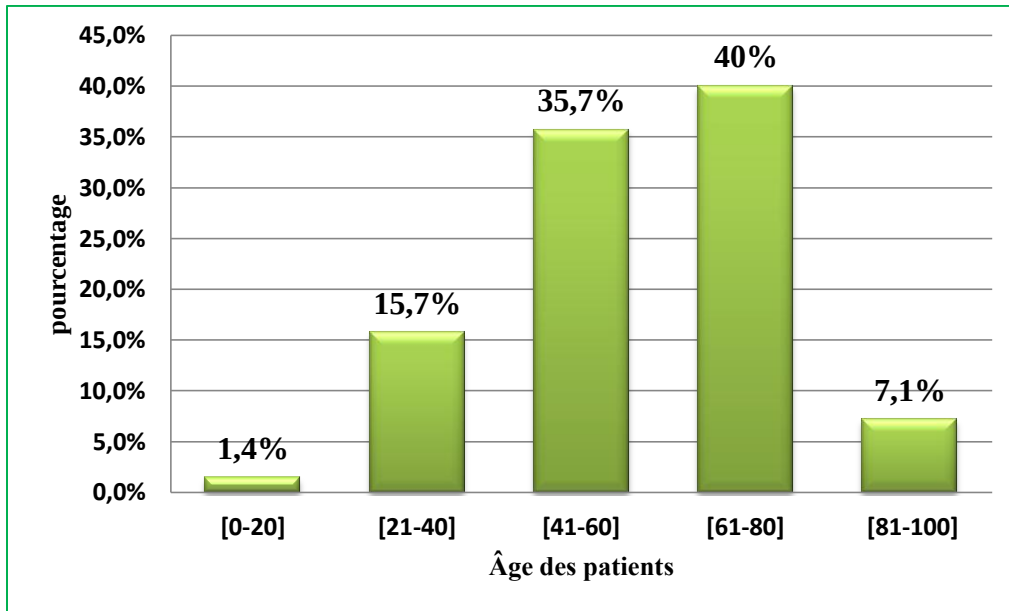


IL FAUT COMMENTER TES RESULTATS

- Répartition selon l'âge :

Tranches d'âge	Masculin	%	Féminin	%	Total	%
[0-20[	1	2.6	0	0	1	1.4
[21-40[	8	20.5	3	9.7	11	15.7
[41-60[	11	28.2	14	45.2	25	35.7
[61-80[	16	41.0	12	38.7	28	40
> 81	3	7.7	2	6.5	5	7.1
Total	39	100	31	100	70	100

IL FAUT COMMENTER TES RESULTATS



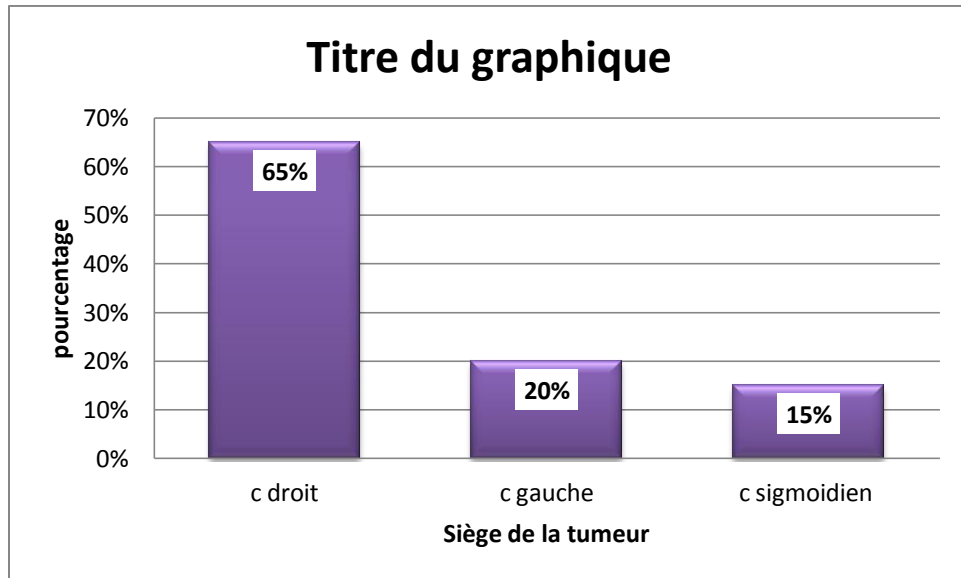
RECORRIGES LES INTERVALLES COMME JE TE L'AI FAIS SUR LE TABLEAU.

IL FAUT COMMENTER TES RESULTATS

Répartition des cancers du colon selon le siège de la tumeur :

Siège de la lésion colique	Nombre	%
Colon droit	26	65
Colon gauche	8	20
Colon sigmoïdien	6	15
Total	40	100

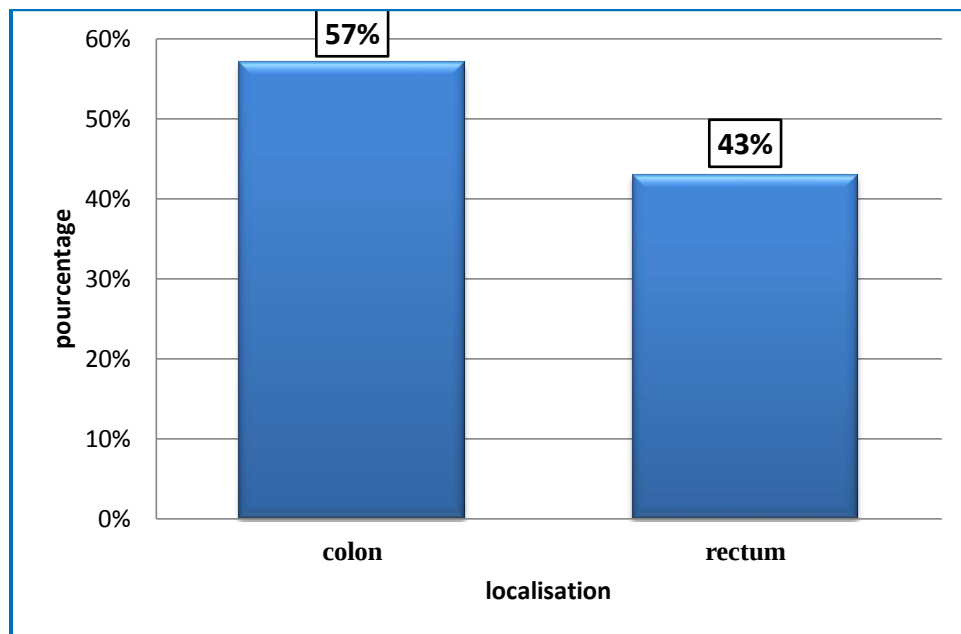
IL FAUT COMMENTER TES RESULTATS



IL FAUT COMMENTER TES RESULTATS

- Proportion des cancers du colon et du rectum :

Siège	Nombre	%
Colon	40	57
Rectum	30	43
Total	70	100



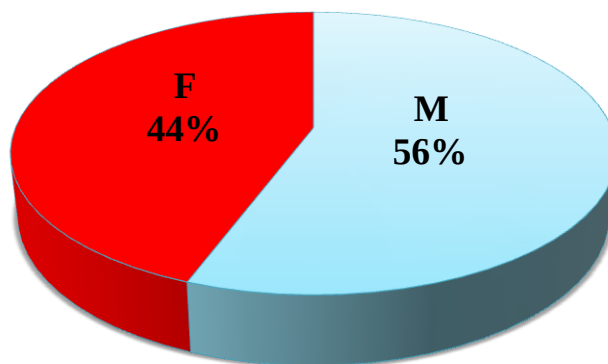
IL FAUT COMMENTER TES RESULTATS

- Répartition des patients selon le sexe :

Sexe	Nombre	%
Masculin	39	56
Féminin	31	44
Total	70	100

IL FAUT COMMENTER TES RESULTATS

Répartition selon le sexe

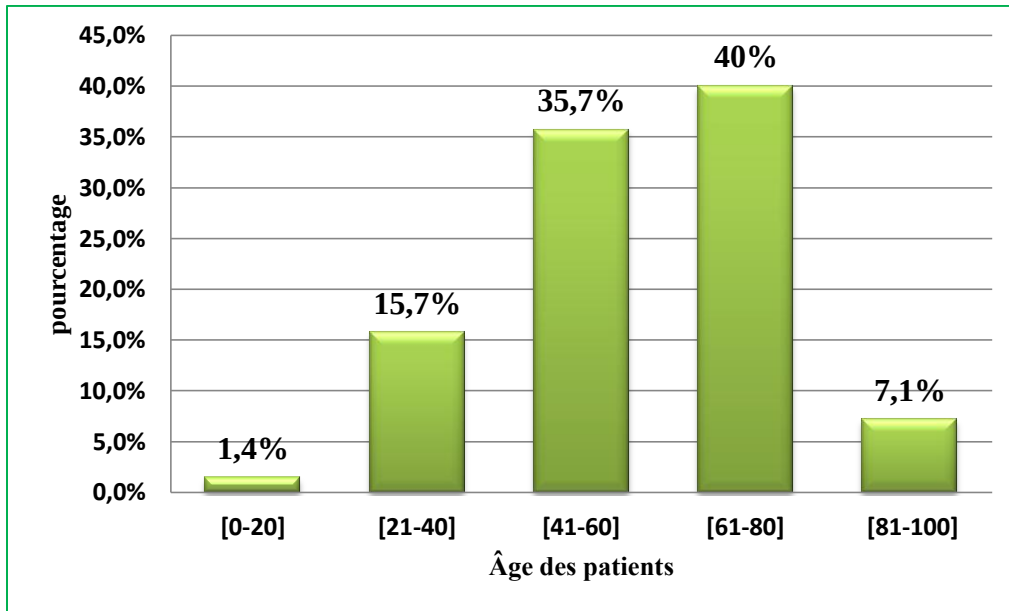


IL FAUT COMMENTER TES RESULTATS

- Répartition selon l'âge :

Tranches d'âge	Masculin	%	Féminin	%	Total	%
[0-20[	1	2.6	0	0	1	1.4
[21-40[	8	20.5	3	9.7	11	15.7
[41-60[	11	28.2	14	45.2	25	35.7
[61-80[	16	41.0	12	38.7	28	40
> 81	3	7.7	2	6.5	5	7.1
Total	39	100	31	100	70	100

IL FAUT COMMENTER TES RESULTATS



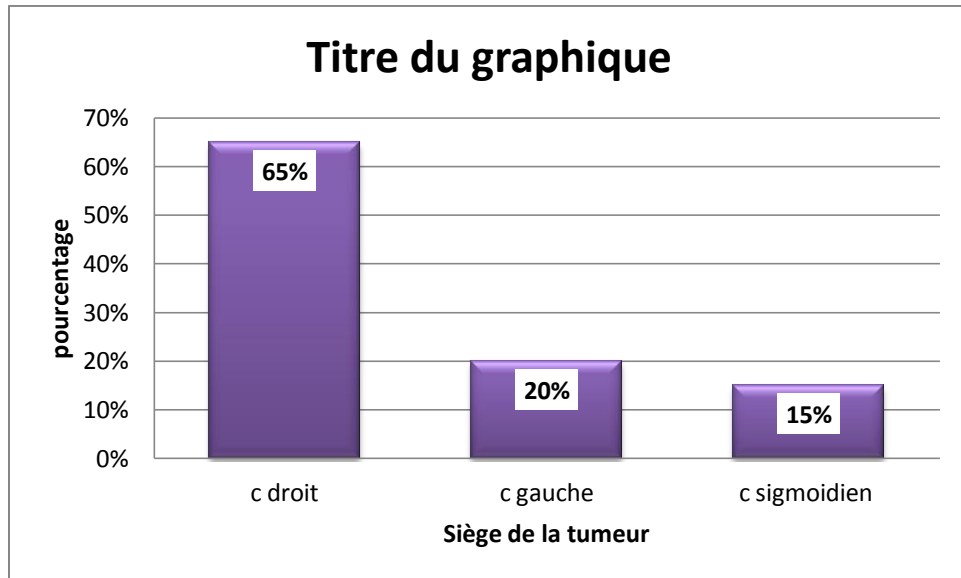
RECORRIGES LES INTERVALLES COMME JE TE L'AI FAIS SUR LE TABLEAU.

IL FAUT COMMENTER TES RESULTATS

Répartition des cancers du colon selon le siège de la tumeur :

Siège de la lésion colique	Nombre	%
Colon droit	26	65
Colon gauche	8	20
Colon sigmoïdien	6	15
Total	40	100

IL FAUT COMMENTER TES RESULTATS



IL FAUT COMMENTER TES RESULTATS

Cette étude a été réalisée dans le service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques de l'EHS de Douera. Elle a porté sur une série de 70 patients atteints du CCR. Ces patients ont été diagnostiqués au cours des années 2010, 2011 et 2012 au sein dudit service.

Les données concernant l'âge des patients et le stade clinique ont été recueillies à partir des fiches de demande d'examen anatomo-pathologique. Ces fiches ont été également revues pour qu'il n'y ait pas de répétition lors du décompte des patients.

Tout le matériel biologique et non biologique nécessaire pour la réalisation des techniques d'immunohistochimie et de la coloration avec l'Hématoxyline Eosine(HE) nous a été aimablement fourni par le personnel du service d'Anatomie Pathologique. L'observation des lames et les prises de photos ont été faites au niveau du même service.

Sur l'ensemble des blocs, seuls 17 échantillons des CCR ont été utilisés dans la technique d'immunohistochimie afin d'évaluer l'expression du CDX2.

II.1. Matériel

Voir Annexe.

- ABED M., 2012-** cancers des colons. *Clinique Debussy centre pierre et marie curie*. P. p.53.
- BAKARIS S., CETINKAYA A., EZBERCI F. and EKERBICER H., 2008-**expression of homeodomain protein cdx2 in colorectal adenoma and adenocarcinoma.*histol histopathol* ; **23** :1043-1047.
- BEAUNIS H. et BOUCHARD A., 1968-**Nouveaux éléments d'anatomie descriptive et d'embryologie. *Libraires de l'académie impériale de médecine*.P.p.728.
- BECH F., ERLER T., RESSELL A. and JAMES R., 1995-**expression of cdx2 in the mouse embryo and placenta : possible role in patterning of the extra-embryonic membranes.*developmental Dynamics* .**204** :219-227.
- BICHAT X; 1990-**Anatomie descriptive. *Lane medical library*. P.p.484.
- BLANDIN F.P., 1838-**Nouveaux éléments d'anatomie descriptive. *Libraire de l'académie royale de médecine. France*. P.p.194.
- BOUNEDJAR A., et. SMAILI., 2012- GROS PLAN sur le cancer colorectal. Santé**
*maq*3.28-30.
- BOSSET J.F et ROUANET P., 2005-**cancer colorectal. *Université médicale virtuelle francophone*.**148** .P.p.14.
- BOUVIER A.M et LEPAGE C., 2008-**données nouvelles concernant l'épidémiologie du cancer colorectal en France. *hépatogastro*.**15** :2-5.
- BOUVIER A.M., MANFREDI S et LEIEUNE C., 2002-**l'histoire naturelle du cancer colorectal revisitée. *gastroenterol clin biol*.**26**. P.p. 6.
- BRESNICK D.S., 2004-**En bref..... Biologie. *De boeck*. P.p.163.
- BROOKER C., 2001-** Le corps humain: Étude, structure et fonction. *De boeck*. P.p.310.

CAROLINE S; 2010-la laminine-5011, acteur de l'inflammation et de la progression tumorale dans l'intestin. *Aspect moléculaires et cellulaires de la biologie*. P.p.15-156.

CATALA M ., ANDRE J.M ., KATSANIS G. et POIRIER J ., 2007-histologie : organes, systèmes et appareils. *Université pierre et marie curie*. P.p.102.

CHRISTOPHER A.M., HONG Z ., STEVEN M.P., LISA A.C., GARRET M.H. and HENRY F.F., 2003-Cdx2 protein expression in normal and malignant human tissues: an immunohistochemical survey using tissue microarrays. *Mod pathol*.**16(9)**:913-919.

CRUVEILHIER J., SEE M. et CRUVILHIER F., 1865-Traite d'anatomie descriptive, Volume 2. *Lane medical library*.P.p.166.

CRUVEILHIER J., 1866- Anatomie descriptive. *Meline ,cans et compagnie* .P.p.453.

DRAY X., PAUTRAT K., MARTEAU P., VAHEDI K., VALLEUR P. et POCARD M., 2008 –maladie de crohn et cancer. *hépatogastro*.**15** :3-14.

DRUMMOND F., PUTT W., FOX M. and EDWARDS Y.H., 1997-Cloning and chromosome assignment of the human *CDX2* gene. *Ann. Hum. Genet.* **61**.393-400.

EBERT B.U., BOMMAS U., TEUBNER P. et VOSS R., 2008- Cours d'anatomie. *De boeck Université*. P.p.263.

FAIVRE J., ADENIS A., BRETAGNE J.F., et. CARPENTIER F.1998- Cancers du côlon. *Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé*. P.p.23.

FELIX B., CELINE B., CLAIRE D.D., ISABELLE D. and JEAN N.F., 2004-Animaux heterozygotes cdx2 +/- pour le criblage de facteurs cancerogenes ou anti-cancereux. *IFI CLAIMS Patent Services*.32-41.

FLOURIÉ B., ABITBOL V., LAVERGNE-SLOVE A., TENNENBAUM R., et . TIRET E. 2004- Situations particulières au cours du traitement de la rectocolite ulcéro-hémorragique. *Gastroenterol Clin Biol.* **28**:1031-1038.

FRANÇOIS M et BICHAT X., 1823-Traité d'anatomie descriptive, Volume 3.*Gabon et compagnie.* France. P.p.444.

GALET D., 1835-Le corps de l'homme, ou l'anatomie et la physiologie humaines. *Mansult fils.* P.p.63.

GROSS I., DULUC I., BENAMEUR T., KEDINGER M., DOMON-DELL C. and FRUND J.N., 2008-the intestine-specific homeobox gene *cdx2* decreases mobility and antagonises dissemination of colon cancer cells *.nature publishing group.***27** :107-115.

HALIMI B., ROUKET T., 1993- Hépatogastro, entérologie chirurgicale. *Heures de France.* P.p .194.

HARRIS P.F., WHITMORE.I. et WILLAN P.L., 2003-Anatomie humaine: Atlas en couleurs. *De boeck.* P.p.165.

KAIMATCHIEV V., TERRACIANO L., TORNILLO L., SPICHTIN H., STOIOS D., BUNDI M., KORCHEVA V., MIRLACHER M., LODA M., SOTER G. and GORLESS C.L., 2004-the homeobox intestinal differentiation factor *cdx2* is selectively expressed in gastrointestinal adenocarcinomas. *Modern pathology*; **17**:1392-1399.

KEITH L. M. et ARTHUR F. D., 2001-Anatomie médicale: aspects fondamentaux et applications cliniques. *De boeck* .P.p.244.

LABAYLE D., 2000-Hépto Gastro: l'infirmière en hépto-gastro-entérologie. *Lamarre*. P.p.203.

LARSEN W., 2012- Embryologie humaine. *De boeck*. P.p. 207.

LEFEVRE J. 2012- GENETIQUE DU CANCER COLORECTAL : Polyposes adénomateuses non liées à APC et cancers de survenue précoce. *These de doctorat en sciences de la vie physiologie et physiopathologie. Université pierre et marie curie paris*.P.p.78.

MALLEM D., 2010-Les cancers colorectaux dans les wilayas de Batna étude épidémiologique clinique et thérapeutique. *Thèse de doctorat en sciences médicales .Université de Batna EL HADJ LAKHDAR : faculté de médecine*. P.p.12-169.

MARGAND L., 2010 –développement de nouveaux modèles expérimentaux de cancer colorectal in vivo a partir d'échantillons tumoraux issus d'exerce chirurgicale.*diplome de l'école pratique des hautes études*. P.p. 33.

MELLAL A., 2001- Application pratique de l'anatomie humaine: Viscères du tronc. *Publibook Université*. P.p. 203.

MOORE L.K., DALLEY F.A., 2001-Anatomie médicale: aspects fondamentaux et applications cliniques. *De boeck* .P.p.386.

Müller H., et. Heinimann K.,2002- Polypes colo-rectaux. Polypes multiples du gros intestin et du rectum chez l'enfant et l'adulte: Quand un test génétique est-il indiqué?. *Forum Med Suisse*. 59-66.

OLIVIER L., ISABELLE D., ADELE D.A., PATRICIA S.A., MICHELE K. and JEAN N.F., 1997-Key role of the *Cdx2* homeobox gene in extracellular matrix-mediated intestinal cell differentiation. *The journal of cell biology*.**139**:1553-1565.

ORCINI J.C. et PELLET J ; 2005-Introduction biologique à la psychologie. Grand amphitheâtre de psychologie .P.p.500.

PAPAY P., INGATOVIC A., KARMIRIS K., AMARANTE A., MILHELLER P., FEAGAN B., D'HEANS G., MARTEAU P., REINISCH W., STURUM A., STEINWURZ F., EGAN L., PANES J., LOUIS E and COLOMBEL J.F., 2013-optimising monitoring in the management of crohn's disease :a physician's perspective . *journal of crohn's and colitis*.7 : 6-15.

PETER H ., KENNETH A. R., JONATHAN B.M. et SINGER S.S., 2011-Biologie. De boeck. P.p.990.

REDA S.S., ZEINA G., MAHMOUD A.K. and MEI X., 2011-CDX2 as a marker for intestinal differentiation: Its utility and limitations. *World J Gastrointest Surg*. **3(11)**: 159-166.

SEDRATI Y., 2013-Cancer colorectal étude descriptive (Apropos de 162 cas). *Thèse de doctorat en médecine. Université SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH : faculté de médecine et de pharmacie FES*. P.p.124-128.

SEITZ J.F., HOUVENAEGHEL G et DAHAN L., 2005-tumeurs du colon et du rectum. *Faculté de médecine de Marseille*. **148**. P.p.35.

SIMONY J. 2007- Bouleversements architecturaux Induits dans la muqueuse colique normale et tumorale par la transformation maligne et la progression tumorale : approche morphologique.Thèse de doctorat. *Université grenoble 1- joseph fourier*.P.p. 27-122.

TAKAO H., MASSIMO L. and ERIC R. F., 2003-Silencing of CDX2 expression in colon cancer via a dominant repression pathway. *The journal of biological chemistry*.**278**: 44608-44616.

YAGI O., AKIYAMA Y. and YUASA Y., 1999-Genomic structure and alterations of homeobox gene CDX2 in colorectal carcinomas.*British Journal of Cancer*. **79 (3/4)**:440–444.

Conclusion

A travers cette étude menée chez un échantillon de 70 patients atteints du CCR colligés au service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques de l'EHS de Douera (Alger) portée sur l'évaluation de l'expression du CDX2 dans les différentes formes de ce cancer.

D'après les résultats obtenus nous pouvons conclure que :

- Le cancer colorectal est le deuxième cancer en termes d'incidence et de mortalité en Algérie.
- Dans notre étude, nous avons confirmé que le cancer du colon est plus fréquent que celui du rectum.
- Le cancer colorectal survient dans notre population chez des patients plus jeunes (57,6 ans) avec une légère prédominance masculine.
- Les adénocarcinomes bien différenciés représentent la forme histologique la plus répandue dans les cancers colorectaux.
- L'expression du CDX2 dans les cancers colorectaux est proportionnelle au degré de différenciation de la tumeur. Donc il existe une relation entre le taux d'expression du CDX2 et le degré de différenciation de la tumeur. De ce fait, le CDX2 est un marqueur sensible des cancers colorectaux. Il constitue le premier gène suppresseur de tumeur intestinale spécifique.

Il serait intéressant de compléter et de comparer ces résultats obtenus en conditions de laboratoire à ceux des enquêtes nationales et internationales .

En perspective nous proposons de réaliser une étude plus approfondie

- Recherche le mode d'expression de ce marqueur dans les autres organes du tube digestif.

Conclusion

I. Matériel

I.1. Appareillage

- Cassettes.
- Pincettes.
- Autotechnicon (Leica).
- Distributeur de paraffine (Leica).
- Moules d'inclusions.
- Congélateur.
- Microtome (Leica).
- Bain marie.
- Lames porte objet rodées.
- Lamelles.
- Filtres
- Graveur.
- Incubateur (étuve).
- Portes lames.
- Bacs de coloration et de rinçage.
- Paniers de lames thermorésistants.
- Chambre humide.
- Micropipettes réglables.
- Epindorff.
- Lames silanisées.
- Stylo délimitant (DAKOpen).
- Minuterie.
- Agitateur magnétique.
- Microscope photonique doté d'un appareil photo numérique (Leica).

I.2.Solutions et réactifs

- Anticorps primaires monoclonaux (anti human CDX2 – Dako – réf : IS080).
(Voir « annexe »).
- Diluant – Dako – réf: S3022.
- Eau distillée et eau de robinet.
- Eau oxygénée (H₂O₂) à 3% – Dako – réf : S2023.
- Formol à 10%.
- Hématoxyline de Harris, éosine.
- Hématoxyline de Meyer, eau ammoniacquée.
- Kit EnVision – Dako – réf : K5007 contenant : des anticorps secondaires de chèvre anti-anticorps de lapin et anti-anticorps de souris biotinylés), Streptavidine-HRP et un système de révélation : Substrat chromogène DAB (3,3'-Diaminobenzidine).
- Milieu de montage aqueux : Faramount Aqueux Mounting Medium – Dako – réf : S3025.
- Solution de démasquage TRS (Target Retrieval Solution) à pH 9 (10×concentré) – Dako – réf : S 2367.
- Tampon PBS – Dako – réf: S3024.
- Xylène et alcool (Ethanol) à 80%, 85%, 90% et 100%.

II. Résultats tabulaires:

Tableau 1 : Répartition des CCR en fonction du siège

Siège	Nombre	%
Colon	40	57
Rectum	30	43
Total	70	100

Tableau 2 : Répartition des CCR en fonction du sexe

Sexe	Nombre	%
Masculin	39	56
Féminin	31	44
Total	70	100

Tableau 3 : Répartition des CCR en fonction de l'âge

Tranches d'âge	Masculin	%	Féminin	%	Total	%
[0-20[	1	2.6	0	0	1	1.4
[21-40[	8	20.5	3	9.7	11	15.7
[41-60[	11	28.2	14	45.2	25	35.7
[61-80[	16	41.0	12	38.7	28	40
> 81	3	7.7	2	6.5	5	7.1
Total	39	100	31	100	70	100

Tableau 4 : Répartition des CCR en fonction du degré de différenciation

	Nombre	%
ADK bien différencié	48	67
ADK moyennement différencié	19	27
ADK peu différencié	3	4
Total	70	100

II.1.2. Matériel non biologique

II.1.2.1. Appareillage et verrerie

- Cassettes.
- Pincés.
- Autotechnicon (Leica).
- Distributeur de paraffine (Leica).
- Moules d'inclusions.
- Congélateur.
- Microtome (Leica).
 - Bain marie.
- Lames porte objet rodées.
- Lamelles.
- Filtres
- Graveur.
- Incubateur (étuve).
- Portes lames.
- Bacs de coloration et de rinçage.
- Paniers de lames thermorésistants.
- Chambre humide.
- Micropipettes réglables.
- Epindorff.
- Lames silanisées.
- Stylo délimitant (DAKOpen).
- Minuterie.
- Agitateur magnétique.
- Microscope photonique doté d'un appareil photo numérique (Leica).

II.1.2.2. Solutions et réactifs

- Anticorps primaires monoclonaux (anti human CDX2 – Dako – réf : IS080). (Voir « annexe »).
 - Diluant – Dako – réf: S3022.
 - Eau distillée et eau de robinet.
 - Eau oxygénée (H₂O₂) à 3% – Dako – réf : S2023.
 - Formol à 10%.
 - Hématoxyline de Harris, éosine.
 - Hématoxyline de Meyer, eau ammoniaquée.
 - Kit EnVision – Dako – réf : K5007 contenant : des anticorps secondaires de chèvre anti-anticorps de lapin et anti-anticorps de souris biotinylés), Streptavidine-HRP et un système de révélation : Substrat chromogène DAB (3,3'- Diaminobenzidine).
 - Milieu de montage aqueux : Faramout Aqueux Mounting Medium – Dako – réf : S3025.
 - Solution de démasquage TRS (Target Retrieval Solution) à pH 9 (10×concentré) – Dako – réf : S 2367.
 - Tampon PBS – Dako – réf: S3024.
- Xylène et alcool (Ethanol) à 80%, 85%, 90% et 100%.

Siège	Nombre	%
Colon	40	57
Rectum	30	43
Total	70	100

Tableau 1 : Répartition des CCR en fonction du siège.

Sexe	Nombre	%
Masculin	39	56
Féminin	31	44
Total	70	100

Tableau 2 : Répartition des CCR en fonction du sexe.

Tranches d'âge	Masculin	%	Féminin	%	Total	%
[0-20[	1	2.6	0	0	1	1.4
[21-40[	8	20.5	3	9.7	11	15.7
[41-60[	11	28.2	14	45.2	25	35.7
[61-80[	16	41.0	12	38.7	28	40
> 81	3	7.7	2	6.5	5	7.1
Total	39	100	31	100	70	100

Tableau 3 : Répartition des CCR en fonction de l'âge.

	Nombre	%
ADK bien différencié	48	67
ADK moyennement différencié	19	27
ADK peu différencié	3	4
Total	70	100

Tableau 4 : Répartition des CCR en fonction du degré de différenciation.

Prospectus de l'anticorps monoclonal anti-CDX2 Dako.

Réactifs fournis	Anticorps monoclonal de souris prêt à l'emploi fourni sous forme liquide dans un tampon contenant une protéine stabilisante et 0,015 mol/L d'azide de sodium. Clone: DAK-CDX2. Isotype : IgG1, kappa.
Immunogène	CDX2 humain recombinant
spécificité	Par Western Blot de lysats de cellules Caco-2, l'anticorps marque une bande de 37 kDa et une bande de 40 kDa correspondant au poids moléculaire attendu de CDX2 . L'anticorps marque également des bandes supplémentaires à 17 kDa et 19 kDa.
précautions	1. Pour utilisateurs professionnels. 2. Ce produit contient de l'azide de sodium (NaN₃), un produit chimique hautement toxique sous sa forme pure. Aux concentrations du produit, bien que non classé comme dangereux, l'azide de sodium peut réagir avec le cuivre et le plomb des canalisations et former des accumulations d'azides métalliques hautement explosifs. Lors de l'élimination, rincer abondamment à l'eau pour éviter toute accumulation d'azide métallique dans les canalisations. 3. Comme avec tout produit d'origine biologique, des procédures de manipulation appropriées doivent être respectées. 4. Porter un vêtement de protection approprié pour éviter le contact avec les yeux et la peau. 5. Les solutions non utilisées doivent être éliminées conformément aux réglementations locales et nationales.
Conservation	Conserver entre 2 et 8 °C. Ne pas utiliser après la date limite de péremption indiquée sur le flacon. Si les réactifs sont conservés dans des conditions autres que celles indiquées, celles-ci doivent être validées par l'utilisateur. Il n'y a aucun signe évident indiquant l'instabilité de ce produit. Par conséquent, des contrôles positifs et négatifs doivent être testés en même temps que les échantillons de patients. Si une coloration inattendue est observée, qui ne peut être expliquée par un changement des procédures du laboratoire, et en cas de suspicion d'un problème lié à

	l'anticorps, contacter l'assistance technique de Dako.
--	--